

# Semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2

Analiza kliniczna

Warszawa, 2021

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[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](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [REDACTED]

**Zamawiający**

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

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	6
Streszczenie .....	8
Słowa kluczowe .....	17
<b>1 Cel raportu .....</b>	<b>18</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego .....</b>	<b>20</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne .....	21
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	24
<b>3 Metody .....</b>	<b>26</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	26
3.1.1 Kryteria włączenia .....	26
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	28
3.2 Źródła danych.....	29
3.3 Strategia wyszukiwania badań.....	29
3.4 Selekcja informacji .....	31
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	31
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	32
3.7 Analiza statystyczna .....	32
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego.....</b>	<b>34</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych .....	34
4.1.1 Nuhofo 2019 .....	34
4.1.2 [Redacted] .....	36
4.1.3 Avgerinos 2020 .....	37
4.1.4 Li 2021 .....	38
4.1.5 Ocena jakości badań wtórnych .....	39
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	41
4.2.1 Metody badań randomizowanych.....	44
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	48
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	50
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	50
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	53
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania .....	53
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	56
<b>5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ .....</b>	<b>57</b>
5.1 SEM14 mg .....	59

██████████ ██████████ .....	59
██████████ ██████████ .....	59
██████████ ██████████ .....	60
██████████ ██████████ .....	60
5.1.2 SEM vs GLP-1 .....	61
5.1.2.1 Kontrola glikemii .....	62
5.1.2.2 Masa ciała .....	63
5.1.2.3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy .....	63
5.1.3 SEM vs PLA (intensyfikacja INS) .....	64
5.1.3.1 Kontrola glikemii .....	66
5.1.3.2 Masa ciała .....	77
5.1.3.3 Gospodarka lipidowa .....	83
5.1.3.4 Jakość życia .....	85
5.2 SEM 7 mg .....	87
██████████ ██████████ .....	87
██████████ ██████████ .....	87
██████████ ██████████ .....	88
██████████ ██████████ .....	89
5.2.2 SEM vs GLP-1 .....	90
5.2.3 SEM vs PLA (intensyfikacja INS) .....	90
5.2.3.1 Kontrola glikemii .....	92
5.2.3.2 Masa ciała .....	104
5.2.3.3 Gospodarka lipidowa .....	110
5.2.3.4 Jakość życia .....	112
<b>6 ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>114</b>
6.1 SEM 14 mg .....	115
██████████ ██████████ .....	115
██████████ ██████████ .....	115
6.1.2 SEM vs GLP-1 .....	116
6.1.2.1 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia .....	116
6.1.3 SEM vs PLA (intensyfikacja INS) .....	117
6.1.3.1 Zdarzenia niepożądane łącznie .....	119
6.1.3.2 Poważne zdarzenia niepożądane .....	120
6.1.3.3 Zgony .....	120
6.1.3.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....	121
6.1.3.5 Hipoglikemia .....	122
6.1.3.6 Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego .....	125

6.1.3.7	Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	128
6.1.3.8	Inne zdarzenia niepożądane .....	132
6.2	SEM 7 mg .....	134
	████████████████████ .....	134
	████████████████████ .....	134
6.2.2	SEM vs GLP-1 .....	135
6.2.3	SEM vs PLA (intensyfikacja INS) .....	135
6.2.3.1	Zdarzenia niepożądane łącznie .....	138
6.2.3.2	Poważne zdarzenia niepożądane .....	138
6.2.3.3	Zgony .....	139
6.2.3.4	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....	139
6.2.3.5	Hipoglikemia .....	141
6.2.3.6	Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego .....	144
6.2.3.7	Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	147
6.2.3.8	Inne zdarzenia niepożądane .....	151
<b>7</b>	<b>Dołączony dowody naukowe .....</b>	<b>154</b>
7.1	Davies 2017 .....	154
7.2	PIONEER 6 .....	170
7.3	PIONEER 3 .....	186
<b>8</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej .....</b>	<b>195</b>
<b>9</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....</b>	<b>196</b>
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 196	
9.2	Europejska Agencja Leków .....	196
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków .....	196
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych .....	197
<b>10</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>200</b>
<b>11</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>204</b>
<b>12</b>	<b>Wyniki końcowe .....</b>	<b>211</b>
<b>13</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>228</b>
<b>14</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>230</b>
14.1	Arkusze oceny badania wg Jadad .....	230
14.2	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane .....	231
14.3	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2 .....	233
14.4	Spis badań włączonych .....	240
14.5	Spis badań wykluczonych .....	241
14.6	Kwestionariusze w badaniu PIONEER 8 .....	248

14.7	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych .....	249
14.8	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	255
<b>Spis rysunków .....</b>		<b>258</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>263</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>268</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>95%CI</b>	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	brak danych
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
<b>CANA</b>	kanagliflozyna
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DAPA</b>	dapagliflozyna
<b>DBP</b>	ciśnienie tętnicze rozkurczowe (ang. <i>diastolic blood pressure</i> )
<b>DTSQs</b>	kwestionariusze satysfakcji z leczenia cukrzycy (ang. <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires</i> )
<b>DUL</b>	dulaglutyd
<b>eGFR</b>	szacunkowa szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i> )
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>EMPA</b>	empagliflozyna
<b>ETR</b>	oszacowany wskaźnik leczenia (ang. <i>estimated treatment ratio</i> )
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FPG</b>	stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. <i>Fasting Plasma Glucose</i> )
<b>GLP-1</b>	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HDL</b>	lipoproteina wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i> )
<b>HbA1c</b>	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i> )
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>
<b>IDF</b>	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna
<b>INS</b>	insulina
<b>ITT</b>	zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>IWQOL-Lite CT</b>	ang. <i>Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trial Version</i>
<b>LDL</b>	lipoproteina niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i> )
<b>MACE</b>	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. <i>major adverse cardiac events</i> )
<b>MD</b>	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
<b>MET</b>	metformina
<b>mITT</b>	zmodyfikowana ITT (ang. <i>modified intention to treat</i> )
<b>na</b>	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>N<sub>I</sub></b>	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
<b>N<sub>K</sub></b>	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
<b>NNH</b>	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )

<b>NNT</b>	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )
<b>ns</b>	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
<b>OAD</b>	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral antidiabetic drugs</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>p.o.</b>	podanie doustne
<b>PLA</b>	placebo
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>s.c.</b>	podanie podskórne
<b>SEM</b>	semaglutyd
<b>SGLT-2</b>	kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. <i>sodium-glucose co-transporter-2</i> )
<b>SF36v2</b>	Short Form 36v2 Health Survey (Acute Version)
<b>SBP</b>	ciśnienie tętnicze skurczowe (ang. <i>systolic blood pressure</i> )
<b>SMPG</b>	własny pomiar glukozy w osoczu (ang. <i>Self Monitorig of Plasma Glucose</i> )
<b>SUL</b>	sulfonylomocznik
<b>TC</b>	cholesterol całkowity (ang. <i>total cholesterol</i> )
<b>TG</b>	trójglicerydy
<b>ZN</b>	zdarzenia niepożądane



## Streszczenie

### Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutylidu podawanego doustnie (Rybelsus®) 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 HbA1c  $\geq 8\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 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 spośród wymienionych poniżej: wiek  $\geq 55$  lat dla mężczyzn,  $\geq 60$  lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Rybelsus® jest lekiem z grupy analogów receptora GLP-1. Jest postacią doustną leku semaglutylid i został zarejestrowany przez EMA w kwietniu 2020 r. w szerokim wskazaniu leczenia cukrzycy typu 2: zarówno w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Wskazanie rejestracyjne jest tożsame ze wskazaniem dla leku Ozempic®, tj. dla semaglutylidu w postaci podskórnej. Semaglutylid w postaci podskórnej jest objęty częściową refundacją w ramach listy leków refundowanych.

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

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:
  - o **inhibitory SGLT-2** (komparator główny),
  - o agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>),
- u chorych nieskutecznie leczonych  $\geq 1$ OAD i insuliną:
  - o **intensyfikacja leczenia insuliną**.

Jako komparatory w ramach inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1 uwzględniono poszczególne substancje czynne w dawkach refundowanych w Polsce (inhibitory SGLT-2: kanagliflozyna 100 mg, empagliflozyna 10 mg, dapagliflozyna 10 mg; agoniści receptora GLP-1: dulaglutyd 1,5 mg, semaglutylid s.c. 0,5 mg i 1,0 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 systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia 02 marca 2021 r. w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań

pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych - za pomocą skali AMSTAR 2.

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

Poszukiwano badań przeprowadzonych w następujących populacjach chorych:

- u chorych leczonych  $\geq 2$ OAD - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika,
- u chorych leczonych 1OAD i insuliną - po nieskuteczności insuliny dodanej do metforminy.

### Wyniki przeglądu

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±metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do przeglądu włączono 1 badanie dla semaglutylu podawanego doustnie - randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylu ze stosowaniem placebo (intensyfikacja leczenia) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodaną do metforminy (badanie **PIONEER 8**).

W zakresie populacji chorych leczonych  $\geq 2$ OAD (po nieskuteczności metforminy ± pochodnej sulfonilomocznika) zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie semaglutylu ze stosowaniem sitagliptyny w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez (badanie **PIONEER 3**). Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (sitagliptyna). [REDACTED]

Do analizy, 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 (**PIONEER 6**) jako terapia dodana do leczenia standardowego (na początku badania 77,4% chorych leczonych metforminą, 60,6% - insuliną, 32,3% - pochodną sulfonilomocznika, 9,6% inhibitorami SGLT-2).

### Porównanie z inhibitorami SGLT-2 i agonistami receptora GLP-1 w populacji chorych nieskutecznie leczonych $\geq 2$ OAD

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu podawanego doustnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonilomocznika. [REDACTED]

- semaglutyd vs agonści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy) - opublikowana metaanaliza sieciowa **Nuhoho 2019**.

Dodatkowo pod kątem porównania semaglutylu z agonistami receptora GLP-1 do analizy włączono badanie *dosage-finding* porównujące stosowanie semaglutylu podawanego doustnie w dawkach 2,5,

5, 10, 20 i 40 mg z semaglutydem podawanym podskórnie w dawce 1 mg i placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności diety i wysiłku fizycznego z metforminą lub bez (Davies 2017).

Porównanie z intensyfikacją leczenia insuliną w populacji chorych nieskutecznie leczonych  $\geq 10AD$  i insuliną

W przypadku porównania z intensyfikacją leczenia insuliną odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylidu ze stosowaniem placebo (intensyfikacja leczenia) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodaną do metforminy (badanie PIONEER 8).

Zgodnie z wynikami badania PIONEER 7, przy umożliwieniu elastycznego dostosowania semaglutylidu, większość chorych kontynuowała leczenie na dawce 14 mg, która oferowała największą korzyść kliniczną. Mając na uwadze, że po 52 tyg. leczenia 59% chorych stosowało dawkę 14 mg, można założyć, że również w praktyce klinicznej dawka ta będzie dawką najczęściej stosowaną. Stąd, przy interpretacji wyników analizy klinicznej i wnioskowaniu o skuteczności terapii, dawkę 14 mg należy traktować jako podstawową.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

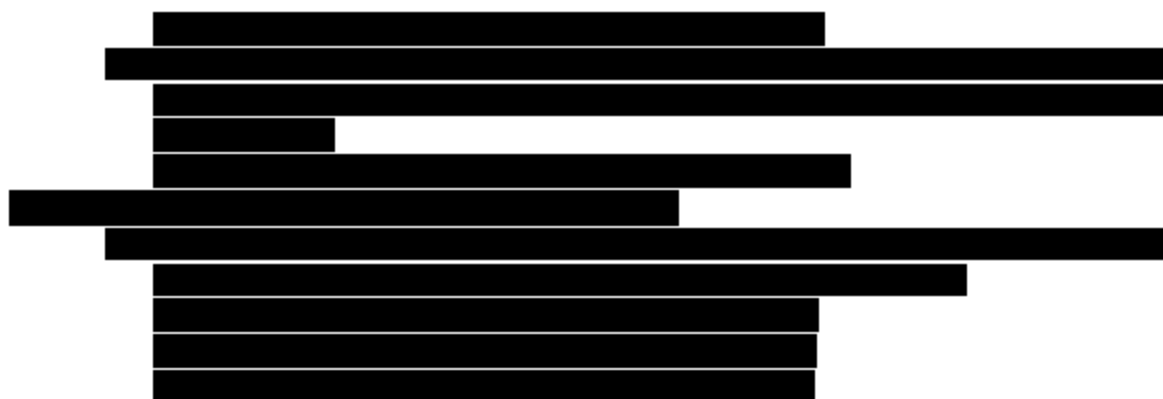
[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]



### Populacja chorych nieskutecznie leczonych $\geq 2$ OAD

#### SEM vs GLP-1 (komparator dodatkowy)

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylidu stosowanego doustnie w dawce 14 mg w porównaniu z innymi agonistami GLP-1 na podstawie metaanalizy sieciowej Nuho 2019 wykazała:

- **w analizie skuteczności dla semaglutylidu 14 mg:**
  - stosowanie semaglutylidu 14 mg związane było ze zbliżoną redukcją HbA1c w porównaniu do stosowania pozostałych agonistów GLP-1:
    - SEM14 mg vs DUL 1,5 mg: MD=-0,21% [95%CI: -0,45; 0,04], p=ns;
    - SEM14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: MD=-0,04% [95%CI: -0,29; 0,22], p=ns;
    - SEM14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: MD=0,21% [95%CI: -0,03; 0,46], p=ns;
  - HbA1c<7% uzyskiwały zbliżone odsetki chorych stosujących semaglutylid 14 mg i pozostałe leki z grupy GLP-1:
    - SEM14 mg vs DUL 1,5 mg: OR=1,26 [95%CI: 0,66; 2,43], p=ns;
    - SEM14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: OR=0,99 [95%CI: 0,52; 1,96], p=ns;
    - SEM14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: OR=0,58 [95%CI: 0,31; 1,13], p=ns;
  - stosowanie semaglutylidu 14 mg związane było z **istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała** niż stosowanie dulaglutylidu 1,5 mg:
    - SEM14 mg vs DUL 1,5 mg: MD=-2,14 [95%CI: -3,10; -1,23], p<0,05;
  - redukcja masy ciała była porównywalna w przypadku stosowania semaglutylidu podawanego doustnie 14 mg i semaglutylidu podawanego podskórnie 0,5 mg i 1,0 mg:
    - SEM14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: MD=-0,77 [95%CI: -1,72; 0,15], p=ns;
    - SEM14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: MD=0,63 [95%CI: -0,28; 1,52], p=ns;
- **w analizie bezpieczeństwa dla semaglutylidu 14 mg:**
  - częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących semaglutylid 14 mg i pozostałe leki z grupy GLP-1 były zbliżone:
    - SEM14 mg vs DUL 1,5 mg: OR=0,88 [95%CI: 0,34; 2,23], p=ns;
    - SEM14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: OR=1,35 [95%CI: 0,25; 7,40], p=ns;
    - SEM14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: OR=1,26 [95%CI: 0,24; 7,02], p=ns.

### Populacja chorych nieskutecznie leczonych $\geq 1$ OAD i insulina

#### SEM vs PLA (intensyfikacja leczenia insulina)

Bezpośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylidu stosowanego doustnie w porównaniu z placebo (intensyfikacją insulinoaterapii na podstawie badania PIONEER 8 (*treatment policy estimand*)) wykazała:

- **w analizie skuteczności dla semaglutylidu 14 mg:**
  - po 26 tygodniach leczenia wykazano **istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg** w porównaniu z PLA w zakresie m.in.:
    - redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>: MD=-1,2% [95%CI: -1,4; -1,0], p<0,0001;
    - osiągnięcia poziomu HbA<sub>1c</sub><7%: OR=18,10 [95%CI: 9,40; 34,82], p<0,00001; RD=0,49 [95%CI: 0,41; 0,57] p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 2; 3];
  - po 52 tygodniach leczenia **wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg** w porównaniu z PLA w zakresie m.in.:
    - redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>: MD=-0,9% [95%CI: -1,1; -0,7], p<0,0001;
    - osiągnięcia poziomu HbA<sub>1c</sub><7%: OR=10,62 [95%CI: 5,89; 19,15], p<0,00001; RD=0,42 [95%CI: 0,33; 0,50], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 2; 4];
  - wykazano **istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z PLA w zakresie redukcji masy ciała**: po 26 tyg. MD=-3,3 kg [95%CI: -4,2; -2,3], p<0,0001, po 52 tyg. MD=-4,3 kg [95%CI: -5,3; -3,2], p<0,0001;
  - u chorych leczonych semaglutylidem w dawce 14 mg w porównaniu z placebo obserwowano **istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia** ocenianej przy pomocy kwestionariusza SF36v2 w zakresie:
    - ogólnego stanu zdrowia w 52. tygodniu: MD=2,26 [95%CI: 0,91; 3,62];
    - zdrowia psychicznego w 26. tygodniu: MD=2,03 [95%CI: 0,36; 3,71];
  - u chorych leczonych semaglutylidem w dawce 14 mg w porównaniu z placebo obserwowano **istotnie statystycznie większą poprawę**:
    - ogólnego wyniku kwestionariusza IWQOL-Lite CT: w 26. tygodniu: MD=3,25 [95%CI: 0,73; 5,77] i w 52. tygodniu: MD=4,09 [95%CI: 1,20; 6,99];
    - wyniku w domenie psychospołecznej: w 26. tygodniu: MD=3,29 [95%CI: 0,52; 6,05] i w 52. tygodniu: MD=4,69 [95%CI: 1,60; 7,78];
  - w grupie SEM 14 mg zaobserwowano **istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia** ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z PLA: w 26. tygodniu: MD=1,94 [95%CI: 0,77; 3,11] i w 52. tygodniu: MD=2,19 [95%CI: 0,98; 3,40];
- **w analizie skuteczności dla semaglutylidu 7 mg:**
  - po 26 tygodniach leczenia wykazano **istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg** w porównaniu z PLA w zakresie m.in.:
    - redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>: MD=-0,9% [95%CI: -1,1; -0,7], p<0,0001;
    - osiągnięcia poziomu HbA<sub>1c</sub><7%: OR=9,82 [95%CI: 5,10; 18,92], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,26; 0,42], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4];
  - po 52 tygodniach leczenia wykazano **istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg** w porównaniu z PLA w zakresie m.in.:
    - redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>: MD=-0,6% [95%CI: -0,8; -0,4], p<0,0001;
    - osiągnięcia poziomu HbA<sub>1c</sub><7%: OR=6,12 [95%CI: 3,38; 11,09], p<0,00001; RD=0,28 [95%CI: 0,20; 0,36], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 3; 5];
  - wykazano **istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z PLA w zakresie redukcji masy ciała**: po 26 tyg. MD=-2,0 kg [95%CI: -3,0; -1,0], p<0,0001, po 52 tyg. MD=-2,5 kg [95%CI: -3,6; -1,4], p<0,0001;
  - u chorych leczonych semaglutylidem w dawce 7 mg w porównaniu z placebo obserwowano **istotnie statystycznie większą poprawę ogólnego stanu zdrowia**

mierzonego przy pomocy kwestionariusza SF36v2 w 52. tygodniu: MD=2,06 [95%CI: 0,70; 3,42];

- w grupie SEM 7 mg zaobserwowano **istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia** ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z PLA: w 26. tygodniu: MD=1,52 [95%CI: 0,34; 2,69] i w 52. tygodniu: MD=1,28 [95%CI: 0,09; 2,47];
- **w analizie bezpieczeństwa dla semaglutylu 14 mg:**
  - częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były zbliżone u chorych leczonych semaglutylem 14 mg i placebo: OR=1,63 [95%CI: 0,97; 2,73], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,004; 0,16], p=ns;
  - obserwowano porównywalne częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w grupach semaglutylu 14 mg i placebo: OR=0,70 [95%CI: 0,32; 1,51], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,03], p=ns;
  - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstościach występowania zgonów u chorych leczonych semaglutylem 14 mg i placebo: OR=7,24 [95%CI: 0,37; 141,08], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,005; 0,04], p=ns;
  - **częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była istotnie statystycznie większa** w grupie chorych leczonych semaglutylem 14 mg w porównaniu z placebo:
    - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie: OR=5,47 [95%CI: 2,04; 14,68], p=0,0007; RD=0,11 [95%CI: 0,05; 0,16], p=0,002; NNH<sub>52 tyg.</sub>=9 [95%CI: 6; 19];
    - zaburzenia żołądkowo-jelitowe prowadzące do przerwania leczenia: OR=21,46 [95%CI: 2,84; 162,11], p=0,003; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,15], p<0,0001; NNH<sub>52 tyg.</sub>=10 [95%CI: 6; 18];
  - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstościach występowania zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego u chorych leczonych semaglutylem 14 mg i placebo;
- **w analizie bezpieczeństwa dla semaglutylu 7 mg:**
  - częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były zbliżone u chorych leczonych semaglutylem 7 mg i placebo: OR=1,18 [95%CI: 0,72; 1,92], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,06; 0,12], p=ns;
  - obserwowano porównywalne częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w grupach semaglutylu 7 mg i placebo: OR=1,15 [95%CI: 0,58; 2,29], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns;
  - w badaniu nie raportowano zgonów u chorych przyjmujących semaglutylu 7 mg i placebo;
  - **częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była istotnie statystycznie większa** w grupie chorych leczonych semaglutylem 7 mg w porównaniu z placebo:
    - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie: OR=3,47 [95%CI: 1,24; 9,69], p=0,02; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,01; NNH<sub>52 tyg.</sub>=16 [95%CI: 9; 73];
    - zaburzenia żołądkowo-jelitowe prowadzące do przerwania leczenia: OR=12,99 [95%CI: 1,67; 101,01], p=0,01; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,002; NNH<sub>52 tyg.</sub>=16 [95%CI: 10; 43];
  - nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstościach występowania zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego u chorych leczonych semaglutylem 7 mg i placebo.

Wpływ semaglutylidu na układ sercowo-naczyniowy - badanie PIONEER 6

W badaniu PIONEER 6 oceniającym wpływ semaglutylidu stosowanego doustnie na układ sercowo-naczyniowy wykazano **istotne statystycznie zmniejszenie o 49% ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny** oraz **istotne statystycznie zmniejszenie o 51% ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej** w grupie chorych przyjmujących semaglutyd podawany doustnie w dawce 14 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio: HR=0,51 [95%CI: 0,31; 0,84],  $p<0,05$  oraz HR=0,49 [95%CI: 0,27; 0,92],  $p<0,05$ ). Wykazano także m.in., że stosowanie semaglutylidu związane było ze **zmniejszeniem o 21% ryzyka wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego niezakończonoego zgonem lub udaru niezakończonoego zgonem** (HR=0,79 [95%CI: 0,57; 1,11],  $p=ns$ ) oraz **zmniejszeniem o 18% ryzyka wystąpienia rozszerzonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego niezakończonoego zgonem, udaru niezakończonoego zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji lub niewydolności serca wymagającej hospitalizacji** (HR=0,82 [95%CI: 0,61; 1,10],  $p=ns$ ). Brak istotności statystycznej może być tłumaczony małą liczbą zdarzeń obserwowanych w tym okresie, a wydłużenie obserwacji mogłoby istotnie wpłynąć na statystyczną interpretację wyników.

**Wnioski**

W zakresie porównania z pozostałymi agonistami GLP-1 stosowanie semaglutylidu doustnego 14 mg jako terapia dodana do 1-2 OAD było związane z uzyskaniem **zblizonej kontroli glikemii (redukcji HbA1c oraz osiągnięcia docelowych poziomów HbA1c) w porównaniu do stosowania dulaglutylidu i semaglutylidu podskórnego**. Wykazano jednak **korzyść kliniczną nad dulaglutylem w zakresie redukcji masy ciała**. Ponadto podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pozostałymi agonistami GLP-1 wskazuje, że semaglutyd podawany doustnie był dobrze tolerowany i jego stosowanie nie wiąże się z dodatkowym obciążeniem dla pacjentów.

W badaniu bezpośrednio porównującym semaglutyd z intensyfikacją leczenia insuliną (placebo) jako terapia dodana do insuliny±metforminy **wykazano większą skuteczność semaglutylidu w zakresie kontroli glikemii (w tym m.in. redukcji HbA1c oraz osiągnięcia docelowych poziomów HbA1c) i redukcji masy ciała**, przy zbliżonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i poważnych zdarzeń niepożądanych.

Przy dobrze rozpoznanym profilu bezpieczeństwa, który jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla semaglutylidu podawanego doustnie, obserwowano większą częstość żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, które wpływają na większą ogólną częstość zdarzeń niepożądanych. Niemniej, obserwowany profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem dla semaglutylidu podawanego podskórnym oraz innych agonistów GLP-1, co zostało również wykazane w badaniu Davies 2017 porównującym bezpośrednio semaglutyd doustny i podskórny.

Ograniczenia badań związane z szerszą niż wnioskowana populacją, są identyczne jak raportowane w raporcie HTA dla semaglutylidu podawanego podskórnym (Ozempic®), i zostały zaakceptowane przez analityków AOTMIT (pozytywna Rekomendacja Prezesa AOTMIT nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r.).

**Powyższe wyniki porównania stosowania semaglutylidu niezależnie od dawki dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad** 



intensyfikacją leczenia insuliną (placebo) w populacji chorych leczonych insuliną±metforminą, a także o zbliżonych korzyściach stosowania w porównaniu do pozostałych agonistów GLP-1 w populacji chorych leczonych metforminą±pochoďną sulfonylmocznika. 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 doustnie**, oraz inhibitory SGLT-2, spośród wszystkich leków stosowanych w leczeniu cukrzycy, poza wpływem na kontrolę glikemii, mają również udowodniony wpływ na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>1</sup> Wyniki dotyczące skuteczności semaglutylu w zakresie redukcji występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zostały szczegółowo przedstawiono i opisane w badaniu PIONEER 6 (badanie włączone w niniejszym przeglądzie jako dodatkowe dowody naukowe).

**Ponadto, jak wskazują na jnowsze wytyczne ESC/EASD z 2019 r. 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 i badania PIONEER 8, a także dodatkowe dowody naukowe dla semaglutylu podawanego doustnie dotyczące addytywnego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy (badanie PIONEER 6) należy wskazać, że **leczenie semaglutylidem oferuje istotne dodatkowe korzyści dla chorych względem leczenia placebo (intensyfikacja leczenia insuliną) w analizowanych populacjach chorych oraz zbliżone korzyści względem pozostałych agonistów GLP-1. Tym samym pozytywna ocena leku miałaby na celu zapewnienie dostępu do terapii oferującej większy komfort leczenia (podanie doustne) niż leki podawane podskórnice, przy zachowaniu cech wyróżniających analogi GLP-1 na tle innych leków przeciwcukrzycowych. Co więcej szersze wskazanie refundacyjne niż obowiązujące obecnie dla agonistów GLP-1 (terapia dodana do ≥2OAD lub insuliny i ≥1OAD vs terapia dodana do ≥2OAD; ograniczenie BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> vs BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup>) 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, cukrzyca typu 2, analiza kliniczna

# 1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutylidu podawanego doustnie (Rybelsus®) 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 HbA1c  $\geq 8\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Bardzo wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe zdefiniowane jest 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.

Rybelsus® jest lekiem z grupy analogów receptora GLP-1. Jest postacią doustną leku semaglutylidu i został zarejestrowany przez EMA w kwietniu 2020 r. w szerokim wskazaniu leczenia cukrzycy typu 2: zarówno w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi. Wskazanie rejestracyjne jest tożsame ze wskazaniem dla leku Ozempic®, tj. dla semaglutylidu w postaci podskórnej. Semaglutylid w postaci podskórnej jest objęty częściową refundacją w ramach listy leków refundowanych.

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

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  $\geq 20$ AD:
  - o **inhibitory SGLT-2** (komparator główny),
  - o agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>);
- u chorych nieskutecznie leczonych  $\geq 10$ AD i insuliną:
  - o **intensyfikacja leczenia insuliną.**

Jako komparatory w ramach inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1 uwzględniono poszczególne substancje czynne w dawkach refundowanych w Polsce (inhibitory SGLT-2: kanagliflozyna 100

mg, empagliflozyna 10 mg, dapagliflozyna 10 mg; agoniści receptora GLP-1: dulaglutyd 1,5 mg, semaglutyd s.c. 0,5 mg i 1,0 mg).

Podsumowanie wyboru komparatorów dla semaglutylu podawanego doustnie w analizowanej populacji chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 1. Podsumowanie wyboru komparatorów dla semaglutylu podawanego doustnie w analizowanej populacji chorych.**

Populacja	Komparator główny	Komparator dodatkowy
Chorzy nieskutecznie leczeni $\geq$ 2OAD	Inhibitory SGLT-2	Agoniści receptora GLP-1 (z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI $\geq$ 35 kg/m <sup>2</sup> )
Chorzy nieskutecznie leczeni $\geq$ 1OAD i insuliną	Intensyfikacja leczenia insuliną	-

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie [REDACTED] *Semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021*).

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

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

[REDACTED] *Semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2021.* Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylidu wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<p>Chorzy z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c <math>\geq 8\%</math>, z otyłością definiowaną jako <math>BM \geq 30 \text{ kg/m}^2</math> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, zdefiniowanym jako:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub</li> <li>2. uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub</li> <li>3. obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 55</math> lat dla mężczyzn, <math>\geq 60</math> lat dla kobiet,</li> <li>• dyslipidemia,</li> <li>• nadciśnienie tętnicze,</li> <li>• palenie tytoniu.</li> </ul> </li> </ol>
Interwencja (I)	Semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus®, [REDACTED])
Komparator (C)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• u chorych nieskutecznie leczonych <math>\geq 2\text{OAD}</math>: <ul style="list-style-type: none"> <li>o inhibitory SGLT-2 (komparator główny),</li> <li>o agonści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z <math>BM \geq 35 \text{ kg/m}^2</math>);</li> </ul> </li> <li>• u chorych nieskutecznie leczonych <math>\geq 1\text{OAD}</math> i insuliną: <ul style="list-style-type: none"> <li>o intensyfikacja leczenia insuliną</li> </ul> </li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrola glikemii <ul style="list-style-type: none"> <li>o zmiana HbA1c;</li> <li>o zmiana FPG;</li> <li>o zmiana SMPG;</li> <li>o zmiana skoków glikemii po posiłku;</li> <li>o odsetek pacjentów z HbA1c <math>&lt; 7\%</math>;</li> <li>o odsetek pacjentów z HbA1c <math>\leq 6,5\%</math>;</li> <li>o odsetek pacjentów z HbA1c <math>&lt; 7\%</math> bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze;</li> <li>o odsetek pacjentów z redukcją HbA1c o <math>\geq 1\%</math> i redukcją masy ciała o <math>\geq 3\%</math>;</li> </ul> </li> </ul>

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• masa ciała               <ul style="list-style-type: none"> <li>o zmiana masy ciała;</li> <li>o zmiana BMI;</li> <li>o zmiana obwodu talii;</li> <li>o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o <math>\geq 5\%</math>;</li> <li>o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o <math>\geq 10\%</math>;</li> </ul> </li> <li>• wpływ na układ sercowo-naczyniowy               <ul style="list-style-type: none"> <li>o zmiana DBP;</li> <li>o zmiana SBP;</li> </ul> </li> <li>• gospodarka lipidowa               <ul style="list-style-type: none"> <li>o zmiana TC;</li> <li>o zmiana LDL;</li> <li>o zmiana HDL;</li> <li>o zmiana TG;</li> </ul> </li> <li>• jakość życia.</li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane łącznie;</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane łącznie;</li> <li>• zgony;</li> <li>• zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;</li> <li>• poszczególne zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• opracowania wtórne,</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>

## 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.<sup>2</sup>

Chorobowość w **cukrzycy typu 2** w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima i niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na ~200. Wiek zachorowania: na ogół >30 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.<sup>2</sup>

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 na 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.<sup>3</sup>

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.<sup>3</sup>

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 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).<sup>3</sup>

W latach 2006-2009 został przeprowadzony pilotażowy projekt Rejestru Dorosłych Chorych na Cukrzycę w Polsce.<sup>4</sup> 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, HbA1c (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.<sup>4</sup>

Uzyskano dane 7 606 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 HbA1c 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: HbA1c  $\leq$  7,0% i  $\leq$  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%.<sup>4</sup>

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%).<sup>4</sup>

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.<sup>5</sup>

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.<sup>6</sup> 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. 3. Występowanie cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ).<sup>6</sup>**

Rok	Liczba chorych w tys. - ogółem	% populacji dorosłych	Współczynnik chorobowości na 1 000 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.<sup>6</sup> W poniższej tabeli przedstawiono zapadalność i współczynnik zachorowalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych na przestrzeni lat (2013-2018).



**Tab. 4. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych w latach 2013-2018.<sup>6</sup>**

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 NFZ<sup>6</sup>) dla lat 2019-2025.

**Tab. 5. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019-2025.<sup>6</sup>**

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 cukrzycy<sup>7</sup>:

- 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 doustnie (Rybelsus®) nie znajduje się w wykazie leków refundowanych i nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych<sup>7</sup>.**

Ze środków publicznych w Polsce finansowany jest semaglutyd podawany podskórnie (Ozempic®) 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 HbA1c  $\geq 8\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> 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.<sup>7</sup>

Ponadto, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są inne leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd), inhibitory DPP-4 (preparaty sitagliptyny, wildagliptyny, saksagliptyny oraz linagliptyny), z grupy glinidów (pochodnych metyglinidu i fenyloalaniny) - repaglinid oraz pochodna sulfonilomocznika - glikwidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rozyglitazon - lek z grupy glitazonów (pochodne tiazolidynodionu).<sup>2</sup> Obecnie w Polsce jest dostępny (ale nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynidionu - pioglitazon.

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

## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie semaglutynu oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności do analizy włączano prace, w których semaglutyd porównywano bezpośrednio z komparatorami (badania *head-to-head*), a w przypadku ich braku za spełniające kryteria włączenia uznawano także 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 HbA1c  $\geq 8\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
  - biorąc pod uwagę aktualną praktykę kliniczną w Polsce: pacjenci z cukrzycą typu 2, stosujący co najmniej metforminę i pochodną sulfonilomocznika lub insulinę bazową w skojarzeniu z metforminą<sup>a</sup>;
  - 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 sulfonilomocznika lub insuliną+metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego;

##### Interwencja (I):

- semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus®) w dawkach podtrzymujących wskazanych w ChPL;<sup>b,8</sup>

##### Komparatory (C):

- u chorych nieskutecznie leczonych  $\geq 2$ OAD:
  - inhibitory SGLT-2<sup>c</sup> (komparator główny),

---

<sup>a</sup> Uzasadnienie zawężenia populacji w ramach przeglądu systematycznego do chorych stosujących co najmniej metforminę i pochodną sulfonilomocznika lub insulinę bazową w skojarzeniu z metforminą przedstawiono w Analizie problemu decyzyjnego.

<sup>b</sup> Zgodnie z ChPL dawka początkowa semaglutynu wynosi 3 mg raz na dobę, przez jeden miesiąc. Po pierwszym miesiącu dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 7 mg raz na dobę. Po co najmniej jednym miesiącu przyjmowania dawki 7 mg raz na dobę dawkę można zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 14 mg raz na dobę w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii;

<sup>c</sup> empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna - w dawkach refundowanych w Polsce;

- o agonści receptora GLP-1<sup>d</sup> (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>);
- u chorych nieskutecznie leczonych  $\geq 10$ AD i insuliną:
  - o intensyfikacja leczenia insuliną.

#### Punkty końcowe (O):

##### Ocena skuteczności klinicznej:

- kontrola glikemii
  - o zmiana HbA1c;
  - o zmiana FPG;
  - o zmiana SMPG;
  - o zmiana skoków glikemii po posiłku;
  - o odsetek pacjentów z HbA1c  $< 7\%$ ;
  - o odsetek pacjentów z HbA1c  $\leq 6,5\%$ ;
  - o odsetek pacjentów z HbA1c  $< 7\%$  bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze;
  - o odsetek pacjentów z redukcją HbA1c o  $\geq 1\%$  i redukcją masy ciała o  $\geq 3\%$ ;
- masa ciała
  - o zmiana masy ciała;
  - o zmiana BMI;
  - o zmiana obwodu talii;
  - o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$ ;
  - o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 10\%$ ;
- wpływ na układ sercowo-naczyniowy
  - o zmiana DBP;
  - o zmiana SBP;
- gospodarka lipidowa
  - o zmiana TC;
  - o zmiana LDL;
  - o zmiana HDL;
  - o zmiana TG;
- jakość życia.

##### Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie;
- poważne zdarzenia niepożądane łącznie;
- zgony;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

---

<sup>d</sup> semaglutyd podawany podskórnie, dulaglutyd - w dawkach refundowanych w Polsce;

---

### Rodzaj badań:

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

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

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie semaglutylu podawanego doustnie w analizowanej populacji chorych (pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym).

Ponadto nie wprowadzono 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 MEDLINE, EMBASE, Cochrane) oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo semaglutylu podawanego doustnie w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

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

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

### **3.1.2 Kryteria wykluczenia**

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji, serie i opisy przypadków,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania przeprowadzone w populacji chorych z Chin lub Japonii<sup>e</sup>,
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia semaglutylem.

---

<sup>e</sup> z uwagi na różnice w charakterystykach chorych rasy azjatyckiej w porównaniu z chorymi rasy białej (kaukaskiej), a tym samym potencjalne różnice skuteczności terapii lub optymalnego dawkowania leków, które mogą mieć wpływ na wnioski.

---

## 3.2 Źródła danych

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

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 02 marca 2021 r.,
- EMBASE z datą odcięcia 02 marca 2021 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 02 marca 2021 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 02 marca 2021 r..

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

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

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

## 3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 02 marca 2021 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

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

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania semaglutylidu podawanego doustnie zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylidu ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 (w dawkach refundowanych w Polsce) po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną

sulfonylomocznika. [REDACTED]

**Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.03.2021 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	semaglutide [nm]	204
#2	semaglutide [tw]	514
#3	Rybelsus	518
#4	Rybelsus [tw]	5
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	518

**Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 02.03.2021 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'semaglutide'/exp	1 473
#2	semaglutide	1 545
#3	Rybelsus	12
#4	#1 OR #2 OR #3	1 545
#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	1 949 186
#6	'review'/exp OR ((literature NEAR/3 review*):ab,ti) OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	3 088 001
#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'	321 080
#8	#6 AND #7	254 182
#9	((systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti) OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti	381 423
#10	'retrospective study'/de	1 041 158
#11	real AND world	112 315
#12	effectiveness	905 394
#13	practical	322 084
#14	#5 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	4 218 756
#15	#4 AND #14	914

**Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylidu w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 02.03.2021 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	semaglutide	463
#2	Rybelsus	2
#3	#1 OR #2	463
#4	#3 in Cochrane Reviews	4
#5	#3 in Cochrane Protocols	2
#10	#3 in Trials	457

**Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylidu w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) do 02.03.2021.**

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

### 3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywano 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 Jadad<sup>9</sup> i COCHRANE,<sup>10</sup> a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 14.1, 14.2 i 14.3).

Dodatkowo badania randomizowane oceniano pod kątem:

- Opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,



- Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- Charakterystyki grupy osób badanych,
- Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- Wskazania źródeł finansowania badania,
- Liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- Okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2 a ocenę jakości opracowań wtórnych - w rozdz. 4.1.4.

W aneksie 14.7 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 (ETR, ang. *estimated treatment ratio*).

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

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania semaglutylidu podawanego doustnie w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 02 marca 2021 r. (patrz rozdz. 3.3) oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (patrz rozdz. 3.2).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 66 publikacji, spośród których 63 nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.5).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

Diagram wg QUOROM<sup>11</sup>/PRISMA<sup>12</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Do analizy włączono łącznie 4 opracowania wtórne.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

#### 4.1.1 Nuhofo 2019

Celem przeglądu systematycznego i metaanalizy sieciowej **Nuhofo 2019** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylidu podawanego doustnie w dawce 14 mg w porównaniu z agonistami receptora GLP-1 podawanymi podskórnie u chorych z cukrzycą typu 2, którzy uprzednio otrzymywali 1-2 doustne leki przeciwcukrzycowe.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z wytycznymi *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Poszukiwano kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych trwających co najmniej 20 tygodni w bazach: MEDLINE, Embase i *the Cochrane Library* z datą odcięcia 2 stycznia 2019 r. (aktualizacja wyszukiwania z dnia 5 kwietnia 2016 r.). Dodatkowo przeszukiwano materiały konferencyjne *the European Association for the Study of Diabetes*, *the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR), *the International Diabetes Federation* and *the American Diabetes Association Scientific Sessions*. Do przeglądu kwalifikowano badania w języku angielskim, przeprowadzone w populacji dorosłych chorych ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 nieodpowiednio kontrolowaną za pomocą leczenia 1-2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

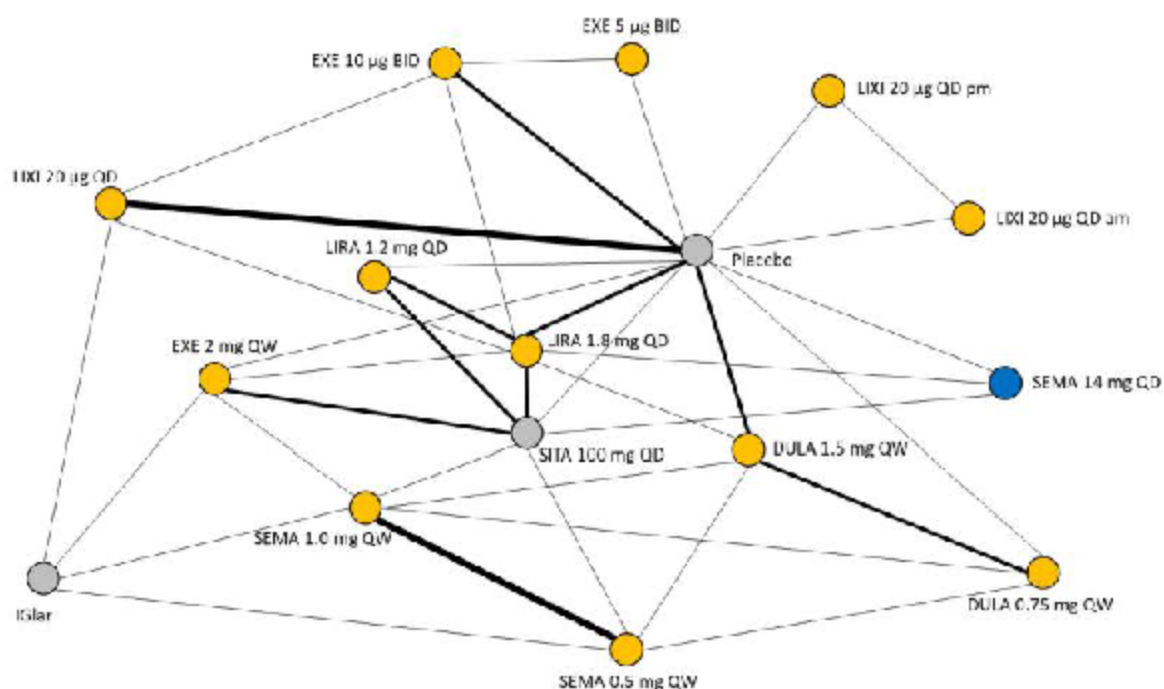
W analizie jako komparatory dla semaglutylidu podawanego doustnie w dawce 14 mg uwzględniono: liraglutyd, dulaglutyd, eksenatyd (podawany dwa razy dziennie), eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu, liksysenatyd i semaglutyd podawany podskórnie raz w tygodniu. Aby zmniejszyć heterogeniczność między populacjami w różnych badaniach, definicję terapii „add-on” do 1-2 OAD dostosowano do definicji z odpowiednich badań PIONEER. Populacja w badaniu PIONEER 2 obejmowała pacjentów niedostatecznie kontrolowanych podczas stosowania metforminy, natomiast populacje w badaniach PIONEER 3, 4 i 7 - pacjentów niedostatecznie kontrolowanych za pomocą leczenia 1-2 doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi (PIONEER 3: metformina ± pochodna sulfonilomocznika, PIONEER 4: metformina ± inhibitor SGLT-2, PIONEER 7: metformina, pochodna sulfonilomocznika, inhibitory SGLT2 lub tiazolidynodiony).

Do przeglądu systematycznego włączono 71 badań (108 publikacji), z czego 47 badań rozpatrywano pod kątem włączenia do metaanalizy. Po usunięciu badań dla komparatorów drugorzędowych, nieuwzględnionych w sieci oraz badania PIONEER 7 ze względu na odmienny schemat badania, ostatecznie w metaanalizie sieciowej uwzględniono 39 badań, w tym badania PIONEER 3 i 4. Wyniki przedstawiono po  $26 \pm 4$  tygodniach obserwacji (ok. 6 miesięcy) dla następujących punktów końcowych:

- zmiana poziomu HbA1c;
- odsetek chorych z HbA1c <7,0%;
- odsetek chorych z HbA1c  $\leq 6,5\%$ ;
- zmiana masy ciała,
- zmiana skurczowego ciśnienia krwi (SBP),
- zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (DBP),
- żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane.

Na poniższym schemacie przedstawiono schemat przeprowadzonej metaanalizy sieciowej.

Ryc. 1. Schemat metaanalizy sieciowej Nuho 2019.



Linia pogrubiona odpowiada trzem badaniom klinicznym, a linia cienka - jednemu badaniu. DULA - dulaglutyd, EXE - eksenatyd, IGlAr - insulina głargine, LIRA - liraglutyd, LIXI - liksyzenatyd, SEMA - semaglutyd, SITA - sitagliptyna.

Wyniki metaanalizy sieciowej Nuho 2019 przedstawiono w rozdz. 5 (wyniki dotyczące skuteczności) i rozdz. 5.2.2 (wyniki dotyczące bezpieczeństwa).

[Redacted content]

[Redacted text block]

### 4.1.3 Avgerinos 2020

Celem przeglądu systematycznego **Avgerinos 2020**<sup>13</sup> była ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowego analogu receptora GLP-1 - semaglutylidu podawanego doustnie - w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych trwających co najmniej 12 tygodni w bazach: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* z datą odcięcia do 1 lipca 2019 r. Dodatkowo przeszukiwano abstrakty z corocznych spotkań *American Diabetes Association (ADA)* i *the European Association for the Study of Diabetes (EASD)* od 2016 do 2019 r., międzynarodowe rejestry badań klinicznych ([clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu)) oraz strony internetowe producenta. Do przeglądu kwalifikowano trwające co najmniej 12 tygodni randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w populacji chorych z cukrzycą typu 2, w których porównywano semaglutylid podawany doustnie z placebo lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Ostatecznie do przeglądu włączono 11 badań, w tym badanie PIONEER 8, uwzględnione w niniejszej analizie. W 6 badaniach porównywano semaglutylid podawany doustnie z placebo, a w 5 - w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, tj. liraglutylem, semaglutylem

podawanym podskórnie (badanie Davies 2017 uwzględnione w ramach dodatkowych dowodów), sitagliptyną i empagliflozyną.

Wyniki przedstawione w opracowaniu na podstawie badania PIONEER 8 wskazują na większą redukcję HbA1c i masy ciała u chorych leczonych semaglutydem podawanym doustnie w porównaniu z placebo jako terapia dodana do insuliny±metforminy (HbA1c: MD=-0,80% [95%CI: -0,97; -0,63], masa ciała: MD=-3,35 kg [95%CI: -4,28; -2,42]).

**Autorzy przeglądu Avgerinos 2020 wskazują, że semaglutyd podawany doustnie może skutecznie i bezpiecznie obniżać poziom HbA1c oraz zmniejszać masę ciała u chorych z cukrzycą typu 2, ale zwracają również uwagę na zwiększoną częstość występowania żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych i potrzebę kolejnych badań w celu długoterminowej oceny bezpieczeństwa.**

#### 4.1.4 Li 2021

Celem przeglądu systematycznego **Li 2021<sup>14</sup>** była ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutydu podawanego doustnie w porównaniu z placebo i innymi lekami przeciwcukrzycowymi u chorych z cukrzycą typu 2.

W tym celu przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia do 16 czerwca 2020 r. w następujących bazach danych: PubMed, EMBASE i *Cochrane Library*. Dodatkowo przeprowadzono przegląd badań opublikowanych na *ClinicalTrials.gov* oraz przegląd referencji zidentyfikowanych publikacji. Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji chorych z cukrzycą typu 2, w których porównywano stosowanie semaglutydu podawanego doustnie z placebo lub innymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Ostatecznie do przeglądu włączono 10 badań, w tym badanie PIONEER 8, uwzględnione w niniejszej analizie. W 4 badaniach porównywano semaglutyd podawany doustnie z placebo, w 4 badaniach oceniano semaglutydu podawany doustnie w porównaniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi, tj. empagliflozyną, sitagliptyną i dulaglutydem, a w 2 - w porównaniu z placebo i liraglutydem.

Zgodnie z wynikami badania PIONEER 8 przedstawionymi w opracowaniu, stosowanie semaglutydu podawanego doustnie w porównaniu z placebo jako terapia dodana do insuliny±metforminy związane jest z istotnie statystycznie większą redukcją HbA1c, masy ciała, FPG i SMPG (HbA1c: MD=-1,05% [95%CI: -1,23; -0,87], masa ciała: MD=-2,65 kg [95%CI: -3,26; -2,04], FPG: MD=-1,76 mmol/l [95%CI: -2,28; -1,24], SMPG: MD=-1,60 mmol/l [95%CI: -2,08; -1,12]). Odsetek chorych z HbA1c <7% był istotnie statystycznie większy w grupie chorych leczonych semaglutydem podawanym doustnie w porównaniu z placebo (RR=7,40 [95%CI: 4,24; 12,90]).

W zakresie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy semaglutydem podawanym doustnie, a placebo w zakresie częstości występowania zgonu bez względu na przyczynę, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca wymagającej hospitalizacji, udaru, jak również zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych łącznie oraz hipoglikemii.

Wyniki przeglądu systematycznego Li 2021 wskazują na większą skuteczność semaglutylidu po dawanego do ustnie w porównaniu do placebo w zakresie redukcji HbA1c, masy ciała, FPG i SMPG. Wyniki przeglądu wskazują również na brak zwiększenia częstości występowania zdarzeń niepożądanych, hipoglikemii, zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca czy udaru.

#### 4.1.5 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.

Opracowania wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowały się niską jakością w skali AMSTAR 2. Szczegółową ocenę badania wtórnego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	Nuho 2019		Avgerinos 2020	Li 2021
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	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
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie	■	nie	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak	■	tak	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak	■	tak	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak	■	tak	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	nie	■	nie	tak



Ocena jakości badań wtórnych	Nuho 2019		Avgerinos 2020	Li 2021
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	częściowo tak		częściowo tak	tak
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	częściowo tak		częściowo tak	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	nie		nie	tak
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	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
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	nie		tak	nie
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak		tak	nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	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

Ocena jakości badań wtórnych	Nuho 2019		Avgerinos 2020	Li 2021
Ogólna ocena	niska		niska	niska

## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

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

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej (patrz rozdz. 7.3) semaglutynu podawanego doustnie 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  $\geq 20$ AD - po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika,
- u chorych leczonych  $\geq 10$ AD i insuliną - po nieskuteczności insuliny dodanej do metforminy.

Prace zidentyfikowane w procesie przeszukiwania poszczególnych baz oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 81 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM<sup>11</sup>/PRISMA<sup>12</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono na poniższym rysunku.

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  $\pm$  pochodną sulfonilomocznika lub insuliną  $\pm$  metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutynu ze stosowaniem placebo (intensyfikacja leczenia) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodaną do metforminy (PIONEER 8<sup>15</sup>).

W zakresie populacji chorych leczonych  $\geq 20$ AD (po nieskuteczności metforminy  $\pm$  pochodnej sulfonilomocznika) zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie semaglutynu ze stosowaniem sitagliptyny w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez (badanie PIONEER 3<sup>16</sup>). Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (sitagliptyna).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutynu podawanego doustnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów

SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 (w dawkach refundowanych w Polsce) po nieskuteczności terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika. [REDACTED]

- semaglutyd vs agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy) - opublikowana metaanaliza sieciowa Nuhooh 2019 (patrz rozdz. 4.1.1).

Dodatkowo pod kątem porównania semaglutylidu z agonistami receptora GLP-1 do analizy włączono badanie *dosage-finding* porównujące stosowanie semaglutylidu podawanego doustnie w dawkach 2,5, 5, 10, 20 i 40 mg z semaglutylidem podawanym podskórnym w dawce 1 mg i placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności diety i wysiłku fizycznego z metforminą lub bez (Davies 2017<sup>17</sup>; charakterystyka i wyniki badania - patrz rozdz. 7.1).

Do analizy włączono dodatkowo 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym porównano zastosowanie semaglutylidu z placebo w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (PIONEER 6). Badanie to zostało opisane w rozdz. 7.2 jako dodatkowe dowody naukowe.

Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności i praktycznej semaglutylidu podawanego doustnie przedstawiono w rozdz. 7.3.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.4.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla semaglutylidu podawanego doustnie (diagram QUOROM/PRISMA).



## 4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylidu ze stosowaniem placebo (intensyfikacja leczenia) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodaną do metforminy (PIONEER 8).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylidu ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 (w dawkach refundowanych w Polsce) jako terapia dodana do leczenia dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

- semaglutyd vs agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy) - opublikowana metaanaliza sieciowa Nuho 2019 (patrz rozdz. 4.1.1).

### Populacja chorych leczonych >10AD i insuliną z niewystarczającą kontrolą glikemii

Włączone do analizy badanie PIONEER 8 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, kontrolowanym badaniem klinicznym z randomizacją. Badanie zostało przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby.

Populację w badaniu stanowili dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni na stabilnych dawkach insuliny (bazowej, basal-bolus lub mieszanek insulinowych) w skojarzeniu z metforminą lub bez. Szczegółową charakterystykę populacji chorych włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w rozdz. 4.2.4.

Chorzy (N=731) byli randomizowani do następujących grup:

- semaglutylidu 3 mg (N=184),
- semaglutylidu 7 mg (N=182),
- semaglutylidu 14 mg (N=181),
- placebo (N=184).

W badaniu pacjenci byli stratyfikowani pod względem terapii stosowanych przed badaniem (stosowanie metforminy lub brak stosowania; insulina bazowa, schemat basal-bolus, mieszanki insulinowe) i kraju pochodzenia (Japonia lub pozostałe).

W analizie uwzględniono ramiona badania dotyczące dawek podtrzymujących semaglutylidu (7 mg i 14 mg).

Chorzy randomizowani do grup SEM 7 mg i 14 mg rozpoczęli leczenie semaglutylidem od dawki 3 mg. Po 4 tygodniach dawka została zwiększona do 7 mg. U chorych z grupy SEM 14 mg po kolejnych 4 tygodniach zwiększono dawkę do 14 mg. Dawkowanie zastosowane w badaniu PIONEER 8 jest spójne z dawkowaniem uwzględnionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla semaglutylidu.

Okres obserwacji w badaniu PIONEER 8 wynosił 26 i 52 tygodni.

Podczas randomizacji zalecono zmniejszenie o 20% całkowitej dziennej dawki insuliny i utrzymywanie zmniejszonej dawki do 8 tygodnia. Wyjątek stanowiły sytuacje, kiedy zwiększenie dawki było konieczne. Okres leczenia w badaniu został podzielony na 2 etapy określone przez ograniczenia całkowitej dziennej dawki insuliny. W tygodniach 8-26 możliwe było dostosowanie dawki insuliny, jednak bez przekraczania dawki przed randomizacją, natomiast w tygodniach 26-52 dostosowanie dawki insuliny nie było ograniczone. W trakcie badania całkowita dzienna dawka insuliny mogła być zmniejszana w razie potrzeby.

Analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) w badaniu PIONEER 8 w zakresie oceny skuteczności obejmowała wszystkich chorych randomizowanych, natomiast w zakresie bezpieczeństwa - chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Analiza *treatment policy estimand* ocenia efekt leczenia u wszystkich randomizowanych pacjentów, niezależnie od przerwania stosowania analizowanego leku lub zastosowania leków doraźnych. Analiza *trial product estimand* ocenia efekt leczenia u wszystkich randomizowanych pacjentów przy założeniu, że wszyscy kontynuowali przyjmowanie produktu badanego przez cały planowany czas trwania badania i nie stosowali leków doraźnych.

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

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczba osób w populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
<b>SEM p.o. vs PLA (intensyfikacja INS)</b>							
PIONEER 8	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	Równoległe	111 ośrodków w 9 krajach	731	52 tyg.	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni na stabilnych dawkach insuliny (bazowej, basal-bolus lub mieszanek insulinowych) w skojarzeniu z metforminą lub bez	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SEM 3 mg, N=184,</li> <li>• SEM 7 mg, N=182,</li> <li>• SEM 14 mg, N=181,</li> <li>• PLA, N=184.</li> </ul>

SEM - semaglutyd; INS - insulina; PLA - placebo.

Tab. 12. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>SEM p.o. vs PLA (intensyfikacja INS)</b>						
PIONEER 8	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Novo Nordisk A/S.	Tak*	<i>Superiority</i>	Tak

\* skuteczność oceniono u wszystkich chorych randomizowanych, natomiast bezpieczeństwo - u chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. Analiza *treatment policy estimand* ocenia efekt leczenia u wszystkich randomizowanych pacjentów, niezależnie od przerwania stosowania analizowanego leku lub zastosowania leków doraźnych. Analiza *trial product estimand* ocenia efekt leczenia u wszystkich randomizowanych pacjentów przy założeniu, że wszyscy kontynuowali przyjmowanie produktu badanego przez cały planowany czas trwania badania i nie stosowali leków doraźnych.



## 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

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

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

Badanie PIONEER 8 oceniono na 5 pkt. w skali Jadad.

Analiza badania włączonego do analizy wskazuje na niskie lub nieznanne ryzyko błędu systematycznego we wszystkich włączonych badaniach.

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

**Tab. 13. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych 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
<b>SEM p.o. vs PLA (intensyfikacja INS)</b>					
PIONEER 8	2*	2	1	5	IIA

\* internetowy system odpowiedzi, randomizacja stratyfikowana względem pochodzenia (chorzy z Japonii i z pozostałych krajów) i leków podstawowych (metformina, bez metforminy, insulina bazowa, basal-bolus, mieszanki insulinowe).

Tab. 14. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane.<sup>18</sup>

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletność wyników	Selektywne raportowanie	Inne czynniki
<b>SEM p.o. vs PLA (intensyfikacja INS)</b>							
PIONEER 8	Niskie*	Nieznane	Niskie	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie

\* internetowy system odpowiedzi, randomizacja stratyfikowana względem pochodzenia (chorzy z Japonii i z pozostałych krajów) i leków podstawowych (metformina, bez metforminy, insulina bazowa, basal-bolus, mieszanki insulinowe).

### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

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

Tab. 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>SEM p.o. vs PLA (intensyfikacja INS)</b>		
PIONEER 8*	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną <math>\geq 90</math> dni przed badaniem przesiewowym</li> <li>HbA1c 7,0-9,5% (53-80 mmol/mol)</li> <li>stabilny schemat leczenia insuliną bazową, basal-bolus lub mieszankami insulinowymi w dawce <math>\geq 10</math> IU/d <math>\geq 90</math> dni przed badaniem przesiewowym</li> <li>w przypadku stosowania metforminy konieczna stała dawka (<math>\geq 1500</math> mg/d lub maksymalna tolerowana) <math>\geq 90</math> dni przed badaniem przesiewowym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie innych leków obniżających stężenie glukozy</li> </ul>

\* przedstawiono główne kryteria włączenia i wykluczenia, uwzględnione w publikacji głównej (pozostałe kryteria zostały uwzględnione w aneksie do badania).

### 4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego uwzględnionego w niniejszej analizie. Przedstawiono jedynie ramiona uwzględnione w analizie (semaglutyd w dawkach 7 mg i 14 mg i placebo).

#### Populacja chorych leczonych $\geq 10$ AD i insuliną z niewystarczającą kontrolą glikemii

Populację w badaniu PIONEER 8 stanowili dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni na stabilnych dawkach insuliny (bazowej, basal-bolus lub mieszanek insulinowych) w skojarzeniu z metforminą lub bez.

Średni wiek chorych wynosił 60 lat, natomiast odsetek mężczyzn - 54%.

Większość populacji stanowili chorzy rasy białej (52%), podczas gdy chorzy rasy azjatyckiej stanowili 36%.

Średni czas trwania cukrzycy u chorych włączonych do badania wynosił 15 lat.

W badaniu PIONEER 8 wszyscy chorzy jako leczenie podstawowe stosowali insulinę, w tym: 42% insulinę bazową, 39% insulinę w schemacie basal-bolus oraz 18% mieszanki insulinowe. Pozostali chorzy (ok. 1%) stosowali inne schematy, m.in. insulinę bolus lub mieszanki insulinowe z insuliną bazową lub bolus. Metforminę stosowało 67,2% chorych.

Średnia masa ciała chorych w badaniu wynosiła 85,9 kg, natomiast średnie BMI - 31 kg/m<sup>2</sup>.

U chorych włączonych do badań obserwowano średnie HbA1c na poziomie 8,2% oraz średnie FPG na poziomie 151 mg/dl.

Proces randomizacji w badaniu był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup w analizowanym randomizowanym badaniu klinicznym.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych w badaniu włączonym do analizy.

Badanie	Liczba chorych	Wiek, lata, średnia (SD)	Mężczyźni, n (%)	Rasa biała, n (%)	Rasa czarna lub afroamerykańska, n (%)	Rasa azjatycka, n (%)	Pochodzenie hiszpańskie/latynoskie, n (%)	Czas trwania cukrzycy, lata, średnia (SD)
<b>SEM p.o. vs PLA (intensyfikacja INS)</b>								
PIONEER 8								
SEM 7 mg	182	60 (10)	103 (56,6)	95 (52,2)	10 (5,5)	66 (36,3)	24 (13,2)	16,2 (8,6)
SEM 14 mg	181	61 (10)	85 (47,0)	94 (51,9)	11 (6,1)	66 (36,5)	30 (16,6)	14,1 (8,0)
PLA	184	60 (10)	105 (57,1)	98 (53,3)	13 (7,1)	65 (35,3)	25 (13,6)	14,8 (7,9)

Tab. 17. Charakterystyka populacji chorych w badaniu włączonym do analizy - cd.

Badanie	Liczba chorych	Metformina, n (%)	Pochodna sulfonilomocznika, n (%)	Masa ciała, kg, średnia (SD)	BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	HbA1c, %, średnia (SD)	FPG, mg/dl, średnia (SD)	EGFR, mL/min/1,73m <sup>2</sup> , średnia (SD)
<b>SEM p.o. vs PLA (intensyfikacja INS)</b>								
PIONEER 8								
SEM 7 mg	182	Bd	-	87,1 (23,6)	31,1 (7,0)	8,2 (0,7)	153,0 (48,6)	92 (16)
SEM 14 mg	181	Bd	-	84,6 (21,0)	30,8 (6,3)	8,2 (0,7)	149,4 (46,8)	91 (14)
PLA	184	Bd	-	86,0 (21,4)	31,0 (6,5)	8,2 (0,7)	149,4 (46,8)	91 (15)

## 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

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

Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
<b>SEM p.o. vs PLA (intensyfikacja INS)</b>		
PIONEER 8	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA1c do 26 tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała</li> <li>zmiana poziomu HbA1c dla innych okresów obserwacji</li> <li>zmiana FPG</li> <li>zmiana 7-punktowego profilu glikemii</li> <li>zmiana BMI</li> <li>zmiana obwodu talii</li> <li>zmiana profilu lipidów na czczo</li> <li>odsetek chorych osiągających HbA1c &lt; 7%</li> <li>odsetek chorych osiągających HbA1c ≤ 6,5%</li> <li>utrata masy ciała o co najmniej 5% i co najmniej 10%</li> <li>złożone punkty końcowe</li> <li>jakość życia</li> <li>zdarzenia niepożądane</li> </ul>

## 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia badania włączonego do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia.

Badanie	ITT, N	Ukończenie badania, n (%)	Ukończ. leczenia, n (%)	Ukończenie leczenia bez leków doraźnych, n (%)	Przerwanie badania, n (%)	Przyczyny nieukończenia badania				
						Wycofanie zgody	Utrata z obserwacji	Zgon	Inne	
<b>SEM p.o. vs PLA (intensyfikacja INS)</b>										
PIONEER 8										
SEM 7 mg	182	173 (95)	148 (81)	115 (63)	9 (5)	6 (3)	3 (2)	0 (0)	0 (0)	
SEM 14 mg	181	175 (97)	144 (80)	115 (64)	6 (3)	2 (1)	1 (1)	3 (2)	3 (2)	
PLA	184	175 (95)	162 (88)	100 (54)	9 (5)	5 (3)	4 (2)	0 (0)	0 (0)	

Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami semaglutylu 7 mg i placebo oraz semaglutylu 14 mg i placebo w badaniu PIONEER 8 w zakresie częstości występowania przerwania badania (SEM 7 mg vs PLA: OR=1,01 [95%CI: 0,39; 2,61], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,04; 0,04], p=ns; NNH<sub>52 tyg.</sub>=na; SEM 14 mg: OR=0,67 [95%CI: 0,23; 1,91], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,06; 0,02], p=ns; NNH<sub>52 tyg.</sub>=na).

**Tab. 20. Chorzy, którzy przerwali badanie.**

	Ni/N k	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>SEM p.o. vs PLA (intensyfikacja INS)</b>						
Przerwanie badania PIONEER 8 - SEM 7 mg	182 / 184	1,01 [0,39; 2,61]	ns	0,001 [-0,04; 0,04]	ns	na
Przerwanie badania PIONEER 8 - SEM 14 mg	181 / 184	0,67 [0,23; 1,91]	ns	-0,02 [-0,06; 0,02]	ns	na



### 4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](https://clinicaltrialsregister.eu) w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania semaglutylidu 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 HbA1c  $\geq 8\%$ , z otyłością definiowaną jako  $BMI \geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, w porównaniu z analizowanymi komparatorami.

**Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 08.03.2021 r.**

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT03021187	Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Versus Placebo in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Insulin.	Badanie PIONEER 8 włączone do przeglądu.

**Tab. 22. Wyniki przeglądu dostępnych na ClinicalTrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 08.03.2021 r.**

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2016-000988-16	Efficacy and Safety of Oral Semaglutide versus Placebo in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus treated with insulin - 52-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial	Badanie PIONEER 8 włączone do przeglądu.

## 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 sulfonilomocznika lub insuliną±metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylidu ze stosowaniem placebo (intensyfikacja leczenia) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodaną do metforminy (PIONEER 8).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylidu podawanego doustnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 (w dawkach refundowanych w Polsce) po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonilomocznika. [REDAKTOWANE]

- semaglutyd vs agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy) - opublikowana metaanaliza sieciowa Nuho 2019 (patrz rozdz. 4.1.1).

Dodatkowo pod kątem porównania semaglutylidu z agonistami receptora GLP-1 do analizy włączono badanie *dosage-finding* porównujące stosowanie semaglutylidu podawanego doustnie w dawkach 2,5, 5, 10, 20 i 40 mg z semaglutylidem podawanym podskórnie w dawce 1 mg i placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności diety i wysiłku fizycznego z metforminą lub bez (Davies 2017).

Podsumowanie badań uwzględnionych w analizie skuteczności przedstawiono na schemacie poniżej.

**Ryc. 3. Podsumowanie badań uwzględnionych w analizie skuteczności semaglutylidu.**

Terapia dodana do:	Komparator:	Włączone badania
MET	SUL	[REDAKTOWANE] Nuho 2019, Davies 2017*
	INS	intensyfikacja INS PIONEER 8

\* badanie *dosage-finding* włączone w ramach dodatkowych dowodów

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe:

- kontrola glikemii
  - o zmiana HbA1c;

- o zmiana FPG;
- o zmiana SMPG;
- o zmiana skoków glikemii po posiłku;
- o odsetek pacjentów z HbA1c <7%;
- o odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5%;
- o odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze;
- o odsetek pacjentów z redukcją HbA1c o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3%;
- masa ciała
  - o zmiana masy ciała;
  - o zmiana BMI;
  - o zmiana obwodu talii;
  - o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%;
  - o odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥10%;
- wpływ na układ sercowo-naczyniowy
  - o zmiana DBP;
  - o zmiana SBP;
- gospodarka lipidowa
  - o zmiana TC;
  - o zmiana LDL;
  - o zmiana HDL;
  - o zmiana TG;
- jakość życia.

W badaniu PIONEER 8 analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Populacja ITT (ang. *intention-to-treat*) objęła wszystkich randomizowanych pacjentów.



- porównanie z agonistami receptora GLP-1 (komparator dodatkowy) - opublikowana metaanaliza sieciowa Nuho 2019 - okres obserwacji 26±4 tyg.

W zakresie porównania semaglutylu z placebo (intensyfikacja leczenia insuliną) wyniki badania PIONEER 8 przedstawiono dla obu analizowanych okresów obserwacji - 26 i 52 tygodni.

## 5.1 SEM 14 mg

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 5.1.2 SEM vs GLP-1

Z uwagi na brak odnalezionych badań bezpośrednio porównujących semaglutyd podawany doustnie z innymi agonistami GLP-1 oraz fakt, iż agonisci GLP-1 stanowią dodatkowy komparator ze względu na ograniczenie refundacyjne dodatkowo zawężające populację chorych kwalifikujących się do leczenia (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>), w analizie porównanie z innymi agonistami GLP-1 przedstawiono na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Nuhooh 2019. Metody metaanalizy sieciowej przedstawiono szczegółowo w rozdz. 4.1.1.

Porównanie semaglutylidu podawanego doustnie z innymi agonistami receptora GLP-1 przedstawiono dodatkowo na podstawie badania *dosage-finding* oceniającego stosowanie semaglutylidu podawanego doustnie w dawkach 2,5, 5, 10, 20 i 40 mg w porównaniu z semaglutylidem podawanym podskórnym w dawce 1 mg i placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności diety i wysiłku fizycznego z metforminą lub bez (Davies 2017). Wyniki badania przedstawiono w rozdz. 7.1.

### 5.1.2.1 Kontrola glikemii

Wyniki metaanalizy sieciowej wykazały, że stosowanie semaglutydu 14 mg związane jest ze zbliżoną redukcją HbA1c w porównaniu do stosowania pozostałych agonistów GLP-1:

- SEM 14 mg vs DUL 1,5 mg: MD=-0,21% [95%CI: -0,45; 0,04], p=ns;
- SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: MD=-0,04% [95%CI: -0,29; 0,22], p=ns;
- SEM 14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: MD=0,21% [95%CI: -0,03; 0,46], p=ns.

HbA1c<7% uzyskiwały zbliżone odsetki chorych stosujących semaglutyd 14 mg i pozostałe leki z grupy GLP-1:

- SEM 14 mg vs DUL 1,5 mg: OR=1,26 [95%CI: 0,66; 2,43], p=ns;
- SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: OR=0,99 [95%CI: 0,52; 1,96], p=ns;
- SEM 14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: OR=0,58 [95%CI: 0,31; 1,13], p=ns.

Odsetki chorych osiągających HbA1c≤6,5% były zbliżone u chorych stosujących semaglutyd 14 mg i pozostałe leki z grupy GLP-1:

- SEM 14 mg vs DUL 1,5 mg: OR=1,23 [95%CI: 0,63; 2,40], p=ns;
- SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: OR=0,98 [95%CI: 0,51; 1,98], p=ns;
- SEM 14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: OR=0,63 [95%CI: 0,33; 1,24], p=ns.

**Tab. 26. Analiza skuteczności SEM vs GLP-1. Kontrola glikemii.**

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.
	Mediana [95%CI]
HbA1c, zmiana od wartości początkowej, %	
DULA 1,5 mg	-0,21 [-0,45; 0,04]
SEMA s.c. 0,5 mg	-0,04 [-0,29; 0,22]
SEMA s.c. 1,0 mg	0,21 [-0,03; 0,46]
HbA1c<7%, OR	
DULA 1,5 mg	1,26 [0,66; 2,43]
SEMA s.c. 0,5 mg	0,99 [0,52; 1,96]
SEMA s.c. 1,0 mg	0,58 [0,31; 1,13]
HbA1c≤6,5%, OR	
DULA 1,5 mg	1,23 [0,63; 2,40]
SEMA s.c. 0,5 mg	0,98 [0,51; 1,98]
SEMA s.c. 1,0 mg	0,63 [0,33; 1,24]

### 5.1.2.2 Masa ciała

Stosowanie semaglutydu 14 mg związane było z **istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała** niż stosowanie dulaglutynu 1,5 mg: MD=-2,14 [95%CI: -3,10; -1,23],  $p<0,05$ .

Redukcja masy ciała była porównywalna w przypadku stosowania semaglutydu podawanego doustnie 14 mg i semaglutydu podawanego podskórnie 0,5 mg i 1,0 mg: SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: MD=-0,77 [95%CI: -1,72; 0,15],  $p=ns$ ; SEM 14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: MD=0,63 [95%CI: -0,28; 1,52],  $p=ns$ .

Tab. 27. Analiza skuteczności SEM vs GLP-1. Masa ciała.

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.	
	Mediana [95%CI]	
Masa ciała, zmiana od wartości początkowej, kg		
DULA 1,5 mg	-2,14 [-3,10; -1,23]	
SEMA s.c. 0,5 mg	-0,77 [-1,72; 0,15]	
SEMA s.c. 1,0 mg	0,63 [-0,28; 1,52]	

### 5.1.2.3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Obserwowano porównywalną redukcję SBP dla semaglutydu 14 mg i dulaglutynu 1,5 mg oraz semaglutydu s.c. 0,5 mg:

- SEM 14 mg vs DUL 1,5 mg: MD=0,47 mmHg [95%CI: -1,36; 2,29],  $p=ns$ ;
- SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: MD=1,45 mmHg [95%CI: -0,37; 3,29],  $p=ns$ ;

Stosowanie semaglutydu 14 mg związane było z **istotnie statystycznie mniejszą redukcją SBP** niż stosowanie semaglutydu s.c. 1,0 mg: MD=2,26 mmHg [95%CI: 0,48; 4,05],  $p<0,05$ .

Zmiana DBP była zbliżona w przypadku stosowania semaglutydu 14 mg i pozostałych agonistów GLP-1:

- SEM 14 mg vs DUL 1,5 mg: MD=-1,05 mmHg [95%CI: -2,22; 0,10],  $p=ns$ ;
- SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: MD=0,18 mmHg [95%CI: -1,00; 1,37],  $p=ns$ ;
- SEM 14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: MD=0,03 mmHg [95%CI: -1,11; 1,19],  $p=ns$ .

Tab. 28. Analiza skuteczności SEM vs GLP-1. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.	
	Mediana [95%CI]	
SBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg		
DULA 1,5 mg	0,47 [-1,36; 2,29]	
SEMA s.c. 0,5 mg	1,45 [-0,37; 3,29]	
SEMA s.c. 1,0 mg	2,26 [0,48; 4,05]	



Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.	
	Mediana [95%CI]	
DBP, zmiana od wartości początkowej, mmHg		
DULA 1,5 mg	-1,05 [-2,22; 0,10]	
SEMA s.c. 0,5 mg	0,18 [-1,00; 1,37]	
SEMA s.c. 1,0 mg	0,03 [-1,11; 1,19]	

### 5.1.3 SEM vs PLA (intensyfikacja INS)

Ocenę skuteczności semaglutylidu podawanego doustnie w porównaniu z intensyfikacją insulinoterapii (placebo) jako terapia dodana do leczenia insuliną/metforminą przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośredniego porównującego semaglutyd z placebo (badanie PIONEER 8).

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego semaglutylidu podawanego doustnie w dawce 14 mg z placebo na podstawie badania PIONEER 8 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 29. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA.

Punkt końcowy	SEM p.o. vs PLA - <i>trial product estimand</i>		SEM p.o. vs PLA - <i>treatment policy estimand</i>	
	SEM 14 mg (N=181)	PLA (N=184)	SEM 14 mg (N=181)	PLA (N=184)
<b>Okres obserwacji: 26 tyg.</b>				
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %, średnia	-1,4	-0,0	-1,3	-0,1
Zmiana FPG, mmol/L, średnia	-1,56	0,36	-1,33	0,29
Zmiana SMBG, mmol/L, średnia	-2,3	-0,3	-1,9	-0,3
Skoki glikemii po posiłku (mmol/L)- zmiana	-0,9	-0,1	-0,9	-0,1
HbA <sub>1c</sub> <7%, n (%)	96 (65,8)	11 (6,8)	101 (58,4)	12 (6,8)
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, n (%)	72 (49,3)	6 (3,7)	74 (42,8)	6 (3,4)
HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii* i przybierania na wadze, n (%)	89 (49,3)**	5 (2,5)**	79 (43,9)**	4 (2,3)**
Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała o ≥3%, n (%)	71 (48,6)	7 (4,3)	76 (43,9)	7 (4,0)
Zmiana masy ciała, kg, średnia	-4,1	-0,4	-3,7	-0,4
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia	-1,5	-0,1	-1,4	-0,1
Zmiana obwodu talii, cm, średnia	-3,4	-0,5	-3,6	-0,7
Redukcja masy ciała o ≥5%, n (%)	74 (41,1)**	5 (2,5)**	70 (38,7)**	5 (2,8)**
Redukcja masy ciała o ≥10%, n (%)	16 (11,0)	1 (0,6)	19 (11,0)	1 (0,6)

Punkt końcowy	SEM p.o. vs PLA - <i>trial product estimand</i>		SEM p.o. vs PLA - <i>treatment policy estimand</i>	
	SEM 14 mg (N=181)	PLA (N=184)	SEM 14 mg (N=181)	PLA (N=184)
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mmol/l, średnia	0,95	1,02	0,95	1,03
Zmiana poziomu cholesterolu LDL, mmol/l średnia	0,95	1,02	0,94	1,04
Zmiana poziomu cholesterolu HDL, mmol/l średnia	0,99	1,01	0,98	1,02
Zmiana poziomu trójglicerydów, mmol/l, średnia	0,91	0,98	0,92	0,98
<b>Okres obserwacji: 52 tyg.</b>				
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %, średnia	-1,2	0,0	-1,2	-0,2
Zmiana FPG, mmol/L, średnia	-1,53	-0,01	-1,58	-0,13
Zmiana SMBG, mmol/L, średnia	-2,1	-0,7	-2,0	-0,8
Skoki glikemii po posiłku (mmol/L)- zmiana	-0,4	-0,1	-0,4	-0,2
HbA <sub>1c</sub> <7%, n (%)	72 (64,3)	10 (10,1)	91 (54,2)	16 (9,3)
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, n (%)	55 (49,1)	2 (2,0)	65 (38,7)	4 (2,3)
HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii* i przybierania na wadze, n (%)	74 (41,1)**	9 (5,1)**	66 (36,3)**	9 (4,7)**
Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała o ≥3%, n (%)	50 (44,6)	2 (2,0)	64 (38,1)	5 (2,9)
Zmiana masy ciała, kg, średnia	-4,3	0,6	-3,7	0,5
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia	-1,6	0,2	-1,4	0,2
Zmiana obwodu talii, cm, średnia	-4,2	0,5	-4,0	0,4
Redukcja masy ciała o ≥5%, n (%)	88 (48,7)**	9 (5,0)**	71 (39,4)**	10 (5,2)**
Redukcja masy ciała o ≥10%, n (%)	20 (17,4)	0	21 (12,4)	1 (0,6)
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mmol/l, średnia	0,96	1,02	0,95	1,01
Zmiana poziomu cholesterolu LDL, mmol/l średnia	0,96	1,02	0,96	1,00
Zmiana poziomu cholesterolu HDL, mmol/l średnia	1,01	1,00	1,01	1,00
Zmiana poziomu trójglicerydów, mmol/l, średnia	0,87	0,96	0,86	0,97

Zmianę parametrów w zakresie kontroli glikemii (HbA<sub>1c</sub>, GPG, SMBG, skoki glikemii po posiłku) i masy ciała (masa ciała, BM, obwód talii) wyrażono jako zmianę w stosunku do wartości początkowej, natomiast zmianę w zakresie parametrów związanych z gospodarką lipidową (tj. cholesterol całkowity, cholesterol LDL, HDL, trójglicerydy) wyrażono jako stosunek średniej wartości końcowej do średniej wartości początkowej; \*ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia; \*\*liczby chorych obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji.

### 5.1.3.1 Kontrola glikemii

**Okres obserwacji: 26 tygodni**

HbA<sub>1c</sub>, FPG, SMBG, skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu PIONEER 8 po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych:

- redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>:
  - *trial product estimand*: MD=-1,4% [95%CI: -1,6; -1,2], p<0,0001;
  - *treatment policy estimand*: MD=-1,2% [95%CI: -1,4; -1,0], p<0,0001;
- redukcja FPG:
  - *trial product estimand*: MD=-1,92 mmol/L [95%CI: -2,43; -1,41], p<0,0001;
  - *treatment policy estimand*: MD=-1,62 mmol/L [95%CI: -2,17; -1,07], p<0,0001;
- redukcja SMBG:
  - *trial product estimand*: MD=-2,1 mmol/L [95%CI: -2,5; -1,6], p<0,0001;
  - *treatment policy estimand*: MD=-1,7 mmol/L [95%CI: -2,1; -1,2], p<0,0001;
- redukcja skoków glikemii po posiłku:
  - *trial product estimand*: MD=-0,9 mmol/L [95%CI: -1,3; -0,4], p<0,0001;
  - *treatment policy estimand*: MD=-0,8 mmol/L [95%CI: -1,3; -0,4], p=0,0001.

**Tab. 30. Analiza skuteczności po 26 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Kontrola glikemii.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>trial product estimand</i></b>			
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %	181/184	-1,4 [-1,6; -1,2]	<0,0001
Zmiana FPG, mmol/L	181/184	-1,92 [-2,43; -1,41]	<0,0001
Zmiana SMBG, mmol/L	181/184	-2,1 [-2,5; -1,6]	<0,0001
Skoki glikemii po posiłku (mmol/L)-zmiana	181/184	-0,9 [-1,3; -0,4]	<0,0001
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>treatment policy estimand</i></b>			
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %	181/184	-1,2 [-1,4; -1,0]	<0,0001
Zmiana FPG, mmol/L	181/184	-1,62 [-2,17; -1,07]	<0,0001
Zmiana SMBG, mmol/L	181/184	-1,7 [-2,1; -1,2]	<0,0001
Skoki glikemii po posiłku (mmol/L)-zmiana	181/184	-0,8 [-1,3; -0,4]	0,0001

Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> <6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% (złożony punkt końcowy)

W badaniu PIONEER 8 po 26 tygodniach leczenia w grupie SEM 14 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:

- poziom HbA<sub>1c</sub> <7%:

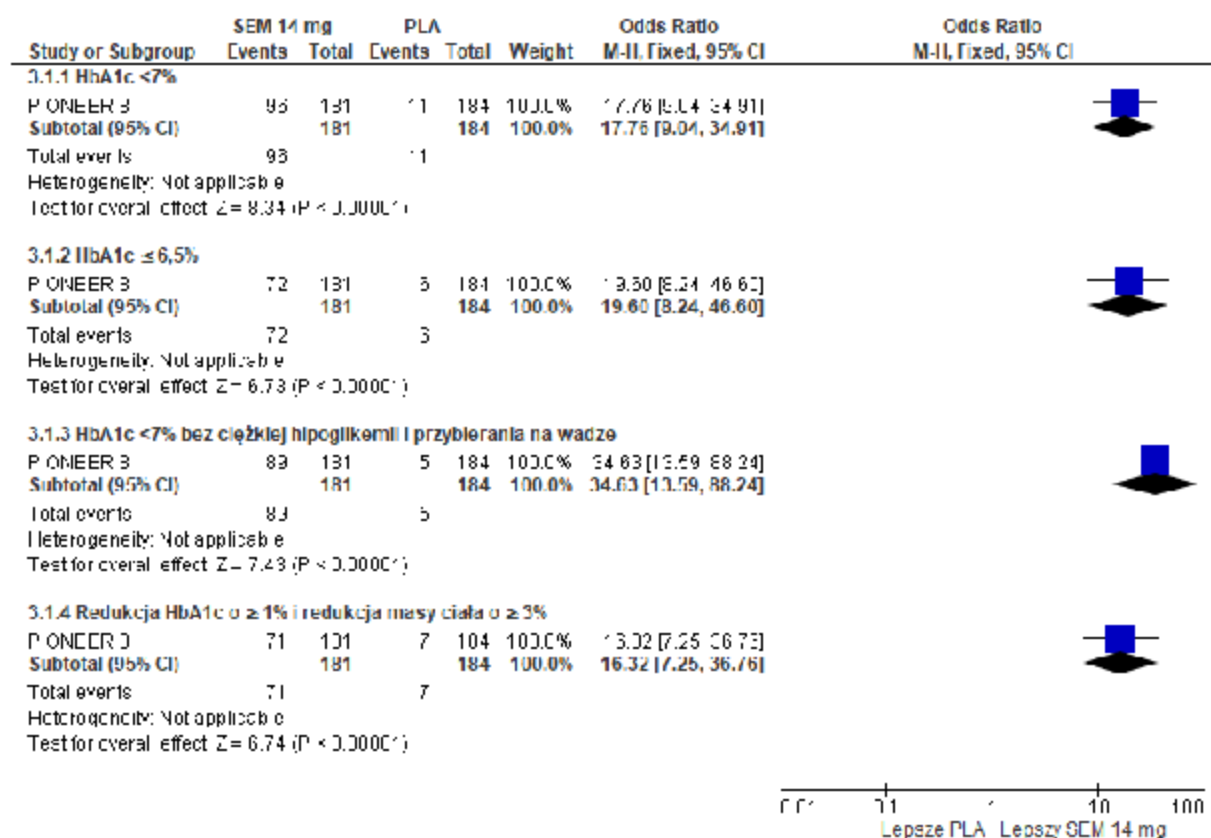
- o *trial product estimand*: OR=17,76 [95%CI: 9,04; 34,91],  $p < 0,00001$ ; RD=0,47 [95%CI: 0,39; 0,55],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 2; 3];
- o *treatment policy estimand*: OR=18,10 [95%CI: 9,40; 34,82],  $p < 0,00001$ ; RD=0,49 [95%CI: 0,41; 0,57]  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 2; 3];
- poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%:
  - o *trial product estimand*: OR=19,60 [95%CI: 8,24; 46,60],  $p < 0,00001$ ; RD=0,37 [95%CI: 0,29; 0,44],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4];
  - o *treatment policy estimand*: OR=20,52 [95%CI: 8,63; 48,77],  $p < 0,00001$ ; RD=0,38 [95%CI: 0,30; 0,45],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4];
- poziom HbA<sub>1c</sub> <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze):
  - o *trial product estimand*: OR=34,63 [95%CI: 13,59; 88,24],  $p < 0,00001$ ; RD=0,46 [95%CI: 0,39; 0,54],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 2; 3];
  - o *treatment policy estimand*: OR=34,85 [95%CI: 12,40; 97,96],  $p < 0,00001$ ; RD=0,41 [95%CI: 0,34; 0,49],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 3];
- redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcję masy ciała o ≥3%:
  - o *trial product estimand*: OR=16,32 [95%CI: 7,25; 36,76],  $p < 0,00001$ ; RD=0,35 [95%CI: 0,28; 0,43],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4];
  - o *treatment policy estimand*: OR=18,30 [95%CI: 8,13; 41,18],  $p < 0,00001$ ; RD=0,38 [95%CI: 0,30; 0,46],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4].

Tab. 31. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% (złożony punkt końcowy).

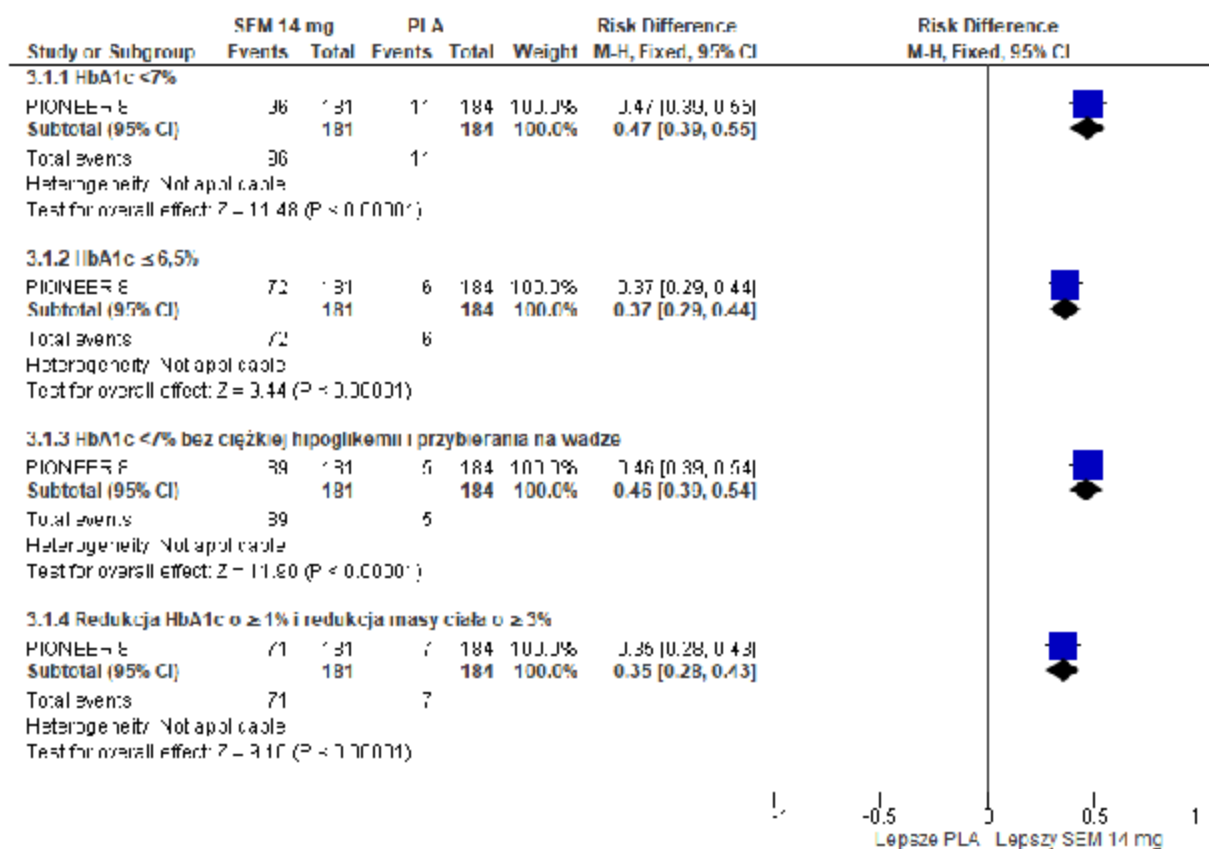
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>trial product estimand</i></b>						
HbA <sub>1c</sub> <7%	181/184	17,76 [9,04; 34,91]	<0,00001	0,47 [0,39; 0,55]	<0,00001	3 [2; 3]
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	181/184	19,60 [8,24; 46,60]	<0,00001	0,37 [0,29; 0,44]	<0,00001	3 [3; 4]
HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	181/184	34,63 [13,59; 88,24]	<0,00001	0,46 [0,39; 0,54]	<0,00001	3 [2; 3]
Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała o ≥3%	181/184	16,32 [7,25; 36,76]	<0,00001	0,35 [0,28; 0,43]	<0,00001	3 [3; 4]
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>treatment policy estimand</i></b>						
HbA <sub>1c</sub> <7%	181/184	18,10 [9,40; 34,82]	<0,00001	0,49 [0,41; 0,57]	<0,00001	3 [2; 3]
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	181/184	20,52 [8,63; 48,77]	<0,00001	0,38 [0,30; 0,45]	<0,00001	3 [3; 4]
HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej	181/184	34,85 [12,40; 97,96]	<0,00001	0,41 [0,34; 0,49]	<0,00001	3 [3; 3]

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
hipoglikemii i przybierania na wadze						
Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała o ≥3%	181/184	18,30 [8,13; 41,18]	<0,00001	0,38 [0,30; 0,46]	<0,00001	3 [3; 4]

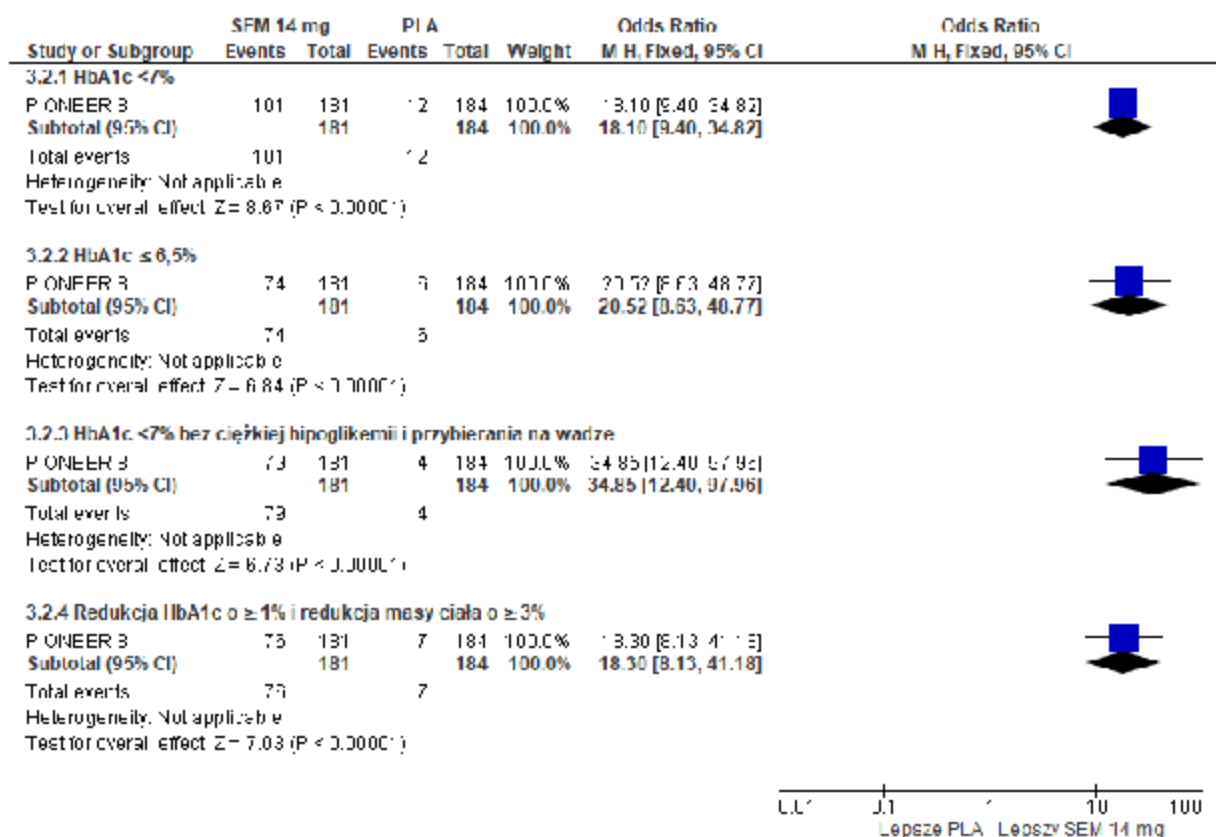
Ryc. 4. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - *trial product est mand* (OR).



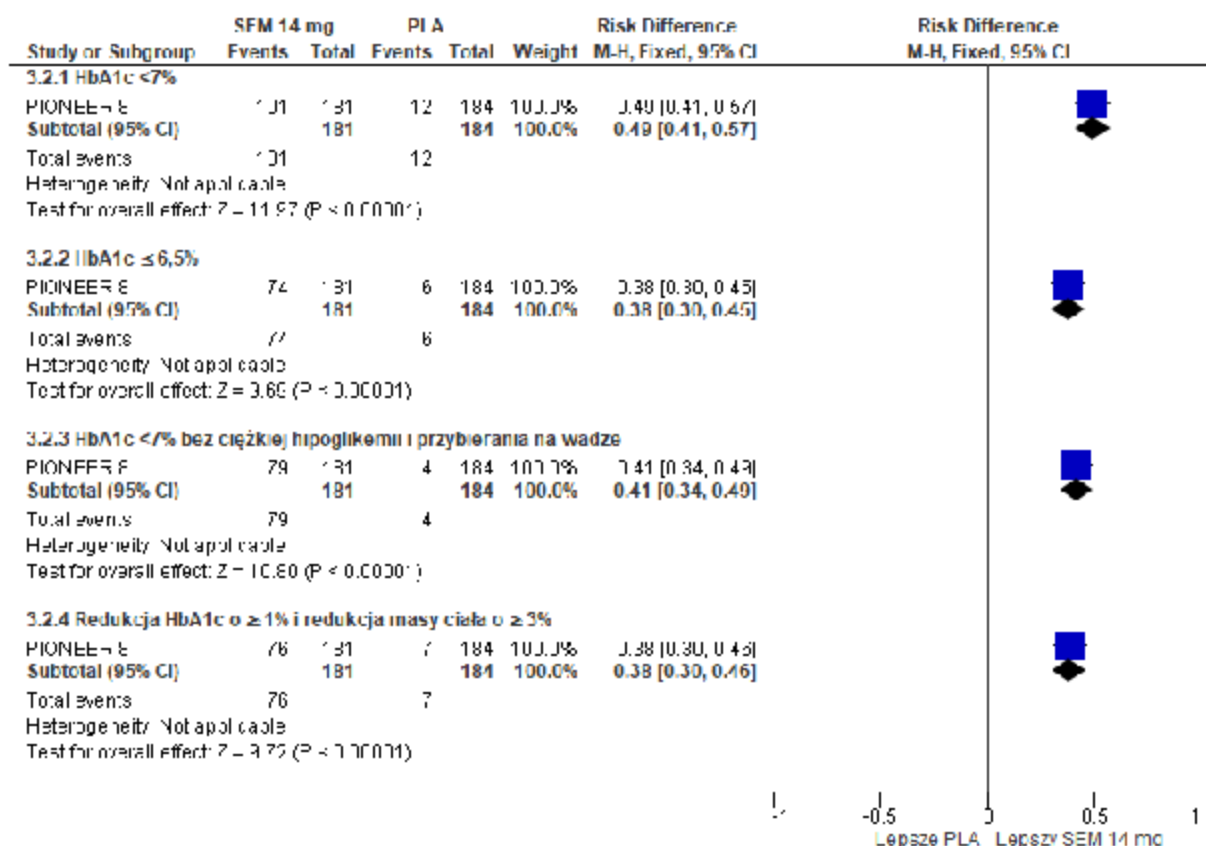
Ryc. 5. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - *trial product est mand* (RD).



Ryc. 6. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z  $HbA_{1c} < 7\%$ ,  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ,  $HbA_{1c} < 7\%$  bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją  $HbA_{1c}$  o  $\geq 1\%$  i redukcją masy ciała o  $\geq 3\%$  - *treatment policy estimand* (OR).



Ryc. 7. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z  $HbA_{1c} < 7\%$ ,  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ,  $HbA_{1c} < 7\%$  bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją  $HbA_{1c}$  o  $\geq 1\%$  i redukcją masy ciała o  $\geq 3\%$  - *treatment policy estimand* (RD).



### Okres obserwacji: 52 tygodnie

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

W badaniu PIONEER 8 po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych

- redukcja poziomu  $HbA_{1c}$ :
  - *trial product estimand*: MD=-1,3% [95%CI: -1,5; -1,0],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: MD=-0,9% [95%CI: -1,1; -0,7],  $p < 0,0001$ ;
- redukcja FPG:
  - *trial product estimand*: MD=-1,53 mmol/L [95%CI: -2,09; -0,97],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: MD=-1,45 mmol/L [95%CI: -1,96; -0,94],  $p < 0,0001$ ;
- redukcja SMBG:
  - *trial product estimand*: MD=-1,4 mmol/L [95%CI: -1,8; -0,9],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: MD=-1,1 mmol/L [95%CI: -1,7; -0,6],  $p < 0,0001$ .

Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy SEM 14 mg i PLA w zakresie redukcji skoków glikemii po posiłku:

- *trial product estimand*: MD=-0,3 mmol/L [95%CI: -0,7; 0,1],  $p = ns$ ;



- *treatment policy estimand*: MD=-0,2 mmol/L [95%CI: -0,7; 0,2], p=ns.

**Tab. 32. Analiza skuteczności po 52 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Kontrola glikemii.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>trial product estimand</i></b>			
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %	181/184	-1,3 [-1,5; -1,0]	<0,0001
Zmiana FPG, mmol/L	181/184	-1,53 [-2,09; -0,97]	<0,0001
Zmiana SMBG, mmol/L	181/184	-1,4 [-1,8; -0,9]	<0,0001
Skoki glikemii po posiłku (mmol/L)-zmiana	181/184	-0,3 [-0,7; 0,1]	ns
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>treatment policy estimand</i></b>			
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %	181/184	-0,9 [-1,1; -0,7]	<0,0001
Zmiana FPG, mmol/L	181/184	-1,45 [-1,96; -0,94]	<0,0001
Zmiana SMBG, mmol/L	181/184	-1,1 [-1,7; -0,6]	<0,0001
Skoki glikemii po posiłku (mmol/L)-zmiana	181/184	-0,2 [-0,7; 0,2]	ns

Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% (złożony punkt końcowy)

W badaniu PIONEER 8 po 52 tygodniach leczenia w grupie SEM 14 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:

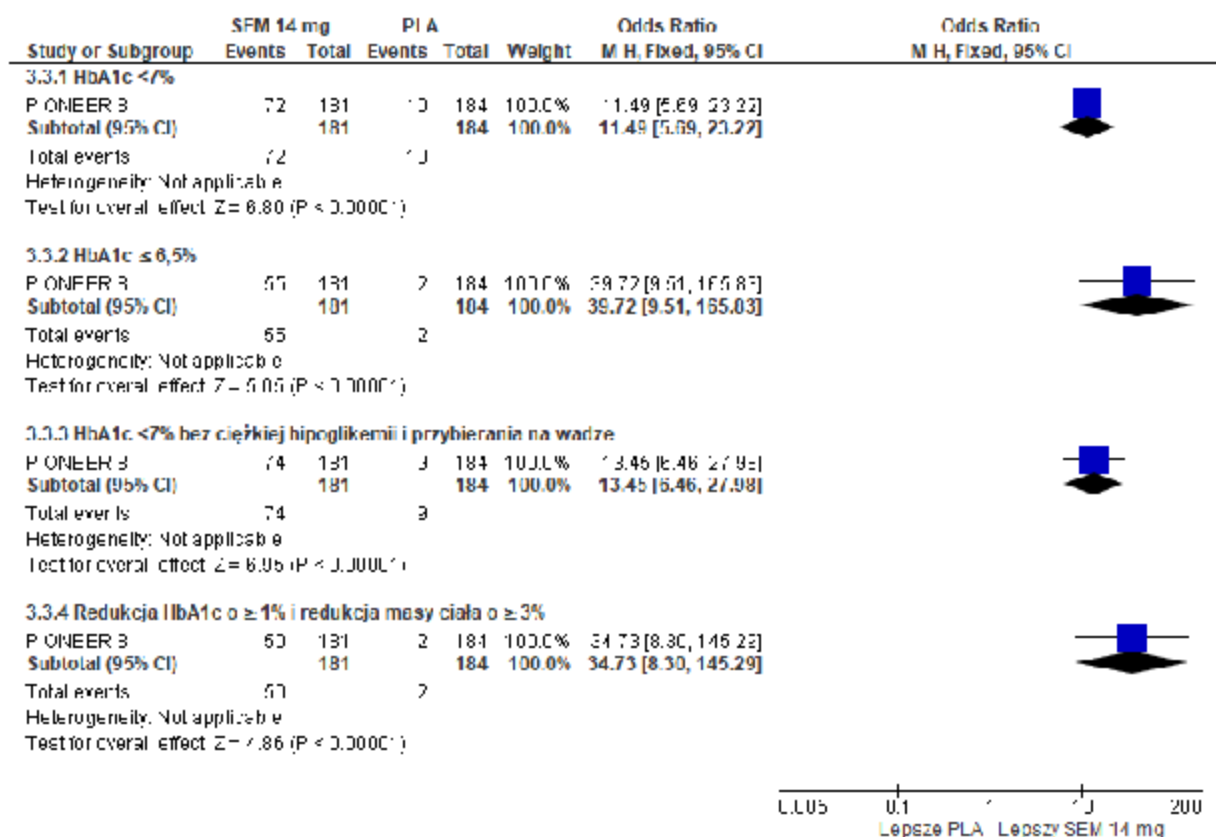
- poziom HbA<sub>1c</sub> <7%:
  - *trial product estimand*: OR=11,49 [95%CI: 5,69; 23,22], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,26; 0,42], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4];
  - *treatment policy estimand*: OR=10,62 [95%CI: 5,89; 19,15], p<0,00001; RD=0,42 [95%CI: 0,33; 0,50], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 2; 4];
- poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%:
  - *trial product estimand*: OR=39,72 [95%CI: 9,51; 165,83], p<0,00001; RD=0,29 [95%CI: 0,22; 0,36], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 5; 5];
  - *treatment policy estimand*: OR=25,22 [95%CI: 8,95; 71,08], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,26; 0,41], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4];
- poziom HbA<sub>1c</sub> <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze):
  - *trial product estimand*: OR=13,45 [95%CI: 6,46; 27,98], p<0,00001; RD=0,36 [95%CI: 0,28; 0,44], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4];
  - *treatment policy estimand*: OR= 20,55 [95%CI: 8,04; 52,53], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,26; 0,41], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4];
- redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3%:
  - *trial product estimand*: OR=34,73 [95%CI: 8,30; 145,29], p<0,00001; RD=0,27 [95%CI: 0,20; 0,33], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 4; 6];

- o *treatment policy estimand*: OR=19,58 [95%CI: 7,65; 50,11],  $p < 0,00001$ ; RD=0,33 [95%CI: 0,25; 0,40],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 3; 4].

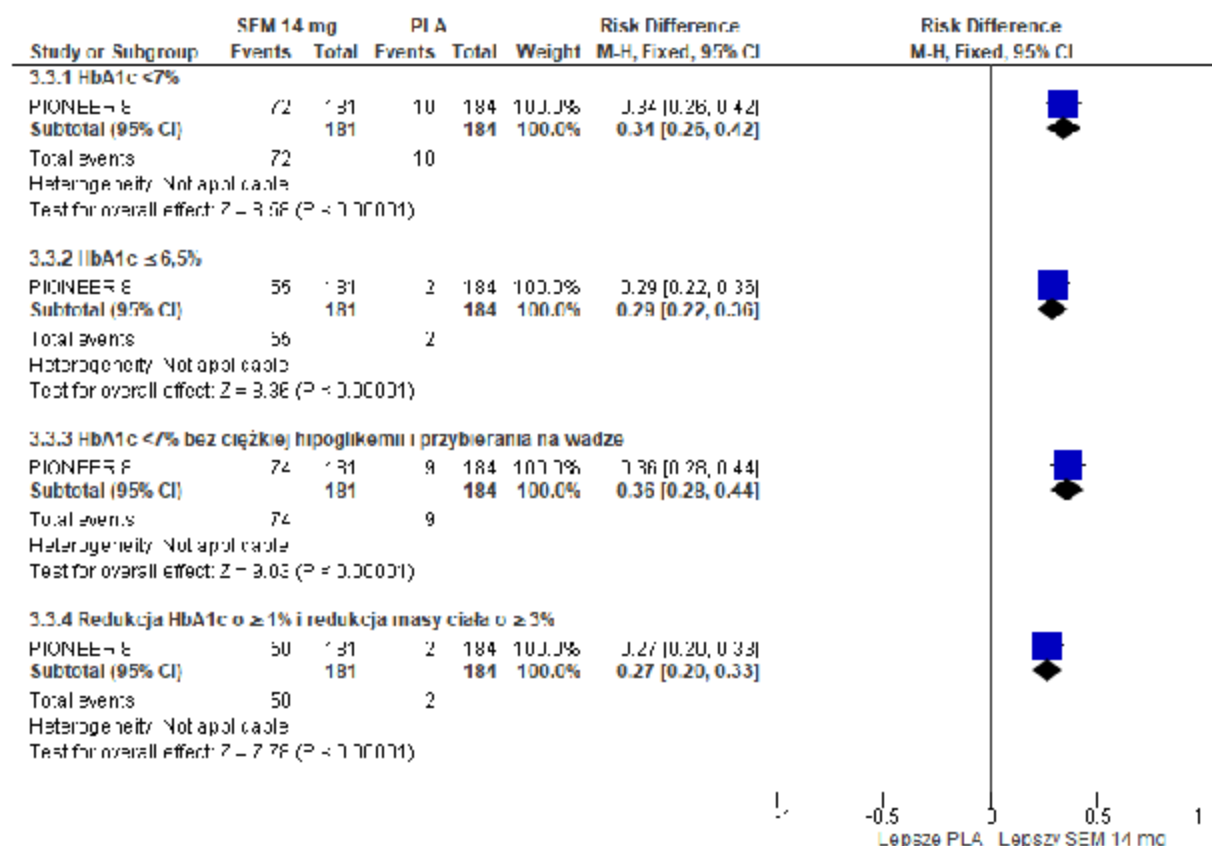
**Tab. 33. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% (złożony punkt końcowy).**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<b>SEM p.o. vs PLA - trial product estimand</b>						
HbA <sub>1c</sub> <7%	181/184	11,49 [5,69; 23,22]	<0,00001	0,34 [0,26; 0,42]	<0,00001	3 [3; 4]
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	181/184	39,72 [9,51; 165,83]	<0,00001	0,29 [0,22; 0,36]	<0,00001	4 [3; 5]
HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	181/184	13,45 [6,46; 27,98]	<0,00001	0,36 [0,28; 0,44]	<0,00001	3 [3; 4]
Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała o ≥3%	181/184	34,73 [8,30; 145,29]	<0,00001	0,27 [0,20; 0,33]	<0,00001	4 [4; 6]
<b>SEM p.o. vs PLA - treatment policy estimand</b>						
HbA <sub>1c</sub> <7%	181/184	10,62 [5,89; 19,15]	<0,00001	0,42 [0,33; 0,50]	<0,00001	3 [2; 4]
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	181/184	25,22 [8,95; 71,08]	<0,00001	0,34 [0,26; 0,41]	<0,00001	3 [3; 4]
HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	181/184	20,55 [8,04; 52,53]	<0,00001	0,34 [0,26; 0,41]	<0,00001	3 [3; 4]
Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała o ≥3%	181/184	19,58 [7,65; 50,11]	<0,00001	0,33 [0,25; 0,40]	<0,00001	4 [3; 4]

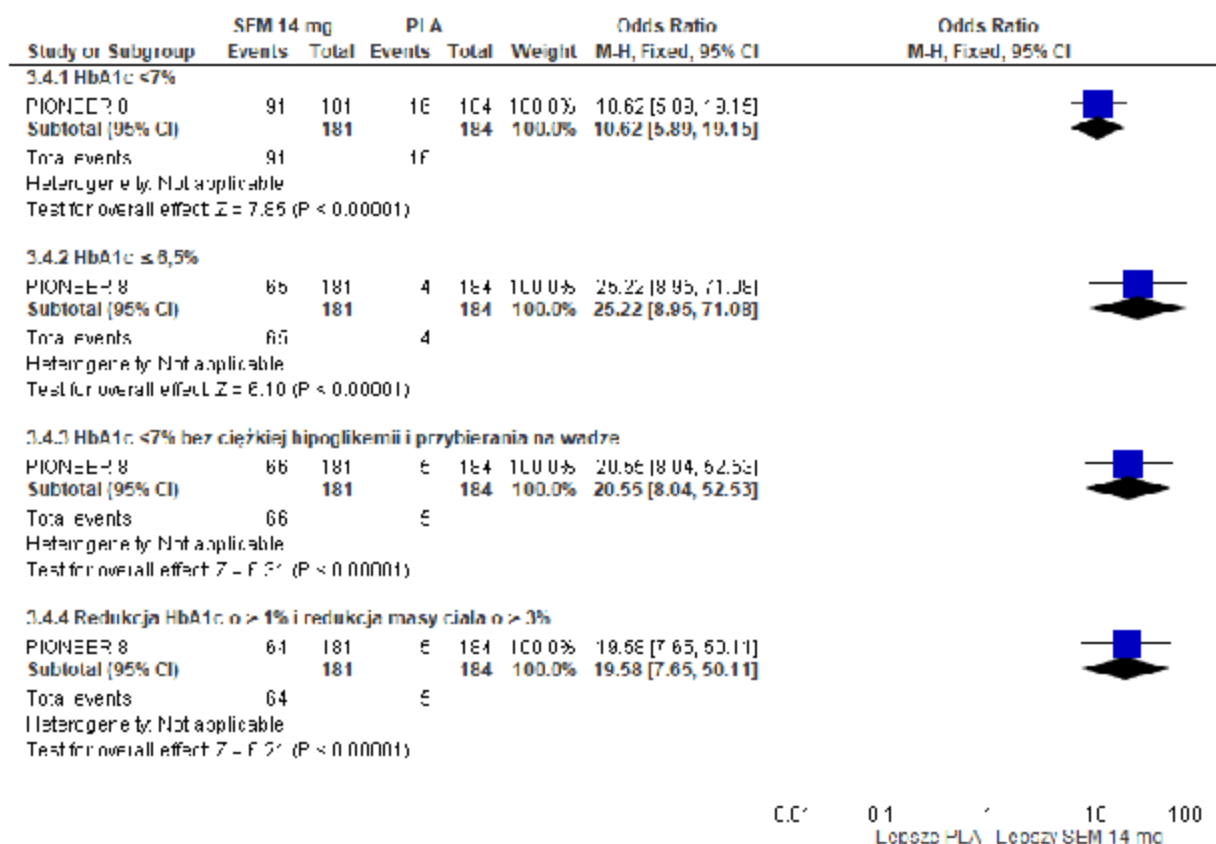
Ryc. 8. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - *trial product est mand* (OR).



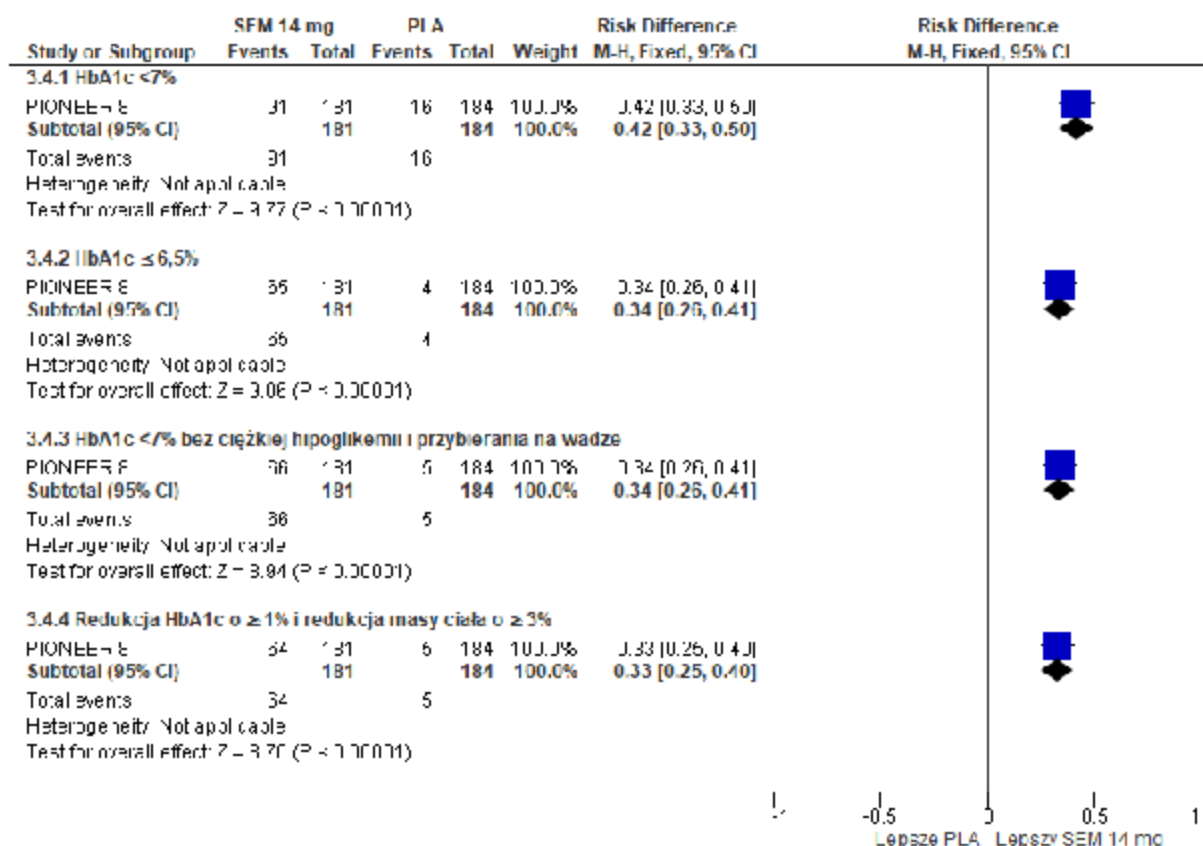
Ryc. 9. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - *trial product est mand* (RD).



**Ryc. 10. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - *treatment policy estimated (OR)*.**



**Ryc. 11. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z  $HbA_{1c} < 7\%$ ,  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ,  $HbA_{1c} < 7\%$  bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją  $HbA_{1c}$  o  $\geq 1\%$  i redukcją masy ciała o  $\geq 3\%$  - *treatment policy estimand* (RD).**



### 5.1.3.2 Masa ciała

#### Okres obserwacji: 26 tygodni

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

W badaniu PIONEER 8 po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych

- redukcja masy ciała:
  - *trial product estimand*: MD=-3,7 kg [95%CI: -4,4; -3,0],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: MD=-3,3 kg [95%CI: -4,2; -2,3],  $p < 0,0001$ ;
- redukcja BMI:
  - *trial product estimand*: MD=-1,4 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -1,6; -1,1],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: MD=-1,2 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -1,5; -0,9],  $p < 0,0001$ ;
- redukcja obwodu talii:
  - *trial product estimand*: MD=-3,0 cm [95%CI: -3,9; -2,1],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: MD=-2,9 cm [95%CI: -3,9; -1,9],  $p < 0,0001$ .

Tab. 34. Analiza skuteczności po 26 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Masa ciała.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
<b>SEM p.o. vs PLA - trial product estimand</b>			
Zmiana masy ciała, kg	181/184	-3,7 [-4,4; -3,0]	<0,0001
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup>	181/184	-1,4 [-1,6; -1,1]	<0,0001
Zmiana obwodu talii, cm	181/184	-3,0 [-3,9; -2,1]	<0,0001
<b>SEM p.o. vs PLA - treatment policy estimand</b>			
Zmiana masy ciała, kg	181/184	-3,3 [-4,2; -2,3]	<0,0001
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup>	181/184	-1,2 [-1,5; -0,9]	<0,0001
Zmiana obwodu talii, cm	181/184	-2,9 [-3,9; -1,9]	<0,0001

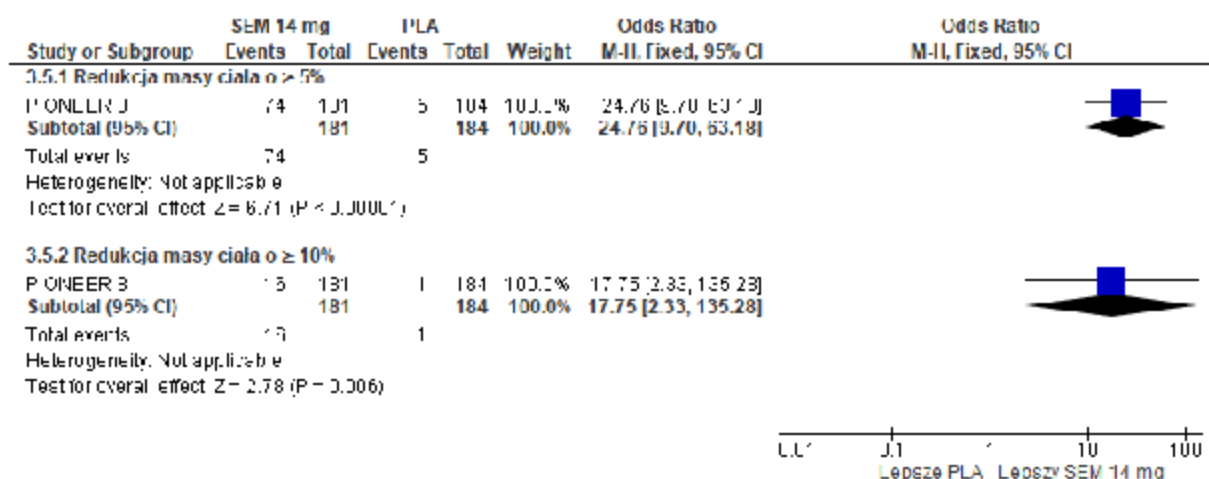
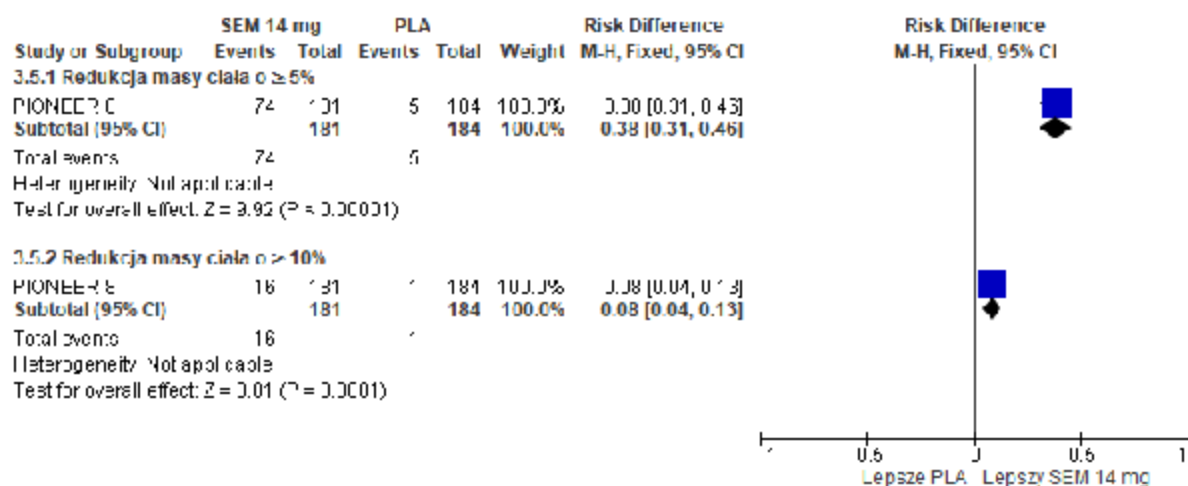
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$

W badaniu PIONEER 8 po 26 tygodniach leczenia w grupie SEM 14 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:

- redukcję masy ciała o  $\geq 5\%$ :
  - *trial product estimand*: OR=24,76 [95%CI: 9,70; 63,18], p<0,00001; RD=0,38 [95%CI: 0,31; 0,46], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4];
  - *treatment policy estimand*: OR=22,58 [95%CI: 8,84; 57,66], p<0,00001; RD=0,36 [95%CI: 0,28; 0,43], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4];
- redukcję masy ciała o  $\geq 10\%$ :
  - *trial product estimand*: OR=17,75 [95%CI: 2,33; 135,28], p=0,006; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,13], p=0,0001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 13 [95%CI: 8; 25];
  - *treatment policy estimand*: OR=21,46 [95%CI: 2,84; 162,11], p=0,003; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,15], p<0,0001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 11 [95%CI: 7; 19].

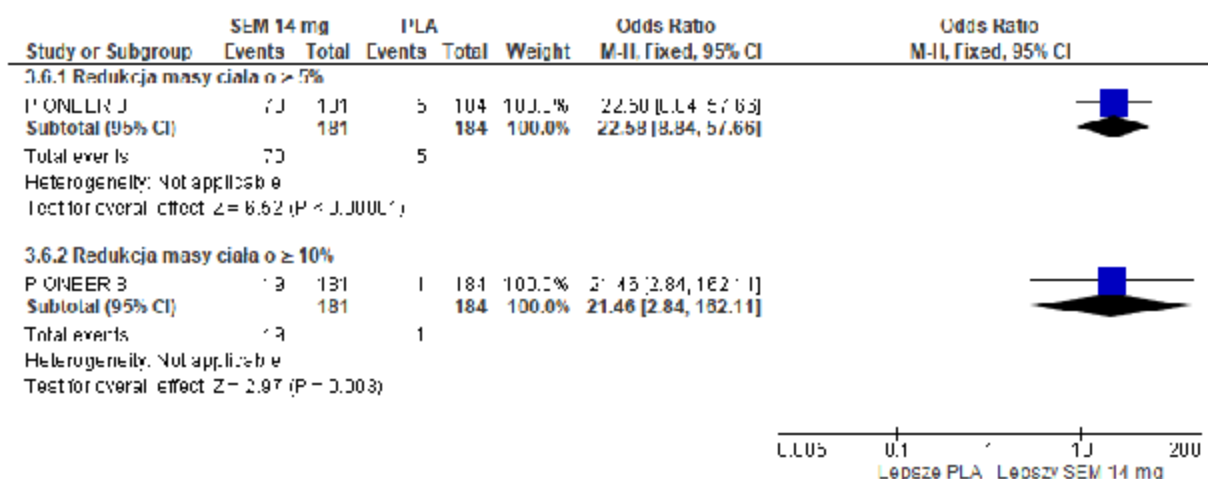
Tab. 35. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$ .

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<b>SEM p.o. vs PLA - trial product estimand</b>						
Redukcja masy ciała o $\geq 5\%$	181/184	24,76 [9,70; 63,18]	<0,00001	0,38 [0,31; 0,46]	<0,00001	3 [3; 4]
Redukcja masy ciała o $\geq 10\%$	181/184	17,75 [2,33; 135,28]	0,006	0,08 [0,04; 0,13]	0,0001	13 [8; 25]
<b>SEM p.o. vs PLA - treatment policy estimand</b>						
Redukcja masy ciała o $\geq 5\%$	181/184	22,58 [8,84; 57,66]	<0,00001	0,36 [0,28; 0,43]	<0,00001	3 [3; 4]
Redukcja masy ciała o $\geq 10\%$	181/184	21,46 [2,84; 162,11]	0,003	0,10 [0,05; 0,15]	<0,0001	11 [7; 19]

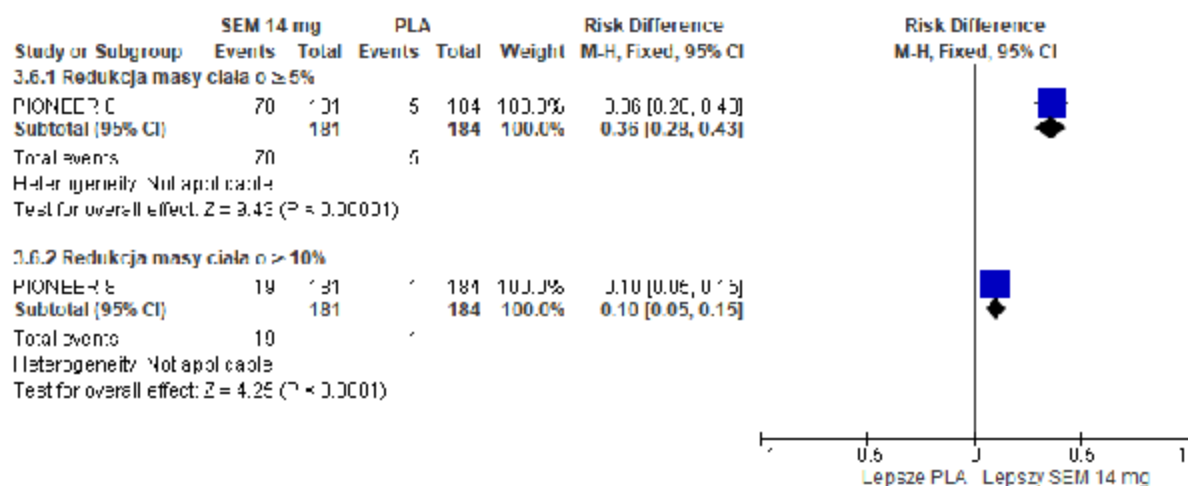
Ryc. 12. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *trial product estimand* (OR).Ryc. 13. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *trial product estimand* (RD).



Ryc. 14. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *treatment policy estimand* (OR).



Ryc. 15. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *treatment policy estimand* (RD).



### Okres obserwacji: 52 tygodnie

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

W badaniu PIONEER 8 po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych

- redukcja masy ciała:
  - *trial product estimand*: MD=-4,9 kg [95%CI: -5,9; -3,9], p<0,0001;
  - *treatment policy estimand*: MD=-4,3 kg [95%CI: -5,3; -3,2], p<0,0001;
- redukcja BMI:
  - *trial product estimand*: MD=-1,8 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -2,2; -1,5], p<0,0001;
  - *treatment policy estimand*: MD=-1,6 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -2,0; -1,3], p<0,0001;
- redukcja obwodu talii:
  - *trial product estimand*: MD=-4,7 cm [95%CI: -5,8; -3,6], p<0,0001;

- o *treatment policy estimand*: MD=-4,4 cm [95%CI: -5,6; -3,2], p<0,0001.

Tab. 36. Analiza skuteczności po 52 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Masa ciała.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
<b>SEM p.o. vs PLA - trial product estimand</b>			
Zmiana masy ciała, kg	181/184	-4,9 [-5,9; -3,9]	<0,0001
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup>	181/184	-1,8 [-2,2; -1,5]	<0,0001
Zmiana obwodu talii, cm	181/184	-4,7 [-5,8; -3,6]	<0,0001
<b>SEM p.o. vs PLA - treatment policy estimand</b>			
Zmiana masy ciała, kg	181/184	-4,3 [-5,3; -3,2]	<0,0001
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup>	181/184	-1,6 [-2,0; -1,3]	<0,0001
Zmiana obwodu talii, cm	181/184	-4,4 [-5,6; -3,2]	<0,0001

#### Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%

W badaniu PIONEER 8 po 52 tygodniach leczenia w grupie SEM 14 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:

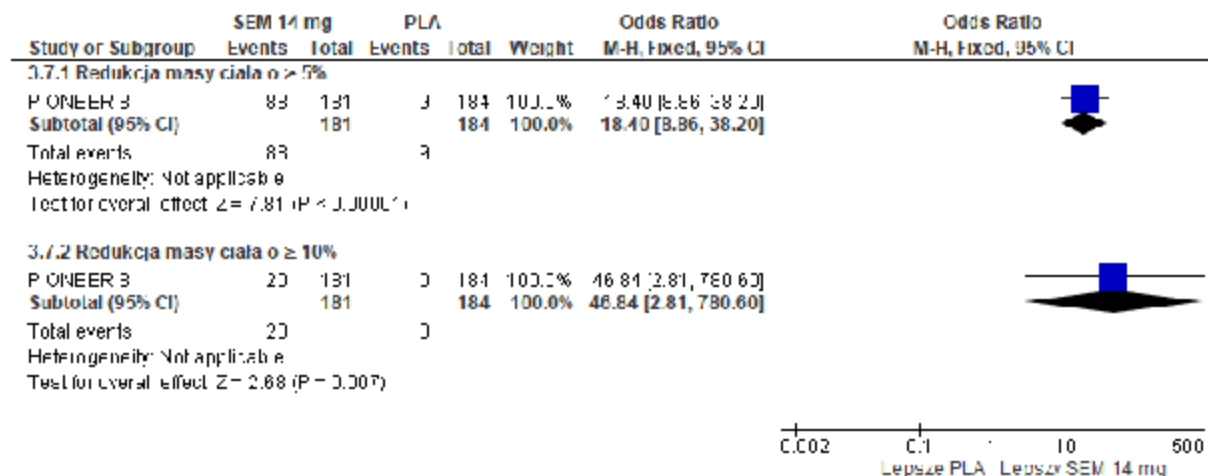
- redukcję masy ciała o ≥5%:
  - o *trial product estimand*: OR=18,40 [95%CI: 8,86; 38,20], p<0,00001; RD=0,44 [95%CI: 0,36; 0,52], p<0,0000; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 2; 3];
  - o *treatment policy estimand*: OR=11,23 [95%CI: 5,56; 22,70], p<0,00001; RD=0,44 [95%CI: 0,36; 0,52], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4];
- redukcję masy ciała o ≥10%:
  - o *trial product estimand*: OR=46,84 [95%CI: 2,81; 780,60], p=0,007; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 10 [95%CI: 7; 16];
  - o *treatment policy estimand*: OR=24,02 [95%CI: 3,19; 180,57], p=0,002; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 10 [95%CI: 7; 16].

Tab. 37. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%.

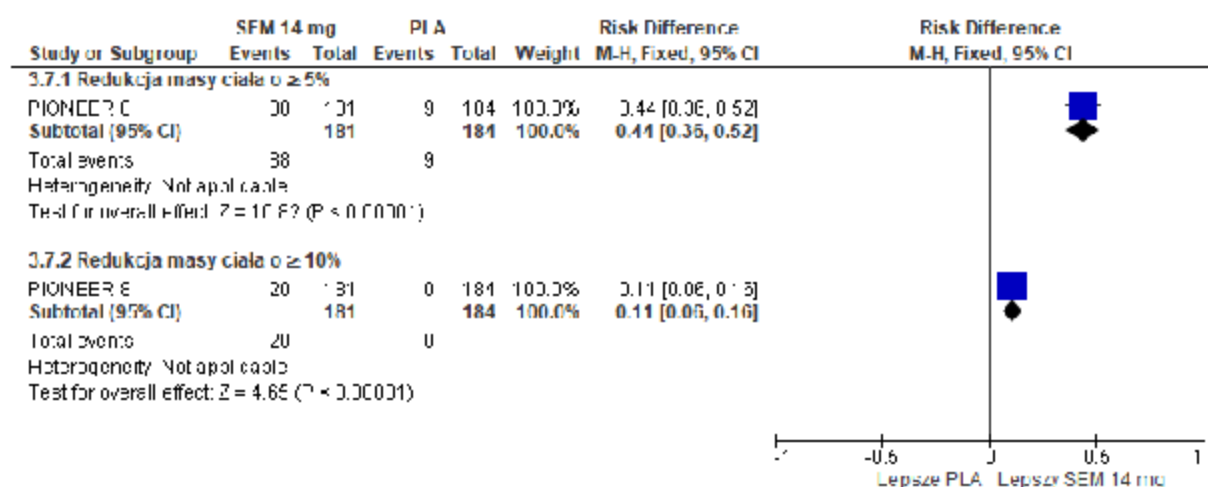
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<b>SEM p.o. vs PLA - trial product estimand</b>						
Redukcja masy ciała o ≥5%	181/184	18,40 [8,86; 38,20]	<0,00001	0,44 [0,36; 0,52]	<0,00001	3 [2; 3]
Redukcja masy ciała o ≥10%	181/184	46,84 [2,81; 780,60]	0,007	0,11 [0,06; 0,16]	<0,00001	10 [7; 16]
<b>SEM p.o. vs PLA - treatment policy estimand</b>						
Redukcja masy ciała o ≥5%	181/184	11,23 [5,56; 22,70]	<0,00001	0,34 [0,26; 0,42]	<0,00001	3 [3; 4]

Punkt końcowy	N/N <sub>0</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Redukcja masy ciała o $\geq 10\%$	181/184	24,02 [3,19; 180,57]	0,002	0,11 [0,06; 0,16]	<0,00001	10 [7; 16]

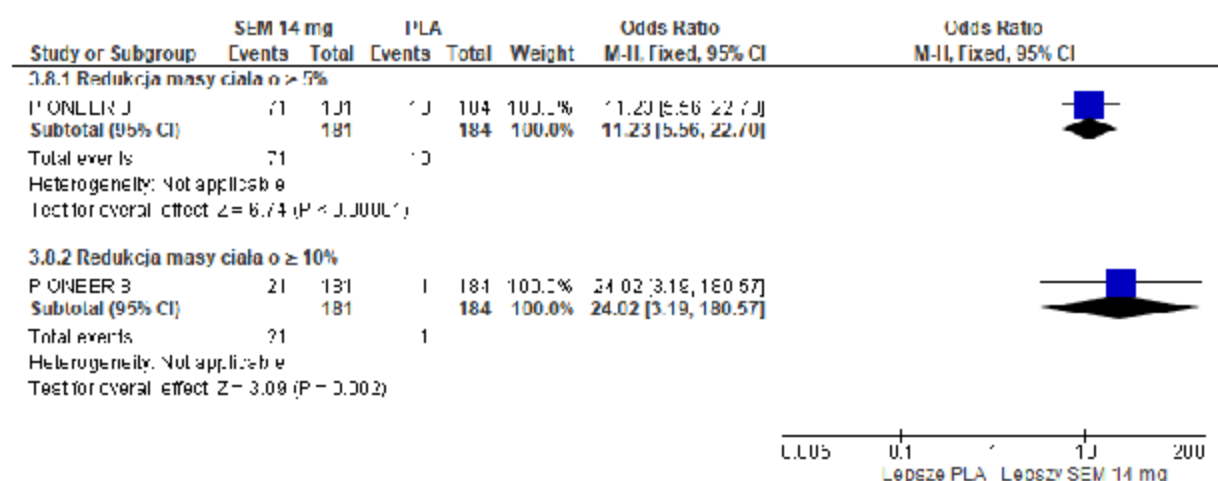
Ryc. 16. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *trial product estimand* (OR).



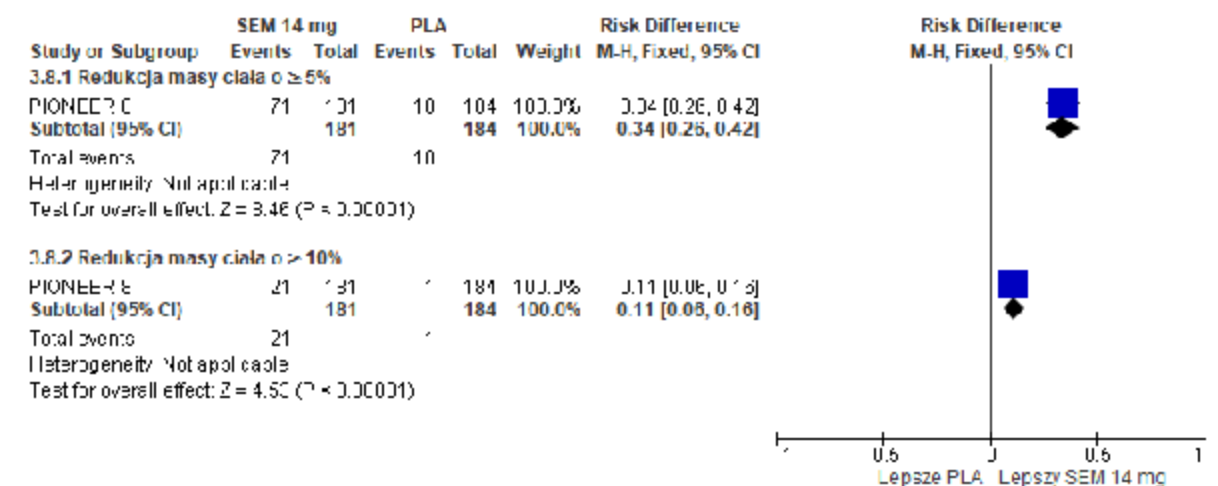
Ryc. 17. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *trial product estimand* (RD).



Ryc. 18. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *treatment policy estimand* (OR).



Ryc. 19. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *treatment policy estimand* (RD).



### 5.1.3.3 Gospodarka lipidowa

Okres obserwacji: 26 tygodni

Cholesterol całkowity, LDL, HDL, trójglicerydy - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu PIONEER 8 po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych

- redukcja poziomu cholesterolu całkowitego:
  - *trial product estimand*: ETR=0,93 [95%CI: 0,90; 0,96], p<0,0001;
  - *treatment policy estimand*: ETR=0,92 [95%CI: 0,89; 0,96], p<0,0001;
- redukcja poziomu cholesterolu LDL:
  - *trial product estimand*: ETR=0,93 [95%CI: 0,88; 0,98], p=0,0083;

- *treatment policy estimand*: ETR=0,90 [95%CI: 0,85; 0,96], p=0,0006;
- redukcja poziomu cholesterolu HDL:
  - *treatment policy estimand*: ETR=0,97 [95%CI: 0,94; 1,00], p=0,0373;
- redukcja poziomu trójglicerydów:
  - *trial product estimand*: ETR=0,92 [95%CI: 0,85; 0,99], p=0,0361.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEM 14 mg i PLA w zakresie zmiany poziomu cholesterolu HDL w przypadku analizy *trial product estimand* (ETR=0,97 [95%CI: 0,95; 1,00], p=ns) oraz w zakresie zmiany poziomu trójglicerydów w przypadku analizy *treatment policy estimand* (ETR=0,93 [95%CI: 0,86; 1,01], p=ns).

**Tab. 38. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Gospodarka lipidowa**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	ETR [95%CI]	p
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>trial product estimand</i></b>			
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mmol/l	181/184	0,93 [0,90; 0,96]	<0,0001
Zmiana poziomu cholesterolu LDL, mmol/l	181/184	0,93 [0,88; 0,98]	0,0083
Zmiana poziomu cholesterolu HDL, mmol/l	181/184	0,97 [0,95; 1,00]	ns
Zmiana poziomu trójglicerydów, mmol/l	181/184	0,92 [0,85; 0,99]	0,0361
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>treatment policy estimand</i></b>			
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mmol/l	181/184	0,92 [0,89; 0,96]	<0,0001
Zmiana poziomu cholesterolu LDL, mmol/l	181/184	0,90 [0,85; 0,96]	0,0006
Zmiana poziomu cholesterolu HDL, mmol/l	181/184	0,97 [0,94; 1,00]	0,0373
Zmiana poziomu trójglicerydów, mmol/l	181/184	0,93 [0,86; 1,01]	ns

### Okres obserwacji: 52 tygodnie

#### Cholesterol całkowity, LDL, HDL, trójglicerydy - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu PIONEER 8 po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych

- redukcja poziomu cholesterolu całkowitego:
  - *trial product estimand*: ETR=0,94 [95%CI: 0,90; 0,98], p=0,0053;
  - *treatment policy estimand*: ETR=0,95 [95%CI: 0,91; 0,98], p=0,0034;
- redukcja poziomu trójglicerydów:
  - *treatment policy estimand*: ETR=0,89 [95%CI: 0,82; 0,97], p=0,0059.

W przypadku analizy *trial product estimand* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy SEM 14 mg i PLA w zakresie redukcji poziomu trójglicerydów (ETR=0,91 [95%CI: 0,82; 1,00], p=ns).

Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEM 14 mg i PLA w zakresie:

- redukcji poziomu cholesterolu LDL:

- *trial product estimand*: ETR=0,94 [95%CI: 0,88; 1,00], p=ns;
- *treatment policy estimand*: ETR=0,96 [95%CI: 0,90; 1,01], p=ns;
- redukcji poziomu cholesterolu HDL:
  - *trial product estimand*: ETR=1,01 [95%CI: 0,98; 1,04], p=ns;
  - *treatment policy estimand*: ETR=1,00 [95%CI: 0,97; 1,04], p=ns.

**Tab. 39. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Gospodarka lipidowa**

Punkt końcowy	N/N <sub>k</sub>	ETR [95%CI]	p
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>trial product estimand</i></b>			
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mmol/l	181/184	0,94 [0,90; 0,98]	0,0053
Zmiana poziomu cholesterolu LDL, mmol/l	181/184	0,94 [0,88; 1,00]	ns
Zmiana poziomu cholesterolu HDL, mmol/l	181/184	1,01 [0,98; 1,04]	ns
Zmiana poziomu trójglicerydów, mmol/l	181/184	0,91 [0,82;1,00]	ns
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>treatment policy estimand</i></b>			
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mmol/l	181/184	0,95 [0,91; 0,98]	0,0034
Zmiana poziomu cholesterolu LDL, mmol/l	181/184	0,96 [0,90; 1,01]	ns
Zmiana poziomu cholesterolu HDL, mmol/l	181/184	1,00 [0,97; 1,04]	ns
Zmiana poziomu trójglicerydów, mmol/l	181/184	0,89 [0,82; 0,97]	0,0059

#### 5.1.3.4 Jakość życia

W badaniu PIONEER 8 oceniano również zmianę jakości życia wg kwestionariusza SF36v2 (ang. *Short Form Health Survey; Acute Version*), zmianę satysfakcji z leczenia cukrzycy kwestionariuszem DTSQs (ang. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires*) oraz wpływ masy ciała na jakość życia - IWQOL - Lite CT (ang. *Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trial Version*).

##### SF36v2

W przypadku analizy *treatment policy estimand* u chorych leczonych semaglutydem w dawce 14 mg w porównaniu z placebo obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę:

- ogólnego stanu zdrowia w 52. tygodniu: MD=2,26 [95%CI: 0,91; 3,62];
- zdrowia psychicznego w 26. tygodniu: MD=2,03 [95%CI: 0,36; 3,71].

W przypadku analizy *trial product estimand* u chorych leczonych semaglutydem 14 mg w porównaniu z placebo obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w zakresie:

- ogólnej oceny zdrowia mentalnego w 26. tygodniu: MD=1,95 [95%CI: 0,21; 3,69];

oraz w domenach:

- ogólny stan zdrowia w 26. tygodniu: MD=1,41 [95%CI: 0,06; 2,75] oraz w 52 tygodniu: MD=2,41 [95%CI: 0,88; 3,94];
- role społeczne zależne od kondycji emocjonalnej w 52. tygodniu: MD=3,42 [95%CI: 1,02; 5,82];
- zdrowie psychiczne w 26. tygodniu: MD=3,30 [95%CI: 1,61; 5,00].

#### IWQOL-Lite CT

U chorych leczonych semaglutydem w dawce 14 mg w porównaniu z placebo obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę:

- ogólnego wyniku kwestionariusza IWQOL-Lite CT:
  - o *treatment policy estimand*: w 26. tygodniu: MD=3,25 [95%CI: 0,73; 5,77] i w 52. tygodniu: MD=4,09 [95%CI: 1,20; 6,99];
  - o *trial product estimand*: w 26. tygodniu: MD=4,09 [95%CI: 1,55; 6,63] i w 52. tygodniu: MD=4,81 [95%CI: 1,70; 7,92];
- wyniku w domenie psychospołecznej:
  - o *treatment policy estimand*: w 26. tygodniu: MD=3,29 [95%CI: 0,52; 6,05] i w 52. tygodniu: MD=4,69 [95%CI: 1,60; 7,78];
  - o *trial product estimand*: w 26. tygodniu: MD=4,17 [95%CI: 1,48; 6,87] i w 52. tygodniu: MD=5,53 [95%CI: 2,20; 8,87].

Dodatkowo w przypadku analizy *trial product estimand* u chorych leczonych SEM 14 mg w porównaniu z PLA obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w następujących domenach:

- fizyczna, w 26. tygodniu: MD=3,75 [95%CI: 0,55; 6,95]
- funkcjonowanie fizyczne, w 26 tygodniu: MD=4,19 [95%CI: 0,72; 7,66].

#### DTSQs

W grupie SEM 14 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ (wynik całkowity kwestionariusza) w porównaniu z PLA:

- *treatment policy estimand*: w 26. tygodniu: MD=1,94 [95%CI: 0,77; 3,11] i w 52. tygodniu: MD=2,19 [95%CI: 0,98; 3,40];
- *trial product estimand*: w 26. tygodniu: MD=1,65 [95%CI: 0,55; 2,74] i w 52. tygodniu: MD=2,43 [95%CI: 1,17; 3,69].

W grupie 14 mg obserwowano również istotnie statystycznie większą poprawę w porównaniu z PLA w zakresie następujących domen kwestionariusza DTSQ:

- satysfakcja ze stosowanej terapii (jako domena):
  - o *treatment policy estimand*: w 26 tygodniu: MD=0,42 [95%CI: 0,14; 0,69] i w 52 tygodniu: MD=0,51 [95%CI: 0,25; 0,76];
  - o *trial product estimand*: w 26 tygodniu: MD=0,31 [95%CI: 0,08; 0,55] i w 52 tygodniu: MD=0,57 [95%CI: 0,31; 0,83];
- uczucie niedopuszczalnie wysokiego poziomu glukozy we krwi:

- treatment policy estimand: w 26 tygodniu: MD=-1,03 [95%CI: -1,40; -0,66] i w 52 tygodniu: MD=-0,94 [95%CI: -1,29; -0,58];
- trial product estimand: w 26 tygodniu: MD=-1,22 [95%CI: -1,58; -0,87] i w 52 tygodniu: MD=-1,16 [95%CI: -1,59; -0,73];
- wygoda terapii:
  - treatment policy estimand: w 26 tygodniu: MD=0,32 [95%CI: 0,06; 0,57];
  - trial product estimand: w 26 tygodniu: MD=0,32 [95%CI: 0,07; 0,57] i w 52 tygodniu: MD=0,35 [95%CI: 0,04; 0,66];
- rekomendacja terapii:
  - treatment policy estimand: w 26 tygodniu: MD=0,37 [95%CI: 0,08; 0,56] i w 52 tygodniu: MD=0,51 [95%CI: 0,25; 0,76];
  - trial product estimand: w 26 tygodniu: MD=0,33 [95%CI: 0,07; 0,59] i w 52 tygodniu: MD=0,39 [95%CI: 0,11; 0,67];
- kontynuacji terapii:
  - treatment policy estimand: w 26 tygodniu: MD=0,44 [95%CI: 0,18; 0,69] i w 52 tygodniu: MD=0,50 [95%CI: 0,25; 0,76];
  - trial product estimand: w 26 tygodniu: MD=0,37 [95%CI: 0,13; 0,61] i w 52 tygodniu: MD=0,46 [95%CI: 0,19; 0,74].

## 5.2 SEM 7 mg

[Redacted content]





[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

### 5.2.2 SEM vs GLP-1

W opublikowanej metaanalizie sieciowej Nuho 2019 dotyczącej porównania semaglutylu podawanego doustnie z pozostałymi agonistami GLP-1 usunięto wszystkie komparatory drugorzędowe z sieci porównań (komparatory, które nie były niezbędne do zbudowania sieci), w tym semaglutyl p.o. 7 mg, a zatem nie przedstawiono wyników dla tej dawki leku.

Z uwagi na fakt, iż agoniści GLP-1 stanowią dodatkowy komparator ze względu na ograniczenie refundacyjne dodatkowo zawężające populację chorych kwalifikujących się do leczenia ( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), w analizie nie przedstawiono porównania semaglutylu p.o. 7 mg z innymi agonistami GLP-1.

Wnioskowanie dotyczące skuteczności tej dawki leku jest możliwe na podstawie porównania z komparatorem głównym w populacji chorych nieskutecznie leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi - inhibitorami SGLT-2 (patrz rozdz. 5.2.1).

Porównanie semaglutylu podawanego doustnie z innymi agonistami receptora GLP-1 przedstawiono dodatkowo na podstawie badania *dosage-finding* oceniającego stosowanie semaglutylu podawanego doustnie w dawkach 2,5, 5, 10, 20 i 40 mg w porównaniu z semaglutylem podawanym podskórnym w dawce 1 mg i placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności diety i wysiłku fizycznego z metforminą lub bez (Davies 2017). Wyniki badania przedstawiono w rozdz. 7.1.

### 5.2.3 SEM vs PLA (intensyfikacja INS)

Ocenę skuteczności semaglutylu podawanego doustnie w porównaniu z intensyfikacją insulinoaterapii (placebo) jako terapia dodana do leczenia insuliną+metforminą przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego semaglutyl z placebo (badanie PIONEER 8).

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego semaglutylu podawanego doustnie w dawce 7 mg z placebo na podstawie badania PIONEER 8 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 43. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA.

Punkt końcowy	SEM p.o. vs PLA - <i>trial product estimand</i>		SEM p.o. vs PLA - <i>treatment policy estimand</i>	
	SEM 7 mg (N=182)	PLA (N=184)	SEM 7 mg (N=182)	PLA (N=184)
<b>Okres obserwacji: 26 tyg.</b>				
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %, średnia	-1,0	-0,0	-0,9	-0,1
Zmiana FPG, mmol/L, średnia	-1,19	0,36	-1,08	0,29
Zmiana SMBG, mmol/L, średnia	-1,7	-0,3	-1,7	-0,3
Skoki glikemii po posiłku (mmol/L)- zmiana	-0,8	-0,1	-0,7	-0,1
HbA <sub>1c</sub> <7%, n (%)	70 (44,6)	11 (6,8)	74 (42,5)	12 (6,8)

Punkt końcowy	SEM p.o. vs PLA - <i>trial product estimand</i>		SEM p.o. vs PLA - <i>treatment policy estimand</i>	
	SEM 7 mg (N=182)	PLA (N=184)	SEM 7 mg (N=182)	PLA (N=184)
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, n (%)	43 (27,4)	6 (3,7)	45 (25,9)	6 (3,4)
HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii* i przybierania na wadze, n (%)	50 (27,4)**	5 (2,5)**	49 (27,0)**	4 (2,3)**
Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała ≥3%, n (%)	49 (31,2)	7 (4,3)	51 (29,3)	7 (4,0)
Zmiana masy ciała, kg, średnia	-3,0	-0,4	-2,4	-0,4
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia	-1,1	-0,1	-0,9	-0,1
Zmiana obwodu talii, cm, średnia	-2,8	-0,5	-2,2	-0,7
Redukcja masy ciała o ≥5%, n (%)	57 (31,2)**	5 (2,5)**	56 (30,5)**	5 (2,8)**
Redukcja masy ciała o ≥10%, n (%)	10 (6,4)	1 (0,6)	12 (6,9)	1 (0,6)
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mmol/l, średnia	0,95	1,02	0,95	1,03
Zmiana poziomu cholesterolu LDL, mmol/l, średnia	0,94	1,02	0,94	1,04
Zmiana poziomu cholesterolu HDL, mmol/l, średnia	0,98	1,01	0,98	1,02
Zmiana poziomu trójglicerydów, mmol/l, średnia	0,91	0,98	0,91	0,98
<b>Okres obserwacji: 52 tyg.</b>				
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %, średnia	-0,8	0,0	-0,8	-0,2
Zmiana FPG, mmol/L, średnia	-1,16	-0,01	-1,03	-0,13
Zmiana SMBG, mmol/L, średnia	-1,7	-0,7	-1,6	-0,8
Skoki glikemii po posiłku (mmol/L)- zmiana	-0,7	-0,1	-0,6	-0,2
HbA <sub>1c</sub> <7%, n (%)	53 (46,9)	10 (10,1)	67 (39,6)	16 (9,3)
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, n (%)	29 (25,7)	2 (2,0)	33 (19,5)	4 (2,3)
HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii* i przybierania na wadze, n (%)	60 (32,7)**	9 (5,1)**	46 (25,4)**	9 (4,7)**
Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała ≥3%, n (%)	33 (29,2)	2 (2,0)	37 (21,9)	5 (2,9)
Zmiana masy ciała, kg, średnia	-2,9	0,6	-2,0	0,5
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia	-1,1	0,2	-0,7	0,2
Zmiana obwodu talii, cm, średnia	-2,8	0,5	-2,2	0,4
Redukcja masy ciała o ≥5%, n (%)	65 (35,7)**	9 (5,0)**	51 (28,1)**	10 (5,2)**
Redukcja masy ciała o ≥10%, n (%)	16 (13,9)	0	17 (9,9)	1 (0,6)

Punkt końcowy	SEM p.o. vs PLA - <i>trial product estimand</i>		SEM p.o. vs PLA - <i>treatment policy estimand</i>	
	SEM 7 mg (N=182)	PLA (N=184)	SEM 7 mg (N=182)	PLA (N=184)
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mmol/l, średnia	0,96	1,02	0,97	1,01
Zmiana poziomu cholesterolu LDL, mmol/l średnia	0,96	1,02	0,97	1,00
Zmiana poziomu cholesterolu HDL, mmol/l średnia	0,98	1,00	0,98	1,00
Zmiana poziomu trójglicerydów, mmol/l, średnia	0,91	0,96	0,93	0,97

Zmianę parametrów w zakresie kontroli glikemii (HbA<sub>1c</sub>, GPG, SMBG, skoki glikemii po posiłku) i masy ciała (masa ciała, BMI, obwód talii) wyrażono jako zmianę w stosunku do wartości początkowej, natomiast zmianę w zakresie parametrów związanych z gospodarką lipidową (tj. cholesterol całkowity, cholesterol LDL, HDL, trójglicerydy) wyrażono jako stosunek średniej wartości końcowej do średniej wartości początkowej; \*ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia; \*\*liczby chorych obliczone na podstawie odsetków podanych w publikacji

### 5.2.3.1 Kontrola glikemii

#### Okres obserwacji: 26 tygodni

HbA<sub>1c</sub>, FPG, SMPG, skoki glikemii po posiłku - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu PIONEER 8 po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych:

- redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>:
  - *trial product estimand*: MD=-1,0% [95%CI: -1,2; -0,8], p<0,0001;
  - *treatment policy estimand*: MD=-0,9% [95%CI: -1,1; -0,7], p<0,0001;
- redukcja FPG:
  - *trial product estimand*: MD=-1,55 mmol/L [95%CI: -2,05; -1,05], p<0,0001;
  - *treatment policy estimand*: MD=-1,38 mmol/L [95%CI: -1,93; -0,83], p<0,0001;
- redukcja SMBG:
  - *trial product estimand*: MD=-1,5 mmol/L [95%CI: -1,9; -1,0], p<0,0001;
  - *treatment policy estimand*: MD=-1,4 mmol/L [95%CI: -1,8; -0,9], p<0,0001;
- redukcja skoków glikemii po posiłku:
  - *trial product estimand*: MD=-0,7 mmol/L [95%CI: -1,1; -0,3], p=0,0011;
  - *treatment policy estimand*: MD=-0,6 mmol/L [95%CI: -1,1; -0,2], p=0,0046.

Tab. 44. Analiza skuteczności po 26 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Kontrola glikemii.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>trial product estimand</i></b>			
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %	181/184	-1,0 [-1,2; -0,8]	<0,0001
Zmiana FPG, mmol/L	181/184	-1,55 [-2,05; -1,05]	<0,0001

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
Zmiana SMBG, mmol/L	181/184	-1,5 [-1,9; -1,0]	<0,0001
Skoki glikemii po posiłku (mmol/L)-zmiana	181/184	-0,7 [-1,1; -0,3]	0,0011
<b>SEM p.o. vs PLA - treatment policy estimand</b>			
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %	181/184	-0,9 [-1,1; -0,7]	<0,0001
Zmiana FPG, mmol/L	181/184	-1,38 [-1,93; -0,83]	<0,0001
Zmiana SMBG, mmol/L	181/184	-1,4 [-1,8; -0,9]	<0,0001
Skoki glikemii po posiłku (mmol/L)-zmiana	181/184	-0,6 [-1,1; -0,2]	0,0046

Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% (złożony punkt końcowy)

W badaniu PIONEER 8 po 26 tygodniach leczenia w grupie SEM 7 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:

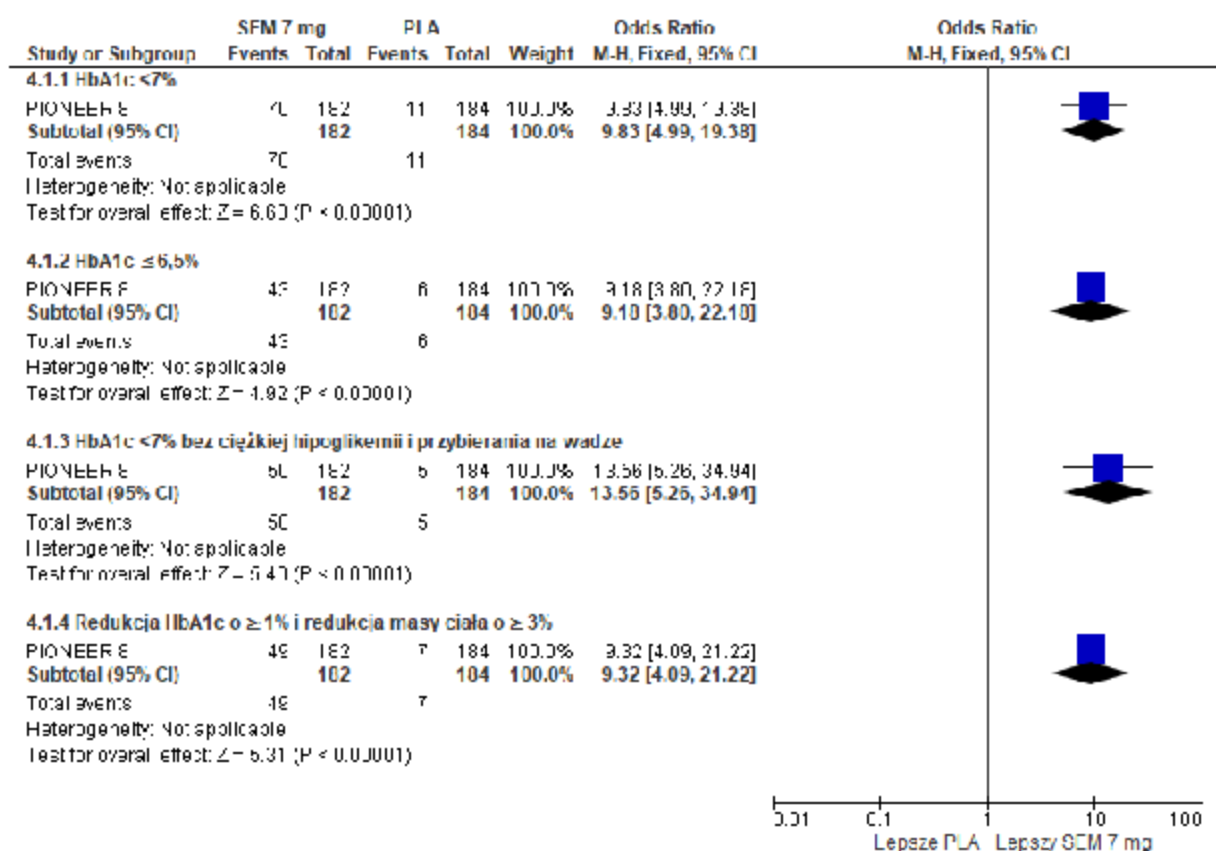
- poziom HbA<sub>1c</sub> <7%:
  - *trial product estimand*: OR=9,83 [95%CI: 4,99; 19,38], p<0,00001; RD=0,32 [95%CI: 0,25; 0,40], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 3; 5];
  - *treatment policy estimand*: OR=9,82 [95%CI: 5,10; 18,92], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,26; 0,42], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4];
- poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%:
  - *trial product estimand*: OR=9,18 [95%CI: 3,80; 22,18], p<0,00001; RD=0,20 [95%CI: 0,14; 0,27], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 8];
  - *treatment policy estimand*: OR=9,74 [95%CI: 4,04; 23,50], p<0,00001; RD=0,21 [95%CI: 0,15; 0,28], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 7];
- poziom HbA<sub>1c</sub> <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze):
  - *trial product estimand*: OR=13,56 [95%CI: 5,26; 34,94], p<0,00001; RD=0,25 [95%CI: 0,18; 0,32], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 6];
  - *treatment policy estimand*: OR=16,58 [95%CI: 5,84; 47,07], p<0,00001; RD=0,25 [95%CI: 0,18; 0,32], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 6];
- redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3%:
  - *trial product estimand*: OR=9,32 [95%CI: 4,09; 21,22], p<0,00001; RD=0,23 [95%CI: 0,16; 0,30], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 7];
  - *treatment policy estimand*: OR=9,84 [95%CI: 4,33; 22,39], p<0,00001; RD=0,24 [95%CI: 0,17; 0,31], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 6].

**Tab. 45. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% (złożony punkt końcowy).**

Punkt końcowy	Ni/NK	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<b>SEM p.o. vs PLA - trial product estimand</b>						

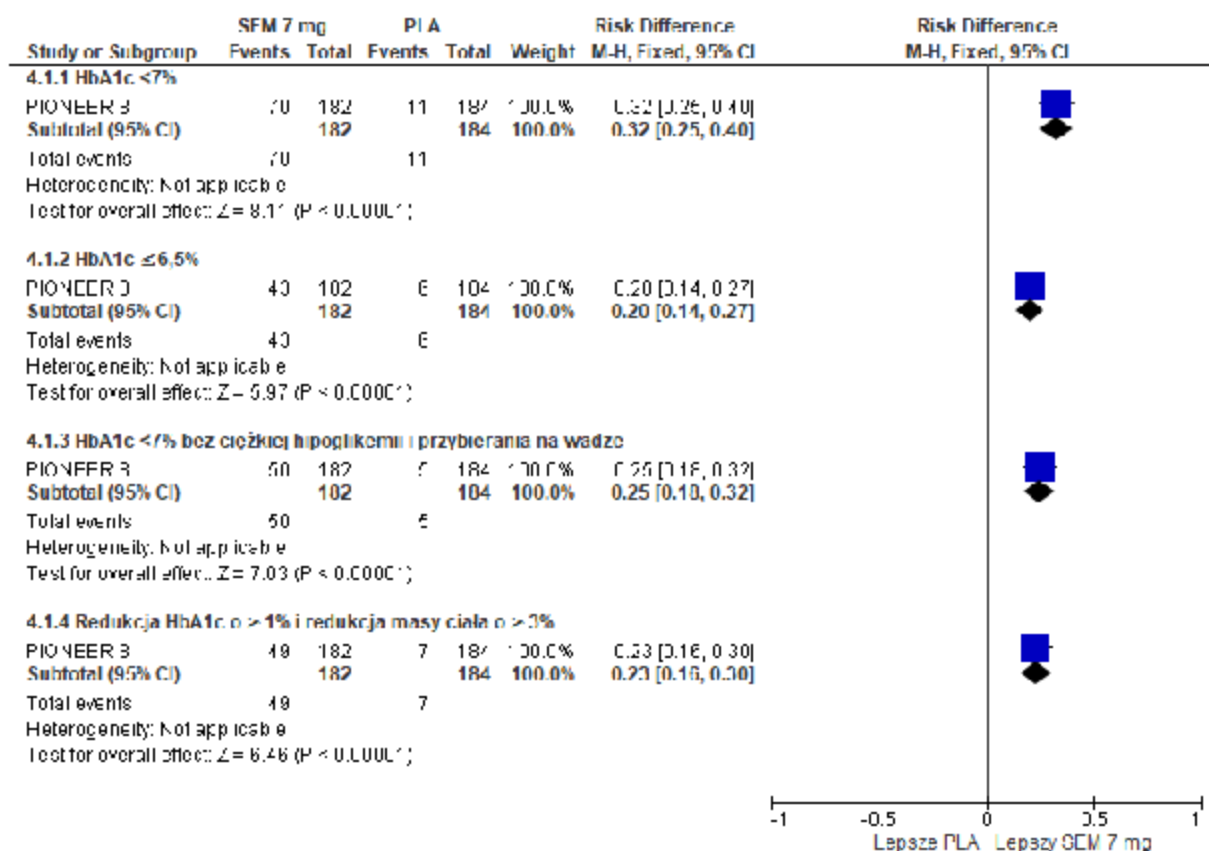
Punkt końcowy	Ni/NK	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
HbA <sub>1c</sub> <7%	181/184	9,83 [4,99; 19,38]	<0,00001	0,32 [0,25; 0,40]	<0,00001	4 [3; 5]
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	181/184	9,18 [3,80; 22,18]	<0,00001	0,20 [0,14; 0,27]	<0,00001	5 [4; 8]
HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	181/184	13,56 [5,26; 34,94]	<0,00001	0,25 [0,18; 0,32]	<0,00001	5 [4; 6]
Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała o ≥3%	181/184	9,32 [4,09; 21,22]	<0,00001	0,23 [0,16; 0,30]	<0,00001	5 [4; 7]
<b>SEM p.o. vs PLA - treatment policy estimand</b>						
HbA <sub>1c</sub> <7%	181/184	9,82 [5,10; 18,92]	<0,00001	0,34 [0,26; 0,42]	<0,00001	3 [3; 4]
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	181/184	9,74 [4,04; 23,50]	<0,00001	0,21 [0,15; 0,28]	<0,00001	5 [4; 7]
HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	181/184	16,58 [5,84; 47,07]	<0,00001	0,25 [0,18; 0,32]	<0,00001	5 [4; 6]
Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała o ≥3%	181/184	9,84 [4,33; 22,39]	<0,00001	0,24 [0,17; 0,31]	<0,00001	5 [4; 6]

**Ryc. 20. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - *trial product est mand* (OR).**

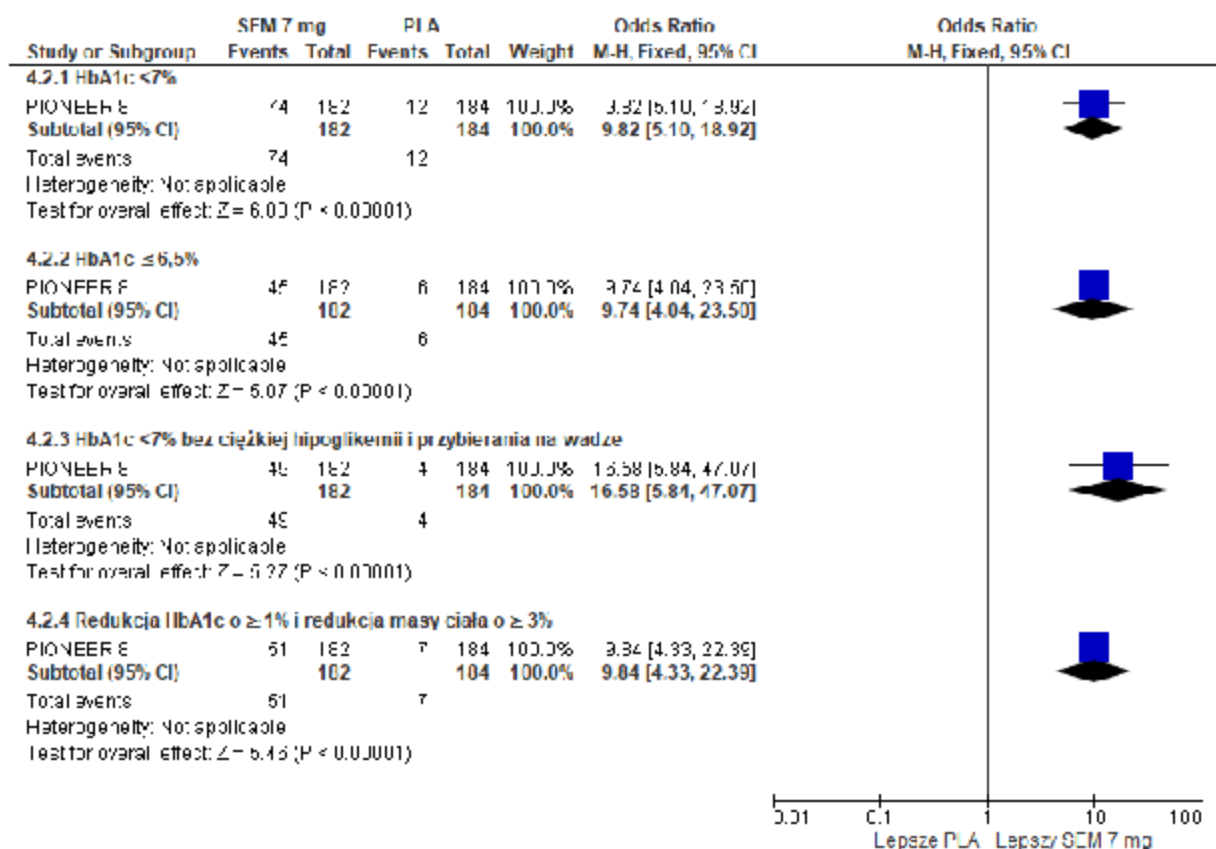




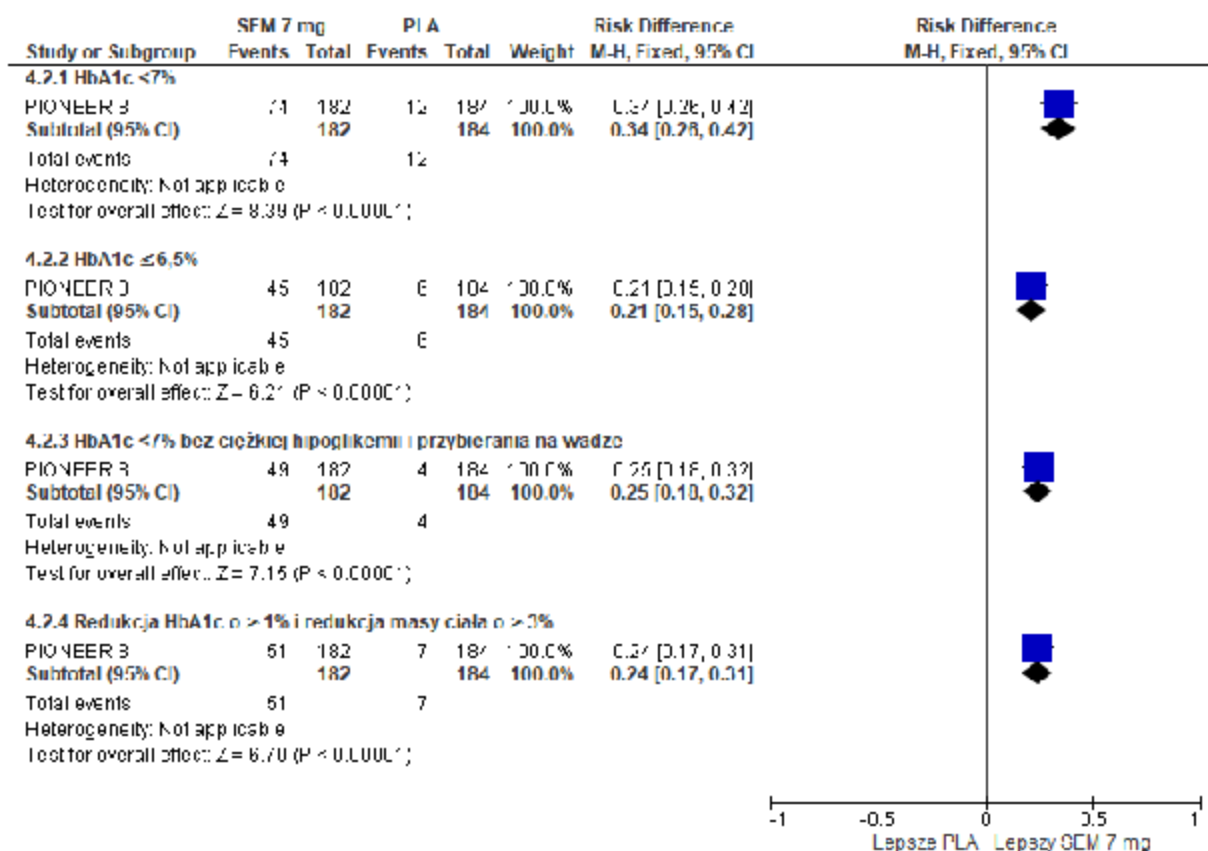
Ryc. 21. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z  $HbA_{1c} < 7\%$ ,  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ,  $HbA_{1c} < 7\%$  bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją  $HbA_{1c}$  o  $\geq 1\%$  i redukcją masy ciała o  $\geq 3\%$  - *trial product est mand* (RD).



Ryc. 22. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z  $HbA_{1c} < 7\%$ ,  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ,  $HbA_{1c} < 7\%$  bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją  $HbA_{1c}$  o  $\geq 1\%$  i redukcją masy ciała o  $\geq 3\%$  - *treatment policy estimand* (OR).



Ryc. 23. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z  $HbA_{1c} < 7\%$ ,  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ,  $HbA_{1c} < 7\%$  bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją  $HbA_{1c}$  o  $\geq 1\%$  i redukcją masy ciała o  $\geq 3\%$  - *treatment policy estimand* (RD).



### Okres obserwacji: 52 tygodnie

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

W badaniu PIONEER 8 po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych

- redukcja poziomu  $HbA_{1c}$ :
  - *trial product estimand*: MD=-0,9% [95%CI: -1,1; -0,6],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: MD=-0,6% [95%CI: -0,8; -0,4],  $p < 0,0001$ ;
- redukcja FPG:
  - *trial product estimand*: MD=-1,15 mmol/L [95%CI: -1,72; -0,59],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: MD=-0,90 mmol/L [95%CI: -1,42; -0,39],  $p < 0,0001$ ;
- redukcja SMBG:
  - *trial product estimand*: MD=-1,0 mmol/L [95%CI: -1,5; -0,5],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: MD=-0,8 mmol/L [95%CI: -1,3; -0,3],  $p = 0,0035$ ;
- redukcja skoków glikemii po posiłku:
  - *trial product estimand*: -0,6 mmol/L [95%CI: -1,1; -0,2],  $p = 0,0083$ .

Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy SEM 14 mg i PLA w zakresie redukcji skoków glikemii po posiłku w przypadku analizy *treatment policy estimand*: MD=-0,4 mmol/L [95%CI: -0,8; 0,1], p=ns.

**Tab. 46. Analiza skuteczności po 52 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Kontrola glikemii.**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>trial product estimand</i></b>			
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %	181/184	-0,9 [-1,1; -0,6]	<0,0001
Zmiana FPG, mmol/L	181/184	-1,15 [-1,72; -0,59]	<0,0001
Zmiana SMBG, mmol/L	181/184	-1,0 [-1,5; -0,5]	<0,0001
Skoki glikemii po posiłku (mmol/L)-zmiana	181/184	-0,6 [-1,1; -0,2]	0,0083
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>treatment policy estimand</i></b>			
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %	181/184	-0,6 [-0,8; -0,4]	<0,0001
Zmiana FPG, mmol/L	181/184	-0,90 [-1,42; -0,39]	<0,0001
Zmiana SMBG, mmol/L	181/184	-0,8 [-1,3; -0,3]	0,0035
Skoki glikemii po posiłku (mmol/L)-zmiana	181/184	-0,4 [-0,8; 0,1]	ns

Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% (złożony punkt końcowy)

W badaniu PIONEER 8 po 52 tygodniach leczenia w grupie SEM 7 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:

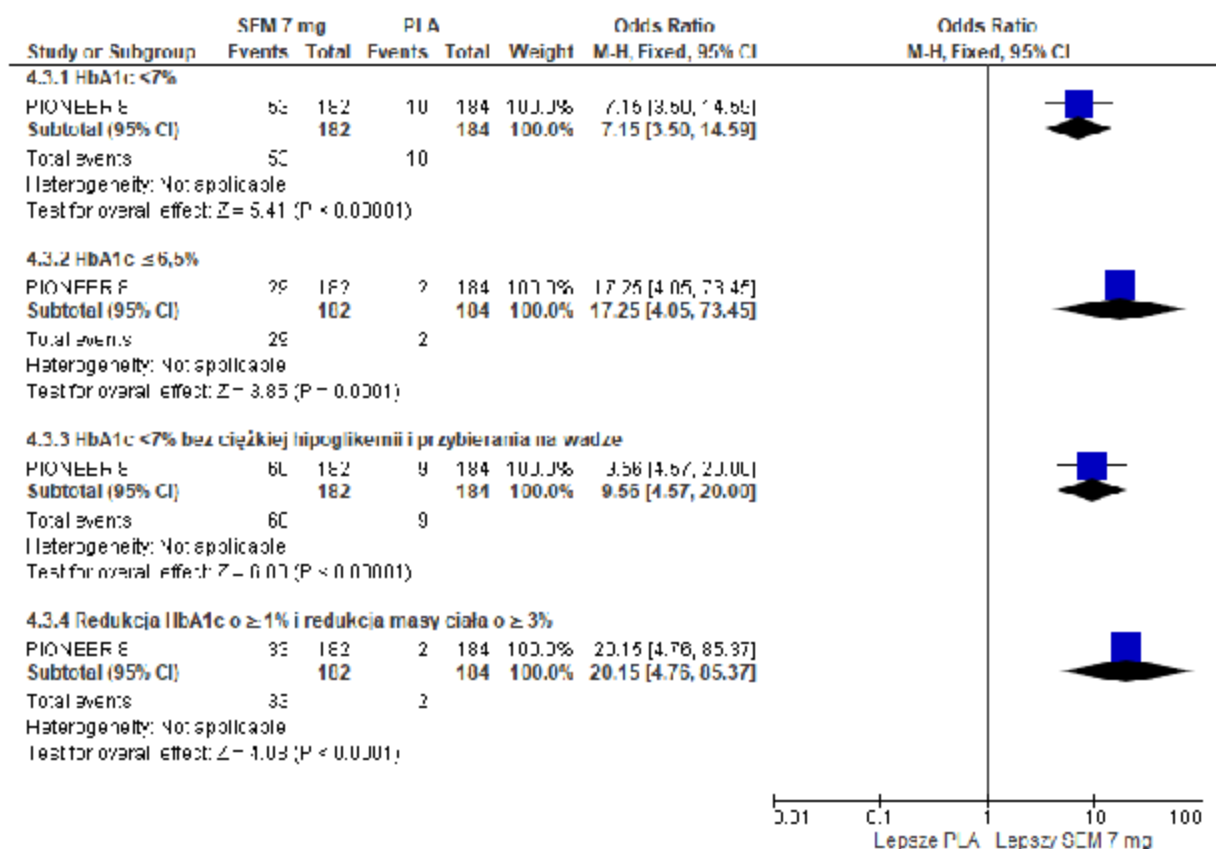
- poziom HbA<sub>1c</sub> <7%:
  - *trial product estimand*: OR=7,15 [95%CI: 3,50; 14,59], p<0,00001; RD=0,24 [95%CI: 0,16; 0,31], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 7];
  - *treatment policy estimand*: OR=6,12 [95%CI: 3,38; 11,09], p<0,00001; RD=0,28 [95%CI: 0,20; 0,36], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 3; 5];
- poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%:
  - *trial product estimand*: OR=17,25 [95%CI: 4,05; 73,45], p<0,0001; RD=0,15 [95%CI: 0,09; 0,20], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 7 [95%CI: 5; 11];
  - *treatment policy estimand*: OR=9,97 [95%CI: 3,45; 28,77], p<0,0001; RD=0,16 [95%CI: 0,10; 0,22], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 7 [95%CI: 5; 11];
- poziom HbA<sub>1c</sub> <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze):
  - *trial product estimand*: OR=9,56 [95%CI: 4,57; 20,00], p<0,00001; RD=0,28 [95%CI: 0,21; 0,36], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 3; 5];
  - *treatment policy estimand*: OR=6,58 [95%CI: 3,11; 13,90], p<0,00001; RD=0,20 [95%CI: 0,13; 0,27], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 8];
- redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3%:
  - *trial product estimand*: OR=20,15 [95%CI: 4,76; 85,37], p<0,0001; RD=0,17 [95%CI: 0,11; 0,23], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 6 [95%CI: 5; 9];

- o *treatment policy estimand*: OR=9,14 [95%CI: 3,50; 23,84], p<0,00001; RD=0,18 [95%CI: 0,11; 0,24], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 6 [95%CI: 5; 9].

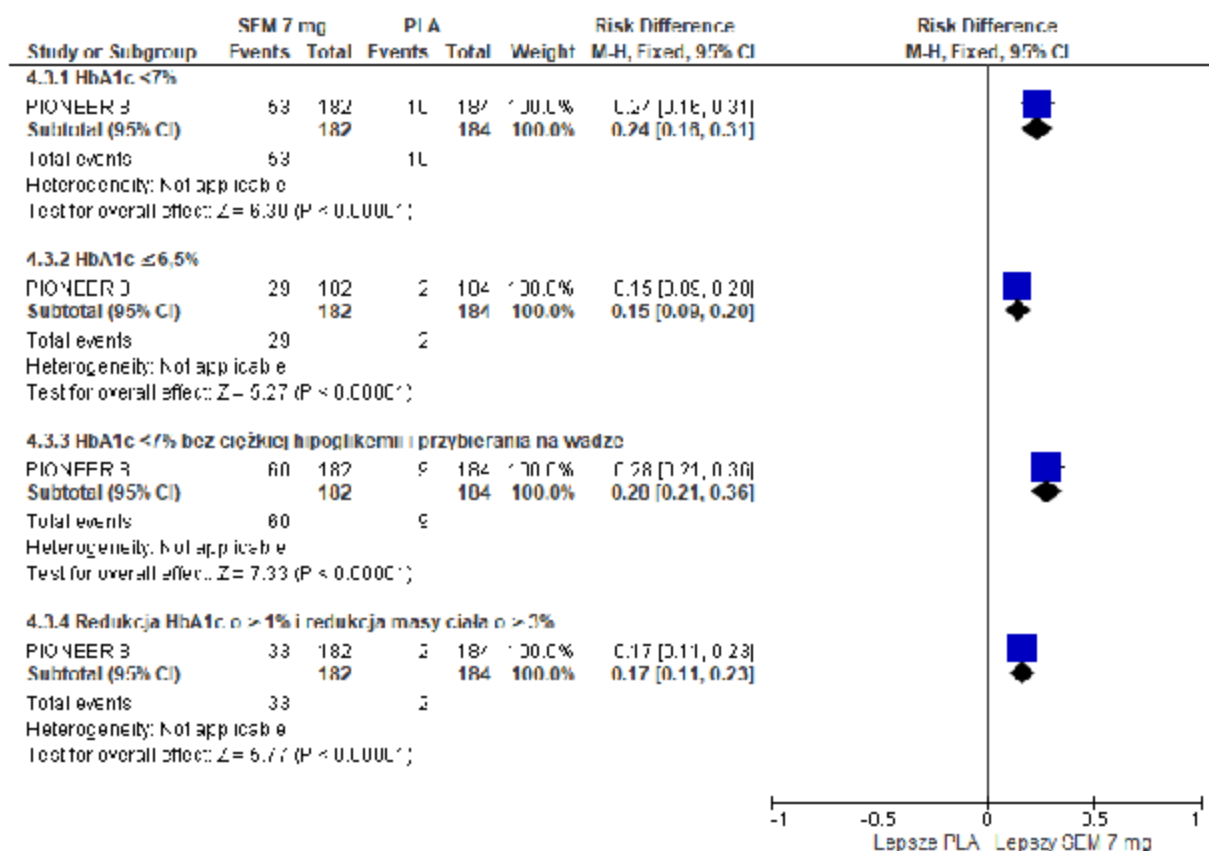
**Tab. 47. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% (złożony punkt końcowy).**

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<b>SEM p.o. vs PLA - trial product estimand</b>						
HbA <sub>1c</sub> <7%	181/184	7,15 [3,50; 14,59]	<0,00001	0,24 [0,16; 0,31]	<0,00001	5 [4; 7]
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	181/184	17,25 [4,05; 73,45]	<0,0001	0,15 [0,09; 0,20]	<0,00001	7 [5; 11]
HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	181/184	9,56 [4,57; 20,00]	<0,00001	0,28 [0,21; 0,36]	<0,00001	4 [3; 5]
Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała o ≥3%	181/184	20,15 [4,76; 85,37]	<0,0001	0,17 [0,11; 0,23]	<0,00001	6 [5; 9]
<b>SEM p.o. vs PLA - treatment policy estimand</b>						
HbA <sub>1c</sub> <7%	181/184	6,12 [3,38; 11,09]	<0,00001	0,28 [0,20; 0,36]	<0,00001	4 [3; 5]
HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	181/184	9,97 [3,45; 28,77]	<0,0001	0,16 [0,10; 0,22]	<0,00001	7 [5; 11]
HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze	181/184	6,58 [3,11; 13,90]	<0,00001	0,20 [0,13; 0,27]	<0,00001	5 [4; 8]
Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała o ≥3%	181/184	9,14 [3,50; 23,84]	<0,00001	0,18 [0,11; 0,24]	<0,00001	6 [5; 9]

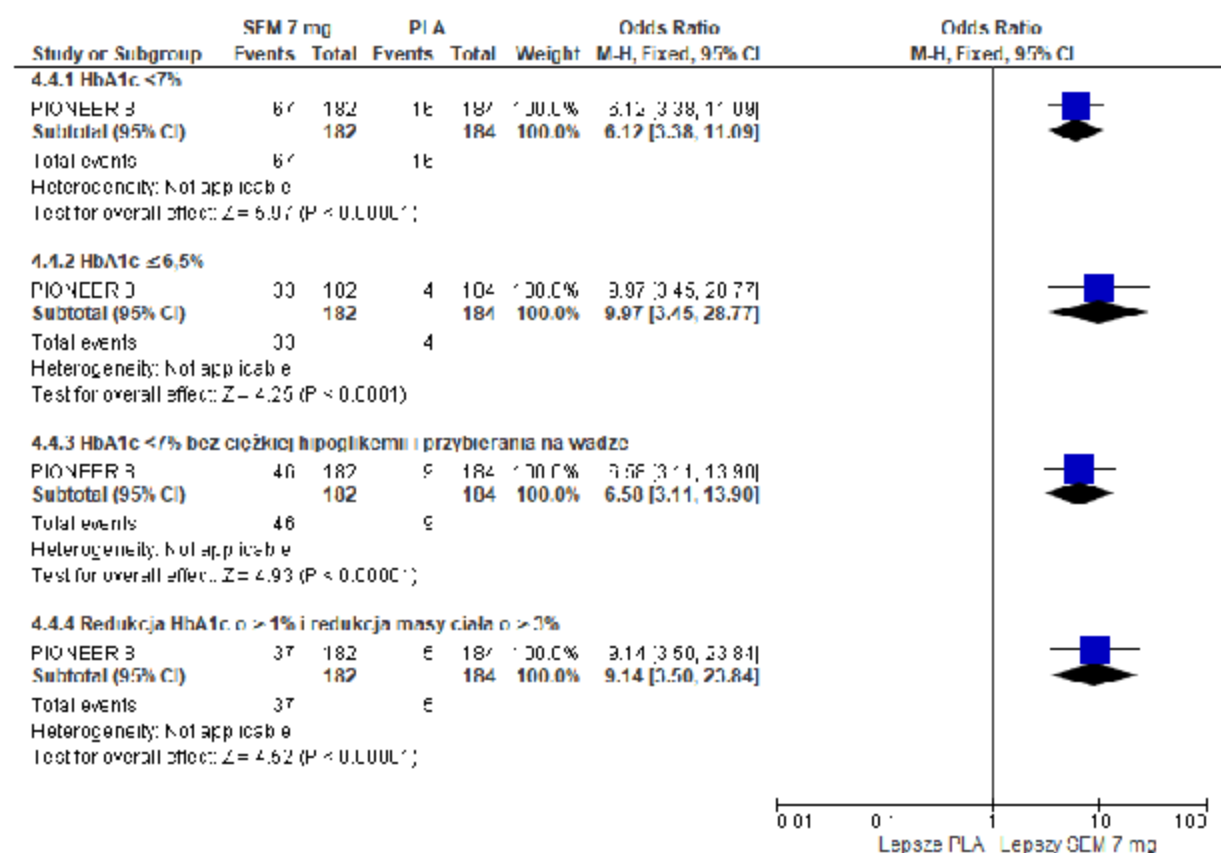
Ryc. 24. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z  $HbA_{1c} < 7\%$ ,  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ,  $HbA_{1c} < 7\%$  bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją  $HbA_{1c}$  o  $\geq 1\%$  i redukcją masy ciała o  $\geq 3\%$  - *trial product est mand* (OR).



Ryc. 25. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z  $HbA_{1c} < 7\%$ ,  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ,  $HbA_{1c} < 7\%$  bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją  $HbA_{1c}$  o  $\geq 1\%$  i redukcją masy ciała o  $\geq 3\%$  - *trial product est mand* (RD).

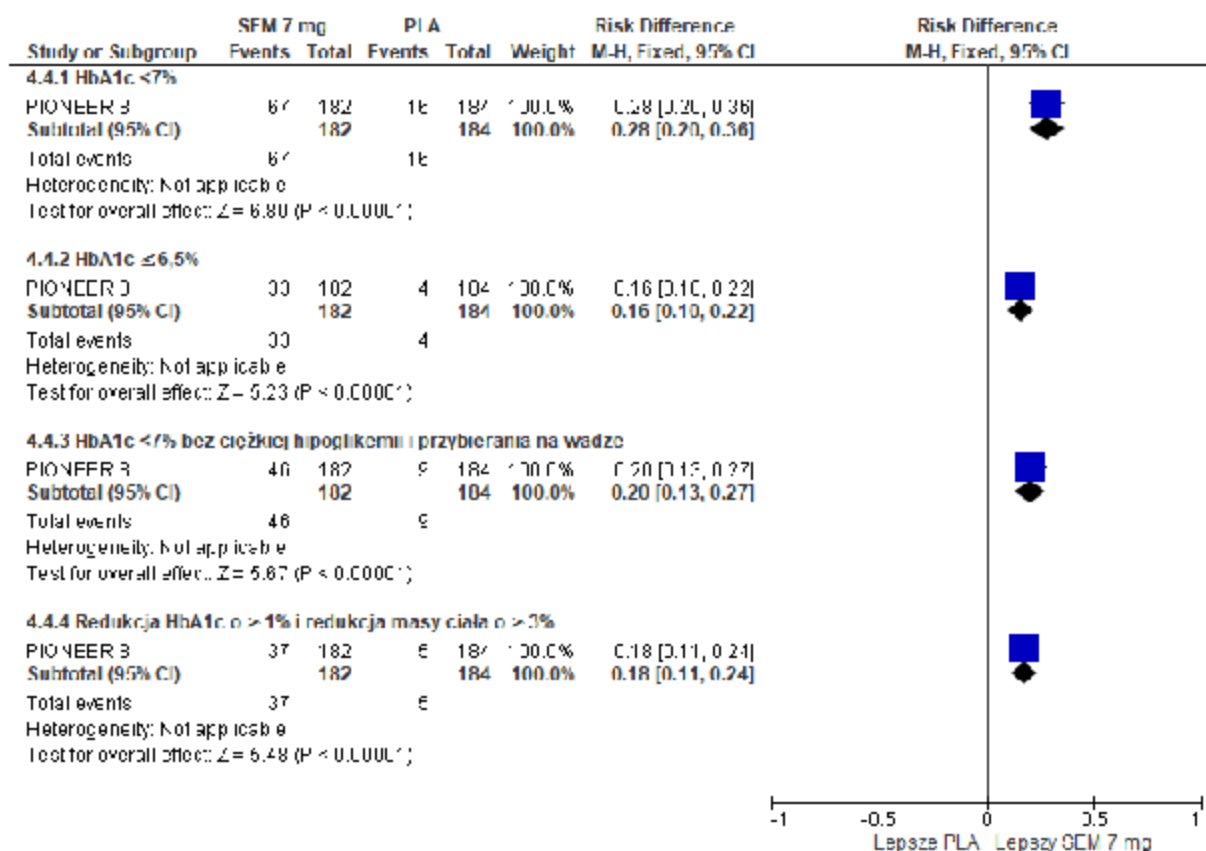


Ryc. 26. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> <7%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA<sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - *treatment policy estimand* (OR).





Ryc. 27. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z  $HbA_{1c} < 7\%$ ,  $HbA_{1c} \leq 6,5\%$ ,  $HbA_{1c} < 7\%$  bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją  $HbA_{1c}$  o  $\geq 1\%$  i redukcją masy ciała o  $\geq 3\%$  - *treatment policy estimand* (RD).



### 5.2.3.2 Masa ciała

#### Okres obserwacji: 26 tygodni

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

W badaniu PIONEER 8 po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych

- redukcja masy ciała:
  - *trial product estimand*: MD=-2,5 kg [95%CI: -3,2; -1,8],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: MD=-2,0 kg [95%CI: -3,0; -1,0],  $p < 0,0001$ ;
- redukcja BMI:
  - *trial product estimand*: MD=-0,9 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -1,2; -0,7],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: MD=-0,8 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -1,1; -0,4],  $p < 0,0001$ ;
- redukcja obwodu talii:
  - *trial product estimand*: MD=-2,3 cm [95%CI: -3,2; -1,4],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: MD=-1,5 cm [95%CI: -2,5; -0,4],  $p = 0,0065$ .

Tab. 48. Analiza skuteczności po 26 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Masa ciała.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
<b>SEM p.o. vs PLA - trial product estimand</b>			
Zmiana masy ciała, kg	181/184	-2,5 [-3,2; -1,8]	<0,0001
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup>	181/184	-0,9 [-1,2; -0,7]	<0,0001
Zmiana obwodu talii, cm	181/184	-2,3 [-3,2; -1,4]	<0,0001
<b>SEM p.o. vs PLA - treatment policy estimand</b>			
Zmiana masy ciała, kg	181/184	-2,0 [-3,0; -1,0]	<0,0001
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup>	181/184	-0,8 [-1,1; -0,4]	<0,0001
Zmiana obwodu talii, cm	181/184	-1,5 [-2,5; -0,4]	0,0065

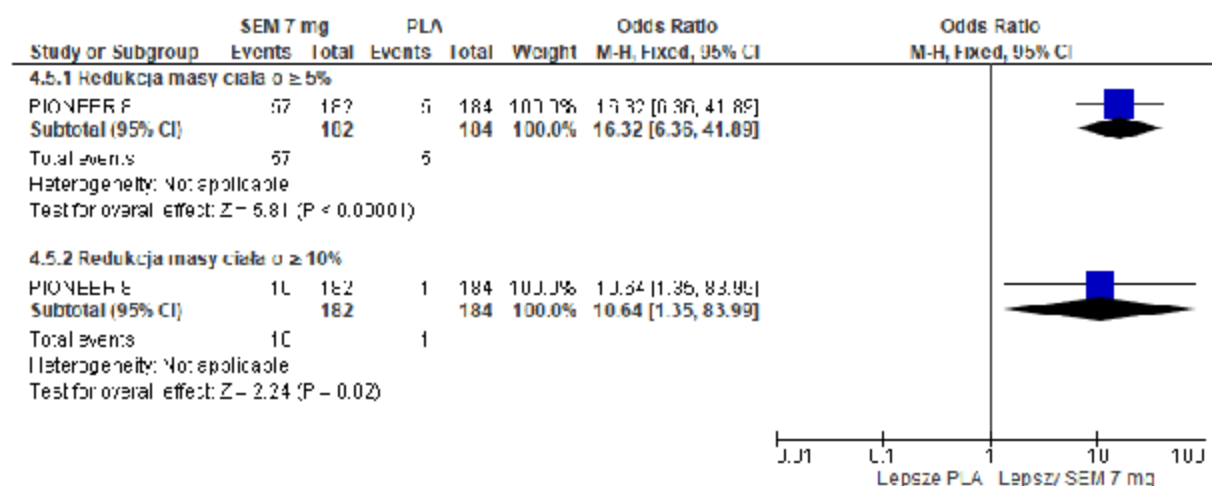
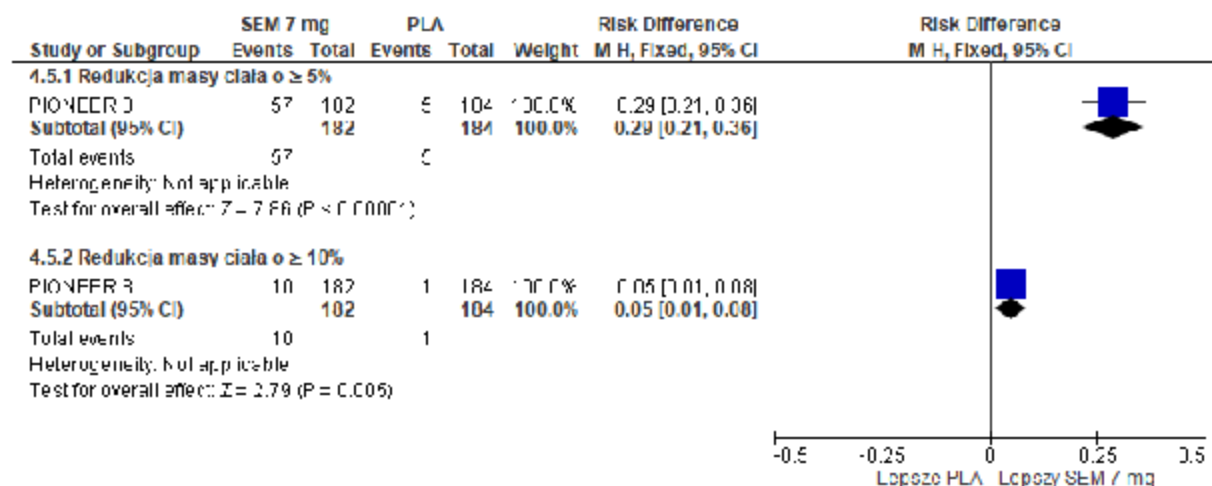
Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$

W badaniu PIONEER 8 po 26 tygodniach leczenia w grupie SEM 7 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:

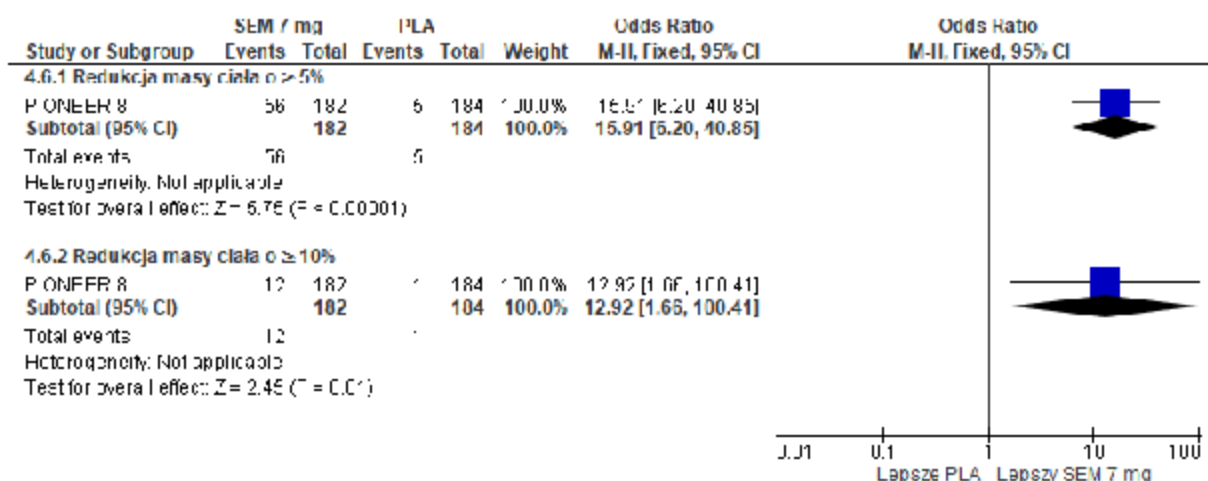
- redukcję masy ciała o  $\geq 5\%$ :
  - *trial product estimand*: OR=16,32 [95%CI: 6,36; 41,89], p<0,00001; RD=0,29 [95%CI: 0,21; 0,36], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 3; 5]
  - *treatment policy estimand*: OR=15,91 [95%CI: 6,20; 40,85], p<0,00001; RD=0,28 [95%CI: 0,21; 0,35], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 3; 5]
- redukcję masy ciała o  $\geq 10\%$ :
  - *trial product estimand*: OR=10,64 [95%CI: 1,35; 83,99], p=0,02; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08], p=0,005; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 21 [95%CI: 12; 68]
  - *treatment policy estimand*: OR=12,92 [95%CI: 1,66; 100,41], p=0,01; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10], p=0,002; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 17 [95%CI: 11; 44]

Tab. 49. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$ .

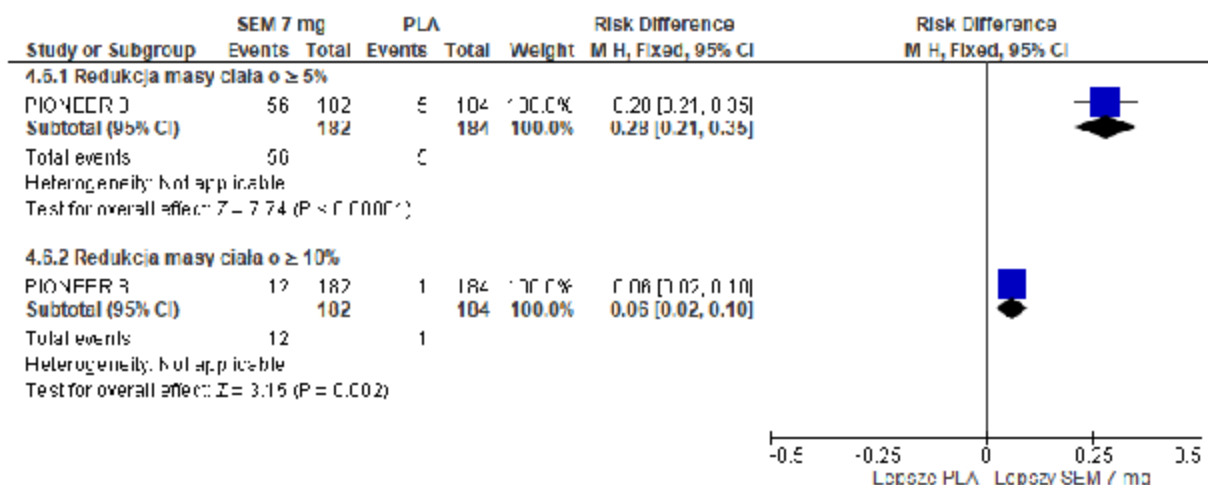
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<b>SEM p.o. vs PLA - trial product estimand</b>						
Redukcja masy ciała o $\geq 5\%$	181/184	16,32 [6,36; 41,89]	<0,00001	0,29 [0,21; 0,36]	<0,00001	4 [3; 5]
Redukcja masy ciała o $\geq 10\%$	181/184	10,64 [1,35; 83,99]	0,02	0,05 [0,01; 0,08]	0,005	21 [12; 68]
<b>SEM p.o. vs PLA - treatment policy estimand</b>						
Redukcja masy ciała o $\geq 5\%$	181/184	15,91 [6,20; 40,85]	<0,00001	0,28 [0,21; 0,35]	<0,00001	4 [3; 5]
Redukcja masy ciała o $\geq 10\%$	181/184	12,92 [1,66; 100,41]	0,01	0,06 [0,02; 0,10]	0,002	17 [11; 44]

Ryc. 28. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *trial product estimand* (OR).Ryc. 29. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *trial product estimand* (RD).

Ryc. 30. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *treatment policy estimand* (OR).



Ryc. 31. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *treatment policy estimand* (RD).



### Okres obserwacji: 52 tygodnie

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

W badaniu PIONEER 8 po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych

- redukcja masy ciała:
  - *trial product estimand*: MD=-3,5 kg [95%CI: -4,5; -2,6],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: MD=-2,5 kg [95%CI: -3,6; -1,4],  $p < 0,0001$ ;
- redukcja BMI:
  - *trial product estimand*: MD=-1,3 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -1,7; -0,9],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: MD=-1,0 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -1,3; -0,6],  $p < 0,0001$ ;
- redukcja obwodu talii:
  - *trial product estimand*: MD=-3,2 cm [95%CI: -4,4; -2,1],  $p < 0,0001$ ;

- o *treatment policy estimand*: MD=-2,6 cm [95%CI: -3,7; -1,4], p<0,0001;

Tab. 50. Analiza skuteczności po 52 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Masa ciała.

Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	MD [95%CI]	p
<b>SEM p.o. vs PLA - trial product estimand</b>			
Zmiana masy ciała, kg	181/184	-3,5 [-4,5; -2,6]	<0,0001
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup>	181/184	-1,3 [-1,7; -0,9]	<0,0001
Zmiana obwodu talii, cm	181/184	-3,2 [-4,4; -2,1]	<0,0001
<b>SEM p.o. vs PLA - treatment policy estimand</b>			
Zmiana masy ciała, kg	181/184	-2,5 [-3,6; -1,4]	<0,0001
Zmiana BMI, kg/m <sup>2</sup>	181/184	-1,0 [-1,3; -0,6]	<0,0001
Zmiana obwodu talii, cm	181/184	-2,6 [-3,7; -1,4]	<0,0001

#### Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%

W badaniu PIONEER 8 po 52 tygodniach leczenia w grupie SEM 7 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:

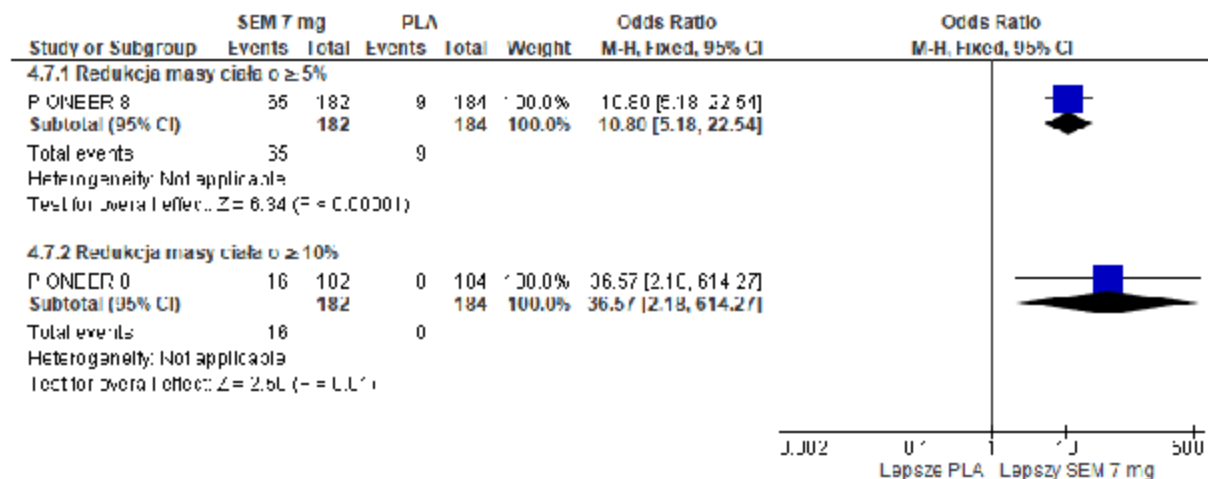
- redukcję masy ciała o ≥5%:
  - o *trial product estimand*: OR=10,80 [95%CI: 5,18; 22,54], p<0,00001; RD=0,31 [95%CI: 0,23; 0,38], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 3; 5];
  - o *treatment policy estimand*: OR=6,77 [95%CI: 3,31; 13,84], p<0,00001; RD=0,23 [95%CI: 0,15; 0,30], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 7];
- redukcję masy ciała o ≥10%:
  - o *trial product estimand*: OR=36,57 [95%CI: 2,18; 614,27], p<0,01; RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,13], p<0,0001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 12 [95%CI: 8; 22];
  - o *treatment policy estimand*: OR=18,85 [95%CI: 2,48; 143,24], p=0,005; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,13], p<0,0001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 12 [95%CI: 8; 23].

Tab. 51. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%.

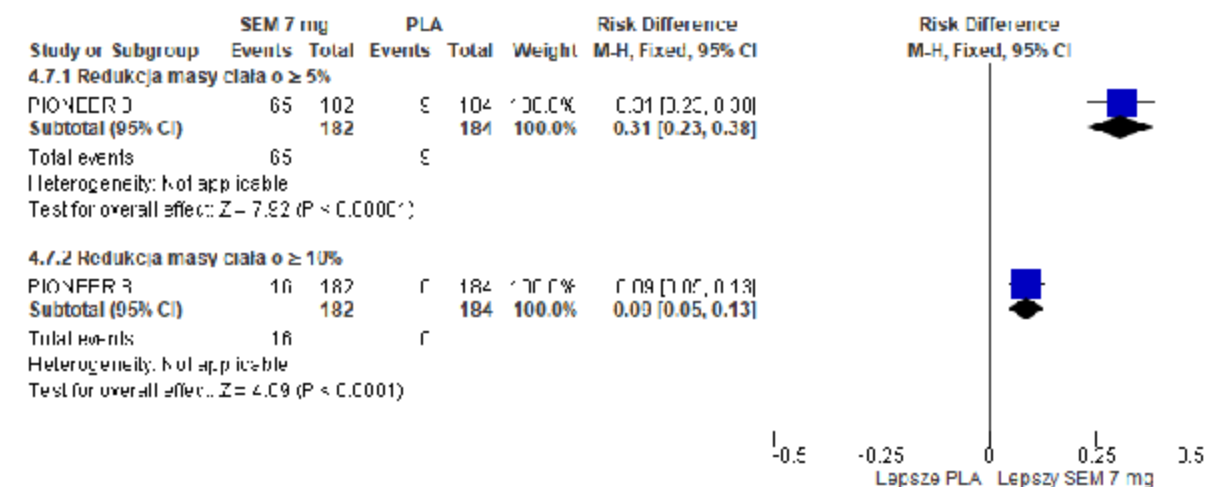
Punkt końcowy	N <sub>i</sub> /N <sub>k</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
<b>SEM p.o. vs PLA - trial product estimand</b>						
Redukcja masy ciała o ≥5%	181/184	10,80 [5,18; 22,54]	<0,00001	0,31 [0,23; 0,38]	<0,00001	4 [3; 5]
Redukcja masy ciała o ≥10%	181/184	36,57 [2,18; 614,27]	0,01	0,09 [0,05; 0,13]	<0,0001	12 [8; 22]
<b>SEM p.o. vs PLA - treatment policy estimand</b>						
Redukcja masy ciała o ≥5%	181/184	6,77 [3,31; 13,84]	<0,00001	0,23 [0,15; 0,30]	<0,00001	5 [4; 7]

Punkt końcowy	N/N <sub>0</sub>	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Redukcja masy ciała o $\geq 10\%$	181/184	18,85 [2,48; 143,24]	0,005	0,09 [0,04; 0,13]	<0,0001	12 [8; 23]

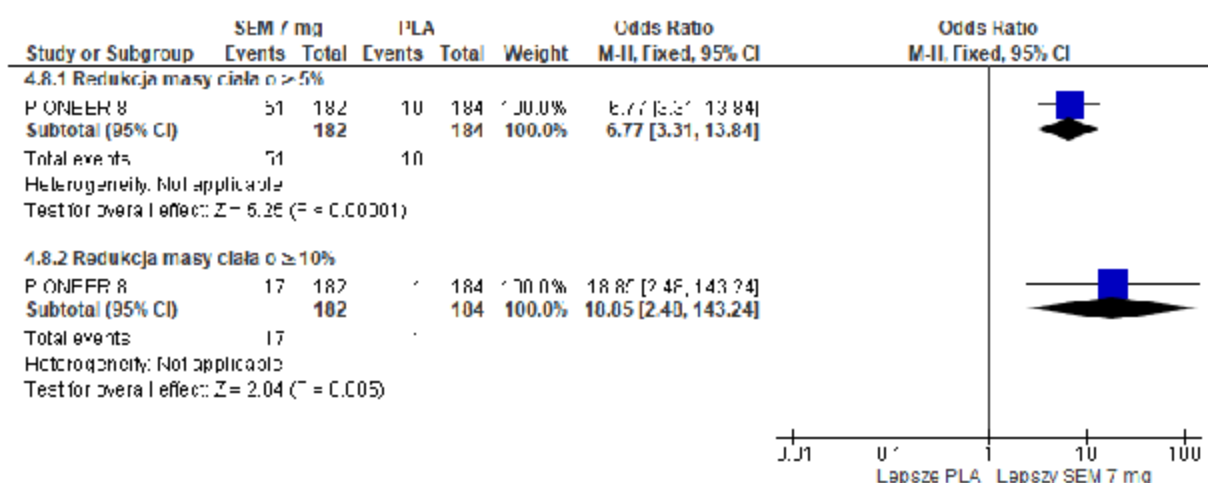
Ryc. 32. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *trial product estimand* (OR).



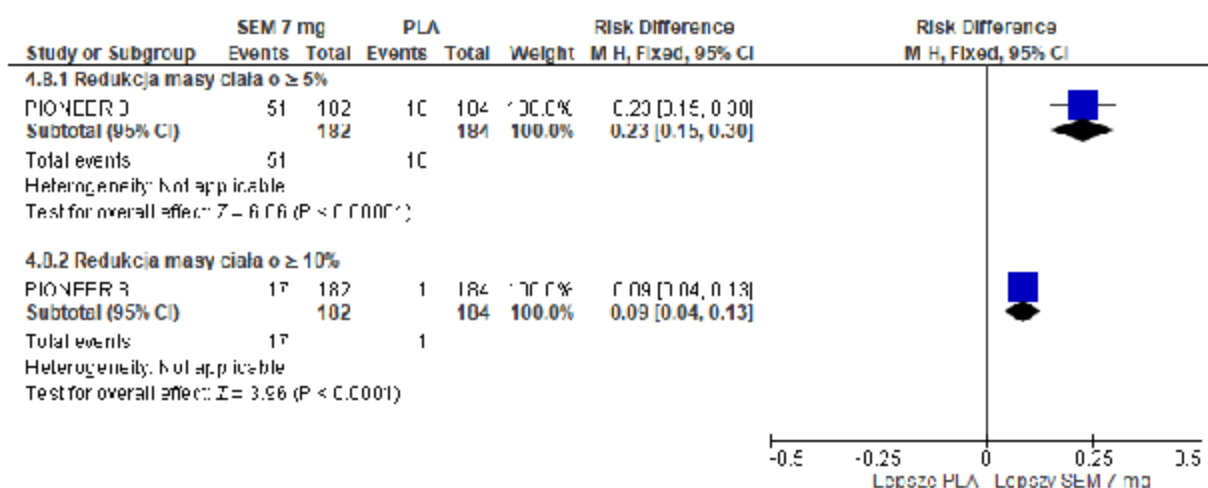
Ryc. 33. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *trial product estimand* (RD).



Ryc. 34. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *treatment policy estimand* (OR).



Ryc. 35. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała  $\geq 5\%$  i  $\geq 10\%$  - *treatment policy estimand* (RD).



### 5.2.3.3 Gospodarka lipidowa

#### Okres obserwacji: 26 tygodni

Cholesterol całkowity, LDL, HDL, trójglicerydy - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu PIONEER 8 po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych:

- redukcja poziomu cholesterolu całkowitego:
  - *trial product estimand*: ETR=0,92 [95%CI: 0,89; 0,96],  $p < 0,0001$ ;
  - *treatment policy estimand*: ETR=0,92 [95%CI: 0,89; 0,95],  $p < 0,0001$ ;
- redukcja poziomu cholesterolu LDL:
  - *trial product estimand*: ETR=0,92 [95%CI: 0,87; 0,97],  $p = 0,0023$ ;

- *treatment policy estimand*: ETR=0,91 [95%CI: 0,85; 0,96], p=0,0009;
- redukcja poziomu cholesterolu HDL:
  - *treatment policy estimand*: ETR=0,96 95%CI: 0,94; 0,99], p=0,0164;
  - *treatment policy estimand*: ETR=0,96 [95%CI: 0,94; 0,99], p=0,0145;
- redukcja poziomu trójglicerydów:
  - *trial product estimand*: ETR=0,92 [95%CI: 0,86; 0,99], p=0,0339.

W przypadku analizy *treatment policy estimand* nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy SEM 7 mg i PLA w zakresie redukcji poziomu trójglicerydów (ETR=0,93 [95%CI:0,86; 1,01], p=ns).

**Tab. 52. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Gospodarka lipidowa**

Punkt końcowy	Ni/Nk	ETR [95%CI]	p
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>trial product estimand</i></b>			
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mmol/l	181/184	0,92 [0,89; 0,96]	<0,0001
Zmiana poziomu cholesterolu LDL, mmol/l	181/184	0,92 [0,87; 0,97]	0,0023
Zmiana poziomu cholesterolu HDL, mmol/l	181/184	0,96 [0,94; 0,99]	0,0164
Zmiana poziomu trójglicerydów, mmol/l	181/184	0,92 [0,86; 0,99]	0,0339
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>treatment policy estimand</i></b>			
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mmol/l	181/184	0,92 [0,89; 0,95]	<0,0001
Zmiana poziomu cholesterolu LDL, mmol/l	181/184	0,91 [0,85; 0,96]	0,0009
Zmiana poziomu cholesterolu HDL, mmol/l	181/184	0,96 [0,94; 0,99]	0,0145
Zmiana poziomu trójglicerydów, mmol/l	181/184	0,93 [0,86; 1,01]	ns

### Okres obserwacji: 52 tygodnie

#### Cholesterol całkowity, LDL, HDL, trójglicerydy - zmiana w stosunku do wartości początkowej

W badaniu PIONEER 8 po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych

- redukcja poziomu cholesterolu całkowitego:
  - *trial product estimand*: ETR=0,95 [95%CI: 0,91; 0,99], p=0,0165;
  - *treatment policy estimand*: ETR=0,96 [95%CI: 0,93; 1,00], p=0,0480.

Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEM 7 mg i PLA w zakresie:

- redukcji poziomu cholesterolu LDL:
  - *trial product estimand*: ETR=0,94 [95%CI: 0,88; 1,01], p=ns;
  - *treatment policy estimand*: ETR=0,97 [95%CI: 0,91; 1,03], p=ns;
- redukcji poziomu cholesterolu HDL:
  - *trial product estimand*: ETR=0,97 [95%CI: 0,94; 1,01], p=ns;
  - *treatment policy estimand*: ETR=0,97 [95%CI: 0,94; 1,01], p=ns;
- redukcji poziomu trójglicerydów:



- o *trial product estimand*: ETR=0,95 [95%CI: 0,86; 1,05], p=ns;
- o *treatment policy estimand*: 0,96 [95%CI: 0,88; 1,04], p=ns.

**Tab. 53. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Gospodarka lipidowa**

Punkt końcowy	Ni/Nk	ETR [95%CI]	p
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>trial product estimand</i></b>			
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mmol/l	181/184	0,95 [0,91; 0,99]	0,0165
Zmiana poziomu cholesterolu LDL, mmol/l	181/184	0,94 [0,88; 1,01]	ns
Zmiana poziomu cholesterolu HDL, mmol/l	181/184	0,97 [0,94; 1,01]	ns
Zmiana poziomu trójglicerydów, mmol/l	181/184	0,95 [0,86; 1,05]	ns
<b>SEM p.o. vs PLA - <i>treatment policy estimand</i></b>			
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego, mmol/l	181/184	0,96 [0,93; 1,00]	0,0480
Zmiana poziomu cholesterolu LDL, mmol/l	181/184	0,97 [0,91; 1,03]	ns
Zmiana poziomu cholesterolu HDL, mmol/l	181/184	0,97 [0,94; 1,01]	ns
Zmiana poziomu trójglicerydów, mmol/l	181/184	0,96 [0,88; 1,04]	ns

### 5.2.3.4 Jakość życia

W badaniu PIONEER 8 oceniano również zmianę jakości życia wg kwestionariusza SF36v2 (ang. *Short Form Health Survey; Acute Version*), zmianę satysfakcji z leczenia cukrzycy kwestionariuszem DTSQs (ang. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaires*) oraz wpływ masy ciała na jakość życia - IWQOL - Lite CT (ang. *Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trial Version*).

#### SF36v2

W przypadku analizy *treatment policy estimand* u chorych leczonych semaglutydem w dawce 7 mg w porównaniu z placebo obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę:

- ogólnego stanu zdrowia w 52. tygodniu: MD=2,06 [95%CI: 0,70; 3,42].

W przypadku analizy *trial product estimand* u chorych leczonych semaglutydem 7 mg w porównaniu z placebo obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w zakresie poszczególnych domen:

- ból fizyczny w 26. tygodniu: MD=2,00 [95%CI: 0,26; 3,74];
- ogólny stan zdrowia w 52. tygodniu: MD=2,16 [95%CI: 0,64; 3,68].

#### DTSQs

W grupie SEM 7 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z PLA:

- *treatment policy estimand*: w 26. tygodniu: MD=1,52 [95%CI: 0,34; 2,69] i w 52. tygodniu: MD=1,28 [95%CI: 0,09; 2,47];
- *trial product estimand*: w 26. tygodniu: MD=1,44 [95%CI: 0,35; 2,52] i w 52. tygodniu: MD=1,52 [95%CI: 0,26; 2,78].

W grupie 7 mg obserwowano również istotnie statystycznie większą poprawę w porównaniu z PLA w zakresie następujących domen kwestionariusza DTSQ:

- satysfakcja ze stosowanej terapii (jako domena):
  - *treatment policy estimand*: w 26 tygodniu: MD=0,31 [95%CI: 0,04; 0,58];
  - *trial product estimand*: w 26 tygodniu: MD=0,27 [95%CI: 0,04; 0,50];
- uczucie niedopuszczalnie wysokiego poziomu glukozy we krwi:
  - *treatment policy estimand*: w 26 tygodniu: MD=-0,91 [95%CI: -1,28; -0,54] i w 52 tygodniu: MD=-0,66 [95%CI: -1,02; -0,31];
  - *trial product estimand*: w 26 tygodniu: MD=-1,08 [95%CI: -1,43; -0,74] i w 52 tygodniu: MD=-0,88 [95%CI: -1,31; -0,45];
- rekomendacja terapii:
  - *treatment policy estimand*: w 26 tygodniu: MD=0,40 [95%CI: 0,11; 0,49] i w 52 tygodniu: MD=0,35 [95%CI: 0,10; 0,61];
  - *trial product estimand*: w 26 tygodniu: MD=0,39 [95%CI: 0,14; 0,65] i w 52 tygodniu: MD=0,33 [95%CI: 0,04; 0,61];
- kontynuacji terapii:
  - *treatment policy estimand*: w 26 tygodniu: MD=0,29 [95%CI: 0,04; 0,54] i w 52 tygodniu: MD=0,29 [95%CI: 0,03; 0,54];
  - *trial product estimand*: w 26 tygodniu: MD=0,26 [95%CI: 0,02; 0,49].

## 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±metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylidu ze stosowaniem placebo (intensyfikacja leczenia) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodaną do metforminy (PIONEER 8).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylidu podawanego doustnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 i agonistów receptora GLP-1 (w dawkach refundowanych w Polsce) po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonilomocznika. [REDAKTOWANE]

- semaglutyd vs agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy) - opublikowana metaanaliza sieciowa Nuho 2019 (patrz rozdz. 4.1.1).

Dodatkowo pod kątem porównania semaglutylidu z agonistami receptora GLP-1 do analizy włączono badanie *dosage-finding* porównujące stosowanie semaglutylidu podawanego doustnie w dawkach 2,5, 5, 10, 20 i 40 mg z semaglutylidem podawanym podskórnie w dawce 1 mg i placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności diety i wysiłku fizycznego z metforminą lub bez (Davies 2017).

Podsumowanie badań uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa przedstawiono na schemacie poniżej.

**Ryc. 36. Podsumowanie badań uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa semaglutylidu.**

Terapia dodana do:	Komparator:	Włączone badania
MET	SUL	[REDAKTOWANE] Nuho 2019, Davies 2017*
	INS	intensyfikacja INS PIONEER 8

\* badanie *dosage-finding* włączone w ramach dodatkowych dowodów

W analizie bezpieczeństwa oceniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane łącznie;

- poważne zdarzenia niepożądane łącznie;
- zgony;
- zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia;
- poszczególne zdarzenia niepożądane.

W badaniu PIONEER 8 analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona zgodnie z zaplanowanym leczeniem. Bezpieczeństwo oceniono u chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

- porównanie z agonistami receptora GLP-1 (komparator dodatkowy) - opublikowana metaanaliza sieciowa Nuho 2019 - okres obserwacji 26±4 tyg.

W zakresie porównania semaglutylidu z placebo (intensyfikacja leczenia insuliną) wyniki badania PIONEER 8 przedstawiono dla okresu obserwacji 52 tygodnie (zdarzenia niepożądane raportowane podczas leczenia niezależnie od stosowania leków ratunkowych, ang. *on treatment*) lub 57 tygodni (zdarzenia niepożądane raportowane w czasie trwania badania niezależnie od przerwania leczenia lub stosowania leków ratunkowych, ang. *in trial*).

## 6.1 SEM 14 mg

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]


## 6.1.2 SEM vs GLP-1

Z uwagi na brak odnalezionych badań bezpośrednio porównujących semaglutyd podawany doustnie z innymi agonistami GLP-1 oraz fakt, iż agonisci GLP-1 stanowią dodatkowy komparator ze względu na ograniczenie refundacyjne dodatkowo zawężające populację chorych kwalifikujących się do leczenia ( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), w analizie porównanie z innymi agonistami GLP-1 przedstawiono na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Nuhooh 2019. Metody metaanalizy sieciowej przedstawiono szczegółowo w rozdz. 4.1.1.

Porównanie semaglutylidu podawanego doustnie z innymi agonistami receptora GLP-1 przedstawiono dodatkowo na podstawie badania *dosage-finding* oceniającego stosowanie semaglutylidu podawanego doustnie w dawkach 2,5, 5, 10, 20 i 40 mg w porównaniu z semaglutylidem podawanym podskórnym w dawce 1 mg i placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności diety i wysiłku fizycznego z metforminą lub bez (Davies 2017). Wyniki badania przedstawiono w rozdz. 7.1.

### 6.1.2.1 Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących semaglutylid 14 mg i pozostałe leki z grupy GLP-1 były zbliżone:

- SEM 14 mg vs DUL 1,5 mg: OR=0,88 [95%CI: 0,34; 2,23], p=ns;
- SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: OR=1,35 [95%CI: 0,25; 7,40], p=ns;
- SEM 14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: OR=1,26 [95%CI: 0,24; 7,02], p=ns.

Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa SEM vs GLP-1. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.	
	Mediana [95%CI]	
ZN powodujące przerwanie leczenia, OR		
DULA 1,5 mg	0,88 [0,34; 2,23]	
SEMA s.c. 0,5 mg	1,35 [0,25; 7,40]	

Punkt końcowy, komparator	26±4 tyg.	
	Mediana [95%CI]	
SEMA s.c. 1,0 mg	1,26 [0,24; 7,02]	

### 6.1.3 SEM vs PLA (intensyfikacja INS)

Ocenę bezpieczeństwa semaglutylidu podawanego doustnie w porównaniu z intensyfikacją insulinoterapii (placebo) jako terapia dodana do leczenia insuliną+metforminą przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego semaglutyd z placebo (badanie PIONEER 8).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego semaglutylidu podawanego doustnie z placebo (intensyfikacją insuliny) jako terapia dodana do leczenia insuliną+metforminą, na podstawie badania PIONEER 8 przedstawiono w poniższych tabelach.

Spośród zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w analizie przedstawiono jedynie występujące u  $\geq 3\%$  chorych w którymkolwiek ramieniu. Częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia zostały uwzględnione w suplemencie badania PIONEER 8.

Tab. 56. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8 (SEM 14 mg vs PLA).

Zdarzenie niepożądane	SEM p.o. (N=181)		PLA (N=184)	
	n (%)	liczba zdarzeń /100 pacjento-lat	n (%)	liczba zdarzeń /100 pacjento-lat
Zdarzenia niepożądane łącznie	151 (83,4)	344	139 (75,5)	245
Poważne zdarzenia niepożądane	12 (6,6)	14	17 (9,2)	13
Zgony	3 (1,7)	2	0	0
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia*</b>				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie	24 (13,3)	29	5 (2,7)	3
Zaburzenia żołądkowo jelitowe	19 (10,5)	19	1 (0,5)	1
<b>Hipoglikemia (wg klasyfikacji i schematu leczenia insuliną)</b>				
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia <sup>***^</sup>	48 (26,5)	86	54 (29,3)	82
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u chorych przyjmujących insulinę bazową	10/76 (13,2)	27	16/80 (20,0)	30

Zdarzenie niepożądane	SEM p.o. (N=181)		PLA (N=184)	
	n (%)	liczba zdarzeń /100 pacjento-lat	n (%)	liczba zdarzeń /100 pacjento-lat
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u chorych przyjmujących insulinę basal-bolus	31/70 (44,3)	155	27/72 (37,5)	155
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u chorych przyjmujących mieszanki insulinowe	7/35 (20,0)	76	11/32 (34,4)	52
Ciężka hipoglikemia	2 (1,1)	1	1 (0,5)	1
Ciężka hipoglikemia u chorych przyjmujących insulinę bazową	0	0	0	0
Ciężka hipoglikemia u chorych przyjmujących insulinę basal-bolus	1/70 (1,4)	1	0	0
Ciężka hipoglikemia u chorych przyjmujących mieszanki insulinowe	1/35 (2,9)	4	1/32 (3,1)	3
<b>Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego</b>				
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie	5 (2,8)	NE	5 (2,7)	NE
Ostry zawał mięśnia sercowego	1 (0,6)	NE	1 (0,5)	NE
Cichy zawał mięśnia sercowego	1 (0,6)	NE	1 (0,5)	NE
Udar	1 (0,6)	NE	3 (1,6)	NE
Przemijający atak niedokrwienny	0	NE	0	NE
Niewydolność serca	0	NE	0	NE
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane***</b>				
Nudności	42 (23,2)	37	13 (7,1)	10
Biegunka	27 (14,9)	24	11 (6,0)	8
Zmniejszony apetyt	23 (12,7)	14	2 (1,1)	1
Wymioty	18 (9,9)	18	7 (3,8)	4
Zapalenie nosogardła	18 (9,9)	17	27 (14,7)	18
Zakażenie górnych dróg oddechowych	13 (7,2)	8	13 (7,1)	9
Zaparcie	12 (6,6)	8	5 (2,7)	3
Dyskomfort jamy brzusznej	10 (5,5)	6	3 (1,6)	2
Zakażenie dróg moczowych	10 (5,5)	6	7 (3,8)	6

Zdarzenie niepożądane	SEM p.o. (N=181)		PLA (N=184)	
	n (%)	liczba zdarzeń /100 pacjento-lat	n (%)	liczba zdarzeń /100 pacjento-lat
Nadciśnienie tętnicze	1 (0,6)	1	11 (6,0)	6
<b>Inne zdarzenia niepożądane</b>				
Zaburzenia oka łącznie^^	13 (7,2)	NE	11 (6,0)	NE
Retinopatia cukrzycowa	9 (5,0)	NE	8 (4,3)	NE
Nowotwory złośliwe łącznie^^^	2 (1,1)	NE	0	NE
Rak skóry	1 (0,6)	NE	0	NE
Rak jelita grubego	1 (0,6)	NE	0	NE

NE (ang. *not estimable*) - nie oszacowano; \*przedstawiono zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowane u  $\geq 3\%$  chorych w jednym z ramion wg klasyfikacji MedDRA; \*\*ciężka hipoglikemia zdefiniowana zgodnie z klasyfikacją ADA, tj. wymagająca pomocy innej osoby w celu aktywnego podania węglowodanów, glukagonu lub innych środków; \*\*\*przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów w jednym z ramion; ^stężenie glukozy we krwi  $< 3,1$  mmol/L (56 ,g/dL) + objawy zgodne z hipoglikemią w celu stwierdzenia hipoglikemii potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi; ^^zaburzenia oka - przedstawiono zdarzenia raportowane u  $\geq 2\%$  chorych w jednym z ramion; ^^^nowotwory złośliwe - przedstawiono zdarzenia raportowane u co najmniej jednego pacjenta w jednym z ramion

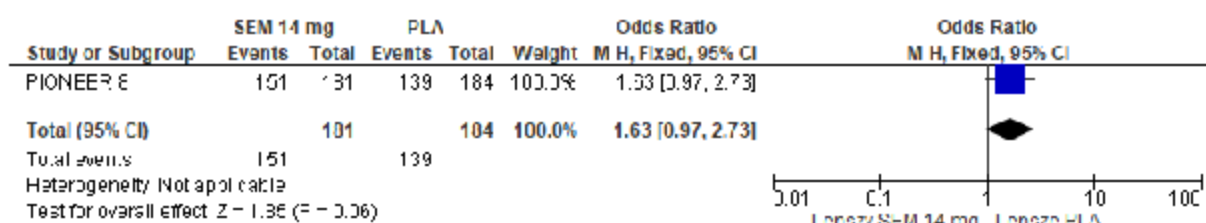
### 6.1.3.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były zbliżone u chorych leczonych semaglutylem 14 mg i placebo: OR=1,63 [95%CI: 0,97; 2,73], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,004; 0,16], p=ns.

Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.

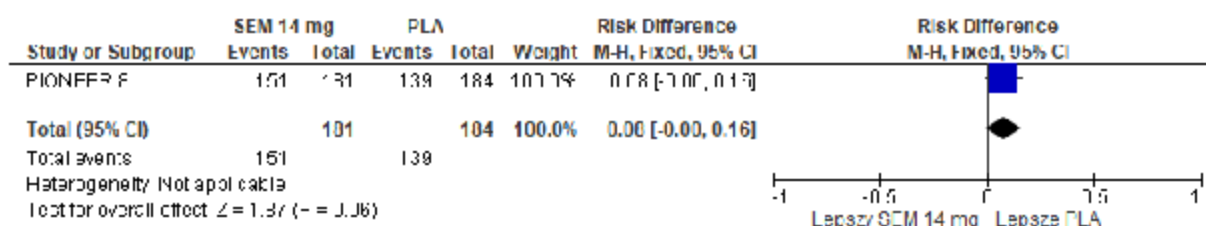
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	181/184	1,63 [0,97; 2,73]	ns	0,08 [-0,004; 0,16]	ns	na

Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).





Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



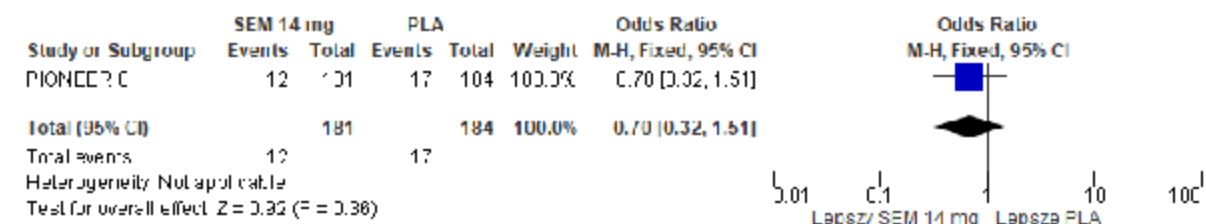
### 6.1.3.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg i placebo: OR=0,70 [95%CI: 0,32; 1,51], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,03], p=ns.

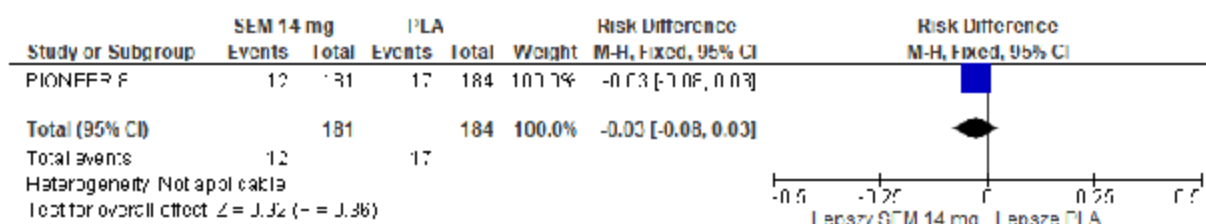
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne zdarzenia niepożądane	181/184	0,70 [0,32; 1,51]	ns	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	na

Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).



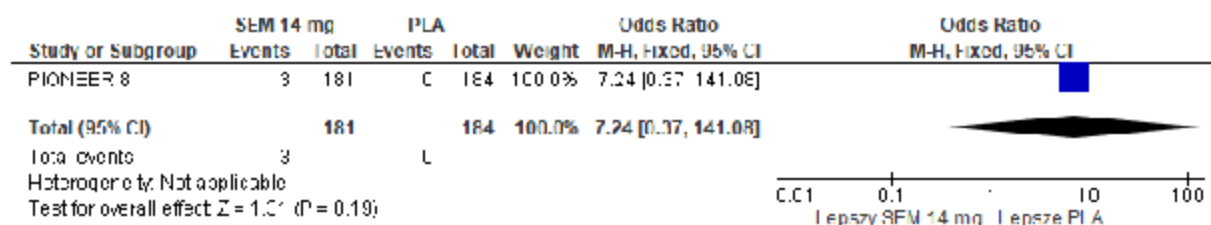
### 6.1.3.3 Zgony

Częstości występowania zgonów były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg i placebo: OR=7,24 [95%CI: 0,37; 141,08], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,005; 0,04], p=ns.

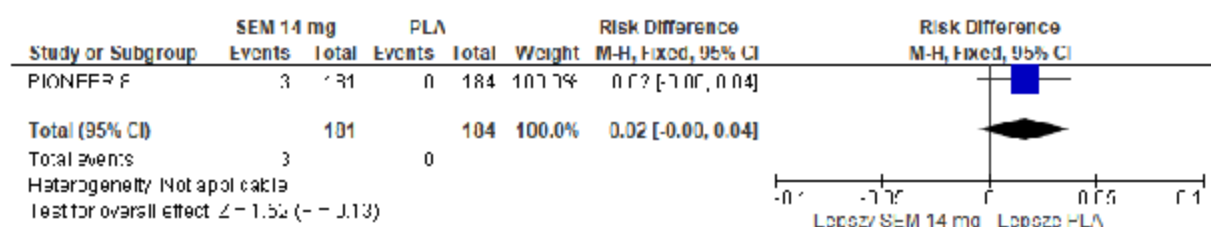
Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zgony.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony	181/184	7,24 [0,37; 141,08]	ns	0,02 [-0,005; 0,04]	ns	na

Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zgony (OR).



Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zgony (RD).



### 6.1.3.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (zarówno zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia łącznie, jak i zaburzeń żołądkowo-jelitowych prowadzących do przerwania leczenia) była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych semaglutydem 14 mg w porównaniu z placebo:

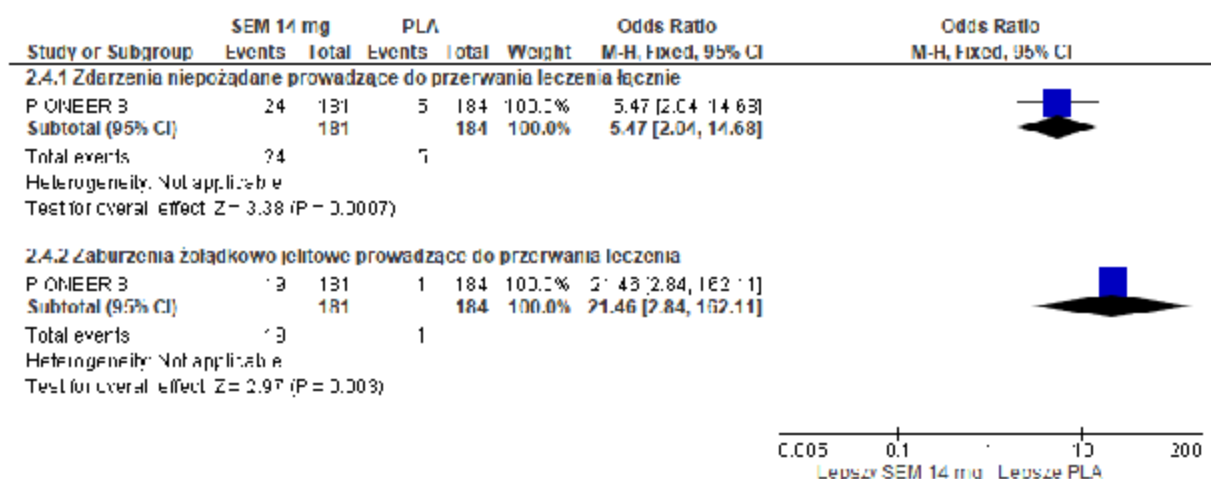
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie: OR=5,47 [95%CI: 2,04; 14,68],  $p=0,0007$ ; RD=0,11 [95%CI: 0,05; 0,16],  $p=0,002$ ; NNH<sub>52 tyg.</sub>=9 [95%CI: 6; 19];
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe prowadzące do przerwania leczenia: OR=21,46 [95%CI: 2,84; 162,11],  $p=0,003$ ; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,15],  $p<0,0001$ ; NNH<sub>52 tyg.</sub>=10 [95%CI: 6; 18];

Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.

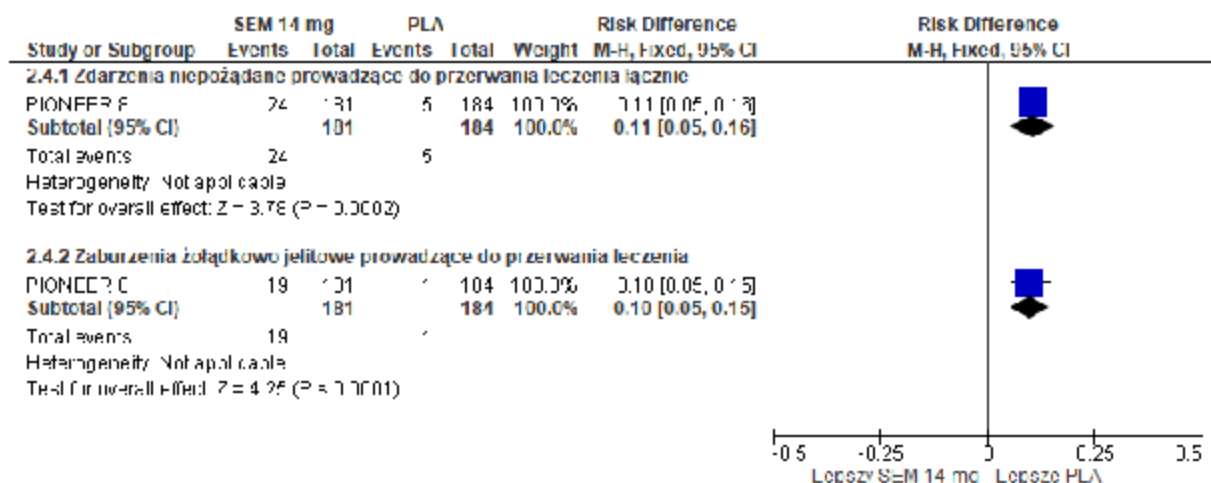
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do	181/184	5,47 [2,04; 14,68]	0,0007	0,11 [0,05; 0,16]	0,0002	9 [6; 19]

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [ 95%CI ]	p	RD [ 95%CI ]	p	NNH [ 95%CI ]
przerwania leczenia łącznie						
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe prowadzące do przerwania leczenia	181/184	21,46 [2,84; 162,11]	0,003	0,10 [0,05; 0,15]	<0,0001	10 [6; 18]

Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).



Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).



### 6.1.3.5 Hipoglikemia

Częstości występowania ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg i placebo zarówno w całej populacji

chorych (OR=0,87 [95%CI: 0,55; 1,37], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,12; 0,06], p=ns), jak i w poszczególnych subpopulacjach:

- u chorych przyjmujących insulinę bazową: OR=0,75 [95%CI: 0,33; 1,71], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,16; 0,08], p=ns;
- u chorych przyjmujących insulinę basal-bolus: OR=1,10 [95%CI: 0,56; 2,14], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,14; 0,18], p=ns;
- u chorych przyjmujących mieszanki insulinowe: OR=0,44 [95%CI: 0,14; 1,39], p=ns; RD=-0,16 [95%CI: -0,37; 0,06], p=ns.

Częstości występowania ciężkiej hipoglikemii były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg i placebo zarówno w całej populacji chorych (OR=1,02 [95%CI: 0,06; 16,38], p=ns; RD=0,0001 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns), jak i w poszczególnych subpopulacjach:

- u chorych przyjmujących insulinę bazową: RD=-0,00 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns;
- u chorych przyjmujących insulinę basal-bolus: OR=3,00 [95%CI: 0,12; 74,87], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns;
- u chorych przyjmujących mieszanki insulinowe: OR=0,32 [95%CI: 0,01; 8,23], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,11; 0,05], p=ns.

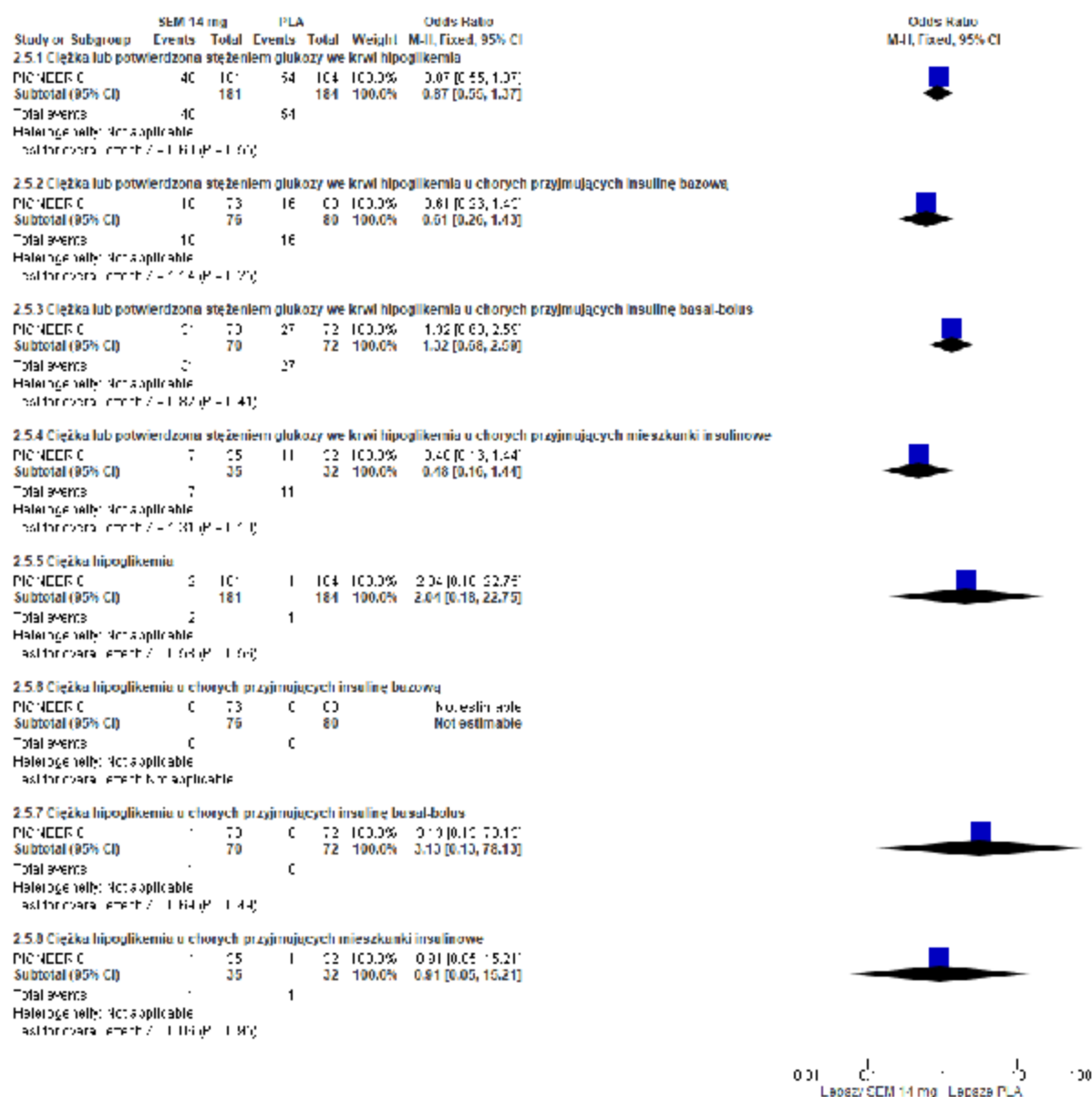
**Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Hipoglikemia.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia	181/184	0,87 [0,55; 1,37]	ns	-0,03 [-0,12; 0,06]	ns	na
u chorych przyjmujących insulinę bazową	76/80	0,75 [0,33; 1,71]	ns	-0,04 [-0,16; 0,08]	ns	na
u chorych przyjmujących insulinę basal-bolus	73/72	1,10 [0,56; 2,14]	ns	0,02 [-0,14; 0,18]	ns	na
u chorych przyjmujących mieszanki insulinowe	32/32	0,44 [0,14; 1,39]	ns	-0,16 [-0,37; 0,06]	ns	na
Ciężka hipoglikemia	181/184	1,02 [0,06; 16,38]	ns	0,0001 [-0,02; 0,02]	ns	na
u chorych przyjmujących insulinę bazową	76/80	NE	NE	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
u chorych przyjmujących insulinę basal-bolus	73/72	3,00 0,12; 74,87]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na

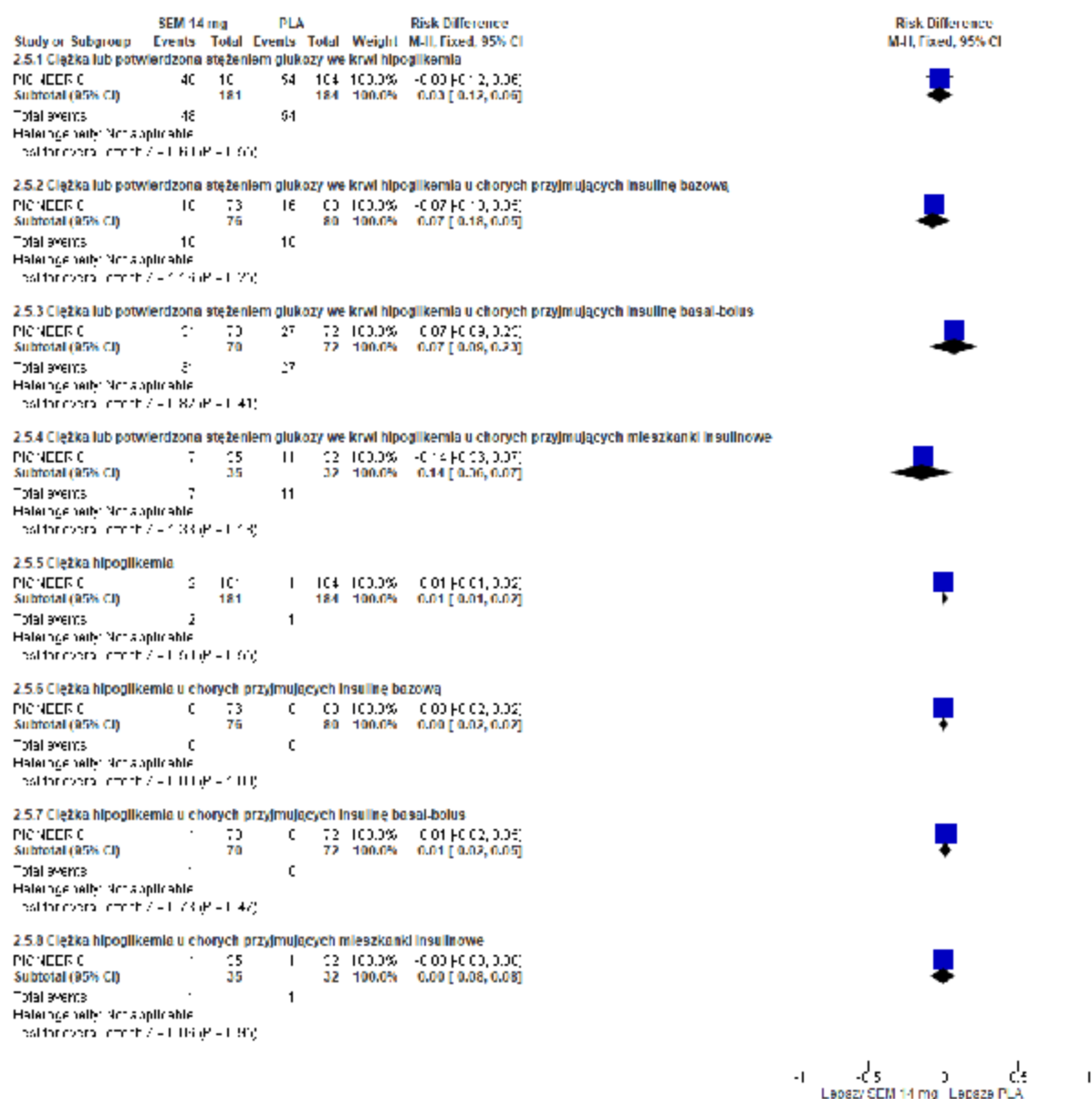
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
u chorych przyjmujących mieszkanki insulinowe	32/32	0,32 [0,01; 8,23]	ns	-0,03 [-0,11; 0,05]	ns	na

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

Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Hipoglikemia (OR).



Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Hipoglikemia (RD).



### 6.1.3.6 Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego

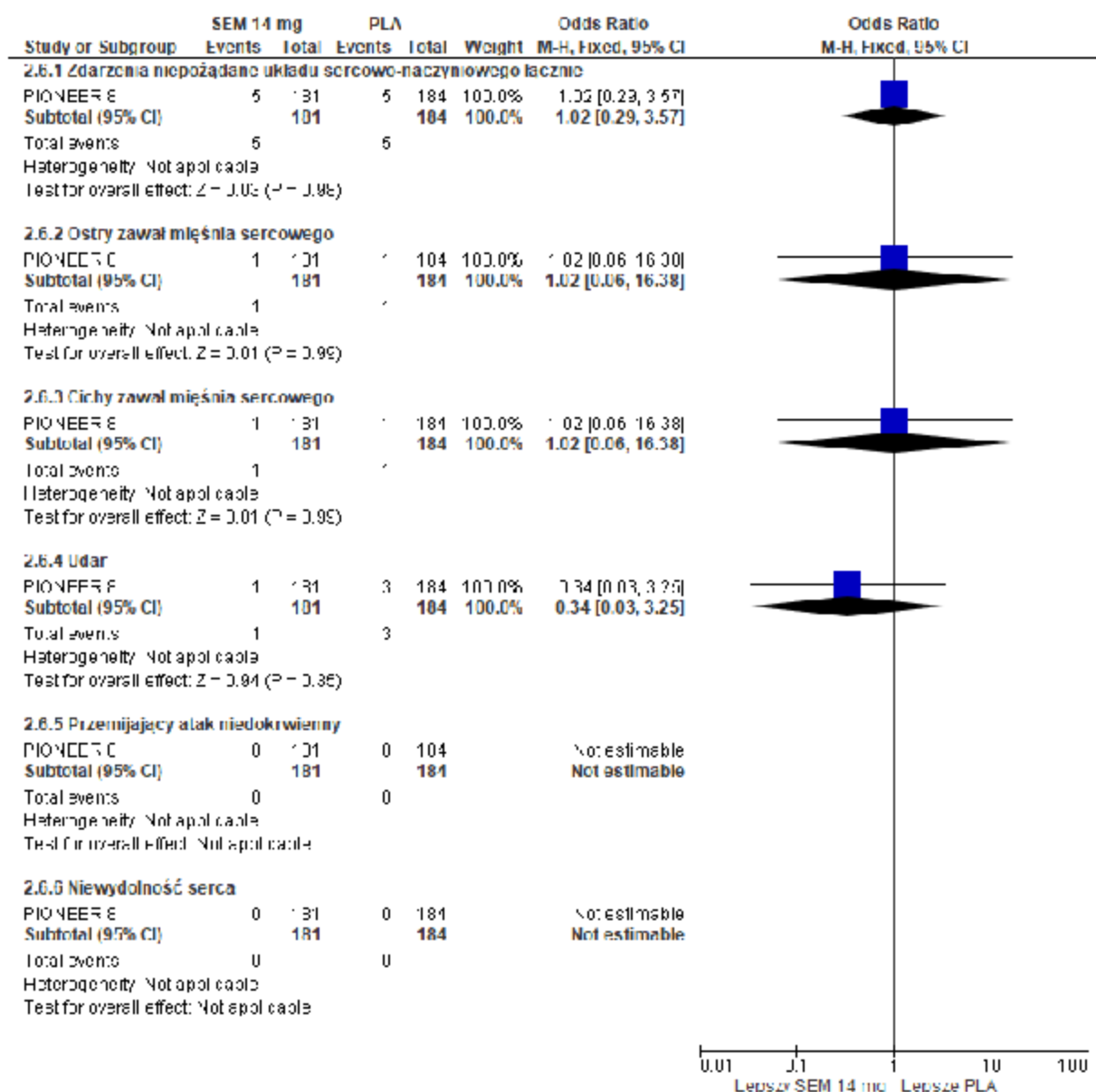
Częstości występowania zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego (zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie, ostrego zawału mięśnia sercowego, cichego zawału mięśnia sercowego, udaru, przemijającego ataku niedokrwienego i niewydolności serca) były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg i placebo.

**Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie	181/184	1,02 [0,29; 3,57]	ns	0,001 [-0,03; 0,03]	ns	na
Ostry zawał mięśnia sercowego	181/184	1,02 [0,06; 16,38]	ns	0,0001 [-0,02; 0,02]	ns	na
Cichy zawał mięśnia sercowego	181/184	1,02 [0,06; 16,38]	ns	0,0001 [-0,02; 0,02]	ns	na
Udar	181/184	0,34 [0,03; 3,25]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
Przemijający atak niedokrwienny	181/184	NE	NE	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na
Niewydolność serca	181/184	NE	NE	0,00 [-0,01; 0,01]	na	na

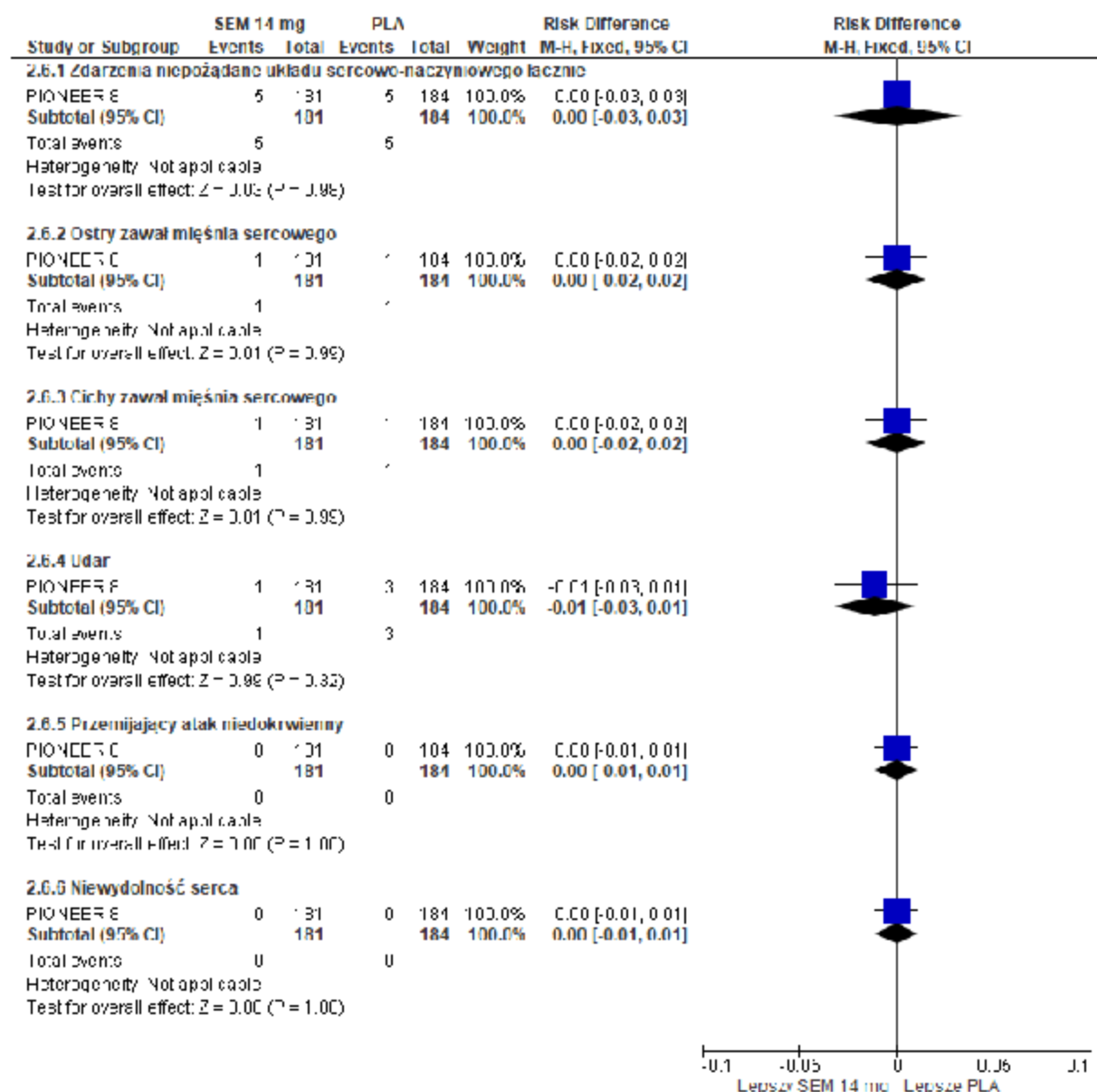
NE (ang. *not estimable*) - nie oszacowano

Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR).





Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).



### 6.1.3.7 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg i placebo, z wyjątkiem:

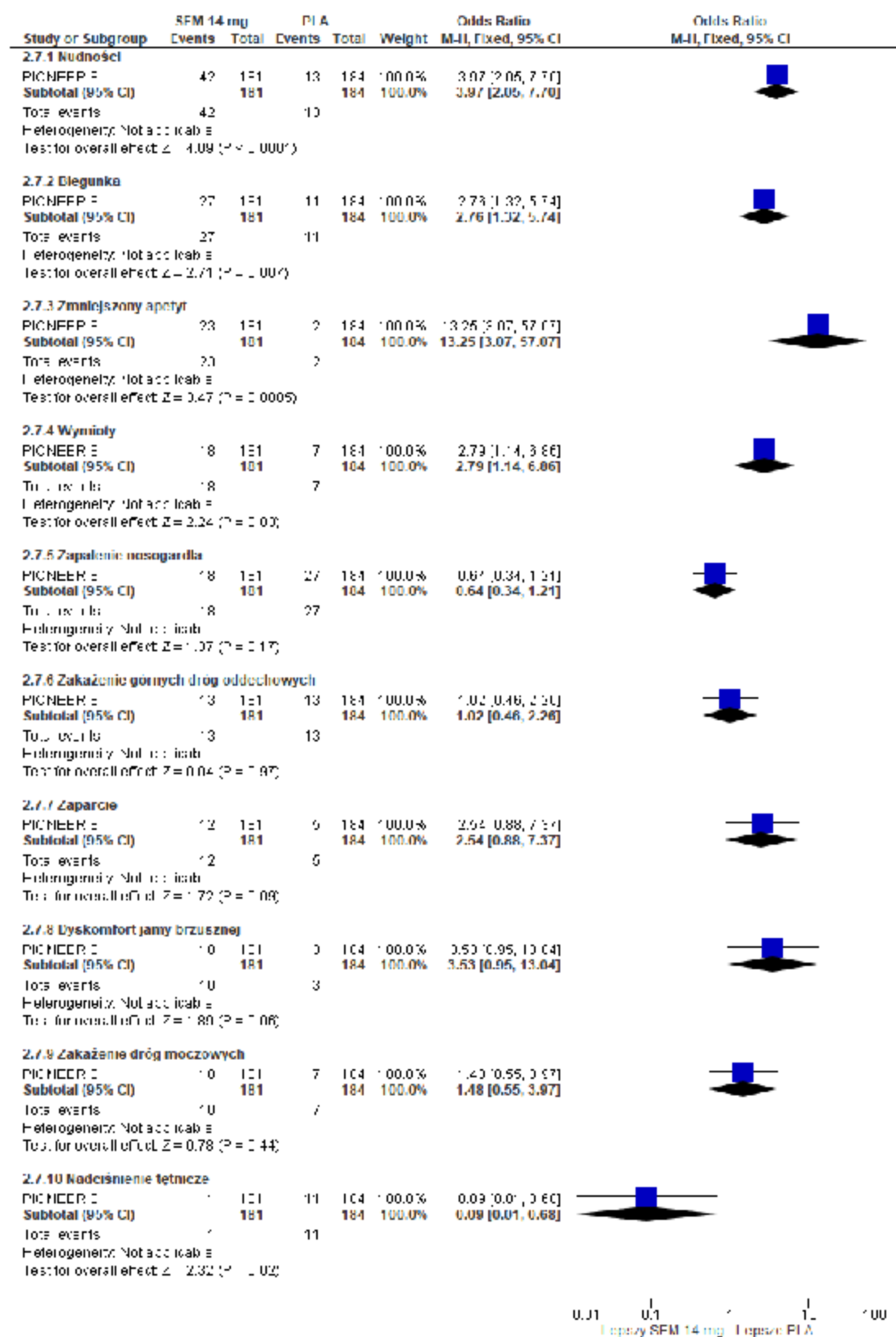
- nudności - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutylu 14 mg w porównaniu do placebo: OR=3,97 [95%CI: 2,05; 7,70],  $p < 0,0001$ ; RD=0,16 [95%CI: 0,09; 0,23],  $p < 0,0001$ ; NNH<sub>52 tyg.</sub> =6 [95%CI: 4; 11];
- biegunki - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutylu 14 mg w porównaniu do placebo: OR=2,76 [95%CI: 1,32; 5,74],  $p = 0,007$ ; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15],  $p = 0,005$ ; NNH<sub>52 tyg.</sub> =11 [95%CI: 6; 36];

- zmniejszonego apetytu - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutylu 14 mg w porównaniu do placebo: OR=13,25 [95%CI: 3,07; 57,07], p=0,0005; RD=0,12 [95%CI: 0,07; 0,17], p<0,00001; NNH<sub>52 tyg.</sub>=8 [95%CI: 5; 15];
- wymiotów: - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutylu 14 mg w porównaniu do placebo: OR=2,79 [95%CI: 1,14; 6,86], p=0,03; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,02; NNH<sub>52 tyg.</sub>=16 [95%CI: 8; 102];
- dyskomfortu jamy brzusznej - w zakresie parametru względnego częstości występowania były porównywalne w obu grupach (OR=3,53 [95%CI: 0,95; 13,04], p=ns), parametr bezwzględny wskazywał na istotnie statystycznie większą częstość występowania tego zdarzenia u chorych leczonych semaglutylem 14 mg (RD=0,04 [95%CI: 0,001; 0,08], p=0,04; NNH<sub>52 tyg.</sub>=25 [95%CI: 13; 1 039]);
- nadciśnienia tętniczego - istotnie statystycznie mniejsza częstość występowania w grupie semaglutylu 14 mg w porównaniu do placebo: OR=0,09 [95%CI: 0,01; 0,68], p=0,02; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,02], p=0,003.

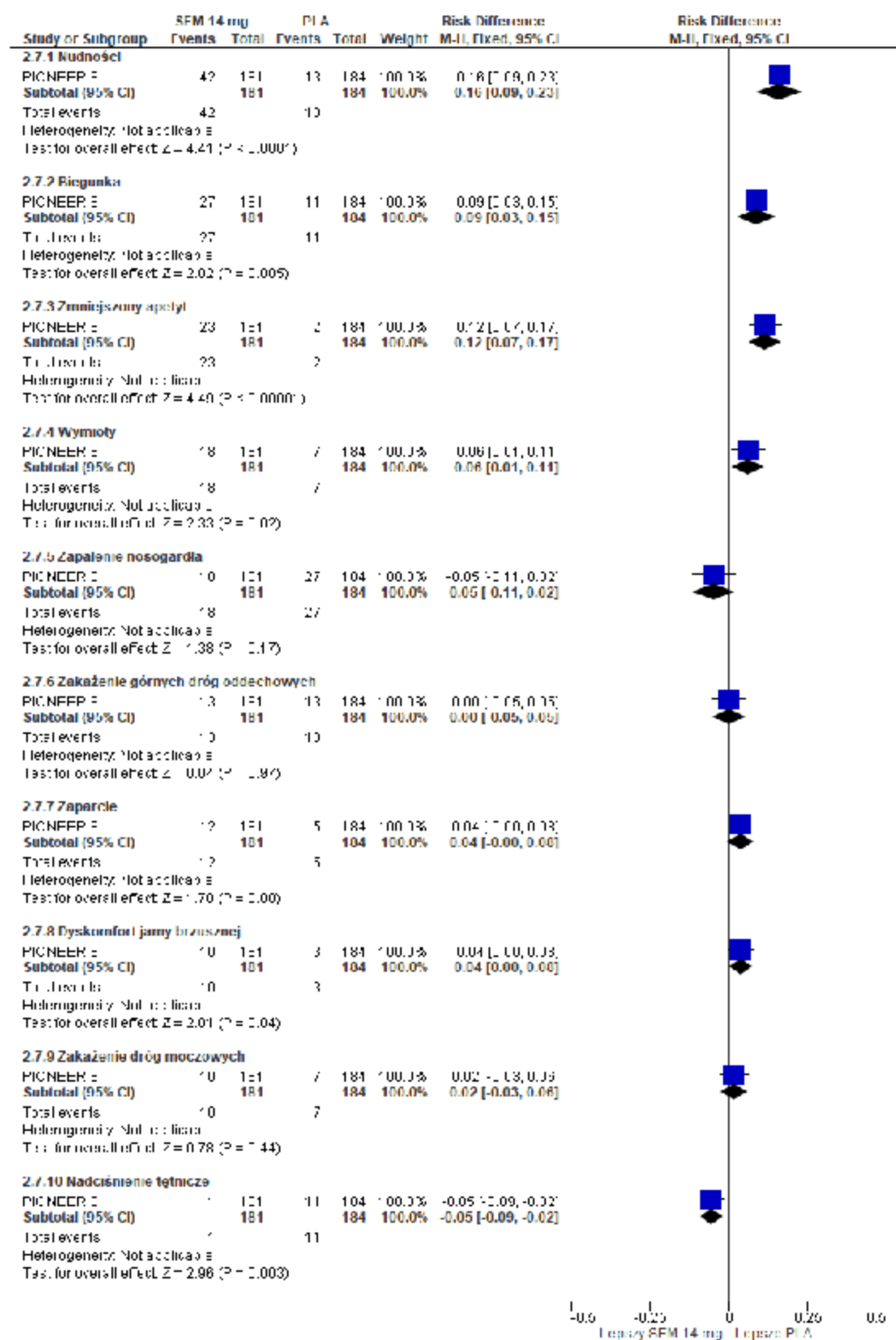
**Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nudności	181/184	3,97 [2,05; 7,70]	<0,0001	0,16 [0,09; 0,23]	<0,0001	6 [4; 11]
Biegunka	181/184	2,76 [1,32; 5,74]	0,007	0,09 [0,03; 0,15]	0,005	11 [6; 36]
Zmniejszony apetyt	181/184	13,25 [3,07; 57,07]	0,0005	0,12 [0,07; 0,17]	<0,00001	8 [5; 15]
Wymioty	181/184	2,79 [1,14; 6,86]	0,03	0,06 [0,01; 0,11]	0,02	16 [8; 102]
Zapalenie nosogardła	181/184	0,64 [0,34; 1,21]	ns	-0,05 [-0,11; 0,02]	ns	na
Zakażenie górnych dróg oddechowych	181/184	1,02 [0,46; 2,26]	ns	0,001 [-0,05; 0,05]	ns	na
Zaparcie	181/184	2,54 [0,88; 7,37]	ns	0,04 [-0,004; 0,08]	ns	na
Dyskomfort jamy brzusznej	181/184	3,53 [0,95; 13,04]	ns	0,04 [0,001; 0,08]	0,04	25 [13; 1 039]
Zakażenie dróg moczowych	181/184	1,48 [0,55; 3,97]	ns	0,02 [-0,03; 0,06]	ns	na
Nadciśnienie tętnicze	181/184	0,09 [0,01; 0,68]	0,02	-0,05 [-0,09; -0,02]	0,003	na

Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).



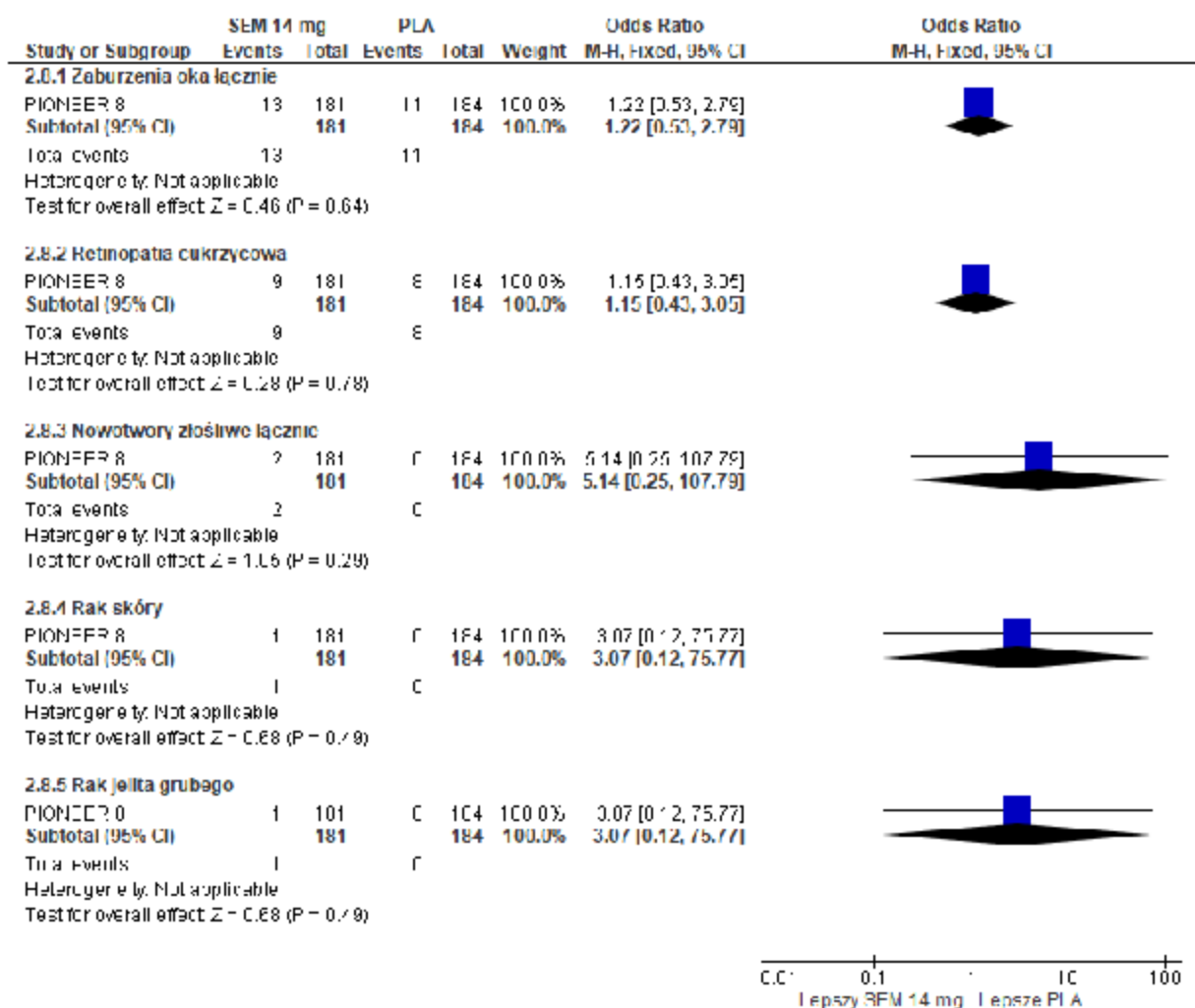
### 6.1.3.8 Inne zdarzenia niepożądane

Częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych (zaburzenia oka łącznie, retinopatia cukrzycowa, nowotwory złośliwe łącznie, rak skóry, rak jelita grubego) były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg i placebo.

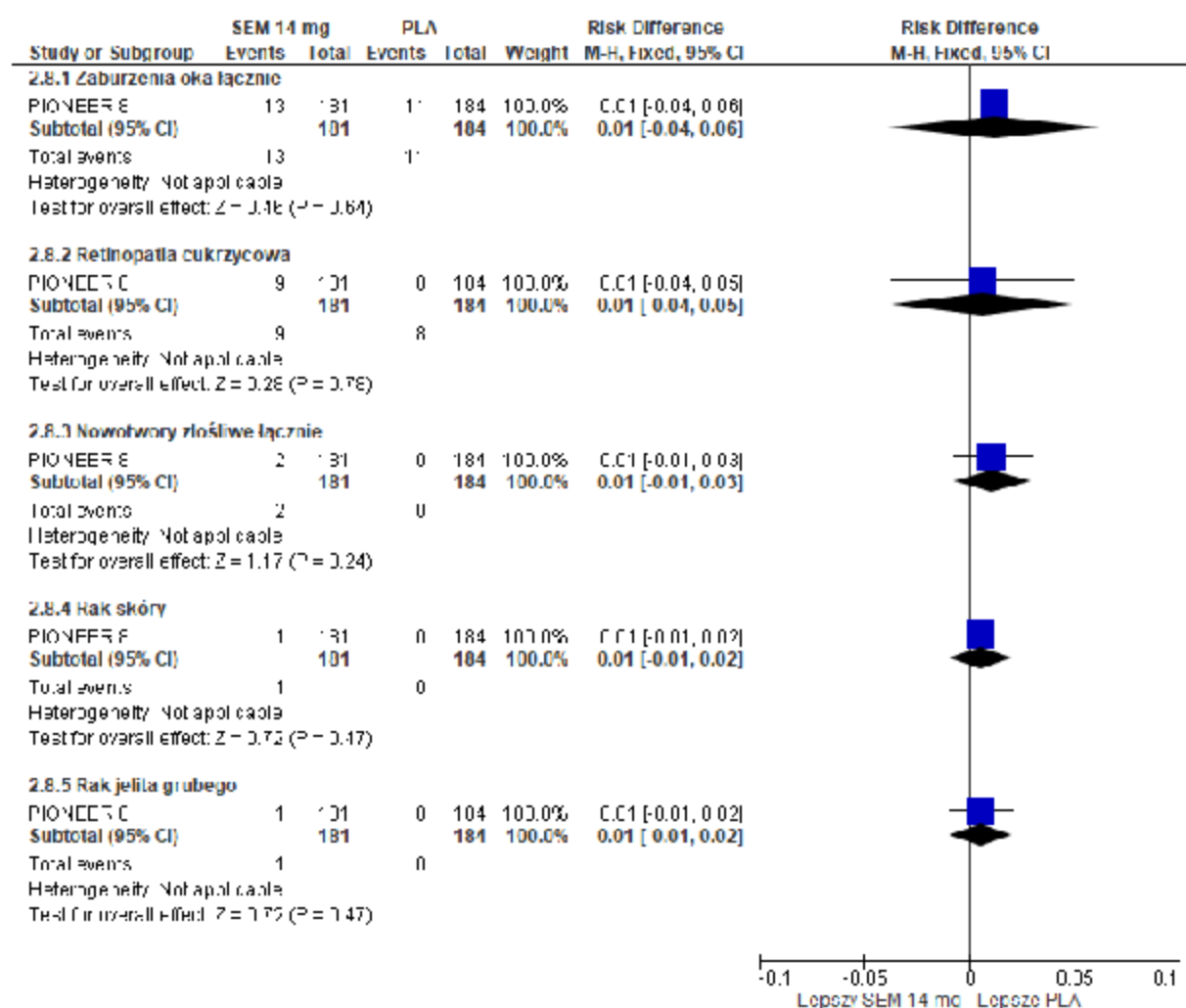
**Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia oka łącznie	181/184	1,22 [0,53; 2,79]	ns	0,01 [-0,04; 0,06]	ns	na
Retinopatia cukrzycowa	181/184	1,15 [0,43; 3,05]	ns	0,01 [-0,04; 0,05]	ns	na
Nowotwory złośliwe łącznie	181/184	5,14 [0,25; 107,79]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Rak skóry	181/184	3,07 [0,12; 75,77]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Rak jelita grubego	181/184	3,07 [0,12; 75,77]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na

Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD).



## 6.2 SEM 7 mg

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


### 6.2.2 SEM vs GLP-1

W opublikowanej metaanalizie sieciowej Nuhooh 2019 dotyczącej porównania semaglutydu podawanego doustnie z pozostałymi agonistami GLP-1 usunięto wszystkie komparatory drugorzędowe z sieci porównań (komparatory, które nie były niezbędne do zbudowania sieci), w tym semaglutyd p.o. 7 mg, a zatem nie przedstawiono wyników dla tej dawki leku.

Z uwagi na fakt, iż agoniści GLP-1 stanowią dodatkowy komparator ze względu na ograniczenie refundacyjne dodatkowo zawężające populację chorych kwalifikujących się do leczenia ( $BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), w analizie nie przedstawiono porównania semaglutydu p.o. 7 mg z innymi agonistami GLP-1.

Wnioskowanie dotyczące bezpieczeństwa tej dawki leku jest możliwe na podstawie porównania z komparatorem głównym w populacji chorych nieskutecznie leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi - inhibitorami SGLT-2 (patrz rozdz. 6.2.1).

Porównanie semaglutydu podawanego doustnie z innymi agonistami receptora GLP-1 przedstawiono dodatkowo na podstawie badania *dosage-finding* oceniającego stosowanie semaglutydu podawanego doustnie w dawkach 2,5, 5, 10, 20 i 40 mg w porównaniu z semaglutydem podawanym podskórną w dawce 1 mg i placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności diety i wysiłku fizycznego z metforminą lub bez (Davies 2017). Wyniki badania przedstawiono w rozdz. 7.1.

### 6.2.3 SEM vs PLA (intensyfikacja INS)

Ocenę bezpieczeństwa semaglutydu podawanego doustnie w porównaniu z intensyfikacją insulinoterapii (placebo) jako terapia dodana do leczenia insuliną+metforminą przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego bezpośrednio porównującego semaglutyd z placebo (badanie PIONEER 8).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego semaglutydu podawanego doustnie z placebo (intensyfikacją insuliny) jako terapia dodana do leczenia insuliną+metforminą, na podstawie badania PIONEER 8 przedstawiono w poniższych tabelach.



Spośród zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w analizie przedstawiono jedynie występujące u  $\geq 3\%$  chorych w którymkolwiek ramieniu. Częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia zostały uwzględnione w suplemencie badania PIONEER 8.

Tab. 66. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8 (SEM 7 mg vs PLA).

Zdarzenie niepożądane	SEM 7 mg (N=181)		PLA (N=184)	
	n (%)	liczba zdarzeń /100 pacjento-lat	n (%)	liczba zdarzeń /100 pacjento-lat
Zdarzenia niepożądane łącznie	142 (78,5)	315	139 (75,5)	245
Poważne zdarzenia niepożądane	19 (10,5)	15	17 (9,2)	13
Zgony	0	0	0	0
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia*</b>				
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie	16 (8,8)	17	5 (2,7)	3
Zaburzenia żołądkowo jelitowe	12 (6,6)	13	1 (0,5)	1
<b>Hipoglikemia (wg klasyfikacji i schematu leczenia insuliną)</b>				
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia <sup>***^</sup>	47 (26,0)	102	54 (29,3)	82
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u chorych przyjmujących insulinę bazową	12/76 (15,8)	52	16/80 (20,0)	30
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u chorych przyjmujących insulinę basal-bolus	29/73 (39,7)	168	27/72 (37,5)	155
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia u chorych przyjmujących mieszanki insulinowe	6/32 (18,8)	62	11/32 (34,4)	52
Ciężka hipoglikemia	1 (0,6)	1	1 (0,5)	1
Ciężka hipoglikemia u chorych przyjmujących insulinę bazową	0	0	0	0
Ciężka hipoglikemia u chorych przyjmujących insulinę basal-bolus	1/73 (1,4)	1	0	0

Zdarzenie niepożądane	SEM 7 mg (N=181)		PLA (N=184)	
	n (%)	liczba zdarzeń /100 pacjento-lat	n (%)	liczba zdarzeń /100 pacjento-lat
Ciężka hipoglikemia u chorych przyjmujących mieszanki insulinowe	0	0	1/32 (3,1)	3
<b>Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego</b>				
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie	5 (2,8)	NE	5 (2,7)	NE
Ostry zawał mięśnia sercowego	1 (0,6)	NE	1 (0,5)	NE
Cichy zawał mięśnia sercowego	0	NE	1 (0,5)	NE
Udar	2 (1,1)	NE	3 (1,6)	NE
Przemijający atak niedokrwienny	1 (0,6)	NE	0	NE
Niewydolność serca	2 (1,1)	NE	0	NE
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane***</b>				
Nudności	30 (16,6)	19	13 (7,1)	10
Biegunka	22(12,2)	15	11 (6,0)	8
Zmniejszony apetyt	18 (9,9)	11	2 (1,1)	1
Wymioty	14 (7,7)	10	7 (3,8)	4
Zapalenie nosogardła	21 (11,6)	18	27 (14,7)	18
Zakażenie górnych dróg oddechowych	6 (3,3)	5	13 (7,1)	9
Zaparcie	15 (8,3)	9	5 (2,7)	3
Dyskomfort jamy brzusznej	11 (6,1)	7	3 (1,6)	2
Nadciśnienie tętnicze	4 (2,2)	2	11 (6,0)	6
<b>Inne zdarzenia niepożądane</b>				
Zaburzenia oka łącznie^^	14 (7,7)	NE	11 (6,0)	NE
Retinopatia cukrzycowa	8 (4,4)	NE	8 (4,3)	NE
Nowotwory złośliwe łącznie^^^	2 (1,1)	NE	0	NE
Rak piersi	1 (0,6)	NE	0	NE
Rak ginekologiczny	1 (0,6)	NE	0	NE

NE (ang. *not estimable*) - nie oszacowano; \*przedstawiono zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia raportowane u  $\geq 3\%$  chorych w jednym z ramion wg klasyfikacji MedDRA; \*\*ciężka hipoglikemia zdefiniowana zgodnie z klasyfikacją ADA, tj. wymagająca pomocy innej osoby w celu aktywnego podania węglowodanów, glukagonu lub innych środków; \*\*\*przedstawiono zdarzenia niepożądane występujące u  $\geq 5\%$  pacjentów w jednym z ramion ^stężenie glukozy we krwi  $< 3,1$  mmol/L (56 g/dL) + objawy zgodne z hipoglikemią w celu stwierdzenia hipoglikemii potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi; ^^zaburzenia oka - przedstawiono zdarzenia raportowane u  $\geq 2\%$  chorych w jednym z ramion; ^^^nowotwory złośliwe - przedstawiono zdarzenia raportowane u co najmniej jednego pacjenta w jednym z ramion

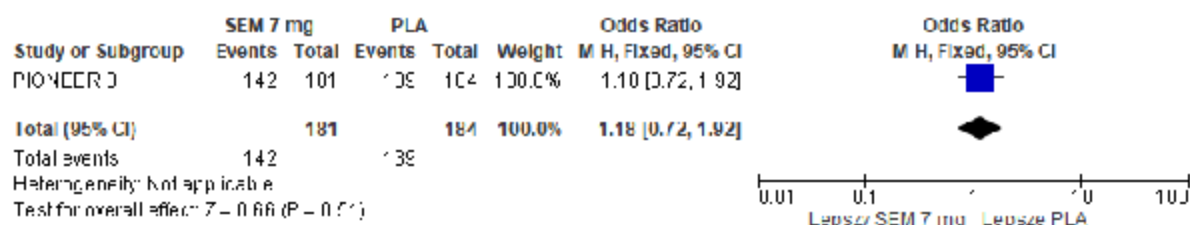
### 6.2.3.1 Zdarzenia niepożądane łącznie

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były zbliżone u chorych leczonych semaglutylidem 7 mg i placebo: OR=1,18 [95%CI: 0,72; 1,92], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,06; 0,12], p=ns.

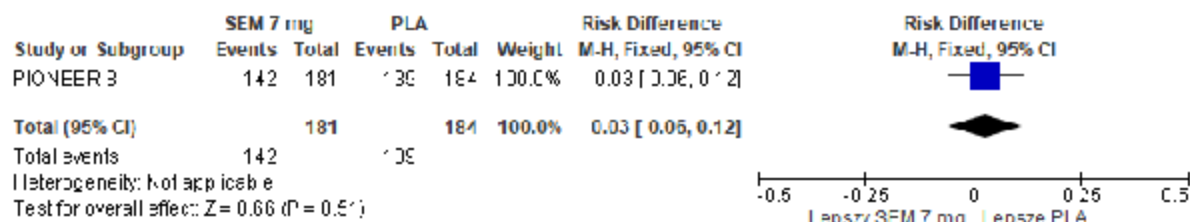
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane łącznie	181/184	1,18 [0,72; 1,92]	ns	0,03 [-0,06; 0,12]	ns	na

Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR).



Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).



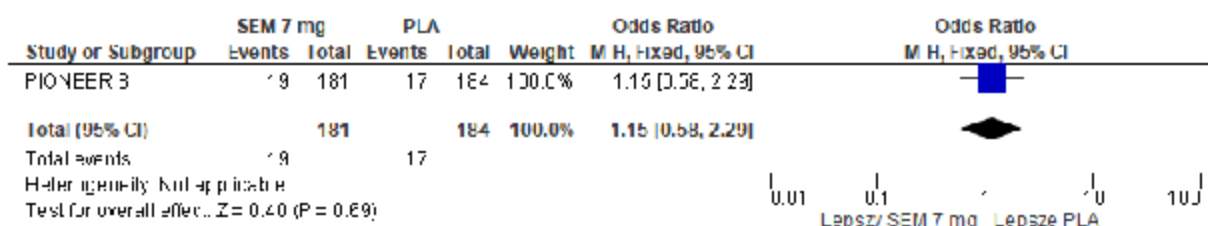
### 6.2.3.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych były zbliżone u chorych leczonych semaglutylidem 7 mg i placebo: OR=1,15 [95%CI: 0,58; 2,29], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns.

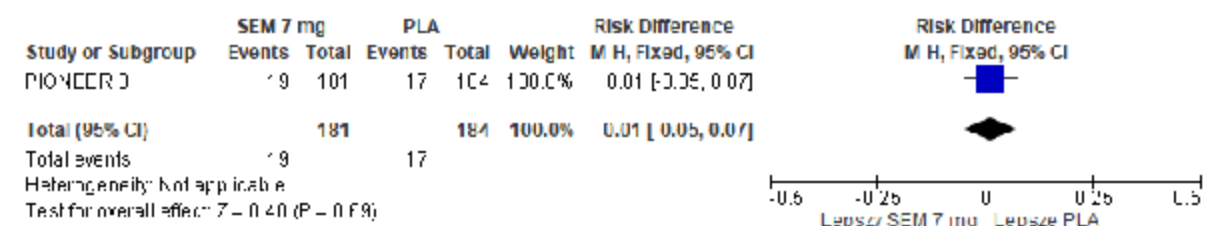
Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne zdarzenia niepożądane	181/184	1,15 [0,58; 2,29]	na	0,01 [-0,05; 0,07]	ns	na

Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).



Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).



### 6.2.3.3 Zgony

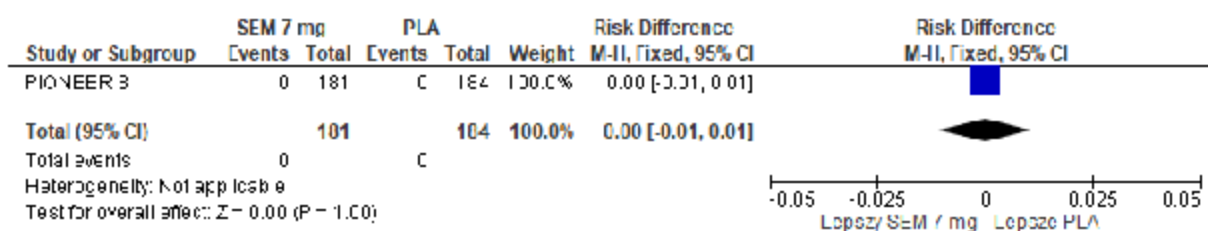
W badaniu PIONEER 8 nie raportowano zgonów u chorych przyjmujących semaglutyd 7 mg i placebo.

Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zgony.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zgony	181/184	NE	NE	0,00 [-0,01; 0,01]	ns	na

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

Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zgony (RD).



### 6.2.3.4 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (zarówno zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia łącznie, jak i zaburzeń żołądkowo-jelitowych prowadzących do przerwania leczenia) była istotnie

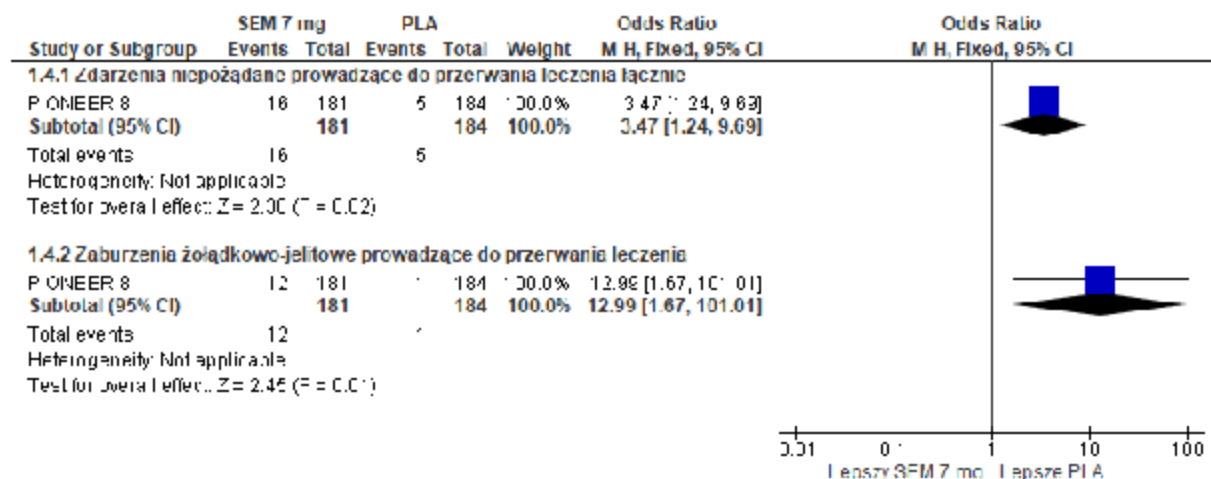
statystycznie większa w grupie chorych leczonych semaglutydem 7 mg w porównaniu z placebo:

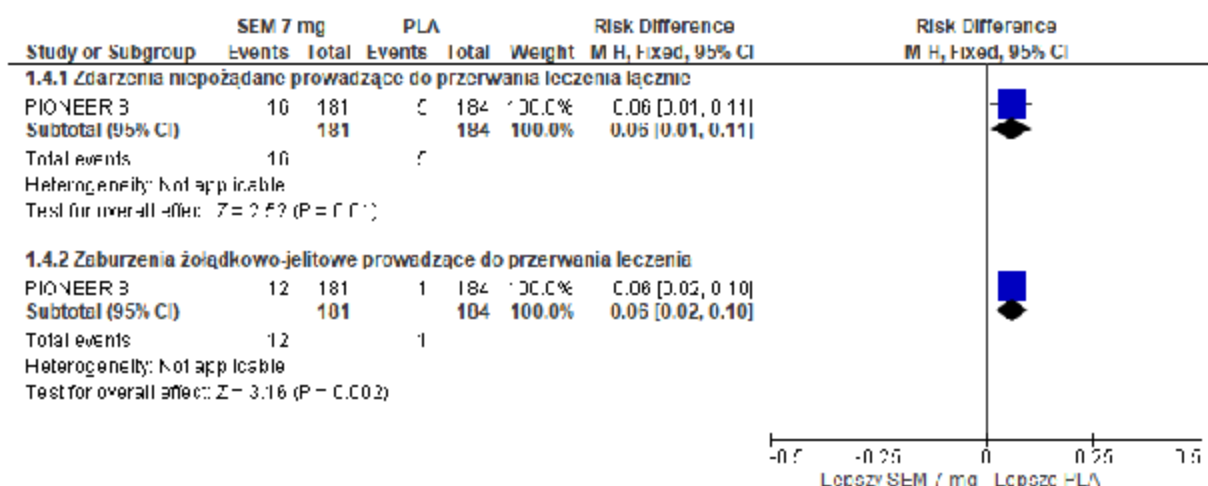
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie: OR=3,47 [95%CI: 1,24; 9,69], p=0,02; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,01; NNH<sub>52 tyg.</sub>=16 [95%CI: 9; 73];
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe prowadzące do przerwania leczenia: OR=12,99 [95%CI: 1,67; 101,01], p=0,01; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,002; NNH<sub>52 tyg.</sub>=16 [95%CI: 10; 43];

**Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie	181/184	3,47 [1,24; 9,69]	0,02	0,06 [0,01; 0,11]	0,01	16 [9; 73]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe prowadzące do przerwania leczenia	181/184	12,99 [1,67; 101,01]	0,01	0,06 [0,02; 0,10]	0,002	16 [10; 43]

**Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).**



**Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).**

### 6.2.3.5 Hipoglikemia

Częstości występowania ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 7 mg i placebo zarówno w całej populacji chorych (OR=0,84 [95%CI: 0,53; 1,34], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,13; 0,06], p=ns), jak i w poszczególnych subpopulacjach:

- u chorych przyjmujących insulinę bazową: OR=0,61 [95%CI: 0,26; 1,43], p=ns; RD=-0,07 [95%CI: -0,18; 0,05], p=ns;
- u chorych przyjmujących insulinę basal-bolus: OR=1,32 [95%CI: 0,68; 2,59], p=ns; RD=0,07 [95%CI: -0,09; 0,23], p=ns;
- u chorych przyjmujących mieszanki insulinowe: OR=0,48 [95%CI: 0,16; 1,44], p=ns; RD=-0,14 [95%CI: -0,36; 0,07], p=ns.

Częstości występowania ciężkiej hipoglikemii były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 7 mg i placebo zarówno w całej populacji chorych (OR=2,04 [95%CI: 0,18; 22,75], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns), jak i w poszczególnych subpopulacjach:

- u chorych przyjmujących insulinę bazową: RD=-0,00 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns;
- u chorych przyjmujących insulinę basal-bolus: OR=13,13 [95%CI: 0,13; 78,13], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,02; 0,05], p=ns;
- u chorych przyjmujących mieszanki insulinowe: OR=0,91 [95%CI: 0,05; 15,21], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,08; 0,08], p=ns.

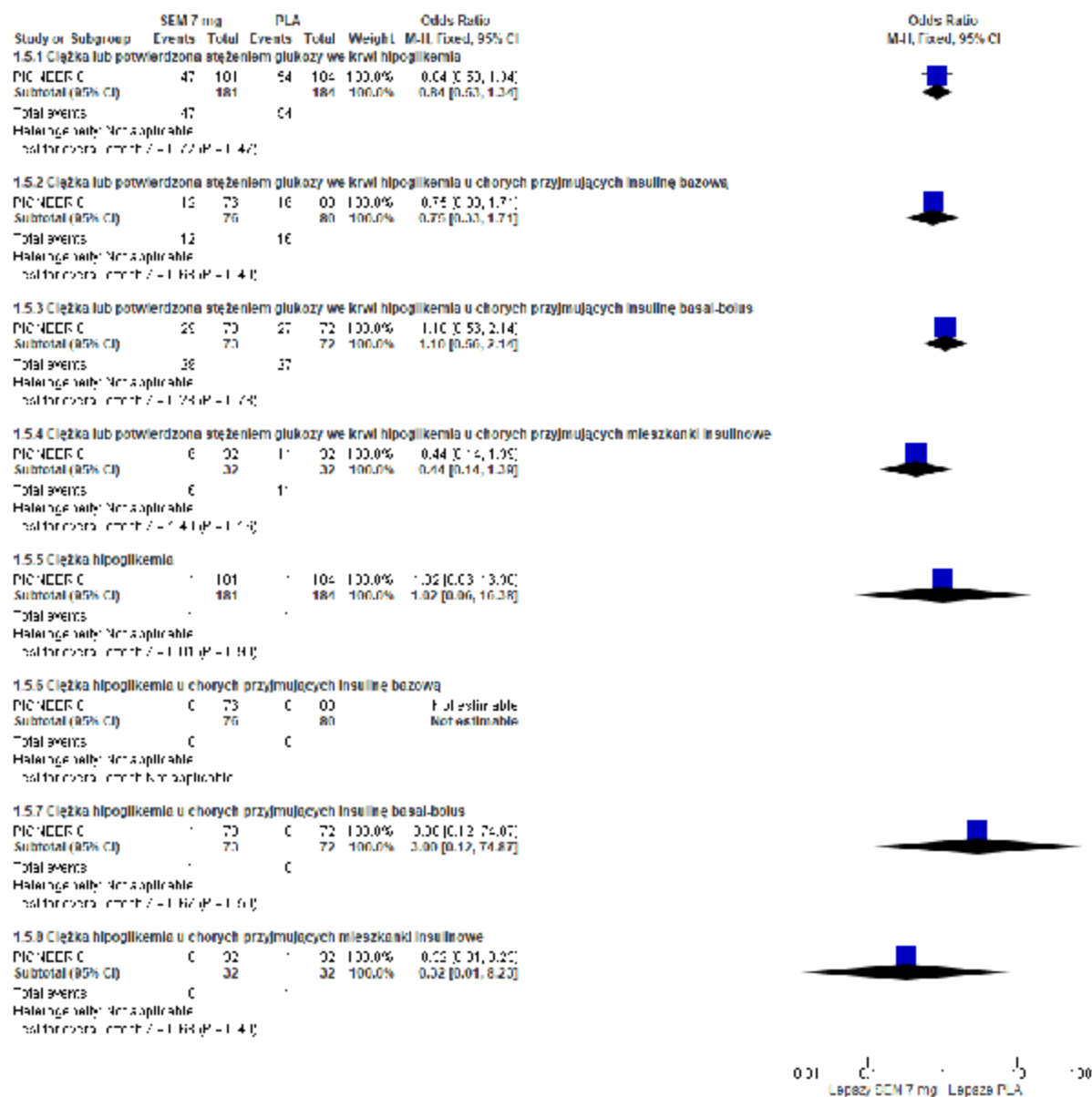
**Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Hipoglikemia.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy	181/184	0,84 [0,53; 1,34]	ns	-0,03 [-0,13; 0,06]	ns	na

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
we krwi hipoglikemia						
u chorych przyjmujących insulinę bazową	76/80	0,61 [0,26; 1,43]	ns	-0,07 [-0,18; 0,05]	ns	na
u chorych przyjmujących insulinę basal- bolus	70/72	1,32 [0,68; 2,59]	ns	0,07 [-0,09; 0,23]	ns	na
u chorych przyjmujących mieszanki insulinowe	35/32	0,48 [0,16; 1,44]	ns	-0,14 [-0,23; 0,07]	ns	na
Ciężka hipoglikemia	181/184	2,04 [0,18; 22,75]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
u chorych przyjmujących insulinę bazową	76/80	NE	NE	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
u chorych przyjmujących insulinę basal- bolus	70/72	3,13 [0,13; 78,13]	ns	0,01 [-0,02; 0,05]	ns	na
u chorych przyjmujących mieszanki insulinowe	35/32	0,91 [0,05; 15,21]	ns	-0,003 [-0,08; 0,08]	ns	na

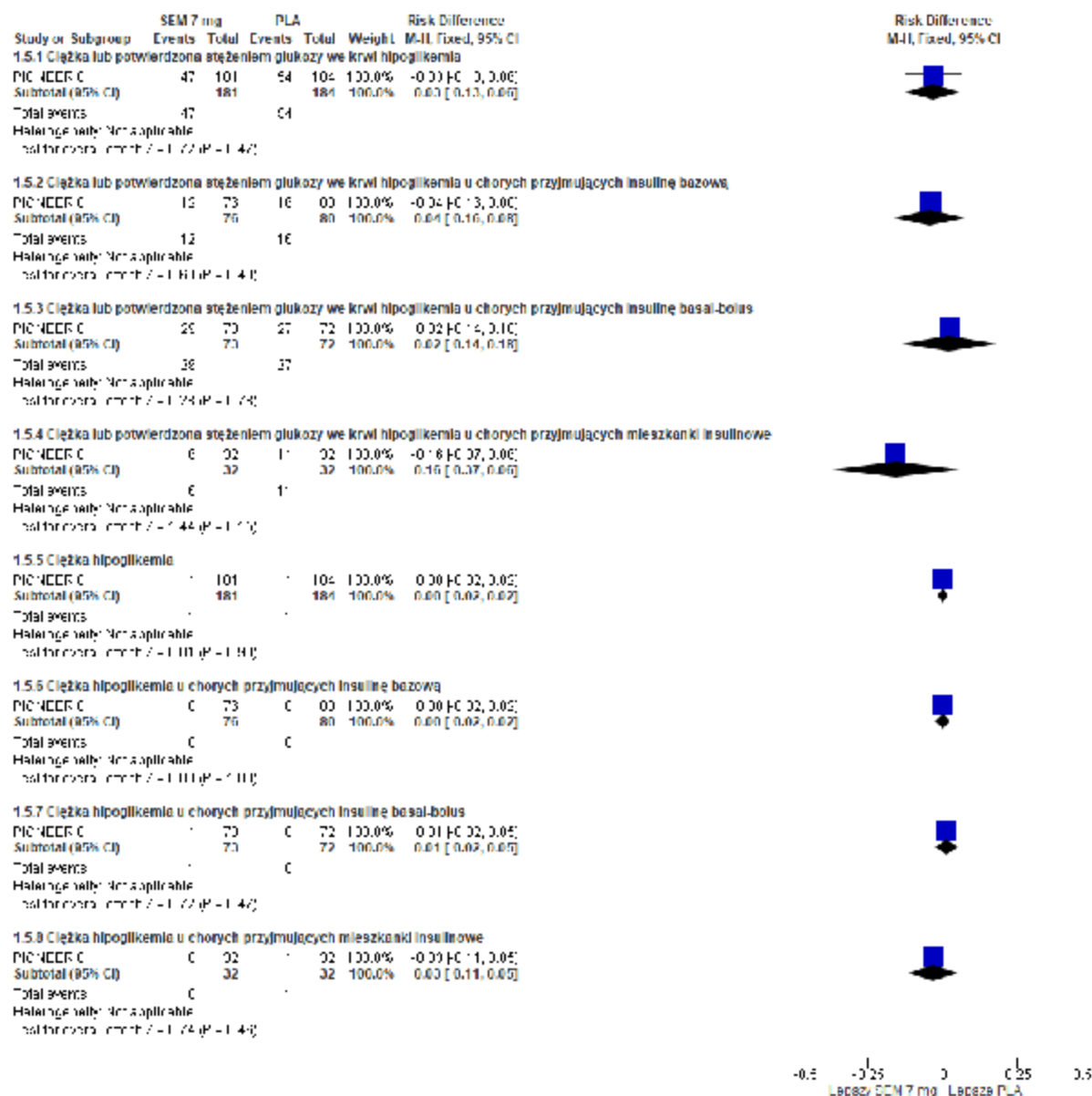
NE (ang. *not estimable*) - nie oszacowano

Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Hipoglikemia (OR).





Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Hipoglikemia (RD).



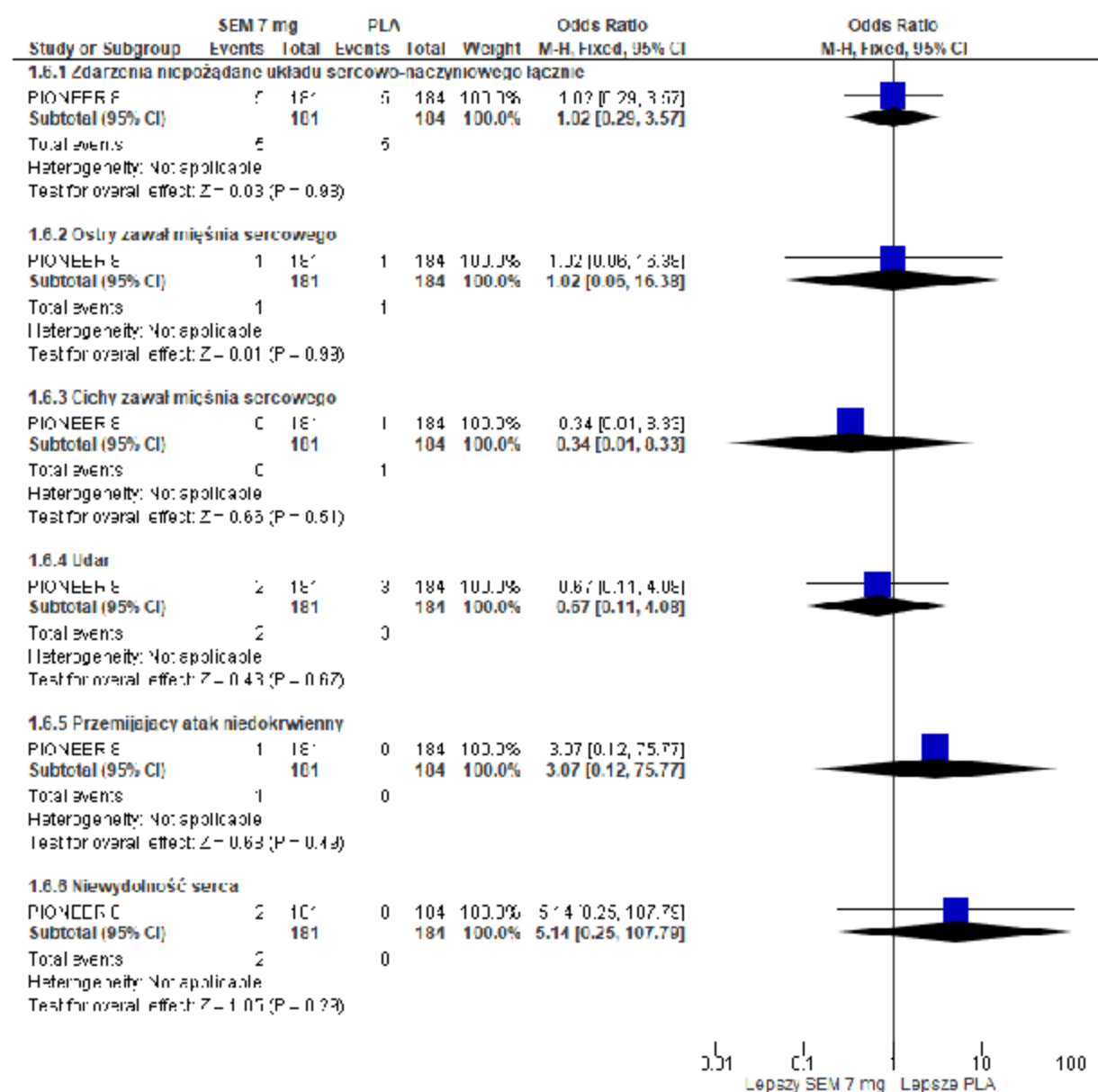
### 6.2.3.6 Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego

Częstości występowania zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego (zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie, ostrego zawału mięśnia sercowego, cichego zawału mięśnia sercowego, udaru, przemijającego ataku niedokrwiennego i niewydolności serca) były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 7 mg i placebo.

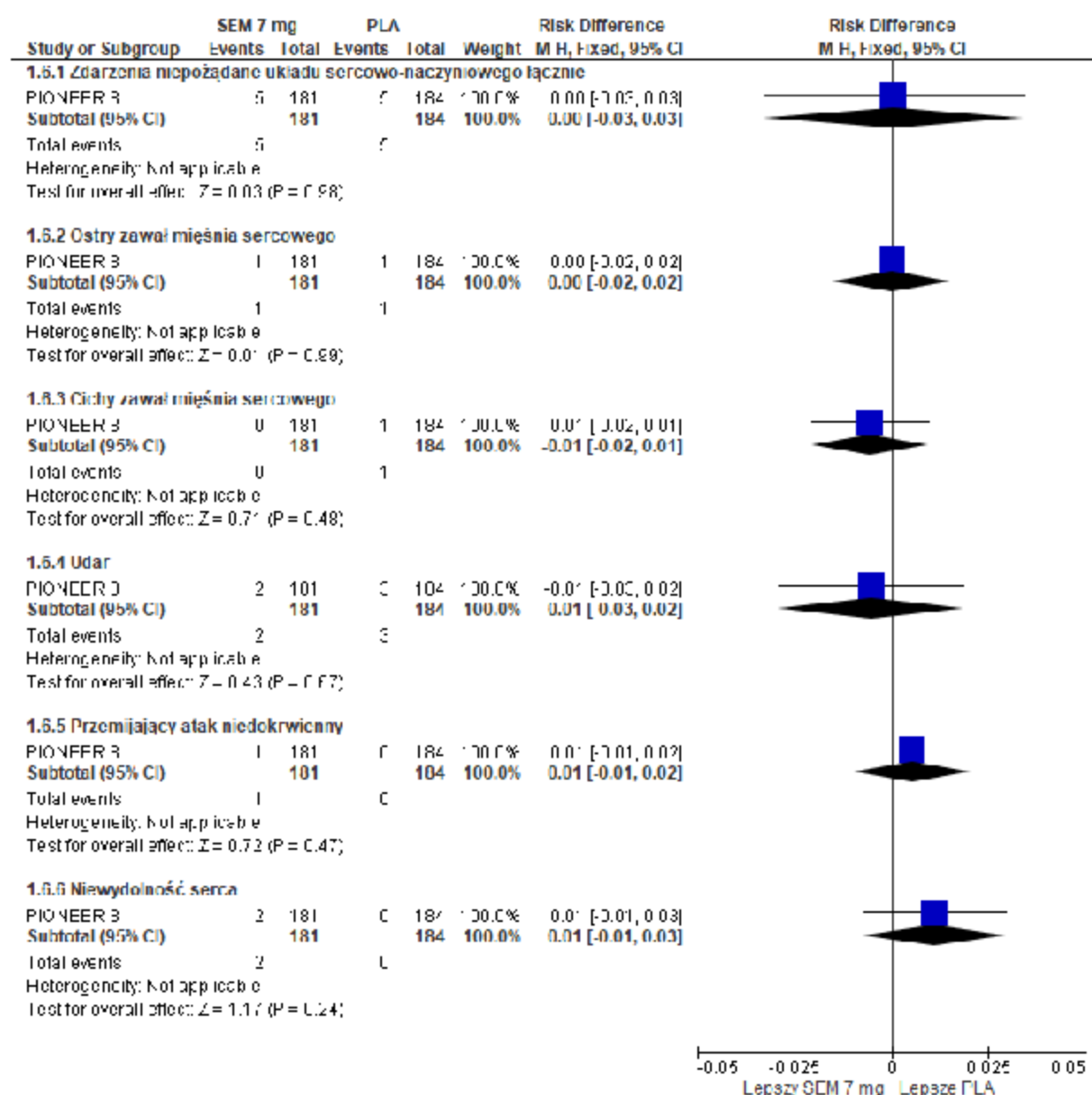
**Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego łącznie	181/184	1,02 [0,29; 3,57]	ns	0,001 [-0,03; 0,03]	ns	na
Ostry zawał mięśnia sercowego	181/184	1,02 [0,06; 16,38]	ns	0,0001 [-0,02; 0,02]	ns	na
Cichy zawał mięśnia sercowego	181/184	0,34 [0,01; 8,33]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na
Udar	181/184	0,67 [0,11; 4,08]	ns	-0,01 [-0,03; 0,02]	ns	na
Przemijający atak niedokrwienny	181/184	3,07 [0,12; 75,77]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Niewydolność serca	181/184	5,14 [0,25; 107,79]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na

Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR).



Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).



### 6.2.3.7 Poszczególne zdarzenia niepożądane

Częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 7 mg i placebo, z wyjątkiem:

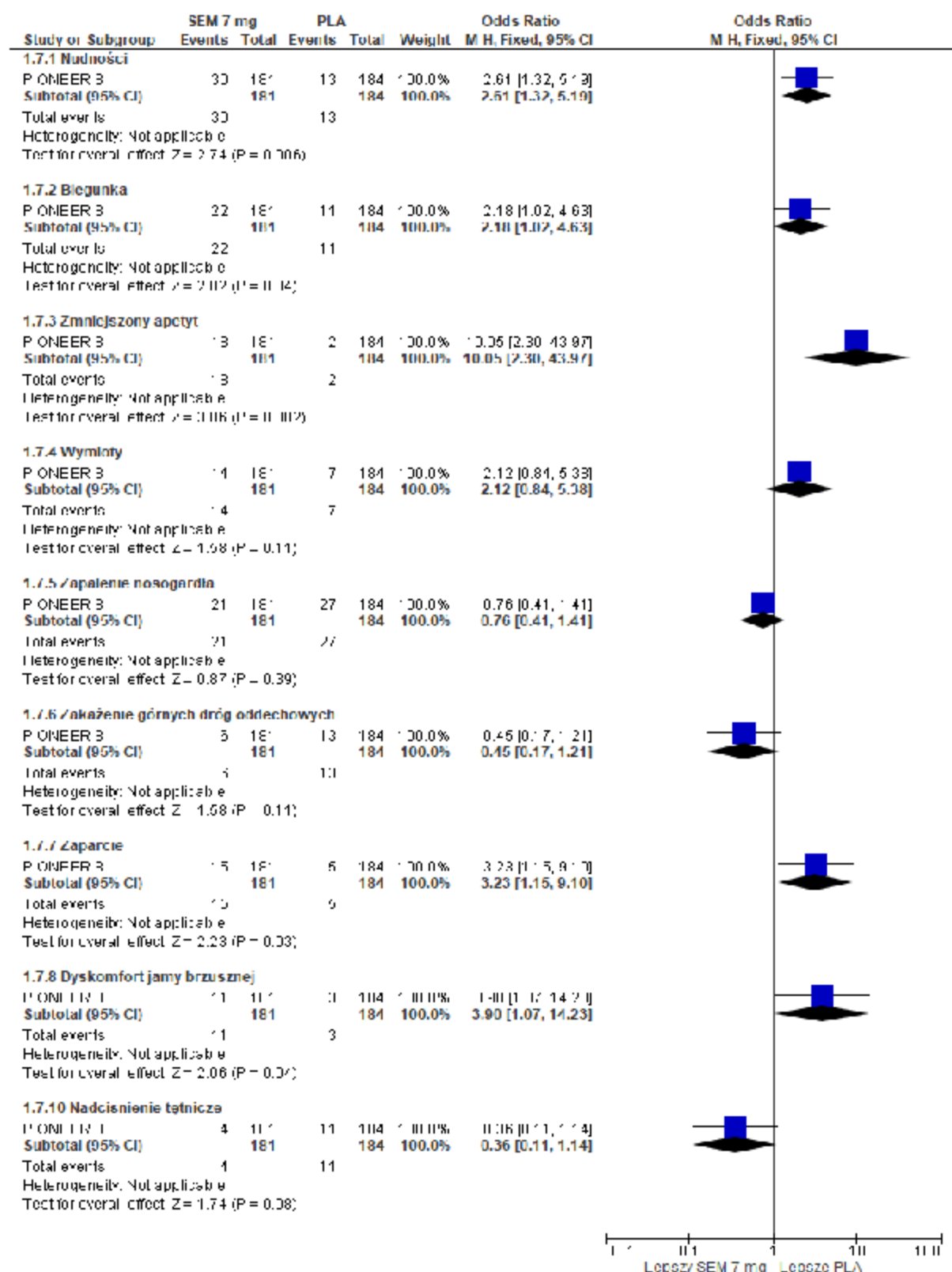
- nudności - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutyd 7 mg w porównaniu do placebo: OR=2,61 [95%CI: 1,32; 5,19], p=0,006; RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,16], p=0,005; NNH<sub>52 tyg.</sub> =10 [95%CI: 6; 33];
- biegunki - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutyd 7 mg w porównaniu do placebo: OR=2,18 [95%CI: 1,02; 4,63], p=0,04; RD=0,06 [95%CI: 0,003; 0,12], p=0,04; NNH<sub>52 tyg.</sub> =16 [95%CI: 8; 321];

- zmniejszonego apetytu - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutydu 7 mg w porównaniu do placebo: OR=10,05 [95%CI: 2,30; 43,97], p=0,002; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,13], p=0,0002; NNH<sub>52 tyg.</sub>=11 [95%CI: 7; 23];
- zaparcia - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutydu 7 mg w porównaniu do placebo: OR=3,23 [95%CI: 1,15; 9,10], p=0,03; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02; NNH<sub>52 tyg.</sub>=17 [95%CI: 9; 109];
- dyskomfortu jamy brzusznej - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutydu 7 mg w porównaniu do placebo: OR=3,90 [95%CI: 1,07; 14,23], p=0,04; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,08], p=0,03; NNH<sub>52 tyg.</sub>22 [95%CI: 11; 194].

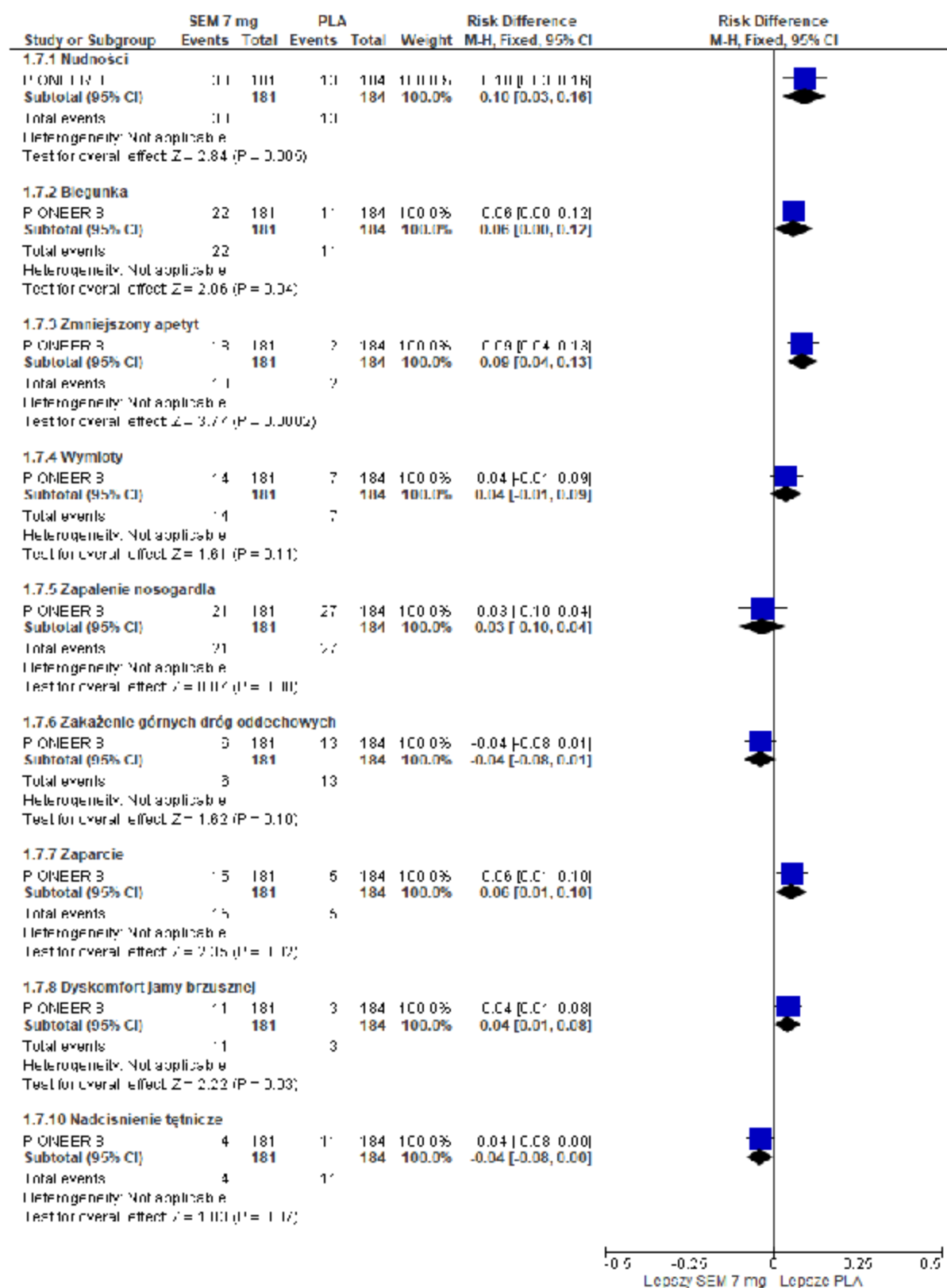
**Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nudności	181/184	2,61 [1,32; 5,19]	0,006	0,10 [0,03; 0,16]	0,0005	10 [6; 33]
Biegunka	181/184	2,18 [1,02; 4,63]	0,04	0,06 [0,003; 0,12]	0,04	16 [8; 321]
Zmniejszony apetyt	181/184	10,05 [2,30; 43,97]	0,002	0,09 [0,04; 0,13]	0,0002	11 [7; 23]
Wymioty	181/184	2,12 [0,84; 5,38]	ns	0,04 [-0,01; 0,09]	ns	na
Zapalenie nosogardła	181/184	0,76 [0,41; 1,41]	ns	-0,03 [-0,10; 0,04]	ns	na
Zakażenie górnych dróg oddechowych	181/184	0,45 [0,17; 1,21]	ns	-0,04 [-0,08; 0,01]	ns	na
Zaparcie	181/184	3,23 [1,15; 9,10]	0,03	0,06 [0,01; 0,10]	0,02	17 [9; 109]
Dyskomfort jamy brzusznej	181/184	3,90 [1,07; 14,23]	0,04	0,04 [0,01; 0,08]	0,03	22 [11; 194]
Nadciśnienie tętnicze	181/184	0,36 [0,11; 1,14]	ns	-0,04 [-0,08; 0,003]	ns	na

Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD).



### 6.2.3.8 Inne zdarzenia niepożądane

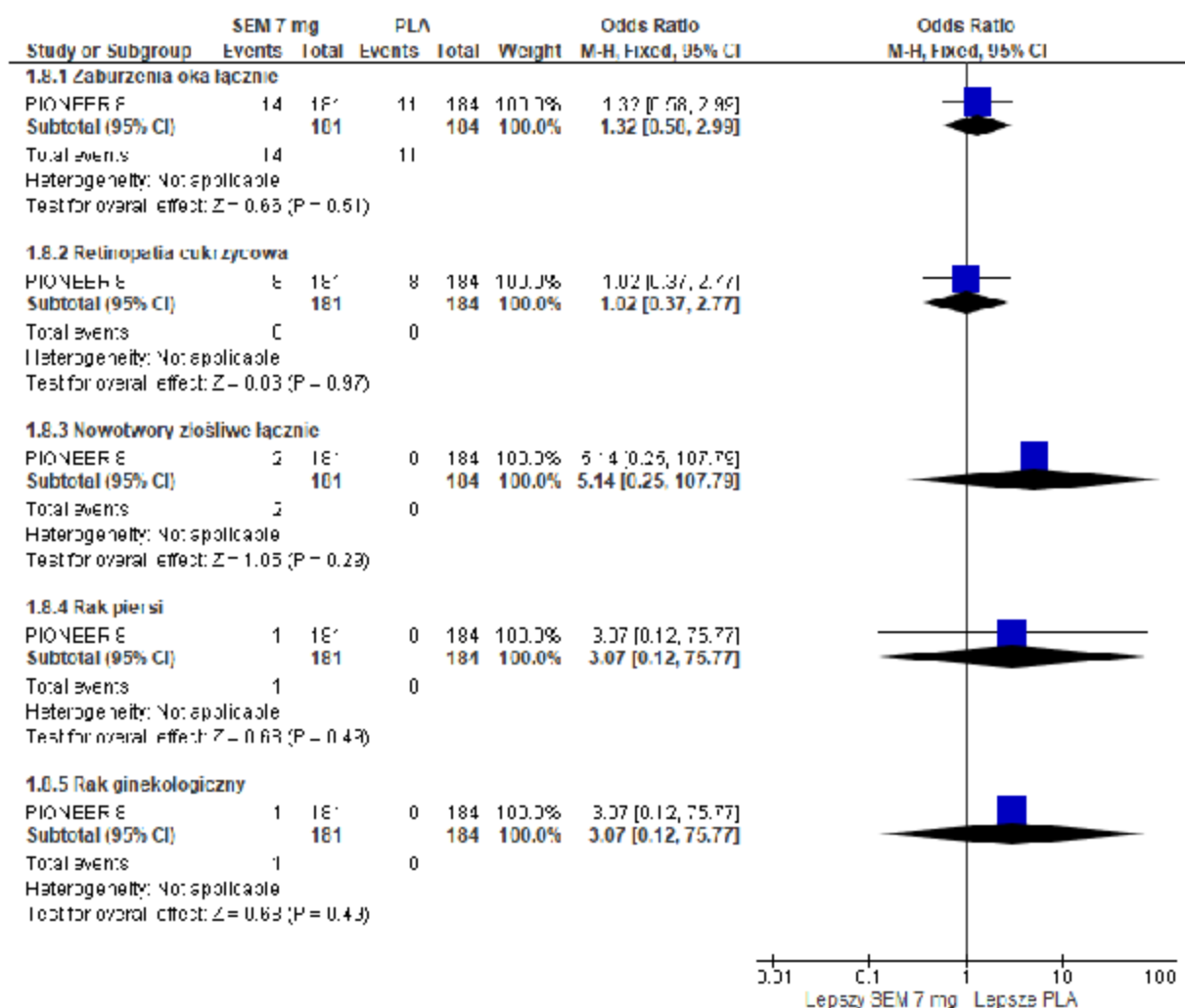
Częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych (zaburzenia oka łącznie, retinopatia cukrzycowa, nowotwory złośliwe łącznie, rak skóry, rak jelita grubego) były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 7 mg i placebo.

**Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane.**

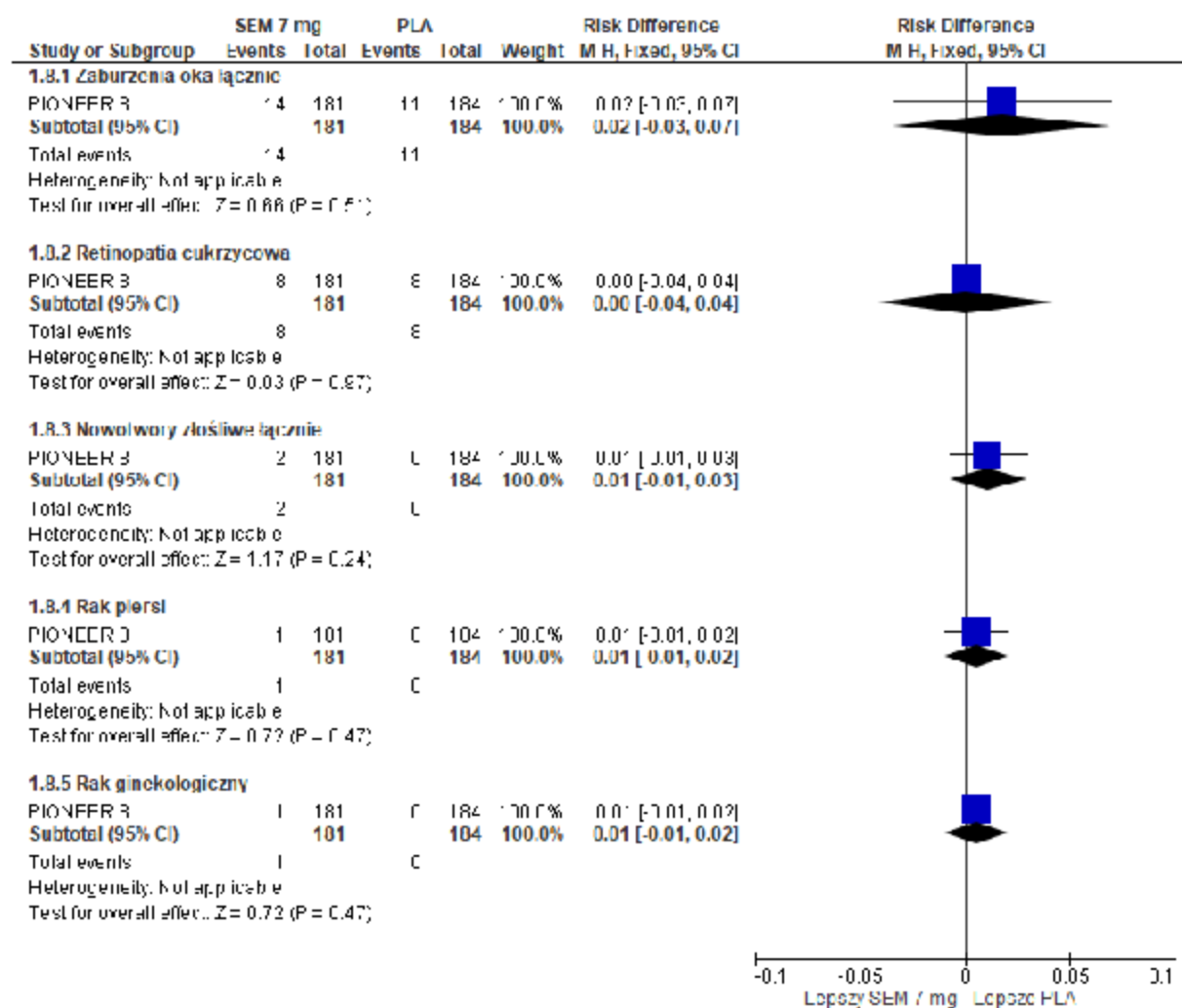
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia oka łącznie	181/184	1,32 [0,58; 2,99]	ns	0,02 [-0,03; 0,07]	ns	na
Retinopatia cukrzycowa	181/184	1,02 [0,37; 2,77]	ns	0,0001 [-0,04; 0,04]	ns	na
Nowotwory złośliwe łącznie	181/184	5,14 [0,25; 107,79]	ns	0,01 [-0,01; 0,03]	ns	na
Rak piersi	181/184	3,07 [0,12; 75,77]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na
Rak ginekologiczny	181/184	3,07 [0,12; 75,77]	ns	0,01 [-0,01; 0,02]	ns	na



Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD).



## 7 Dodatkowe dowody naukowe

### 7.1 Davies 2017

Porównanie semaglutydu podawanego doustnie z innymi agonistami receptora GLP-1 przedstawiono dodatkowo na podstawie badania *dosage-finding* oceniającego stosowanie semaglutydu podawanego doustnie w dawkach 2,5, 5, 10, 20 i 40 mg w porównaniu z semaglutydem podawanym podskórnie w dawce 1 mg i placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności diety i wysiłku fizycznego z metforminą lub bez (Davies 2017).

#### Metodyka badania

Badanie Davies 2017 było międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, badaniem klinicznym *dose-finding* fazy II, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutydu podawanego doustnie w porównaniu z placebo (cel pierwszorzędowy, podwójne zaślepienie) oraz z semaglutydem podawanym podskórnie (cel drugorzędowy, brak zaślepienia).

Badanie zostało przeprowadzone w 100 ośrodkach w 14 krajach.

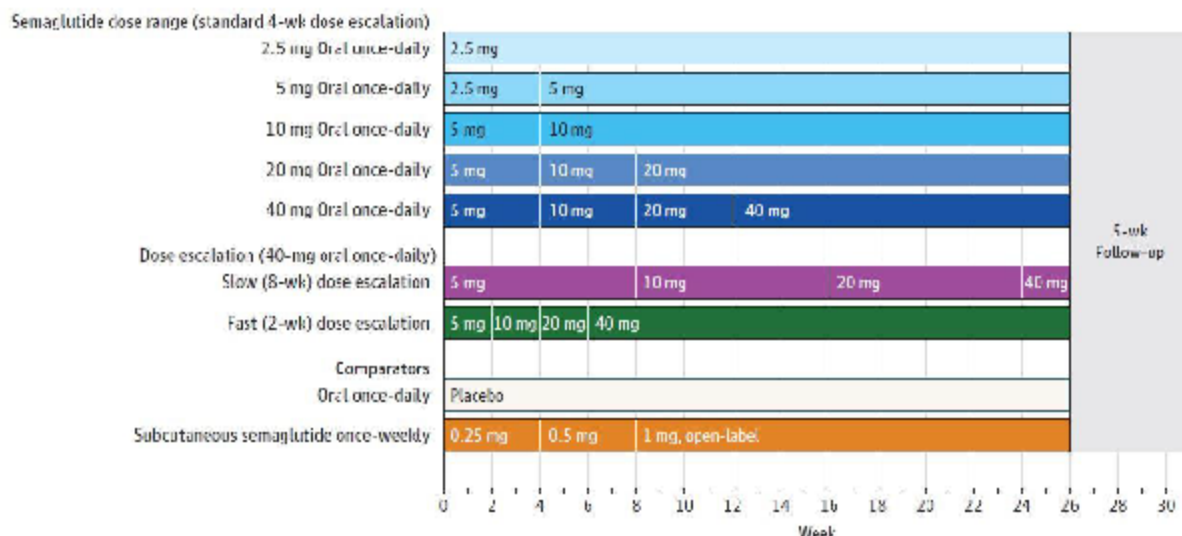
Do badania włączono 632 dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną podczas stosowania diety i wysiłku fizycznego z metforminą lub bez. Chorych randomizowano do następujących grup:

- semaglutydu 2,5 mg p.o., N=70,
- semaglutydu 5 mg p.o., N=70,
- semaglutydu 10 mg p.o., N=70,
- semaglutydu 20 mg p.o., N=70
- semaglutydu 40 mg p.o. standardowe zwiększanie dawki, N=71,
- semaglutydu 40 mg p.o. szybkie zwiększanie dawki, N=70,
- semaglutydu 40 mg p.o. wolne zwiększanie dawki, N=70,
- semaglutydu 1 mg s.c., N=70,
- placebo, N=71.

Okres stosowania leczenia w badaniu wynosił 26 tygodni. Chorych obserwowano 5 tygodni po zakończeniu leczenia.

W przypadku dawek 5 mg, 10 mg, 20 mg i 40 mg stosowano standardowe zwiększanie dawki co 4 tygodnie. Schemat zwiększania dawek we wszystkich ramionach badania przedstawiono na poniższym schemacie.

Ryc. 67. Schemat zwiększania dawek w badaniu Davies 2017.



Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu była zmiana HbA1c od wartości początkowej do uzyskanej po 26 tygodniach. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały:

- odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c < 7,0%;
- zmianę poziomu glukozy w osoczu na czczo;
- zmianę masy ciała;
- odsetek pacjentów osiągających redukcję masy ciała o 5% lub więcej i 10% lub więcej;
- zmianę stężeń insuliny, glukagonu i C-peptydu na czczo;
- insulinoopomość;
- funkcje komórek beta (ocena modelu homeostazy);
- profil lipidowy na czczo;
- jakość życia;
- obwód talii;
- BMI;
- odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c ≤ 6,5% (analiza *post-hoc*);
- bezpieczeństwo;

Charakterystykę badania Davies 2017 oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 76. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego Davies 2017, 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)
Davies 2017	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy II	Równoległe	100 ośrodków w 14 krajach	632	26 tyg. ^	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 niewystarczająco kontrolowaną podczas stosowania diety i wysiłku fizycznego z metforminą lub bez	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SEM 2,5 mg p.o., N=70,</li> <li>• SEM 5 mg p.o., N=70,</li> <li>• SEM 10 mg p.o., N=70,</li> <li>• SEM 20 mg p.o., N=70</li> <li>• SEM 40 mg p.o. standard,* N=71,</li> <li>• SEM 40 mg p.o. fast,** N=70,</li> <li>• SEM 40 mg p.o. slow,*** N=70,</li> <li>• SEM 1 mg s.c.#, N=70,</li> <li>• PLA, N=71.</li> </ul>

^ okres stosowania leczenia, chorych obserwowano 5 tyg. po zakończeniu leczenia; \* standardowe zwiększanie dawki; \*\* szybkie zwiększanie dawki; \*\*\* wolne zwiększanie dawki; # brak zaślepienia.

Tab. 77. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego Davies 2017, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Davies 2017	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Novo Nordisk	Tak*	<i>Superiority</i> (vs PLA)	Tak

\* skuteczność oceniano u wszystkich chorych randomizowanych, którzy nie stosowali terapii doraźnych, natomiast bezpieczeństwo - u wszystkich chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, niezależnie od stosowania terapii doraźnych.

### **Kryteria włączenia i wykluczenia**

Do badania włączono chorych (w wieku 18 lat lub starszych) z cukrzycą typu 2 i niedostateczną kontrolą glikemii stosujących dietę i wysiłek fizyczny jako jedyną interwencję lub ze stałą dawką (co najmniej 30 dni) metforminy. Dodatkowe kryteria włączenia obejmowały poziom HbA1c od 7,0% do 9,5% oraz wskaźnik masy ciała od 25 do 40 kg/m<sup>2</sup>.

Główne kryteria wykluczenia obejmowały: leczenie wybranymi lekami doustnymi, zapalenie trzustki w wywiadzie, przewlekłe zaburzenia wchłaniania, nieswoiste zapalenia jelit w wywiadzie, stosowanie leków obniżających stężenie glukozy innych niż metformina, zgodnie z kryteriami włączenia w okresie 90 dni przed badaniem przesiewowym, nowotwór rdzeniasty tarczycy lub zespół wielu nowotworów endokrynologicznych typu 2 w wywiadzie (u chorego lub rodziny).

### **Charakterystyka populacji**

Charakterystyka chorych we wszystkich badanych grupach była zbliżona. W badanej populacji średni wiek chorych wynosił 57,1 roku, natomiast mężczyźni stanowili 62,7%. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 6,3 roku, średnie HbA1c - 7,9%, średnia masa ciała - 92,3 kg, zaś średnie BMI - 31,7 kg/m<sup>2</sup>.

Łącznie 583 pacjentów (92%) ukończyło badanie (do 31 tygodnia), natomiast 492 (78%) ukończyło leczenie. Odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie bez stosowania leków doraźnych i zostali włączeni do analizy skuteczności wynosił od 64% do 83% w zależności od dawki semaglutylidu doustnego, 73% w grupie semaglutylidu podskórnego i 72% w grupie placebo.

Charakterystykę populacji chorych w badaniu Davies 2017 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 78. Charakterystyka populacji chorych w badaniu Davies 2017.

Charakterystyka	PLA, N=71	SEM p.o. 2,5 mg, N=70	SEM p.o. 5 mg, N=70	SEM p.o. 10 mg, N=69	SEM p.o. 20 mg, N=70	SEM p.o. 40 mg, N=71	SEM p.o. 40 mg slow*, N=70	SEM p.o. 40 mg fast**, N=70	SEM s.c. 1 mg, N=69
Mężczyźni, n (%)	40 (56,3)	45 (64,3)	47 (67,1)	43 (62,9)	44 (62,9)	43 (60,6)	41 (58,6)	44 (62,9)	48 (69,6)
Wiek, lata, średnia (SD)	58,9 (10,3)	56,7 (9,9)	55,7 (11,0)	56,5 (10,1)	58,3 (10,4)	56,5 (10,2)	57,1 (10,5)	57,7 (10,8)	56,8 (11,8)
<b>Rasa, n (%)</b>									
Biała	57 (80,3)	57 (81,4)	63 (90,0)	57 (82,6)	59 (84,3)	63 (88,7)	54 (77,1)	59 (84,3)	54 (78,3)
Czarna lub afroamerykańska	6 (8,5)	6 (8,6)	2 (2,9)	7 (10,1)	4 (5,7)	4 (5,6)	7 (10,0)	7 (10,0)	4 (5,8)
Azjatycka	7 (9,9)	7 (10,0)	4 (5,7)	4 (5,8)	4 (5,7)	3 (4,2)	7 (10,0)	4 (5,7)	10 (14,5)
Rodowici Indianie lub mieszkańcy Alaski	1 (1,4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (2,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Inna	0 (0)	0 (0)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	1 (1,4)	2 (2,9)	0 (0)	1 (1,4)
<b>Pochodzenie</b>									
Hiszpańskie lub latynoskie	9 (12,7)	6 (8,6)	7 (10,0)	7 (10,1)	7 (10,0)	7 (9,9)	9 (12,9)	12 (17,1)	7 (10,1)
Inne	62 (87,3)	64 (91,4)	63 (90,0)	62 (89,9)	63 (90,0)	64 (90,1)	61 (87,1)	58 (82,9)	62 (89,9)
Masa ciała, kg, średnia (SD)	93,8 (18,1)	93,6 (15,6)	93,1 (19,0)	91,8 (14,0)	93,8 (17,9)	90,8 (16,5)	93,3 (18,8)	92,0 (15,4)	88,8 (15,4)
BM, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	32,6 (4,5)	31,7 (4,1)	31,6 (4,9)	31,9 (4,4)	32,0 (4,5)	31,1 (4,1)	32,3 (4,5)	31,7 (3,8)	30,7 (4,0)
HbA1c, %, średnia (SD)	8,0 (0,8)	8,0 (0,7)	7,8 (0,6)	7,8 (0,7)	7,9 (0,7)	8,0 (0,7)	8,0 (0,7)	7,8 (0,8)	7,8 (0,7)
FPG, mg/dl, średnia (SD)	171,7 (48,4)	172,0 (40,2)	172,6 (47,7)	166,1 (36,9)	165,1 (37,8)	178,4 (49,1)	172,8 (43,4)	160,2 (30,7)	172,8 (44,4)
Czas trwania cukrzycy, lata (SD)	6,7 (5,1)	6,1 (6,0)	5,3 (4,7)	5,8 (4,8)	7,0 (5,3)	7,7 (5,9)	6,6 (4,9)	5,6 (4,7)	5,6 (5,0)

Charakterystyka	PLA, N=71	SEM p.o. 2,5 mg, N=70	SEM p.o. 5 mg, N=70	SEM p.o. 10 mg, N=69	SEM p.o. 20 mg, N=70	SEM p.o. 40 mg, N=71	SEM p.o. 40 mg slow*, N=70	SEM p.o. 40 mg fast**, N=70	SEM s.c. 1 mg, N=69
Stosowanie metforminy, n (%)	58 (81,7)	61 (87,1)	60 (85,7)	58 (84,1)	59 (84,3)	61 (85,9)	60 (85,7)	60 (85,7)	58 (84,1)
SBP, mmHg, średnia (SD)	135,4 (15,5)	132,3 (13,3)	132,9 (13,8)	134,1 (14,1)	136,5 (15,8)	134,0 (15,3)	131,3 (14,6)	135,0 (16,9)	134,2 (14,5)
DBP, mmHg, średnia (SD)	80,6 (8,4)	80,5 (8,0)	81,5 (10,2)	81,6 (10,0)	80,7 (8,2)	82,4 (8,4)	82,4 (7,8)	79,2 (9,1)	80,9 (8,9)

\* wolne zwiększanie dawki; \*\* szybkie zwiększanie dawki.



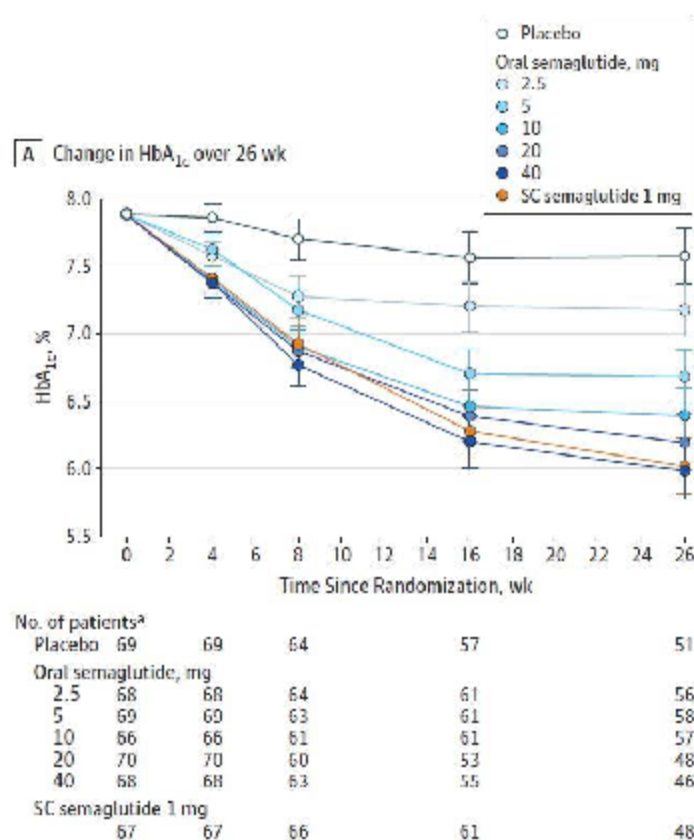
## ANALIZA SKUTECZNOŚCI

W ramach analizy skuteczności opisano główne punkty końcowe (zmiana HbA<sub>1c</sub>, odsetki chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> < 7,0% i ≤ 6,5%, zmiana FPG, zmiana masy ciała) dotyczące w szczególności porównania semaglutylu p.o. 10 mg, 20 mg i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) z semaglutylem s.c. 1 mg.

### Kontrola glikemii

Dla wszystkich analizowanych dawek semaglutylu podawanego doustnie obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję HbA<sub>1c</sub> niż w przypadku placebo. Obserwowana redukcja była zależna od dawki (patrz poniższy schemat).

Ryc. 68. Zmiana HbA<sub>1c</sub> w badaniu Davies 2017.

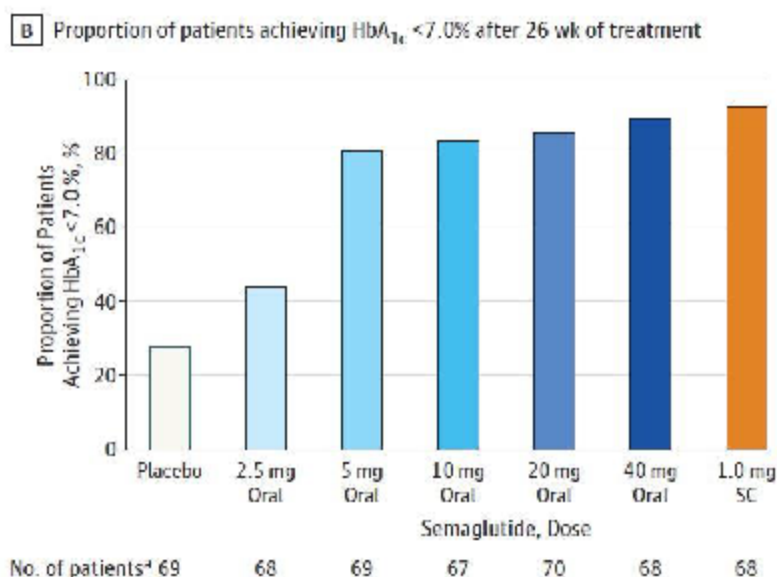


Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w redukcji HbA<sub>1c</sub> w grupach stosujących semaglutyd podskórny 1 mg oraz standardowe zwiększanie dawki semaglutylu doustnego 20 mg i 40 mg (patrz poniższa tabela).

**Tab. 79. Zmiana HbA1c w badaniu Davies 2017. SEM p.o. 10, 20 i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) vs SEM s.c. 1 mg.**

Interwencja	N	Zmiana średnia [95%CI]	SEM p.o. vs SEM s.c. MD [95%CI]	p
HbA1c, zmiana od wartości początkowej, %				
SEM p.o. 10 mg	57	-1,5 [-1,7; -1,3]	0,40 [0,12; 0,68]	0,007
SEM s.c. 1 mg	48	-1,9 [-2,1; -1,7]		
SEM p.o. 20 mg	48	-1,7 [-1,9; -1,5]	0,20 [-0,08; 0,48]	ns
SEM s.c. 1 mg	48	-1,9 [-2,1; -1,7]		
SEM p.o. 40 mg	46	-1,9 [-2,1; -1,7]	0,00 [-0,28; 0,28]	ns
SEM s.c. 1 mg	48	-1,9 [-2,1; -1,7]		

Odsetki chorych osiągających HbA1c < 7,0% wynosiły odpowiednio: 44% w grupie SEM p.o. 2,5 mg, 81% w grupie SEM p.o. 5 mg, 84% w grupie SEM p.o. 10 mg, 86% w grupie SEM p.o. 20 mg, 90% w grupie SEM p.o. 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) oraz 28% w grupie placebo i 93% w grupie semaglutylu 1 mg s.c. (patrz poniższy rysunek).

**Ryc. 69. Odsetki chorych osiągających HbA1c < 7,0% w badaniu Davies 2017.**

Zgodnie z analizą *post-hoc* odsetki chorych osiągających HbA1c ≤ 6,5% wynosiły odpowiednio: 21% w grupie SEM p.o. 2,5 mg, 52% w grupie SEM p.o. 5 mg, 73% w grupie SEM p.o. 10 mg, 77% w grupie SEM p.o. 20 mg, 82% w grupie SEM p.o. 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) oraz 17% w grupie placebo i 85% w grupie semaglutylu 1 mg s.c.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetkach chorych osiągających poziomy HbA1c < 7,0% i ≤ 6,5% w grupach stosujących standardowe zwiększanie dawki semaglutylu

doustnego 10 mg, 20 mg i 40 mg w porównaniu z grupą semaglutylidu podskórnego 1 mg (patrz poniższa tabela).

**Tab. 80. Odsetki chorych osiągających HbA1c <7,0% i ≤6,5% w badaniu Davies 2017. SEM p.o. 10, 20 i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) vs SEM s.c. 1 mg.**

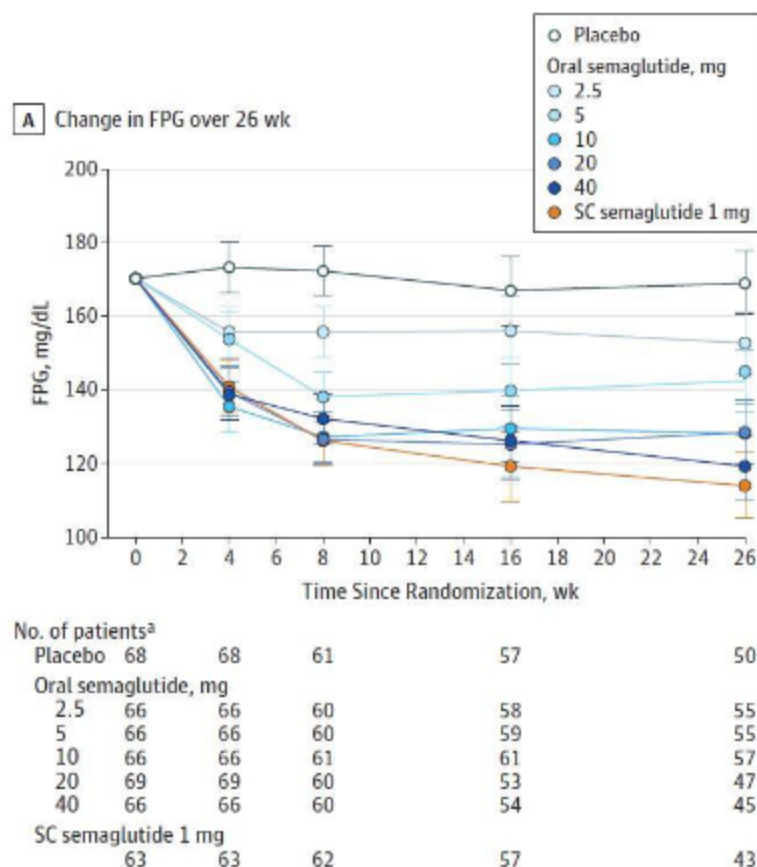
Interwencja	N	N (%)	SEM p.o. vs SEM s.c. OR [95%CI], p RD [95%CI], p
<b>HbA1c &lt;7,0%, %</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	56 (84)	0,41 [0,15; 1,15], p=ns -0,10 [-0,22; 0,01], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	60 (86)	0,57 [0,20; 1,57], p=ns -0,06 [-0,16; 0,05], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	61 (90)	0,58 [0,20; 1,70], p=ns -0,05 [-0,16; 0,05], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	63 (93)	
<b>HbA1c ≤6,5%, %</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	49 (73)	0,46 [0,20; 1,06], p=ns -0,13 [-0,27; 0,01], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	54 (77)	0,64 [0,27; 1,50], p=ns -0,07 [-0,20; 0,06], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	56 (82)	0,71 [0,30; 1,67], p=ns -0,05 [-0,18; 0,08], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	58 (85)	

W 26 tygodniu nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami semaglutylidu p.o. 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) i semaglutylidu s.c. 1 mg w zakresie zmiany stężenia glukozy w osoczu na czczo.

**Tab. 81. Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo w badaniu Davies 2017. SEM p.o. 10, 20 i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) vs SEM s.c. 1 mg.**

Interwencja	N	Zmiana średnia [95%CI]	SEM p.o. vs SEM s.c. MD [95%CI]	p
<b>FPG, zmiana od wartości początkowej, mg/dl</b>				
SEM p.o. 10 mg	57	-42,1 [-50,4; -33,9]	14,20 [2,03; 26,37]	0,02
SEM s.c. 1 mg	48	-56,3 [-65,3; -47,4]		
SEM p.o. 20 mg	48	-41,9 [-50,6; -33,1]	14,40 [1,88; 26,92]	0,03
SEM s.c. 1 mg	48	-56,3 [-65,3; -47,4]		
SEM p.o. 40 mg	46	-51,2 [-60,0; -42,4]	5,10 [-7,45; 17,65]	ns
SEM s.c. 1 mg	48	-56,3 [-65,3; -47,4]		

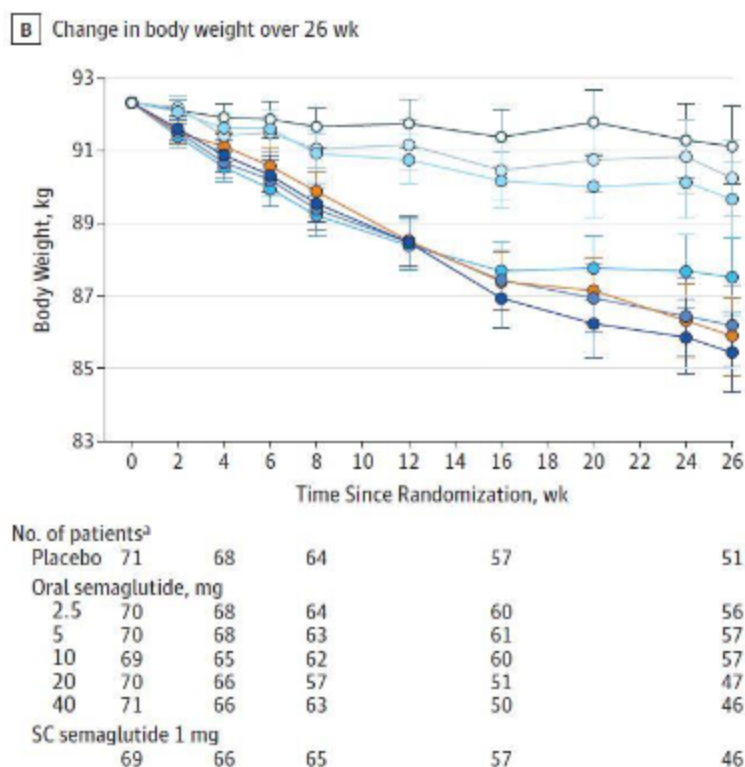
Ryc. 70. Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo w badaniu Davies 2017.



### Masa ciała

Dla wszystkich analizowanych dawek semaglutylidu podawanego doustnie obserwowano większą redukcję masy ciała niż w przypadku placebo, w tym dla dawek 10 mg, 20 mg i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) obserwowana różnica była istotna statystycznie. Obserwowana redukcja była zależna od dawki (patrz poniższy schemat).

Ryc. 71. Zmiana masy ciała w badaniu Davies 2017.



Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w zmniejszeniu masy ciała w grupach stosujących semaglutyd podskórny 1 mg oraz standardowe zwiększanie dawki semaglutylidu doustnego 20 mg i 40 mg (patrz poniższa tabela).

Tab. 82. Zmiana masy ciała w badaniu Davies 2017. SEM p.o. 10, 20 i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) vs SEM s.c. 1 mg.

Interwencja	N	Zmiana średnia [95%CI]	SEM p.o. vs SEM s.c. MD [95%CI]	p
Masa ciała, zmiana od wartości początkowej, kg				
SEM p.o. 10 mg	57	-4,8 [-5,8; -3,7]	1,60 [0,08; 3,12]	0,04
SEM s.c. 1 mg	48	-6,4 [-7,5; -5,3]		
SEM p.o. 20 mg	48	-6,1 [-7,3; -5,0]	0,30 [-1,29; 1,89]	ns
SEM s.c. 1 mg	48	-6,4 [-7,5; -5,3]		
SEM p.o. 40 mg	46	-6,9 [-8,0; -5,8]	-0,50 [-2,06; 1,06]	ns
SEM s.c. 1 mg	48	-6,4 [-7,5; -5,3]		

## ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki porównania semaglutylu p.o. 10 mg, 20 mg i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) z semaglutylem s.c. 1 mg w zakresie następujących punktów końcowych: zdarzenia niepożądane łącznie, poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia, zdarzenia niepożądane o nasileniu ciężkim, umiarkowanym i łagodnym, żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne), hipoglikemia (epizody hipoglikemii, ciężkiej hipoglikemii i ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania semaglutylu p.o. 10 mg, 20 mg i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) z semaglutylem s.c. 1 mg w badaniu Davies 2017.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstościach występowania zdarzeń niepożądanych łącznie, poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia oraz zdarzeń niepożądanych o nasileniu ciężkim, umiarkowanym i łagodnym w grupach stosujących standardowe zwiększanie dawki semaglutylu doustnego 10 mg, 20 mg i 40 mg w porównaniu z grupą semaglutylu podskórnego 1 mg.

**Tab. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Davies 2017. SEM p.o. 10, 20 i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) vs SEM s.c. 1 mg.**

Interwencja	N	n (%)	SEM p.o. vs SEM s.c. OR [95%CI], p RD [95%CI], p
<b>ZN łącznie</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	52 (75)	0,71 [0,31; 1,60], p=ns -0,06 [-0,20; 0,08], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	57 (81)	1,02 [0,43; 2,39], p=ns 0,003 [-0,13; 0,13], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	56 (79)	0,87 [0,38; 1,99], p=ns -0,03 [-0,16; 0,11], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	56 (81)	
<b>Poważne ZN</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	2 (3)	1,00 [0,14; 7,31], p=ns 0,00 [-0,06; 0,06], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	0 (0)	0,19 [0,01; 4,06], p=ns -0,03 [-0,08; 0,02], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	1 (1)	0,48 [0,04; 5,40], p=ns -0,01 [-0,06; 0,03], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	2 (3)	
<b>ZN powodujące przerwanie leczenia</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	8 (12)	0,77 [0,29; 2,10], p=ns -0,03 [-0,14; 0,08], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	19 (27)	2,20 [0,94; 5,16], p=ns 0,13 [-0,01; 0,26], p=ns

Interwencja	N	n (%)	SEM p.o. vs SEM s.c. OR [95%CI], p RD [95%CI], p
SEM p.o. 40 mg	71	16 (23)	1,72 [0,72; 4,10], p=ns 0,08 [-0,05; 0,21], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	10 (14)	
<b>Ciężkie ZN</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	6 (9)	1,55 [0,42; 5,75], p=ns 0,03 [-0,06; 0,12], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	6 (9)	1,52 [0,41; 5,65], p=ns 0,03 [-0,06; 0,11], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	5 (7)	1,23 [0,32; 4,79], p=ns 0,01 [-0,07; 0,09], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	4 (6)	
<b>Umiarkowane ZN</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	26 (38)	0,83 [0,42; 1,65], p=ns -0,04 [-0,21; 0,12], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	32 (46)	1,16 [0,59; 2,27], p=ns 0,04 [-0,13; 0,20], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	32 (45)	1,13 [0,58; 2,21], p=ns 0,03 [-0,13; 0,19], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	29 (42)	
<b>Łagodne ZN</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	44 (64)	0,88 [0,44; 1,77], p=ns -0,03 [-0,19; 0,13], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	48 (69)	1,09 [0,54; 2,22], p=ns 0,02 [-0,14; 0,17], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	47 (66)	0,98 [0,49; 1,98], p=ns -0,005 [-0,16; 0,15], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	46 (67)	

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstościach występowania żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych łącznie oraz większości poszczególnych żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych w grupach stosujących standardowe zwiększanie dawki semaglutydu doustnego 10 mg, 20 mg i 40 mg w porównaniu z grupą semaglutydu podskórnego 1 mg, z wyjątkiem:

- wymiotów - istotnie statystycznie większy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie chorych przyjmujących SEM p.o. 10 mg w porównaniu z SEM s.c. 1 mg (OR=2,92 [95%CI: 1,06; 8,04], p=0,04; RD=0,13 [95%CI: 0,01; 0,25], p=0,03);
- bólu w górnej części brzucha - istotnie statystycznie większy odsetek chorych, u których wystąpiło zdarzenie niepożądane w grupie chorych przyjmujących SEM p.o.

20 mg w porównaniu z SEM s.c. 1 mg w przypadku parametru bezwzględnego; w odniesieniu do parametru względnego wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania bólu w górnej części brzucha w obu grupach (OR=14,01 [95%CI: 0,77; 253,66], p=ns; RD=0,09 [95%CI: 0,02; 0,16]. p=0,02).

**Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Davies 2017. SEM p.o. 10, 20 i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) vs SEM s.c. 1 mg. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane.**

Interwencja	N	N (%)	SEM p.o. vs SEM s.c. OR [95%CI], p RD [95%CI], p
<b>Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane łącznie</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	37 (54)	1,00 [0,51; 1,95], p=ns 0,00 [-0,17; 0,17], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	39 (56)	1,09 [0,56; 2,12], p=ns 0,02 [-0,15; 0,19], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	43 (61)	1,33 [0,68; 2,60], p=ns 0,07 [-0,09; 0,23], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	37 (54)	
<b>Nudności</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	23 (33)	1,07 [0,52; 2,18], p=ns 0,01 [-0,14; 0,17], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	24 (26)	1,11 [0,55; 2,26], p=ns 0,02 [-0,13; 0,18], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	24 (34)	1,09 [0,54; 2,21], p=ns 0,02 [-0,14; 0,17], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	22 (32)	
<b>Wymioty</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	15 (22)	2,92 [1,06; 8,04], p=0,04 0,13 [0,01; 0,25], p=0,03
SEM p.o. 20 mg	70	11 (16)	1,96 [0,68; 5,63], p=ns 0,07 [-0,04; 0,18], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	14 (20)	2,58 [0,93; 7,16], p=ns 0,11 [-0,004; 0,22], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	6 (9)	
<b>Niestrawność</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	6 (9)	0,56 [0,19; 1,64], p=ns -0,06 [-0,16; 0,05], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	8 (11)	0,76 [0,28; 2,06], p=ns -0,03 [-0,14; 0,08], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	6 (8)	0,54 [0,19; 1,59], p=ns -0,06 [-0,17; 0,04], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	10 (14)	
<b>Wzdęcie brzucha</b>			



Interwencja	N	N (%)	SEM p.o. vs SEM s.c. OR [95%CI], p RD [95%CI], p
SEM p.o. 10 mg	69	1 (1)	0,32 [0,03; 2,19], p=ns -0,03 [-0,09; 0,03], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	2 (3)	0,65 [0,10; 4,00], p=ns -0,01 [-0,08; 0,05], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	6 (8)	2,03 [0,49; 8,47], p=ns 0,04 [-0,04; 0,12], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	3 (4)	
<b>Ból brzucha</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	1 (1)	0,24 [0,03; 2,19], p=ns -0,04 [-0,11; 0,02], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	4 (6)	0,98 [0,24; 4,11], p=ns -0,001 [-0,08; 0,08], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	3 (4)	0,72 [0,15; 3,33], p=ns -0,02 [-0,09; 0,06], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	4 (6)	
<b>Dyskomfort w jamie brzusznej</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	2 (3)	0,38 [0,07; 2,04], p=ns -0,04 [-0,12; 0,03], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	3 (4)	0,57 [0,13; 2,50], p=ns -0,03 [-0,11; 0,05], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	2 (3)	0,37 [0,07; 1,98], p=ns -0,05 [-0,12; 0,03], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	5 (7)	
<b>Ból w górnej części brzucha</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	1 (1)	3,04 [0,12; 2,04], p=ns 0,02 [-0,03; 0,05], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	6 (9)	14,01 [0,77; 253,66], p=ns 0,09 [0,02; 0,16], p=0,02
SEM p.o. 40 mg	71	2 (3)	5,00 [0,24; 106,06], p=ns 0,03 [-0,02; 0,08], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	0	
<b>Czkawka</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	1 (1)	0,49 [0,04; 5,66], p=ns -0,01 [-0,03; 0,03], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	2 (3)	0,99 [0,13; 7,20], p=ns -0,0004 [-0,06; 0,06], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	5 (7)	2,54 [0,48; 13,55], p=ns 0,04 [-0,03; 0,11], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	2 (3)	
<b>Biegunka</b>			

Interwencja	N	N (%)	SEM p.o. vs SEM s.c. OR [95%CI], p RD [95%CI], p
SEM p.o. 10 mg	69	16 (23)	1,78 [0,74; 4,26], p=ns 0,09 [-0,04; 0,22], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	14 (20)	1,48 [0,61; 3,59], p=ns 0,06 [-0,07; 0,18], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	10 (14)	0,97 [0,38; 2,49], p=ns -0,004 [-0,12; 0,11], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	10 (14)	
<b>Zaparcie</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	6 (9)	0,84 [0,27; 2,65], p=ns -0,01 [-0,12; 0,08], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	5 (7)	0,68 [0,21; 2,26], p=ns -0,03 [-0,12; 0,06], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	9 (13)	1,29 [0,45; 3,67], p=ns 0,03 [-0,08; 0,13], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	7 (10)	
<b>Choroba refluksowa</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	4 (6)	4,18 [0,46; 38,44], p=ns 0,04 [-0,02; 0,11], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	5 (7)	5,23 [0,59; 45,99], p=ns 0,06 [-0,01; 0,12], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	4 (6)	6,28 [0,74; 53,57], p=ns 0,07 [-0,001; 0,14], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	1 (1)	

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w częstościach występowania ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii, hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii w grupach stosujących standardowe zwiększanie dawki semaglutylidu doustnego 10 mg, 20 mg i 40 mg w porównaniu z grupą semaglutylidu podskórnego 1 mg.

**Tab. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Davies 2017. SEM p.o. 10, 20 i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) vs SEM s.c. 1 mg. Hipoglikemia.**

Interwencja	N	N (%)	SEM p.o. vs SEM s.c. OR [95%CI], p RD [95%CI], p
<b>Ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi hipoglikemia*</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	3 (4)	0,74 [0,16; 3,43], p=ns -0,01 [-0,09; 0,06], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	1 (1)	0,24 [0,03; 2,16], p=ns -0,04 [-0,11; 0,02], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	1 (1)	0,23 [0,03; 2,13], p=ns

Interwencja	N	N (%)	SEM p.o. vs SEM s.c. OR [95%CI], p RD [95%CI], p
			-0,04 [-0,11; 0,02], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	4 (6)	
<b>Hipoglikemia**</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	6 (9)	0,45 [0,16; 1,28], p=ns -0,09 [-0,20; 0,02], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	16 (23)	1,41 [0,61; 3,25], p=ns 0,05 [-0,08; 0,19], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	6 (8)	0,44 [0,15; 1,24], p=ns -0,09 [-0,20; 0,02], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	12 (17)	
<b>Ciężka hipoglikemia***</b>			
SEM p.o. 10 mg	69	0	0,33 [0,01; 8,21], p=ns -0,01 [-0,05; 0,02], p=ns
SEM p.o. 20 mg	70	0	0,32 [0,01; 8,09], p=ns -0,01 [-0,05; 0,02], p=ns
SEM p.o. 40 mg	71	0	0,32 [0,01; 7,97], p=ns -0,01 [-0,05; 0,02], p=ns
SEM s.c. 1 mg	69	1 (1)	

\* epizody ciężkiej hipoglikemii zdefiniowane zgodnie z klasyfikacją ADA; potwierdzona stężeniem glukozy we krwi - wartość <56 mg/dl (<3,1 mmol/l) z lub bez objawów hipoglikemii; \*\* wg klasyfikacji ADA  $\leq 70$  mg/dl ( $\leq 3,9$  mmol/l); \*\*\*zgodnie z klasyfikacją ADA ciężka hipoglikemia zdefiniowana jako epizody wymagające pomocy innej osoby w celu podania aktywnego podania węglowodanów, glukagonu lub podjęcia innych działań.

## 7.2 PIONEER 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 podawanego doustnie u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

### Metodyka badania PIONEER 6

Badanie PIONEER 6 to międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy IIIa, w którym porównano zastosowanie semaglutylidu podawanego doustnie (w dawce 14 mg) z placebo.

Do badania włączono 3 183 chorych z cukrzycą typu 2 obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, których randomizowano (1:1) do grup przyjmującej produkt leczniczy Rybelsus® doustnie raz dziennie (dawka docelowa 14 mg; N=1 591) lub placebo (N=1 592) w połączeniu z leczeniem standardowym. Badanie ukończyło łącznie 3 172 (99,7%) chorych, po 1 586 chorych w obu ramionach badania. Natomiast leczenie ukończyło 1 347 chorych

przyjmujących doustny semaglutyd oraz 1 435 chorych w grupie placebo. Większość chorych przerwało leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych.

Mediana okresu obserwacji w badaniu PIONEER 6 wyniosła 15,9 miesięcy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego poważnego niepożądanego zdarzenie sercowo-naczyniowego (MACE): zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej (włączając nieokreśloną przyczynę zgonu), niezakończonego zgonem zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT).

Charakterystykę badania PIONEER 6 oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 86. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego PIONEER 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)
PIONEER 6	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy IIIa	Równoległe	241 ośrodków w 21 krajach	3 183	Mediana: 15,9 mies. (0,4; 20,0)	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym	<ul style="list-style-type: none"> <li>SEM p.o*, N=1 591;</li> <li>PLA*, N=1 592</li> </ul>

\*w celu zmniejszenia niekorzystnego wpływu na przewód pokarmowy chorzy otrzymywali analizowaną interwencję według następującego schematu: dawka 3 mg SEM p.o./placebo raz dziennie przez 4 tygodnie, następnie dawka 7 mg SEM p.o./placebo raz dziennie przez 4 tygodnie i dawka 14 mg SEM p.o./placebo raz dziennie do końca trwania leczenia;

Tab. 87. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego PIONEER 6, cz.2.

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

\*Non-inferiority dla pierwszorzędownego punktu końcowego (margines 1,8 dla górnej granicy 95% przedziału ufności w przypadku współczynnika ryzyka).

## Kryteria włączenia i wykluczenia

Do badania włączono chorych ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2. Kryterium włączenia u chorych w wieku  $\geq 50$  lat była potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub przewlekła niewydolność nerek, natomiast u chorych w wieku  $\geq 60$  lat ryzyko sercowo-naczyniowe.

Kryteria wykluczenia obejmowały leczenie za pomocą agonisty receptora GLP-1, inhibitora dipeptydylo-peptydazy 4 lub pramlintydu w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym, niewydolność serca (4 stopień klasy NYHA, ang. *New York Heart Association*), zaplanowana rewaskularyzacja tętnicy wieńcowej, szylnej lub obwodowej. Z badania zostali także wyłączeni chorzy z zawałem mięśnia sercowego, udarem mózgu lub u których wystąpiła hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub przemijającego ataku niedokrwiennego (w ciągu 60 dni przed badaniem przesiewowym). Pozostałe kryteria wykluczenia z badania PIONEER 6 obejmowały: długotrwałą lub przerywaną hemodializę lub dializę otrzewnową lub ciężkie upośledzenie czynności nerek (szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej,  $GFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca aktywnego leczenia.

## Charakterystyka populacji

Charakterystyka chorych w obu badanych grupach była zbliżona. W badanej populacji 3 183 chorych ponad połowę (68,4%; 2 176 chorych) stanowili mężczyźni, a średni wiek chorych wynosił 66 (SD=7) lat. Ponad 80% (84,7%; 2 695 chorych) chorych było wieku  $\geq 50$  lat i miało chorobę sercowo-naczyniową lub przewlekłą niewydolność nerek. Średnia masa wynosiła 90,9 (SD=21,2) kg, średni wskaźnik BMI wynosił 32,3 (SD=6,5) kg/m<sup>2</sup>, a średni poziom hemoglobiny glikowanej wynosił 8,2% (SD=1,6). Średni czas trwania cukrzycy wynosił 14,9 (SD=8,5) lat. Przed rozpoczęciem badania większość chorych przyjmowała metforminę (2 463; 77,4%) lub insulinę (1 930; 60,6%). Charakterystykę populacji chorych w badaniu PIONEER 6 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 88. Charakterystyka populacji chorych w badaniu PIONEER 6.

Charakterystyka	SEM p.o. 14 mg (N=1 591)	PLA (N=1 592)
Wiek, lata, średnia (SD)	66 (7)	66 (7)
Kobieta, n (%)	507 (31,9)	500 (31,4)
Masa ciała, kg, średnia (SD)	91,0 (21,4)	90,8 (21,0)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	32,3 (6,6)	32,3 (6,4)
<b>Cukrzyca typu 2</b>		
Czas trwania, lata, średnia (SD)	14,7 (8,5)	15,1 (8,5)
Hemoglobina glikowana, %, średnia (SD)	8,2 (1,6)	8,2 (1,6)
Hemoglobina glikowana, mmol/mol, średnia (SD)	66 (17)	66 (18)
<b>Ryzyko sercowo-naczyniowe, n (%)</b>		
Wiek $\geq 50$ lat i CVD lub przewlekła choroba nerek	1 350 (84,9)	1 345 (84,5)
Wiek $\geq 60$ lat i ryzyko sercowo-naczyniowe	241 (15,1)	248 (15,5)

Charakterystyka	SEM p.o. 14 mg (N=1 591)	PLA (N=1 592)
<b>Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego</b>		
Ciśnienie tętnicze skurczowe, mmHg, średnia (SD)	135 (18)	136 (18)
Ciśnienie tętnicze rozkurczowe, mmHg, średnia (SD)	76 (10)	76 (10)
<b>Cholesterol LDL, średnia (SD)</b>		
Średnia geometryczna, mg/dl	77	79
Współczynnik zmienności, %	44,9	41,2
Palenie tytoniu, n (%)	184 (11,6)	165 (10,4)
<b>eGFR</b>		
Średnia, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> (SD)	74 (21)	74 (21)
≥90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	464 (29,2)	455 (28,6)
od 60 do <90 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	686 (43,1)	703 (44,2)
od 30 do <60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	418 (26,3)	409 (25,7)
<30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , n (%)	16 (1,0)	13 (0,8)
brak danych, n (%)	7 (0,4)	12 (0,8)

Wartości procentowe mogą nie wynieść 100 ze względu na zaokrąglenia. CVD - choroba sercowo-naczyniowa; GFR - wskaźnik filtracji kłębuszkowej.

## ANALIZA SKUTECZNOŚCI

### Sercowo-naczyniowe punkty końcowe

W badaniu PIONEER 6 wykazano 21% zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru niezakończony zgonem w grupie chorych przyjmujących semaglutyd podawany doustnie w porównaniu z placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,79 [95%CI: 0,57; 1,11], p=ns). Wykazano także 18% zmniejszenie ryzyka wystąpienia rozszerzonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udaru niezakończony zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji lub niewydolności serca wymagającej hospitalizacji w grupie chorych przyjmujących semaglutyd podawany doustnie w porównaniu z placebo, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej (HR=0,82 [95%CI: 0,61; 1,10], p=ns).

Ponadto, w badaniu PIONEER 6 wykazano:

- Istotne statystycznie zmniejszenie o 49% ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny w grupie chorych przyjmujących semaglutyd podawany doustnie w porównaniu z placebo (HR=0,51 [95%CI: 0,31; 0,84], p<0,05);
- Istotne statystycznie zmniejszenie o 51% ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie chorych przyjmujących semaglutyd podawany doustnie w porównaniu z placebo (HR=0,49 [95%CI: 0,27; 0,92], p<0,05)]

oraz zmniejszenie ryzyka wystąpienia pozostałych sercowo-naczyniowych punktów końcowych (zgon niezależnie od przyczyny, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub udar niezakończony zgonem; niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego; udar niezakończony zgonem; niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji; niewydolność serca wymagająca hospitalizacji) w grupie chorych przyjmujących semaglutyd podawany doustnie w porównaniu z placebo, jednak uzyskane wyniki nie były istotne statystycznie.

**Tab. 89. Wyniki skuteczności w zakresie sercowo-naczyniowych punktów końcowych\* w badaniu PIONEER 6.**

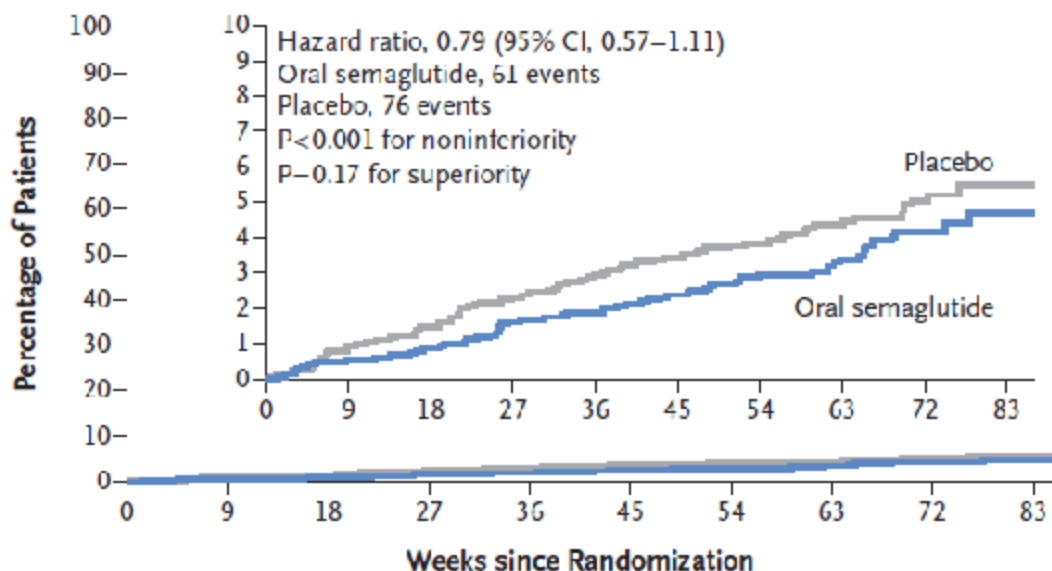
Punkt końcowy	SEM p.o. 14 mg (N=1 591)	PLA (N=1 592)	HR [95%CI]	p-value
Pierwszorzędowy punkt końcowy**, n (%)	61 (3,8)	76 (4,8)	0,79 [0,57; 1,11]	p<0,001 (non-inferiority)#
Rozszerzony złożony punkt końcowy***, n (%)	83 (5,2)	100 (6,3)	0,82 [0,61; 1,10]	p>0,05
Zgon niezależnie od przyczyny, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub udar niezakończony zgonem, n (%)	69 (4,3)	89 (5,6)	0,77 [0,56; 1,05]	p>0,05
Zgon niezależnie od przyczyny, n (%)	23 (1,4)	45 (2,8)	0,51 [0,31; 0,84]	p<0,05
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, n (%)	15 (0,9)	30 (1,9)	0,49 [0,27; 0,92]	p<0,05
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, n (%)	37 (2,3)	31 (1,9)	1,18 [0,73; 1,90]	p>0,05
Udar niezakończony zgonem, n (%)	12 (0,8)	16 (1,0)	0,74 [0,35; 1,57]	p>0,05
Niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji, n (%)	11 (0,7)	7 (0,4)	1,56 [0,60; 4,01]	p>0,05
Niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, n (%)	21 (1,3)	24 (1,5)	0,86 [0,48; 1,55]	p>0,05

\*pierwsze wystąpienie danego zdarzenia, które zostało pozytywnie ocenione przez zewnętrzny komitet orzekający; zgony z przyczyny sercowo-naczyniowej obejmują zgony z nieokreślonej przyczyny; \*\* pierwszorzędowy punkt końcowy: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem; \*\*\*rozszerzony złożony punkt końcowy: zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem,



udar niezakończony zgonem, niestabilna dławica piersiowa wymagająca hospitalizacji lub niewydolność serca wymagająca hospitalizacji; #p=0,17 (*superiority*)

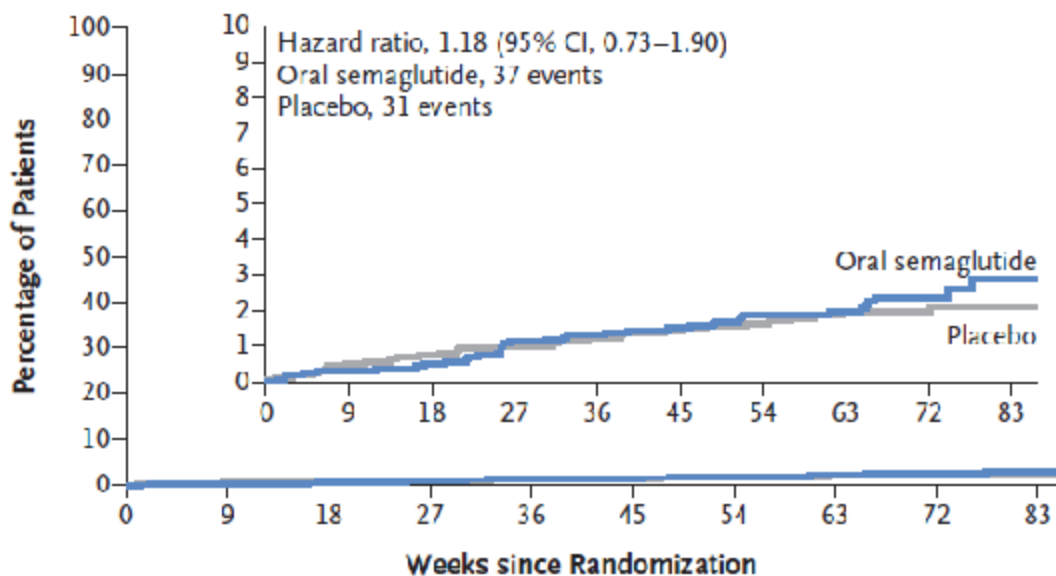
Ryc. 72. Wyniki skuteczności w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Pierwszorzędowy punkt końcowy (HR).



**No. at Risk**

Oral semaglutide	1591	1583	1575	1564	1557	1547	1512	1062	735	16
Placebo	1592	1577	1565	1551	1538	1528	1489	1032	713	11

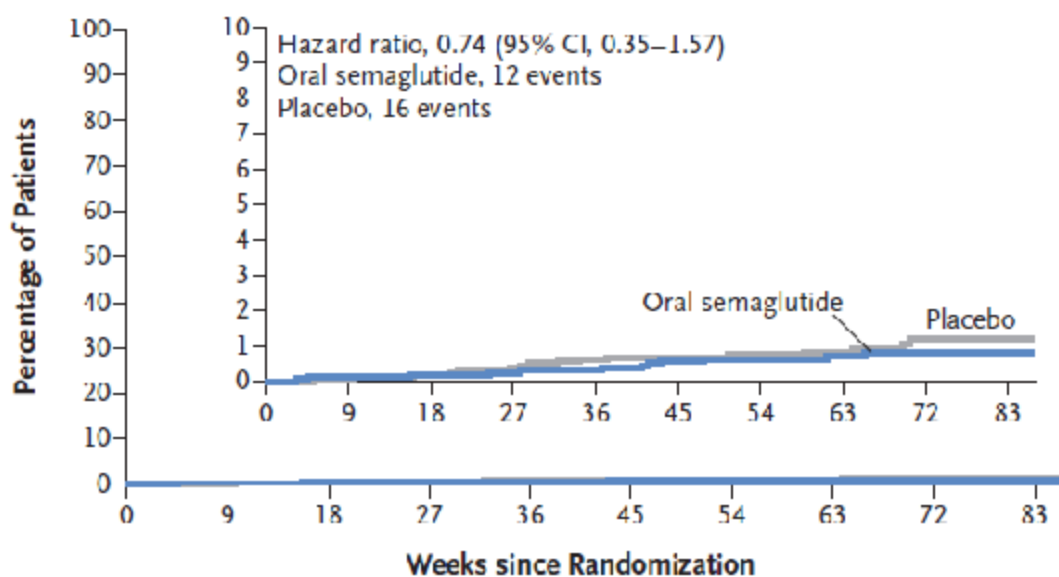
Ryc. 73. Wyniki skuteczności w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (HR).



**No. at Risk**

Oral semaglutide	1591	1585	1578	1568	1562	1555	1520	1068	739	16
Placebo	1592	1578	1568	1556	1548	1539	1500	1041	723	11

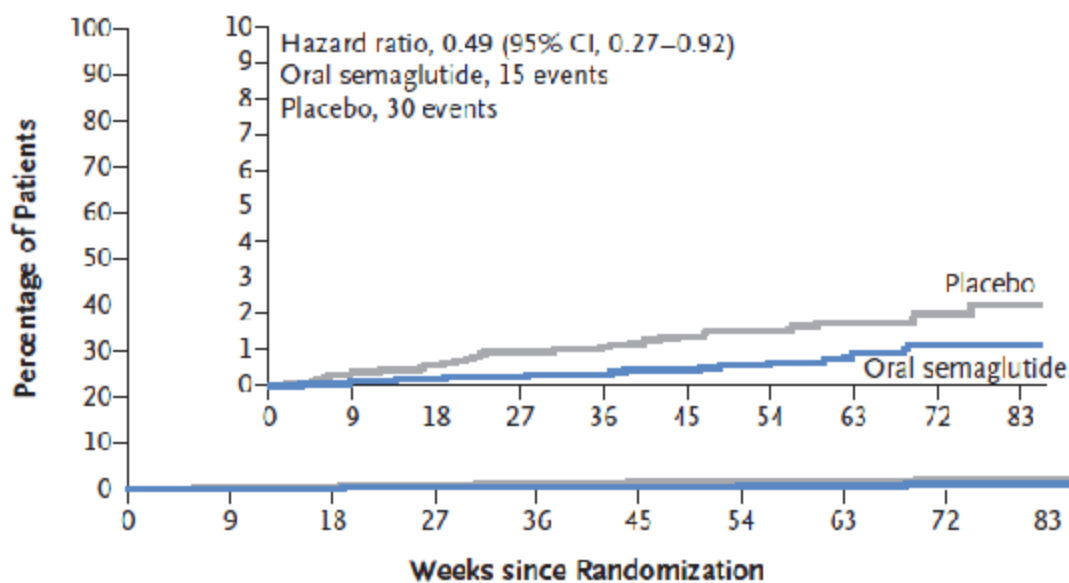
Ryc. 74. Wyniki skuteczności w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Udar niezakończony zgonem (HR).



**No. at Risk**

Oral semaglutide	1591	1588	1583	1581	1577	1569	1540	1085	753	18
Placebo	1592	1585	1577	1567	1558	1550	1514	1054	729	11

Ryc. 75. Wyniki skuteczności w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR).



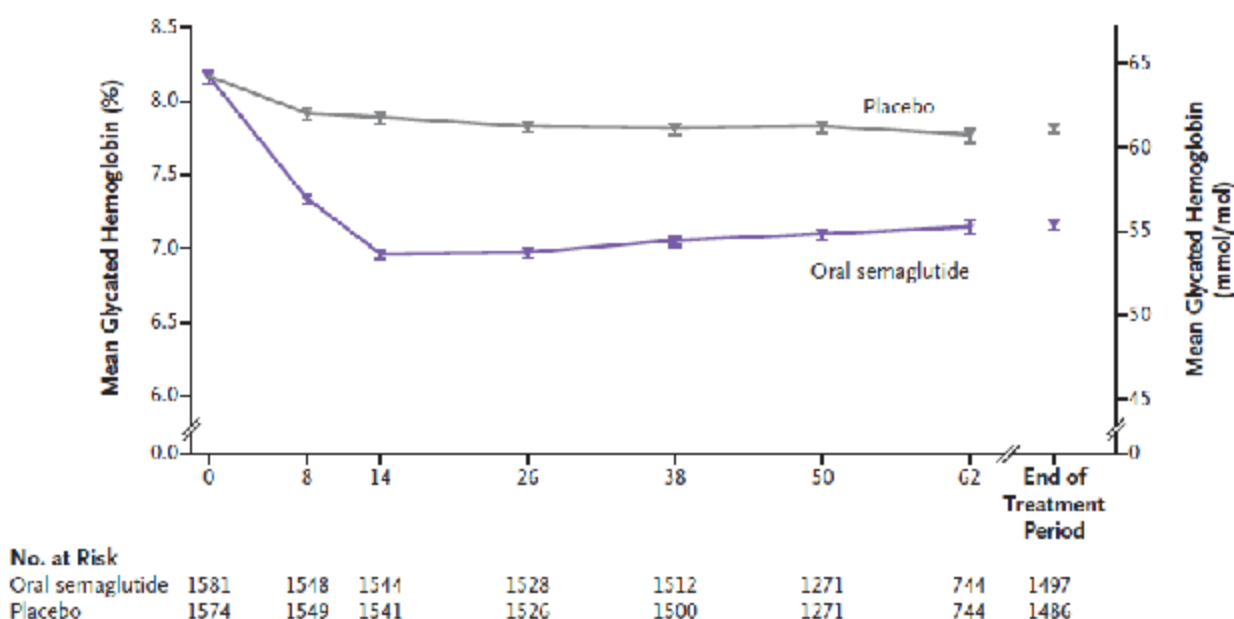
**No. at Risk**

Oral semaglutide	1591	1590	1586	1585	1582	1578	1548	1091	757	18
Placebo	1592	1586	1580	1572	1568	1561	1525	1063	739	11

### Hemoglobina glikowana (HBA<sub>1c</sub>)

W badaniu PIONEER 6 wyjściowy poziom hemoglobiny glikowanej był równy 8,2% w obu grupach. Zaobserwowano większy spadek poziomu hemoglobiny glikowanej w grupie chorych przyjmujących semaglutyd podawany doustnie w porównaniu z placebo (średnia zmiana od początku w czasie trwania badania: -1,0 vs -0,3).

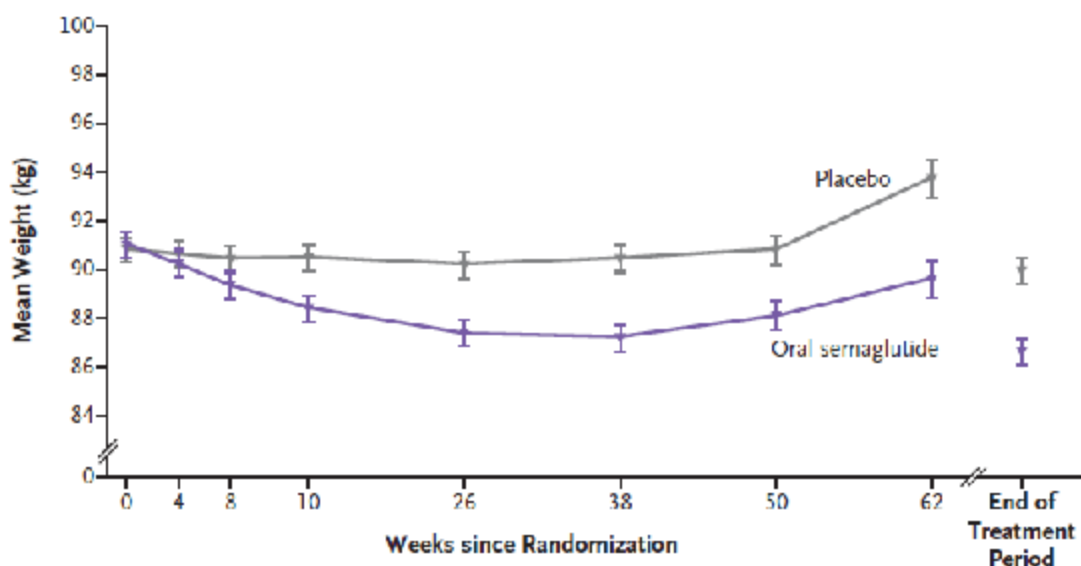
**Ryc. 76. Wyniki skuteczności w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej w obu ramionach w trakcie trwania badania PIONEER 6.**



### Masa ciała

W badaniu PIONEER 6 zaobserwowano większy spadek masy ciała w grupie chorych przyjmujących semaglutyd podawany doustnie w porównaniu z placebo (średnia zmiana od początku w czasie trwania badania: -4,2 kg vs -0,8 kg).

Ryc. 77. Wyniki skuteczności w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zmiana masy ciała w obu ramionach w trakcie trwania badania PIONEER 6.

**No. at Risk**

Oral semaglutide	1590	1578	1565	1552	1535	1518	1280	749	1511
Placebo	1592	1572	1563	1558	1533	1520	1278	754	1493

Ponadto, zaobserwowano również większą zmianę ciśnienia skurczowego krwi, poziomu cholesterolu LDL oraz poziomu triglicerydów w grupie chorych przyjmujących semaglutyd podawany doustnie w porównaniu z placebo.

**ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA**

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania stosowania semaglutylidu podawanego doustnie z placebo w badaniu PIONEER 6.

Tab. 90. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6.

Punkt końcowy	SEM p.o. 14 mg (N=1 591)	PLA (N=1 592)
<b>Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania łącznie, n (%)</b>	<b>184 (11,6)</b>	<b>104 (6,5)</b>
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	108 (6,8)	26 (1,6)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	19 (1,2)	7 (0,4)
Zaburzenia układu nerwowego	17 (1,1)	13 (0,8)
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane, n (%)</b>	<b>301 (18,9)</b>	<b>358 (22,5)</b>
Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania	41 (2,6)	48 (3,0)
<b>Zdarzenia niepożądane, n (%)</b>		
Ostre uszkodzenie nerek	32 (2,0)	37 (2,3)
Ostre zapalenie trzustki	1 (0,1)	3 (0,2)
Retinopatia lub powiązane powiktania	113 (7,1)	101 (6,3)
Ciężka hipoglikemia	23 (1,4)	13 (0,8)

Punkt końcowy	SEM p.o. 14 mg (N=1 591)	PLA (N=1 592)
Nowotwory złośliwe*	41 (2,6)	48 (3,0)

\*nie uwzględniono chorych, u których wystąpił złośliwy nowotwór trzustki (u jednego chorego stosującego SEM p.o. wystąpił rak rdzeniasty tarczycy, a jeden chory miał nawrót wcześniejszego raka tarczycy)

### Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania

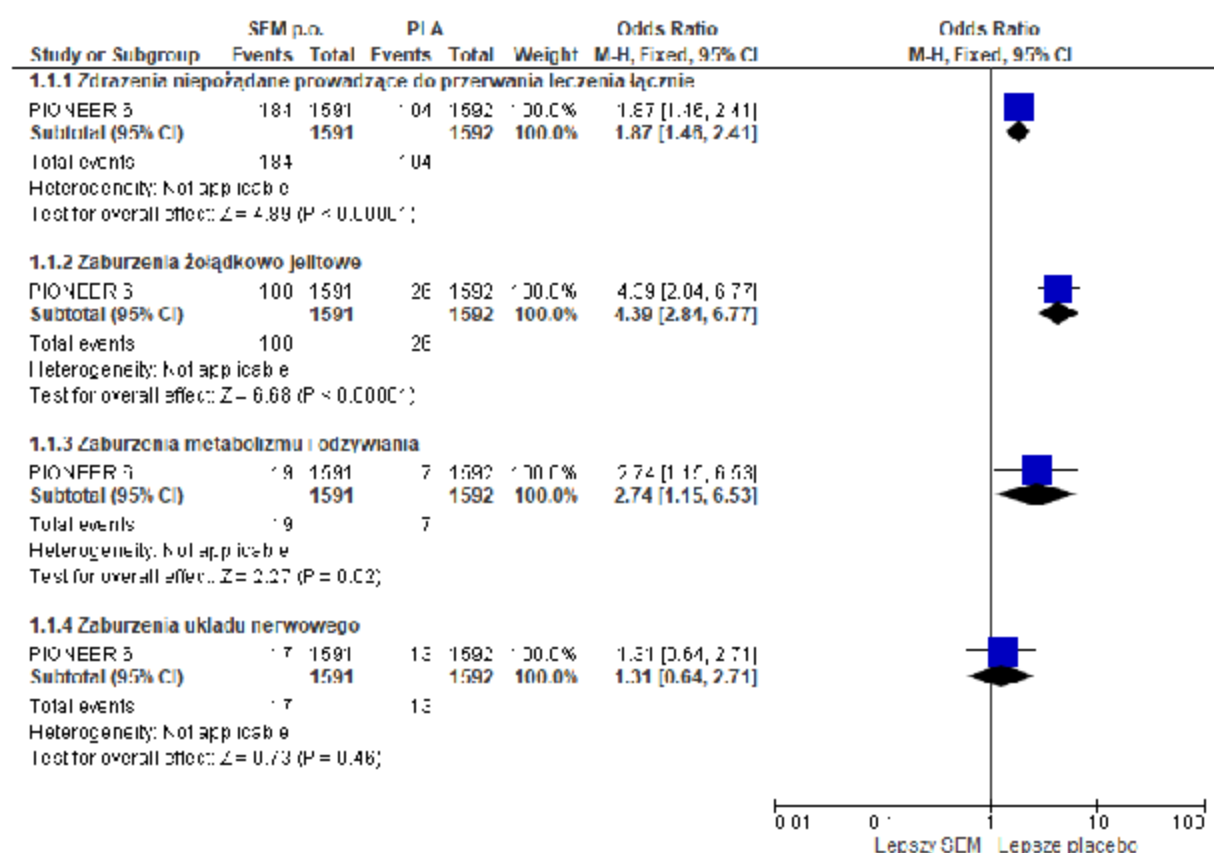
Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6 wykazała:

- istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania badania łącznie w grupie chorych przyjmujących placebo w porównaniu do semaglutylu podawanego doustnie (OR=1,87 [95%CI: 1,46; 2,41],  $p<0,00001$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,03; 0,07],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>15,9 mies.</sub>=20 [95%CI: 15; 33]);
  - istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zaburzeń żołądkowo - jelitowych w grupie chorych przyjmujących placebo w porównaniu do semaglutylu podawanego doustnie (OR =4,39 [95%CI: 2,84; 6,77],  $p<0,00001$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,04; 0,07],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>15,9 mies.</sub>=20 [95%CI: 16; 27]);
  - istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania w grupie chorych przyjmujących placebo w porównaniu do semaglutylu podawanego doustnie (OR=2,74 [95%CI: 1,15; 6,53],  $p=0,02$ ; RD=0,01 [95%CI:0,001; 0,01],  $p=0,02$ ; NNH<sub>15,9 mies.</sub>=133 [95%CI: 73; 772]);
  - porównywalną częstość występowania zaburzeń układu nerwowego w obu ramionach badania (OR=1,31 [95%CI:0,64; 2,71],  $p=ns$ ; RD=0,002 [95%CI: -0,004; 0,01],  $p=ns$ ).

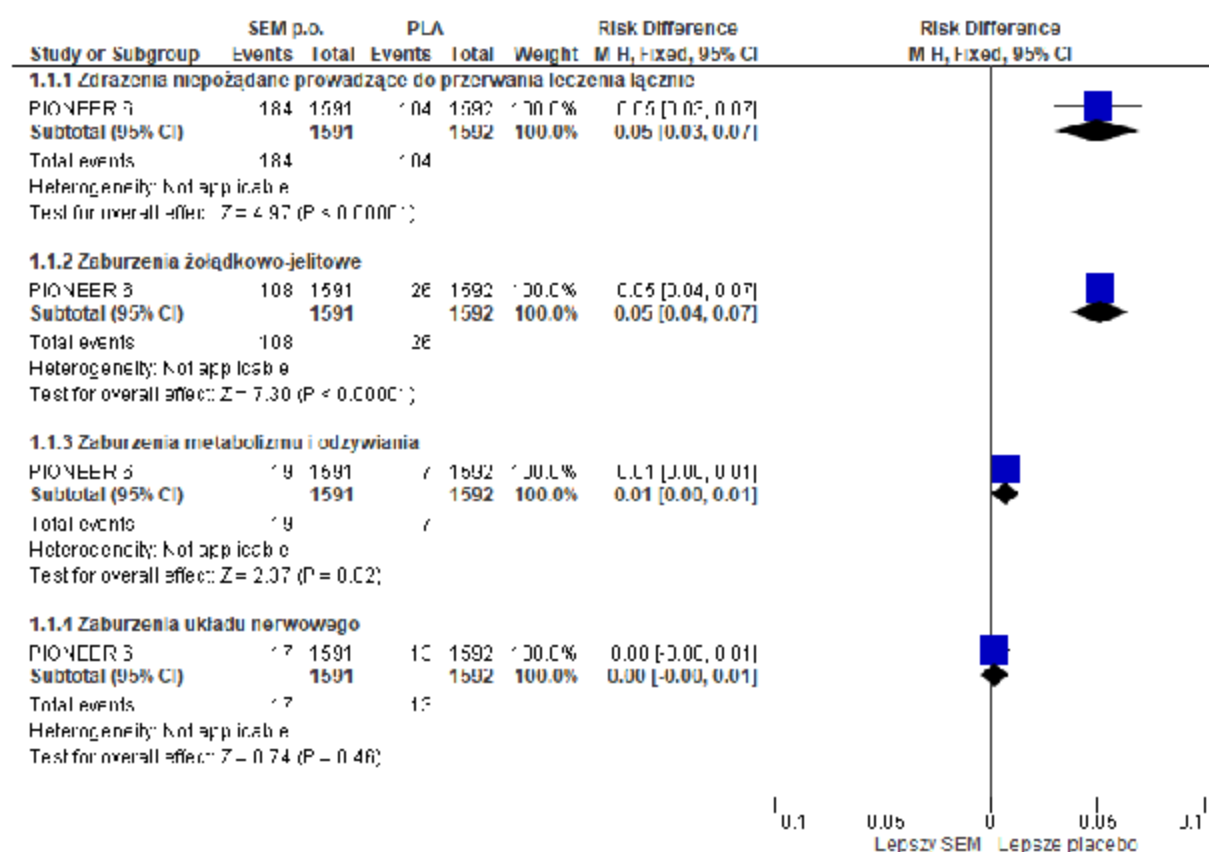
**Tab. 91. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania.**

Punkt końcowy	Ni/NK	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH[95%CI]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania łącznie	1 591/1592	1,87 [1,46; 2,41]	$p<0,00001$	0,05 [0,03; 0,07]	$p<0,00001$	20 [15; 33]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 591/1592	4,39 [2,84; 6,77]	$p<0,00001$	0,05 [0,04; 0,07]	$p<0,00001$	20 [16; 27]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 591/1592	2,74 [1,15; 6,53]	$p=0,02$	0,01 [0,001; 0,01]	$p=0,02$	133 [73; 772]
Zaburzenia układu nerwowego	1 591/1592	1,31 [0,64; 2,71]	$p=ns$	0,002 [-0,004; 0,01]	$p=ns$	na

Ryc. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania (OR).



Ryc. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania (RD).



### Ciężkie zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6 wykazała:

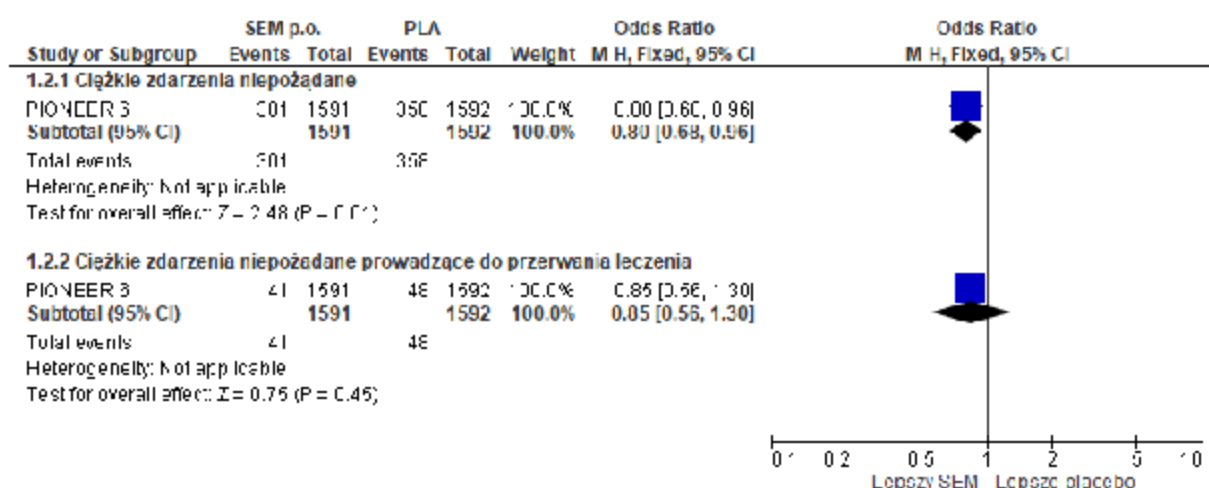
- istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupie chorych stosujących semaglutylid podawany doustnie w porównaniu z placebo (OR=0,80 [95%CI: 0,68; 0,96], p=0,01; RD=-0,04 [95%CI: -0,06; -0,01], p=0,01);
  - porównywalną częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia w obu ramionach badania (OR=0,85 [95%CI: 0,56; 1,30], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns).

Tab. 92. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane.

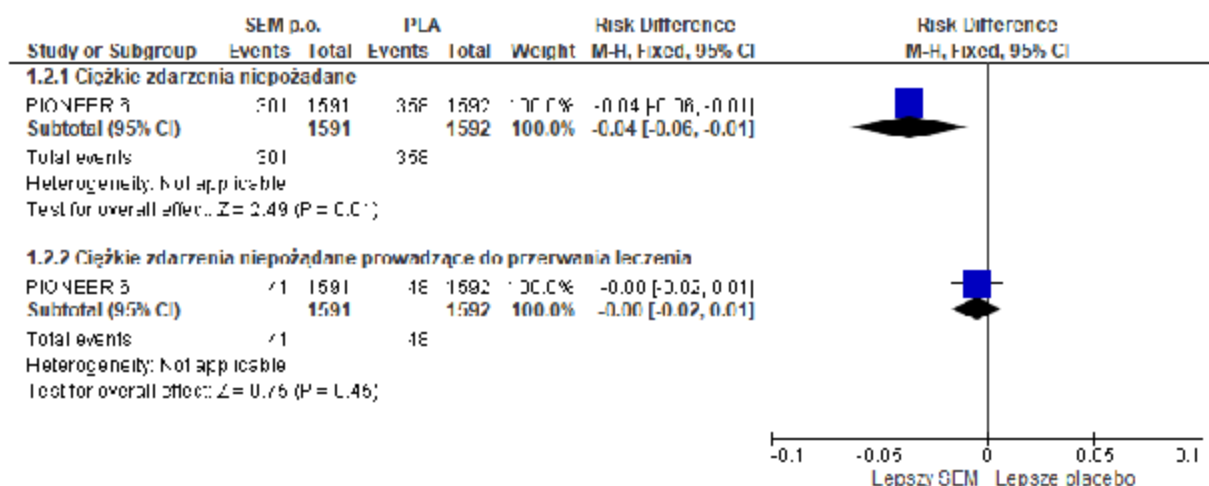
Punkt końcowy	Ni/NK	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH[95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	1 591/ 1592	0,80 [0,68; 0,96]	p=0,01	-0,04 [-0,06; -0,01]	p=0,01	na

Punkt końcowy	Ni/NK	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH[95%CI]
Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania	1 591/ 1592	0,85 [0,56; 1,30]	p=ns	-0,004 [- 0,02; 0,01]	p=ns	na

Ryc. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).



### Zdarzenia niepożądane

Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6 wykazała:

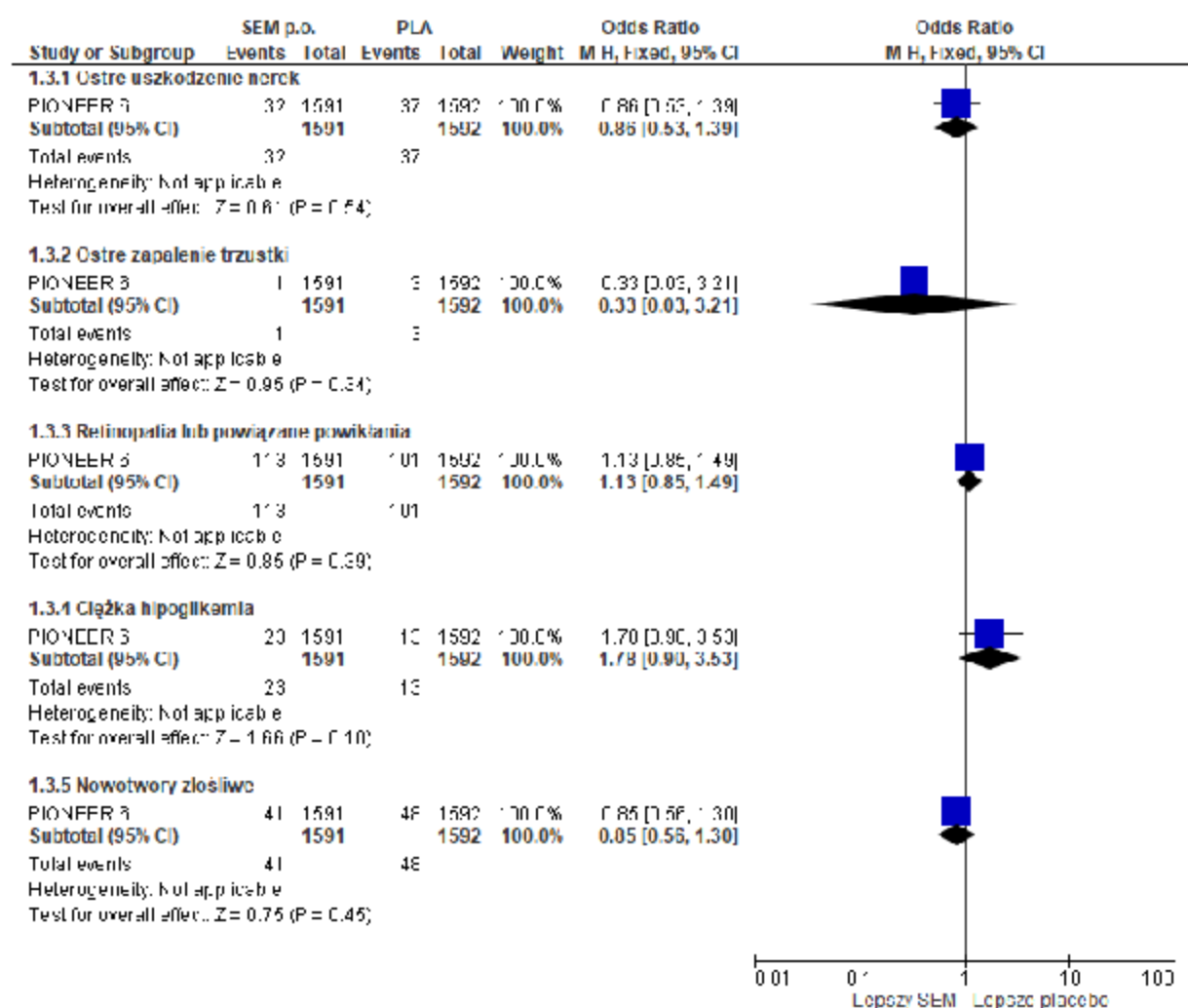


- porównywalną częstość występowania ostrego uszkodzenia nerek w obu ramionach badania (OR=0,86 [95%CI: 0,53; 1,39], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns);
- porównywalną częstość występowania ostrego zapalenia trzustki w obu ramionach badania (OR=0,33 [95%CI: 0,03; 3,21], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,004; 0,001], p=ns);
- porównywalną częstość występowania retinopatii lub powiązanych powikłań w obu ramionach badania (OR=1,13 [95%CI: 0,85; 1,49], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns);
- porównywalną częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w obu ramionach badania (OR=1,78 [95%CI: 0,90; 3,53], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,001; 0,01], p=ns);
- porównywalną częstość występowania nowotworów złośliwych w obu ramionach badania (OR=0,85 [95%CI: 0,56; 1,30], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,05; 0,01], p=ns).

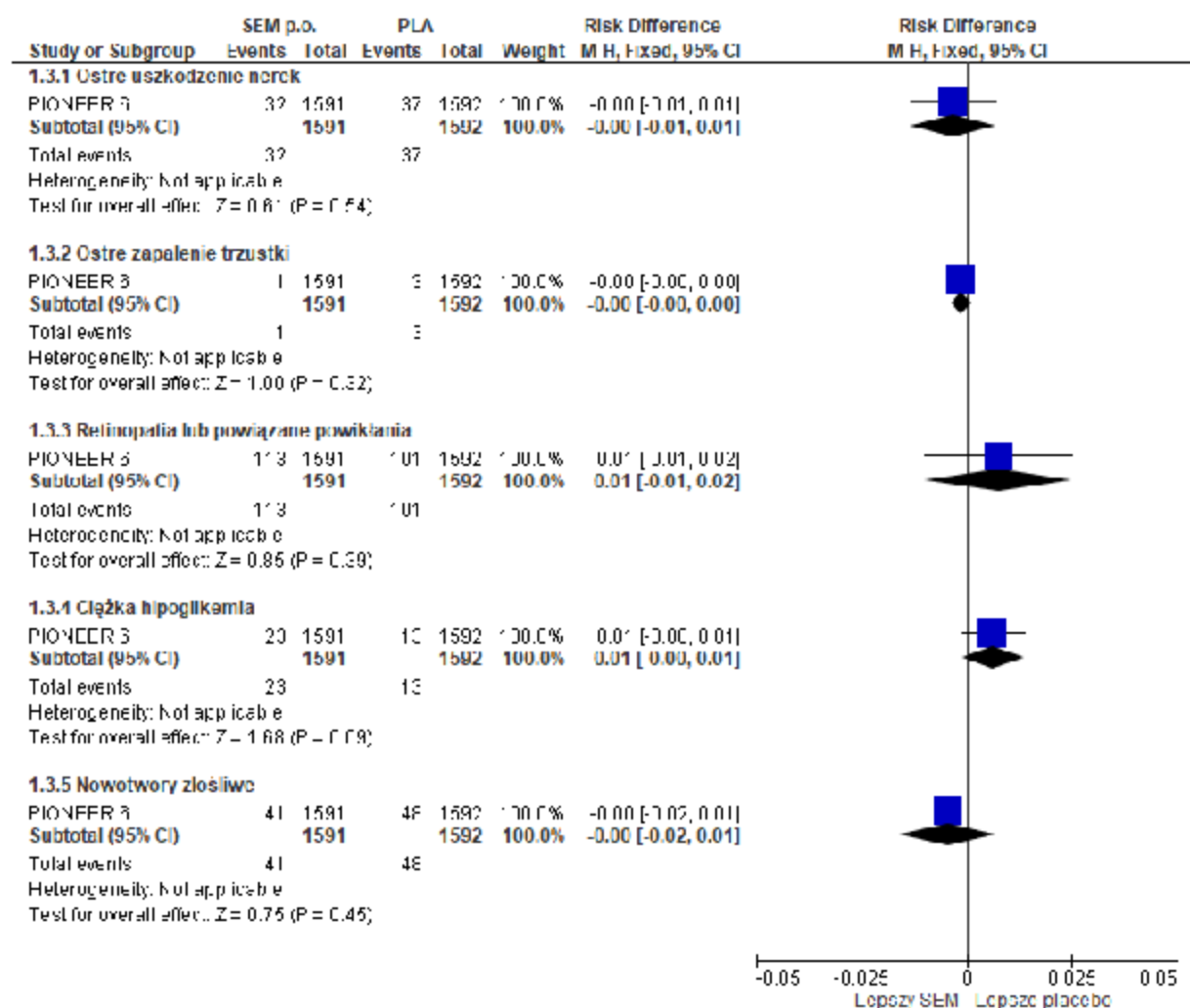
**Tab. 93. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	Ni/NK	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH[95%CI]
Ostre uszkodzenie nerek	1 591/ 1592	0,86 [0,53; 1,39]	p=ns	-0,003 [-0,01; 0,01]	p=ns	na
Ostre zapalenie trzustki	1 591/ 1592	0,33 [0,03; 3,21]	p=ns	-0,001 [- 0,004; 0,001]	p=ns	na
Retinopatia lub powiązane powikłania	1 591/ 1592	1,13 [0,85; 1,49]	p=ns	0,01 [-0,01; 0,02]	p=ns	na
Ciężka hipoglikemia	1 591/ 1592	1,78 [0,90; 3,53]	p=ns	0,01 [-0,001; 0,01]	p=ns	na
Nowotwory złośliwe	1 591/ 1592	0,85 [0,56; 1,30]	p=ns	-0,004 [-0,05; 0,01]	p=ns	na

Ryc. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zdarzenia niepożądane (RD).



## 7.3 PIONEER 3

W trakcie przeszukiwania baz MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) zidentyfikowano zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie semaglutylidu ze stosowaniem sitagliptyny w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez (badanie **PIONEER 3**). Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (sitagliptyna) i opisane jako dodatkowe dowody naukowe.

### Metodyka badania PIONEER 3

Badanie **PIONEER 3** międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane badanie kliniczne fazy IIIa, w którym porównano zastosowanie semaglutylidu podawanego doustnie (w dawce 3, 7 i 14 mg) z sitagliptyną (w dawce 100 mg).

Do badania włączono 1 864 chorych z cukrzycą typu 2, których randomizowano (1:1:1:1) do grupy przyjmującej produkt leczniczy Rybelsus® doustnie raz dziennie w jednej z trzech dawek (3 mg, N=466; 7 mg N=465; 14 mg, N=465) lub sitagliptynę (N=467). Badanie ukończyło łączenie 1 758 (94%) chorych.

Okres obserwacji w badaniu PIONEER 3 wynosił 78 tygodni.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> po 26 tygodniach. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m. in. zmianę poziomu HbA<sub>1c</sub>, zmianę masy ciała, FPG, SMPG, BMI, odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> <7% i HbA<sub>1c</sub> <6,5%. Wszystkie punkty końcowe oceniano dla 3 okresów obserwacji (26, 52 i 78 tyg.).

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*, ITT), a ocenę bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Charakterystykę badania PIONEER 3 oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 94. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego PIONEER 3, 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)
PIONEER 3	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne fazy IIIa	Równoległe	206 ośrodków w 14 krajach	1 864	78 tygodni	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni wcześniej metforminą z pochodną sulfonylomocznika lub bez	<ul style="list-style-type: none"> <li>SEM 3 mg, N=466</li> <li>SEM 7 mg, N=465</li> <li>SEM 14 mg, N=465</li> <li>SITA 100 mg, N=467</li> </ul>

SITA - siatgliptyna.

Tab. 95. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego PIONEER 3, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
PIONEER 3	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Novo Nordisk.	Tak*	<i>Non-inferiority</i>	Tak

\*ocena skuteczności w populacji ITT, a ocena bezpieczeństwa w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

## Charakterystyka populacji

Charakterystyka chorych we wszystkich analizowanych grupach była zbliżona. W badanej grupie 1 864 chorych połowę (52,8%, 984) stanowili mężczyźni, a większość chorych (71,1%, 1 324) była rasy białej. Mediana wieku wyniosła 58 lat, a czas trwania cukrzycy - 8,6 lat. Średni poziom hemoglobiny glikowanej wynosił 8,3%, FPG - 171 mg/dl (94,9 mmol/l), a średnia masa ciała i wskaźnik BMI odpowiednio 91,2 kg i 32,5 kg/m<sup>2</sup>. Wszyscy chorzy przed rozpoczęciem leczenia stosowali metforminę, a około połowa chorych w każdej grupie przyjmowała również sulfonilomocznik. Charakterystykę populacji chorych w badaniu PIONEER 3 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 96. Charakterystyka chorych w badaniu PIONEER 3.**

Charakterystyka	SEM p.o. 7 mg (465)	SEM p.o. 14 mg (N=465)	SITA 100 mg (N=467)
Mężczyzna, n (%)	245 (52,7)	247 (53,1)	238 (51,0)
Wiek, lata, średnia (SD)	58 (10,0)	57 (10,0)	58 (10,0)
Czas trwania cukrzycy, lata, średni (SD)	8,3 (5,8)	8,7 (6,1)	8,8 (6,0)
HbA <sub>1c</sub> , %, średnia (SD)	8,4 (1,0)	8,3 (0,9)	8,3 (0,9)
FPG, mg/dl, średnia (SD)	170,3 (42,9)	167,9 (45,1)	171,8 (41,9)
Masa ciała, kg, średnia (SD)	91,3 (20,8)	91,2 (21,7)	90,9 (21,0)
BMI, średnia (SD)	32,6 (6,4)	32,3 (6,3)	32,5 (6,2)
eGFR, ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , średnia (SD)	96 (16)	95 (16)	96 (15)
<b>Stosowane leczenie, n (%)</b>			
Metformina	465 (100,0)	465 (100,0)	467 (100,0)
Sulfonilomocznik	218 (46,9)	220 (47,3)	219 (46,9)

## Skuteczność

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego semaglutylidu podawanego doustnie z sitagliptyną na podstawie badania PIONEER 3 dla okresu obserwacji 26 tygodni w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego oraz dla najdłuższego okresu obserwacji w badaniu, tj. 78 tygodni, dla pozostałych punktów końcowych.

Tab. 97. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PIONEER 3.

Punkt końcowy	SEM p.o. vs SITA - <i>treatment policy estimand</i>			SEM p.o. vs SITA - <i>trial product estimand</i>		
	SEM 7 mg (N=465)	SEM 14 mg (N=465)	SITA (N=467)	SEM 7 mg (N=465)	SEM 14 mg (N=465)	SITA (N=467)
<b>Okres obserwacji: 26 tyg.</b>						
Zmiana HbA <sub>1c</sub> ,* %, średnia	-1,0	-1,3	-0,8	-1,1	-1,4	-0,8
<b>Okres obserwacji: 78 tyg.</b>						
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %, średnia	-0,8	-1,1	-0,7	-0,7	-1,1	-0,4
Zmiana FPG, mg/dl, średnia	-18,1	-30,8	-15,0	-18,4	-31,7	-9,8
Zmiana SMBG, mg/dl, średnia	-25,3	-30,4	-22,7	-25,9	-32,2	-22,5
HbA <sub>1c</sub> <7%, %	37	44	29	36	47	28
HbA <sub>1c</sub> <7% bez hipoglikemii i przybierania na wadze, %	31	34	19	30	37	19
Redukcja HbA <sub>1c</sub> o $\geq$ 1% i redukcja masy ciała o $\geq$ 3%, %	26	34	14	24	35	12
Zmiana masy ciała*, kg, średnia	-2,7	-3,1	-1,0	-2,7	-3,5	-1,1
Redukcja masy ciała o $\geq$ 5%, %	27	33	14	27	36	15

\*wartości odczytane z wykresu.

W badaniu PIONEER 3 po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg i SEM 14 mg w porównaniu z SITA w zakresie redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>:

- *treatment policy estimand* - SEM 14 mg: ETD=-0,5% [95%CI: -0,6; -0,4], p<0,001; SEM 7 mg: ETD=-0,3 [95%CI: -0,4; -0,1], p<0,001;
- *trial product estimand* - SEM 14 mg: ETD=-0,6% [95%CI: -0,7; -0,5], p<0,001; SEM 7 mg: ETD=-0,3 [95%CI: -0,4; -0,2], p<0,001.

W badaniu PIONEER 3 po 78 tygodniach wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z SITA w zakresie następujących punktów końcowych:

- redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>:
  - *treatment policy estimand*: ETD=-0,4% [95%CI: -0,6; -0,3], p<0,001;
  - *trial product estimand*: ETD=-0,7% [95%CI: -0,8; -0,5], p<0,001;
- redukcja FPG:
  - *treatment policy estimand*: ETD=-15,8 mg/dl [95%CI: -21,7; -9,9], p<0,001;
  - *trial product estimand*: ETD=-21,9 mg/dl [95%CI: -27,7; -16,1], p<0,001;
- redukcja SMBG:
  - *treatment policy estimand*: ETD=-7,1 mg/dl [95%CI: -12,7; -2,7], p=0,003;
  - *trial product estimand*: ETD=-9,7 mg/dl [95%CI: -14,8; -4,7], p<0,001;
- redukcja masy ciała:
  - *treatment policy estimand*: ETD=-2,1 kg [95%CI: -2,8; -1,5], p<0,001;
  - *trial product estimand*: ETD=-2,4 kg [95%CI: -3,0; -1,7], p<0,001;

oraz SEM 7 mg w porównaniu z SITA w zakresie następujących punktów końcowych:

- redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>:
  - *trial product estimand*: ETD=-0,3% [95%CI: -0,4; -0,1], p<0,001;
- redukcja FPG:
  - *trial product estimand*: ETD=-8,6 mg/dl [95%CI: -14,5; -2,7], p<0,001;
- redukcja masy ciała:
  - *treatment policy estimand*: ETD=-1,7 kg [95%CI: -2,3; -1,0], p<0,001;
  - *trial product estimand*: ETD=-1,6 kg [95%CI: -2,2; -0,9], p<0,001.



Tab. 98. Analiza skuteczności w badaniu PIONEER 3.

Punkt końcowy	SEM p.o. vs SITA - <i>treatment policy estimand</i>		SEM p.o. vs SITA - <i>trial product estimand</i>	
	SEM 7 mg vs SITA	SEM 14 mg vs SITA	SEM 7 mg vs SITA	SEM 14 mg vs SITA
<b>Okres obserwacji: 26 tyg.</b>				
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %, MD [95%CI]	-0,3 [-0,4; -0,1], p<0,001	-0,5 [-0,6; -0,4], p<0,001	-0,3 [-0,4; -0,2], p<0,001	-0,6 [-0,7; -0,5], p<0,001
<b>Okres obserwacji: 78 tyg.</b>				
Zmiana HbA <sub>1c</sub> , %, ETD [95%CI]	-0,1 [-0,3; 0,0], p=ns	-0,4 [-0,6; -0,3], p<0,001	-0,3 [-0,4; -0,1], p<0,001	-0,7 [-0,8; -0,5], p<0,001
Zmiana FPG, mg/dl, ETD [95%CI]	-3,1 [-9,3; 3,1], p=ns	-15,8 [-21,7; -9,9], p<0,001	-8,6 [-14,5; -2,7], p<0,001	-21,9 [-27,7; -16,1], p<0,001
Zmiana SMBG, mg/dl, ETD [95%CI]	-2,6 [-7,6; 2,6], p=ns	-7,1 [-12,7; -2,7], p=0,003	-3,4 [-8,5; 1,8], p=ns	-9,7 [-14,8; -4,7], p<0,001
HbA <sub>1c</sub> <7%, ETD [95%CI]	8 [2; 14], p=0,01	15 [8; 21], p<0,001	8 [2; 15], p=0,009	19 [13; 26], p<0,001
HbA <sub>1c</sub> <7% bez hipoglikemii i przybierania na wadze, ETD [95%CI]	11 [6; 17], p<0,001	15 [9; 20], p<0,001	11 [5; 16], p<0,001	17 [12; 23], p<0,001
Redukcja HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała o ≥3%, ETD [95%CI]	12 [7; 17], p<0,001	20 [14; 25], p<0,001	12 [6; 17], p<0,001	23 [17; 28], p<0,001
Zmiana masy ciała, kg, ETD [95%CI]	-1,7 [-2,3; -1,0], p<0,001	-2,1 [-2,8; -1,5], p<0,001	-1,6 [-2,2; -0,9], p<0,001	-2,4 [-3,0; -1,7], p<0,001
Redukcja masy ciała o ≥5%, ETD [95%CI]	13 [8; 19], p<0,001	19 [13; 24], p<0,001	12 [6; 18], p<0,001	21 [15; 27], p<0,001

ETD - *estimated treatment difference*.

## Bezpieczeństwo

W analizowanej populacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w analizowanych grupach. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe w grupie SEM 14 mg oraz zakażenia i zarażenia w grupie SEM 7 mg. Występujące zaburzenia żołądkowo-jelitowe były głównie łagodne lub umiarkowane, a najczęściej występującym zdarzeniem w grupach SEM 7 mg i SEM 14 mg były nudności. Odsetki chorych, u których występowały poważne zdarzenia niepożądane były porównywalne w analizowanych grupach.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla porównania stosowania semaglutylu podawanego doustnie z sitagliptyną w badaniu PIONEER 3.

**Tab. 99. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 3.**

Punkt końcowy	SEM p.o. 7 mg (465)	SEM p.o. 14 mg (N=465)	SITA 100 mg (N=467)
Zdarzenia niepożądane, n (%)	363 (78,2)	370 (79,6)	388 (83,3)
Łagodne	318 (68,5)	321 (69,0)	340 (73,0)
Umiarkowane	171 (36,9)	199 (42,8)	197 (42,3)
Ciężkie	37 (8,0)	40 (8,6)	53 (11,4)
Poważne zdarzenia niepożądane, n (%)	47 (10,1)	44 (9,5)	58 (12,4)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, n (%)	27 (5,8)	54 (11,6)	24 (5,2)
Hipoglikemia*, n (%)	24 (5,2)	36 (7,7)	39 (8,4)
<b>Poszczególne zdarzenia niepożądane**, n (%)</b>			
Nudności	62 (13,4)	70 (15,1)	32 (6,9)
Biegunka	53 (11,4)	57 (12,3)	37 (7,9)
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła	49 (10,6)	47 (10,1)	47 (10,1)
Wymioty	28 (6,0)	42 (9,0)	19 (4,1)
Ból głowy	30 (6,5)	37 (8,0)	36 (7,7)
Zmniejszony apetyt	14 (3,0)	32 (6,9)	14 (3,0)
Infekcja górnych dróg oddechowych	35 (7,5)	26 (5,6)	32 (6,9)
Nadciśnienie tętnicze	24 (5,2)	26 (5,6)	29 (6,2)
Ból pleców	25 (5,4)	25 (5,4)	29 (6,2)
Infekcja dróg moczowych	21 (4,5)	23 (4,9)	26 (5,6)
Ból stawów	14 (3,0)	21 (4,5)	30 (6,4)
Grypa	25 (5,4)	18 (3,9)	30 (6,4)

Punkt końcowy	SEM p.o. 7 mg (465)	SEM p.o. 14 mg (N=465)	SITA 100 mg (N=467)
Retinopatia cukrzycowa	24 (5,2)	16 (3,4)	27 (5,8)

\*ciężka lub potwierdzona stężeniem glukozy we krwi; \*\*występujące u co najmniej 5% chorych w jednym z ramion

### Pośmowienie

Autorzy badania PIONEER 3 wskazują, że większy efekt semaglutylidu podawanego doustnie w porównaniu z sitagliptyną w zakresie redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> i masy ciała jest zgodny z wynikami innych badań klinicznymi, w których wykazano przewagę w zakresie kontroli glikemii i redukcji masy ciała dla analogów receptora GLP-1 w porównaniu z inhibitorami DPP-4. Wyniki skuteczności uzyskiwane dla semaglutylidu podawanego doustnie mogą mieć znaczenie kliniczne, biorąc pod uwagę wpływ lepszej kontroli glikemii na lepsze wyniki związane z cukrzycą. Znacząca redukcja masy ciała przyczynia się z kolei do lepszej kontroli glikemii i redukcji czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, co jest szczególnie istotne w populacji chorych ze współistniejącą otyłością.

Długoterminowy profil bezpieczeństwa semaglutylidu podawanego doustnie w badaniu PIONEER 3 jest zgodny z profilem bezpieczeństwa analogów receptora GLP-1.

## 8 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie semaglutylidu podawanego doustnie 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 02 marca 2021 r. (patrz rozdz. 3.3).

Prace zidentyfikowane w procesie przeszukiwania poszczególnych baz oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 5 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia.

**Ostatecznie do analizy nie włączono badań efektywności praktycznej dla semaglutylidu podawanego doustnie w analizowanym wskazaniu.**

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.5.

## **9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

### **9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**

Na stronie internetowej Urzędu do spraw Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa zastosowania semaglutylu (URPL)<sup>19</sup> – dostęp 02.03.2021 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 2.<sup>20</sup>

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 2.<sup>21</sup>

### **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 leków.<sup>22</sup>

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków odnaleziono również informacje, że semaglutyd podawany doustnie (Rybelsus®), analogicznie jak inne analogi receptora GLP-1, może powodować cukrzycową kwasicę ketonową<sup>23</sup> i hipoglikemię.<sup>24</sup>

## 9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyd odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2021) prowadzonej przez EMA - dostęp 02.03.2021 r.

**Tab. 100. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyd.**

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodu medycznego	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	23	0	23
Zaburzenia serca	127	51	178
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	3	2	5
Zaburzenia ucha i błędnika	20	16	36
Zaburzenia endokrynologiczne	21	9	30
Zaburzenia oka	217	110	327
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 746	695	2 441
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	518	365	883
Zaburzenia wątroby	98	26	124
Zaburzenia układu immunologicznego	43	13	56
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	122	84	206
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	352	336	688
Nieprawidłowe wyniki badań	543	332	875
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	457	191	648
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	102	78	180
Choroby nowotworowe	81	34	115
Zaburzenia układu nerwowego	365	247	612
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	3	1	4
Problemy związane z produktem	54	38	92
Zaburzenia psychiczne	96	71	167
Zaburzenia nerek i układu moczowego	170	49	219
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	32	11	43

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodu medycznego	Łącznie
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	89	59	148
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	219	82	301
Sytuacje społeczne	6	22	28
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	28	66	94
Zaburzenia naczyniowe	89	34	123
<b>Łącznie</b>	<b>5 624</b>	<b>3 022</b>	<b>8 646</b>

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 02.03.2021 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyd odnalezione w bazie VigiAccess™ (WHO-UMC 2021) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 02.03.2021 r.

**Tab. 101. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyd.**

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	25
Zaburzenia serca	199
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	6
Zaburzenia ucha i błędnika	74
Zaburzenia endokrynologiczne	35
Zaburzenia oka	454
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	4 458
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	1 732
Zaburzenia wątroby	144
Zaburzenia układu immunologicznego	71
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	650
Zranienia, zatrucia i powiktania związane z procedurami	1 476
Nieprawidłowe wyniki badań	1 630
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 139
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	432
Choroby nowotworowe	96
Zaburzenia układu nerwowego	1 182
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	5
Problemy związane z produktem	164
Zaburzenia psychiczne	337
Zaburzenia nerek i układu moczowego	266

<b>Rodzaj zdarzenia</b>	<b>Zgłoszona liczba wystąpień</b>
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	72
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	271
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	672
Sytuacje społeczne	31
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	106
Zaburzenia naczyniowe	162
<b>Łącznie</b>	<b>15 889</b>

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 02.03.2021 r.



## 10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania semaglutylidu podawanego doustnie (Rybelsus®) 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 HbA1c  $\geq 8\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą ± pochodną sulfonilomocznika lub insuliną ± metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

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:
  - inhibitory SGLT-2 (komparator główny),
  - agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>);
- u chorych nieskutecznie leczonych  $\geq 1$ OAD i insuliną:
  - intensyfikacja leczenia insuliną.

Jako komparatory w ramach inhibitorów SGLT-2 i analogów GLP-1 uwzględniono poszczególne substancje czynne w dawkach refundowanych w Polsce (inhibitory SGLT-2: kanagliflozyna 100 mg, empagliflozyna 10 mg, dapagliflozyna 10 mg; agoniści receptora GLP-1: dulaglutyd 1,5 mg, semaglutyd s.c. 0,5 mg i 1,0 mg).

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo semaglutylidu podawanego doustnie oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych, oraz opracowań wtórnych. Poszukiwano badań przeprowadzonych w następujących populacjach chorych:

- u chorych leczonych  $\geq 2$ OAD - po nieskuteczności metforminy ± pochodnej sulfonilomocznika,
- u chorych leczonych  $\geq 1$ OAD i insuliną - po nieskuteczności insuliny ± metforminy.

Rybelsus®, podobnie jak Ozempic®, nie był oceniany specyficznie w populacji wnioskowanej. Ograniczenia badań związane z szerszą niż wnioskowana populacją, są identyczne jak raportowane w raporcie HTA dla semaglutylidu podawanego podskórnie (Ozempic®), i zostały zaakceptowane przez analityków AOTMiT (pozytywna Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 36/2019 z dnia 16 maja 2019 r.).

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylidu ze stosowaniem placebo (intensyfikacja leczenia) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodaną do metforminy (badanie PIONEER 8). W zakresie populacji chorych leczonych  $\geq 2$ OAD (po nieskuteczności metforminy ± pochodnej sulfonilomocznika) zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące

stosowanie semaglutylu ze stosowaniem sitagliptyny w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez (badanie PIONEER 3). Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (sitagliptyna).

Badania PIONEER 3 i PIONEER 8 nie były dedykowane ściśle populacji chorych z  $HbA1c \geq 8\%$  i  $BMI \geq 30$   $kg/m^2$ , jednak wyjściowy poziom tych parametrów wynosił w badaniu PIONEER 3 odpowiednio  $HbA1c=8,3\%$  i  $BMI=32,5$   $kg/m^2$ , natomiast w badaniu PIONEER 8 - odpowiednio  $HbA1c=8,2\%$  i  $BMI=31,0$   $kg/m^2$ .

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylu podawanego doustnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 i pozostałych agonistów receptora GLP-1 (w dawkach refundowanych w Polsce) po nieskuteczności terapii metforminą z pochodną sulfonilomocznika.

Badanie PIONEER 3 (przeprowadzone w populacji najbardziej zbliżonej do wnioskowanej) nie było dedykowane ściśle populacji chorych po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, a jedynie 47% chorych w badaniu stosowało leczenie skojarzone MET+SUL. Dodatkowo, w opublikowanej metaanalizie sieciowej Nuho 2019 dotyczącej porównania semaglutylu podawanego doustnie z pozostałymi agonistami GLP-1 usunięto wszystkie komparatory drugorzędowe z sieci porównań (komparatory, które nie były niezbędne do zbudowania sieci), w tym semaglutyd p.o. 7 mg, a zatem nie przedstawiono wyników dla tej dawki leku. Z uwagi na fakt, iż agoniści GLP-1 stanowią dodatkowy komparator ze względu na ograniczenie refundacyjne dodatkowo zawężające populację chorych kwalifikujących się do leczenia ( $BMI \geq 35$   $kg/m^2$ ), w analizie nie przedstawiono porównania semaglutylu p.o. 7 mg z innymi agonistami GLP-1.

Odnaleziono 1 badanie porównujące bezpośrednio semaglutyd podawany doustnie z semaglutydem podawanym podskórnie (Davies 2017). W badaniu tym analizowana populacja obejmowała jednak wcześniejszy niż wnioskowany etap leczenia cukrzycy (chorzy leczeni dietą i wysiłkiem fizycznym z metforminą lub bez), a stosowaną interwencją był semaglutyd podawany doustnie w dawkowaniu niezgodnym z ChPL (dawki 2,5, 5, 10, 20 i 40 mg). Z tego względu badania nie włączono do analizy właściwej, a opis jego metod i wyników przedstawiono jako dodatkowe dowody naukowe.

Wyniki w badaniach PIONEER przedstawiono dla dwóch analiz. Analiza *treatment policy estimand* ocenia efekt leczenia u wszystkich randomizowanych pacjentów, niezależnie od przerwania stosowania analizowanego leku lub zastosowania leków doraźnych. Analiza ta odzwierciedla populację ITT. Analiza *trial product estimand* ocenia efekt leczenia u wszystkich randomizowanych pacjentów przy założeniu, że wszyscy kontynuowali przyjmowanie produktu badanego przez cały planowany czas trwania badania i nie stosowali leków doraźnych. Analiza ta ma na celu odzwierciedlenie działania doustnego semaglutylidu bez zakłócającego efektu przerwania leczenia lub zastosowania leków doraźnych. Metaanalizy sieciowe uwzględniły dane z badań PIONEER jedynie pod kątem analiz *trial product estimand*, co miało na celu zachowanie większej spójności pomiędzy badaniami włączonymi do sieci, spośród których w większości nie było dozwolone stosowanie terapii ratunkowych.

W kontekście porównania semaglutylidu z intensyfikacją insuliny (placebo), badanie PIONEER 8 nie było dedykowane ściśle populacji chorych po nieskuteczności metforminy i insuliny bazowej. Należy zaznaczyć jednak, że pomimo możliwości stosowania terapii samą insuliną, większość chorych w badaniu stosowała leczenie skojarzone insuliną i metforminą (67,2%). Pozostali chorzy byli leczeni insuliną w monoterapii. Leczenie insuliną obejmowało w badaniu stosowanie w szczególności insuliny bazowej (42%), insuliny w schemacie basal-bolus (39%) oraz mieszanek insulinowych (18%), natomiast wnioskowane wskazanie semaglutylidu obejmuje dodanie terapii jedynie do insuliny bazowej (w skojarzeniu z  $\geq 10AD$ ).

Spośród zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w badaniu PIONEER 8 w analizie przedstawiono jedynie występujące u  $\geq 3\%$  chorych w którymkolwiek ramieniu. Częstości występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia zostały uwzględnione w suplemencie badania PIONEER 8.

Włączone do analizy badanie pierwotne charakteryzowało się wysoką jakością. Badanie PIONEER 8 oceniono na 5 pkt. w skali Jadad. Analiza badania PIONEER 8 wskazuje na niskie lub nieznane ryzyko błędu systematycznego.

W analizie uwzględniono semaglutyd doustny w dawkach podtrzymujących, a więc 7 mg i 14 mg. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawka początkowa semaglutylidu wynosi 3 mg raz na dobę, przez jeden miesiąc. Po pierwszym miesiącu dawkę należy zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 7 mg raz na dobę. Po co najmniej jednym miesiącu przyjmowania dawki 7 mg raz na dobę dawkę można zwiększyć do dawki podtrzymującej wynoszącej 14 mg raz na dobę w celu dodatkowej poprawy kontroli glikemii.<sup>8</sup> Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dawka 3 mg nie jest zatem dawką podtrzymującą i jest stosowana **wyłącznie przejściowo** w momencie rozpoczynania leczenia (1 miesiąc). W badaniach PIONEER 3 i PIONEER 8 (dla populacji najbardziej zbliżonych do

wnioskowanych, biorąc pod uwagę specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych dla analizowanego problemu decyzyjnego) uwzględniono początkowe stosowanie semaglutylu w dawce 3 mg w obu grupach chorych leczonych semaglutylem (7 mg oraz 14 mg).

Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną semaglutylu podawanego doustnie w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2.

## 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, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi lub insuliną bazową w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c  $\geq 8\%$ , z otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

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):
  - inhibitory SGLT-2 (komparator główny);
  - agoniści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy z uwagi na dodatkowe zawężenie populacji do chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>);
- u chorych nieskutecznie leczonych  $\geq 1$ OAD i insuliną (po nieskuteczności INS+MET):
  - intensyfikacja leczenia insuliną.

Nie odnaleziono dedykowanych badań przeprowadzonych w tak specyficznej populacji chorych, a zatem analizę przeprowadzono na podstawie badań dotyczących chorych z cukrzycą typu 2 leczonych co najmniej metforminą  $\pm$  pochodną sulfonylomocznika lub insuliną  $\pm$  metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylidu ze stosowaniem placebo (intensyfikacja leczenia) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodaną do metforminy (badanie PIONEER 8). W zakresie populacji chorych leczonych  $\geq 2$ OAD (po nieskuteczności metforminy  $\pm$  pochodnej sulfonylomocznika) zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie semaglutylidu ze stosowaniem sitagliptyny w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonylomocznika lub bez (badanie PIONEER 3). Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (sitagliptyna). XXXXXXXXXX

Należy zaznaczyć, że badania PIONEER 3 i PIONEER 8 (dla populacji najbardziej zbliżonych do wnioskowanych, biorąc pod uwagę specyfikę leczenia cukrzycy typu 2 w Polsce, w tym dostępność refundowanych opcji terapeutycznych dla analizowanego problemu decyzyjnego)

nie były dedykowane ściśle populacji chorych po nieskuteczności metforminy i pochodnej sulfonilomocznika lub populacji chorych po nieskuteczności metforminy i insuliny. W badaniu PIONEER 3 47% chorych stosowało leczenie skojarzone MET+SUL (pozostali byli leczeni metforminą w monoterapii), natomiast w badaniu PIONEER 8 - 67,2% chorych stosowało leczenie skojarzone MET+INS (pozostali byli leczeni samą insuliną). Co więcej, badania PIONEER 3 i PIONEER 8 nie były dedykowane ściśle populacji chorych z HbA1c $\geq$ 8% i BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup>, jednak wyjściowy poziom tych parametrów wynosił w badaniu PIONEER 3 odpowiednio HbA1c=8,3% i BMI=32,5 kg/m<sup>2</sup>, natomiast w badaniu PIONEER 8 - odpowiednio HbA1c=8,2% i BMI=31,0 kg/m<sup>2</sup>. Doświadczenia z semaglutydem podawanym doustnie w ramach całego cyklu badań PIONEER wskazują jednak na stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od charakterystyk populacji wejściowych (patrz opis niżej).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylidu podawanego doustnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 ani pozostałych agonistów receptora GLP-1 (w dawkach refundowanych w Polsce) po nieskuteczności terapii metforminą i pochodną sulfonilomocznika. [REDACTED]

Zgodnie z wnioskami autorów metaanalizy doustny semaglutyd 14 mg jako terapia dodana do 1-2 OAD jest prawdopodobnie bardziej skuteczny niż inhibitory SGLT-2 w zakresie redukcji HbA1c i masy ciała oraz osiągnięcia poziomu HbA1c<7% lub  $\leq$ 6,5%, zarówno po 26 $\pm$ 4, jak i 52 $\pm$ 4 tygodniach. W odniesieniu do doustnego semaglutylidu w dawce 7 mg, wyniki sugerują, że lek ten jako terapia dodana do 1-2 OAD jest prawdopodobnie drugą najbardziej skuteczną terapią, co również sugeruje jego większą skuteczność niż w przypadku inhibitorów SGLT-2 (ustępuje tylko semaglutydowi doustnemu 14 mg) w zakresie redukcji HbA1c i osiągnięcia poziomu HbA1c<7% lub  $\leq$ 6,5%, zarówno po 26 $\pm$ 4, jak i 52 $\pm$ 4 tygodniach.

Porównanie semaglutylu podawanego doustnie w dawce 14 mg z pozostałymi agonistami receptora GLP-1 na podstawie opublikowanej metaanalizy sieciowej Nuho 2019 wykazało zbliżoną kontrolę glikemii w zakresie redukcji HbA1c i osiągnięcia poziomu HbA1c <7% lub ≤6,5%. Porównanie z dulaglutylem wskazywało dodatkowo na istotnie statystycznie większą korzyść kliniczną w zakresie redukcji masy ciała w przypadku stosowania semaglutylu (MD=-2,14 [95%CI: -3,10; -1,23], p<0,05).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy (zmiana SBP i DBP) był w większości porównywalny dla semaglutylu doustnego 14 mg i pozostałych agonistów receptora GLP-1. Wyjątek stanowiło porównanie z semaglutylem podskórnym w dawce 1 mg, w przypadku którego wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcją SBP dla semaglutylu doustnego (MD=2,26 mmHg [95%CI: 0,48; 4,05], p<0,05).

W zakresie analizy bezpieczeństwa metaanaliza sieciowa Nuho 2019 wykazała zbliżone częstości występowania zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia dla semaglutylu doustnego w 14 mg w porównaniu z pozostałymi agonistami receptora GLP-1.

Zgodnie z wnioskami autorów metaanalizy semaglutyd doustny 14 mg jako terapia dodana do 1-2 OAD jest jednym z najbardziej skutecznych agonistów receptora GLP-1 w zakresie redukcji HbA1c i masy ciała oraz osiągnięcia docelowych poziomów HbA1c po 26±4 tygodniach. Ponadto podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pozostałymi agonistami receptora GLP-1 wskazuje, że semaglutyd podawany doustnie jest dobrze tolerowany i jego stosowanie nie wiąże się z dodatkowym obciążeniem dla pacjentów.

W metaanalizie sieciowej Nuho 2019 usunięto wszystkie komparatory drugorzędowe z sieci porównań (komparatory, które nie były niezbędne do zbudowania sieci), w tym semaglutyd p.o. 7 mg, a zatem nie przedstawiono wyników dla tej dawki leku. Z uwagi na fakt, iż agoniści receptora GLP-1 stanowią dodatkowy komparator ze względu na ograniczenie refundacyjne dodatkowo zawężające populację chorych kwalifikujących się do leczenia (BMI ≥35 kg/m<sup>2</sup>), w analizie nie przedstawiono porównania semaglutylu p.o. 7 mg z innymi agonistami receptora GLP-1. Wnioskowanie dotyczące skuteczności tej dawki leku jest możliwe na podstawie porównania z komparatorem głównym w populacji chorych nieskutecznie leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi - inhibitorami SGLT-2.

We włączonym do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych badaniu Davies 2017 oceniano stosowanie semaglutylu podawanego doustnie w dawkach 2,5, 5, 10, 20 i 40 mg (dawkowanie niezgodne z ChPL) w porównaniu z semaglutylem podawanym podskórnym w dawce 1 mg i placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności diety i wysiłku fizycznego z metforminą lub bez. Wyniki badania wykazały brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy semaglutylem doustnym w dawkach 20 i 40 mg a semaglutylem podskórnym 1 mg w zakresie redukcji HbA1c, osiągnięcia poziomu HbA1c <7% lub ≤6,5% oraz redukcji masy ciała. Co więcej w badaniu wykazano, że profil bezpieczeństwa semaglutylu doustnego był porównywalny z obserwowanym dla semaglutylu podskórnego.

W badaniu PIONEER 8, bezpośrednio porównującym semaglutyd z placebo po nieskuteczności leczenia insuliną+metforminą, możliwe było dostosowanie dawki insuliny, w związku z czym

**porównanie z placebo odpowiada w rzeczywistości porównaniu z intensyfikacją leczenia insuliną.** Podczas randomizacji zalecono zmniejszenie o 20% całkowitej dziennej dawki insuliny i utrzymywanie zmniejszonej dawki do 8 tygodnia. Wyjątek stanowiły sytuacje, kiedy zwiększenie dawki było konieczne. Okres leczenia w badaniu został podzielony na 2 etapy określone przez ograniczenia całkowitej dziennej dawki insuliny. W tygodniach 8-26 możliwe było dostosowanie dawki insuliny, jednak bez przekraczania dawki przed randomizacją, natomiast w tygodniach 26-52 dostosowanie dawki insuliny nie było ograniczone. W trakcie badania całkowita dzienna dawka insuliny mogła być zmniejszana w razie potrzeby. Celem modyfikowania dawki insuliny było uzyskanie poziomu glukozy w osoczu na czczo 4,0-5,5 mmol/l (71-99 mg/dl) i poziomu HbA1c poniżej 7,0% (53 mmol/mol). W badaniu większy odsetek chorych w grupie placebo niż w grupach semaglutylu 7 i 14 mg wymagał intensyfikacji leczenia insuliną (32,6% vs odpowiednio 17,6% i 13,8%). W grupie placebo średnia dobową dawką insuliny na początku badania wynosiła 55 IU,<sup>15</sup> natomiast po 52 tygodniach zwiększyła się o 10 IU. Po 52 tygodniach stosowanie semaglutylu w dawkach 14 mg i 7 mg związane było z redukcją dawki insuliny w porównaniu do grupy placebo o odpowiednio 17 IU i 16 IU.<sup>25</sup>

Bezpośrednie porównanie semaglutylu podawanego doustnie z intensyfikacją leczenia insuliną (placebo) po nieskuteczności leczenia insuliną+metforminą na podstawie badania PIONEER 8 wykazało większą skuteczność semaglutylu w zakresie kontroli glikemii (w tym m.in. redukcji HbA1c, FPG, oraz osiągnięcia docelowych poziomów HbA1c) i redukcji masy ciała, przy zbliżonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i poważnych zdarzeń niepożądanych. Wykazano większe częstości występowania żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, w tym powodujących przerwanie leczenia. Niemniej, obserwowany profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem dla semaglutylu podawanego podskórnie oraz innych agonistów receptora GLP-1.

W badaniu, pomimo lepszej kontroli glikemii podczas stosowania semaglutylu, odsetki chorych z co najmniej jednym zdarzeniem hipoglikemii ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi były zbliżone we wszystkich ramionach leczenia. We wszystkich ramionach leczenia większość tych epizodów występowała u pacjentów przyjmujących schemat insuliny basal-bolus. Zgodnie z opinią autorów badania był to efekt spodziewany z uwagi na raportowany uprzednio związek między stosowaniem insuliny bolus a większą częstością wystąpienia hipoglikemii.

W badaniu PIONEER 6 oceniającym wpływ semaglutylu stosowanego doustnie na układ sercowo-naczyniowy wykazano istotne statystycznie zmniejszenie o 49% ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny oraz istotne statystycznie zmniejszenie o 51% ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie chorych przyjmujących semaglutyd podawany doustnie w dawce 14 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio: HR=0,51 [95%CI: 0,31; 0,84],  $p<0,05$  oraz HR=0,49 [95%CI: 0,27; 0,92],  $p<0,05$ ). Wykazano także m.in., że stosowanie semaglutylu związane było ze zmniejszeniem o 21% ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udaru niezakończony zgonem (HR=0,79 [95%CI: 0,57; 1,11],  $p=ns$ ) oraz zmniejszeniem o 18% ryzyka wystąpienia rozszerzonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego



niezakończony zgonem, udaru niezakończony zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji lub niewydolności serca wymagającej hospitalizacji (HR=0,82 [95%CI: 0,61; 1,10], p=ns). Brak istotności statystycznej może być tłumaczony małą liczbą zdarzeń obserwowanych w tym okresie, a wydłużenie obserwacji mogłoby istotnie wpłynąć na statystyczną interpretację wyników. Zgodnie z wnioskami autorów badania stosowanie semaglutylidu nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego w porównaniu z placebo, co jest spójne z wnioskami z innych doniesień dotyczących wpływu analogów GLP-1 na układ sercowo-naczyniowy, w tym wpływu semaglutylidu podawanego podskórnym.

W zbiorczej analizie *post hoc* dotyczącej oceny ryzyka sercowo-naczyniowego dla semaglutylidu podawanego podskórnym i doustnie na podstawie badań SUSTAIN 6 i PIONEER 6<sup>26</sup> wykazano zmniejszenie o 24% częstości występowania złożonego punktu końcowego (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar niezakończony zgonem) u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych semaglutylidem. Obserwowany wpływ na częstości występowania MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar niezakończony zgonem) był spójny w subpopulacjach chorych z różnym początkowym ryzykiem sercowo-naczyniowym, w tym m.in.: potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową i/lub przewlekłą chorobą nerek, z wcześniejszym zawałem mięśnia sercowego/udarem lub bez.

Semaglutyd w postaci doustnej jest dostępny w dwóch podtrzymujących dawkach 7 mg i 14 mg, co daje możliwość dostosowania dawki leku w zależności do potrzeb chorego. Jest to cecha wyróżniająca semaglutyd na tle leków z grupy SGLT-2, gdzie finansowane jest tylko po jednej dawce każdego leku. Zgodnie z wynikami badania PIONEER 7,<sup>27</sup> przy umożliwieniu elastycznego dostosowania semaglutylidu, większość chorych kontynuowała leczenie na dawce 14 mg, która oferowała największą korzyść kliniczną. Mając na uwadze, że po 52 tyg. leczenia 59% chorych stosowało dawkę 14 mg, można założyć, że również w praktyce klinicznej dawka ta będzie dawką najczęściej stosowaną. Stąd, przy interpretacji wyników analizy klinicznej i wnioskowaniu o skuteczności terapii, dawkę 14 mg należy traktować jako podstawową.

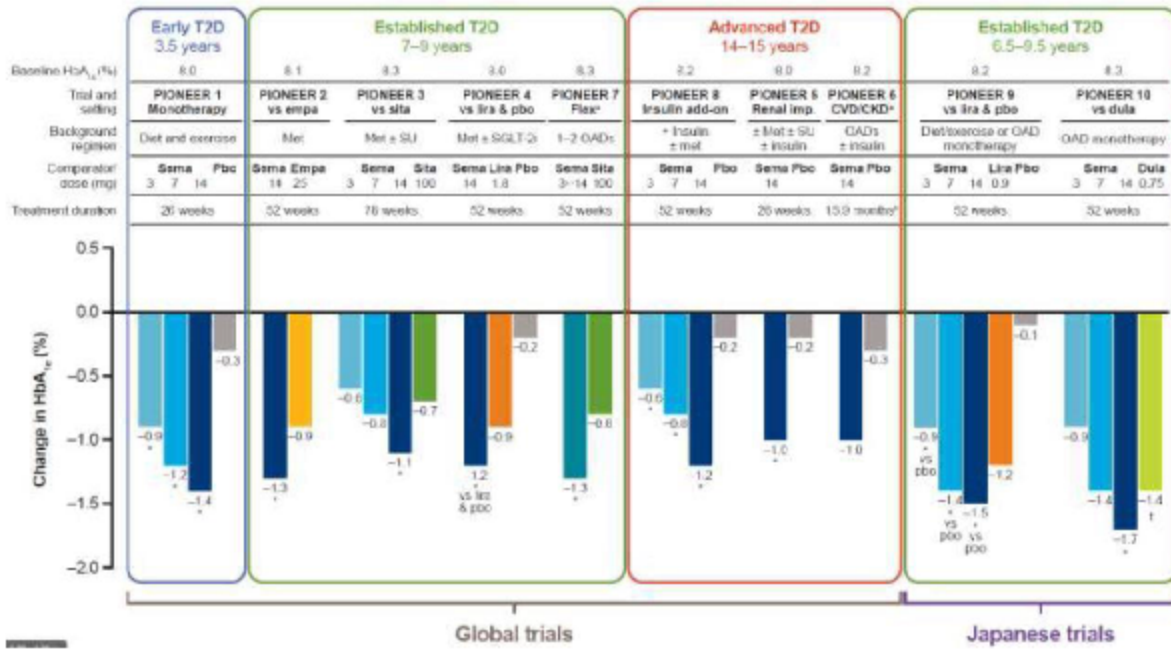
Nie odnaleziono badań, w których oceniano efektywność praktyczną semaglutylidu doustnego w dedykowanej populacji chorych. Istnieje jednak wiele badań z programu PIONEER, w których semaglutyd doustny jest stosowany na różnych etapach leczenia cukrzycy i jako terapia dodana do różnych leków przeciwcukrzycowych.

Semaglutyd podawany doustnie, pierwszy i jedyny doustny analog GLP-1, został zarejestrowany w leczeniu cukrzycy w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych fazy 3a cyklu PIONEER. Do badań PIONEER włączono chorych z cukrzycą typu 2 o czasie trwania od 3,5 do 15 lat. W badaniach oceniano skuteczność i bezpieczeństwo semaglutylidu podawanego doustnie w dawkach 3, 7 i 14 mg w porównaniu z placebo lub aktywnym leczeniem, jako monoterapia lub leczenie dodane do różnych terapii bazowych. Wyniki badań PIONEER sugerują, że doustny semaglutyd jest skuteczny (zmiana HbA1c i zmiana masy ciała w badaniach PIONEER - patrz schematy poniżej) i dobrze tolerowany w populacji chorych z cukrzycą typu 2.<sup>28,29</sup> Dostępność doustnej formy semaglutylidu będzie związana z rozszerzeniem wyboru odpowiednich opcji terapeutycznych w leczeniu cukrzycy typu 2

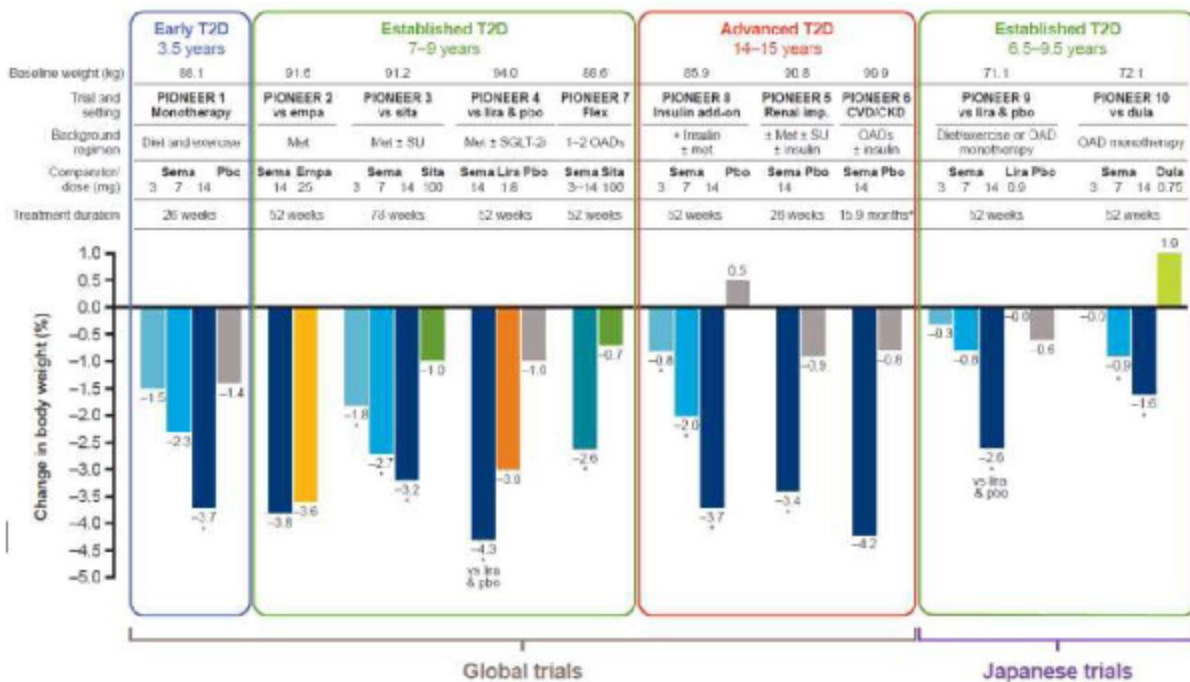
---

i ułatwieniem wcześniejszego rozpoczęcia leczenia agonistami GLP-1 o udowodnionym korzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy.<sup>28</sup>

Ryc. 84. Zmiana HbA<sub>1c</sub> w badaniach PIONEER.<sup>28</sup>



Ryc. 85. Zmiana masy ciała w badaniach PIONEER.<sup>28</sup>



Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, semaglutyd doustny (Rybelsus®), niezależnie od dawki, może być uznany za terapię o udowodnionej większej skuteczności

██████████ w stosunku do placebo (intensyfikacja insulinoaterapii) u chorych leczonych uprzednio insuliną i jednym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym, przy korzyściach klinicznych znacznie przewyższających ryzyko jego stosowania. Semaglutyd doustny może być także uznany za terapię o zbliżonych wynikach skuteczności i bezpieczeństwa względem pozostałych agonistów receptora GLP-1 u chorych stosujących wcześniej dwa doustne leki przeciwcukrzycowe.

Mając na uwadze dowody naukowe dla semaglutylu dotyczące addytywnego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy (badanie PIONEER 6) należy wskazać, że **leczenie semaglutylem oferuje istotne dodatkowe korzyści dla chorych względem leczenia ██████████ placebo (intensyfikacja leczenia insuliną) w analizowanych populacjach chorych oraz zbliżone korzyści względem pozostałych agonistów receptora GLP-1. Tym samym pozytywna ocena leku miałaby na celu zapewnienie dostępu do terapii oferującej większy komfort leczenia (podanie doustne) niż leki podawane podskórnice, przy zachowaniu cech wyróżniających analogi GLP-1 na tle innych leków przeciwcukrzycowych. Co więcej szersze wskazanie refundacyjne niż obowiązujące obecnie dla agonistów receptora GLP-1 (terapia dodana do  $\geq 20AD$  lub insuliny i  $\geq 10AD$  vs terapia dodana do  $\geq 20AD$ ; ograniczenie BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> vs BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) ma na celu zapewnienie dostępu do leczenia w większym stopniu zgodnego z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w zakresie postępowania u chorych na cukrzycę.**

## 12 Wyniki końcowe

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±metforminą bez uwzględnienia wyjściowego HbA1c, BMI oraz ryzyka sercowo-naczyniowego.

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie semaglutylidu ze stosowaniem placebo (intensyfikacja leczenia) jako terapia dodana do leczenia insuliną w monoterapii lub dodaną do metforminy (badanie **PIONEER 8**).

W zakresie populacji chorych leczonych  $\geq 2$ OAD (po nieskuteczności metforminy ± pochodnej sulfonilomocznika) zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące stosowanie semaglutylidu ze stosowaniem sitagliptyny w populacji chorych leczonych metforminą z pochodną sulfonilomocznika lub bez (badanie **PIONEER 3**). Badanie to, pomimo włączenia populacji chorych najbardziej zbliżonej do wnioskowanej, zostało wykluczone z przeglądu badań pierwotnych z uwagi na niewłaściwy komparator (sitagliptyna). Badanie zostało jednak uwzględnione we włączonych do analizy metaanalizach sieciowych dotyczących porównania semaglutylidu z inhibitorami SGLT-2 i pozostałymi agonistami receptora GLP-1 (patrz poniżej).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie semaglutylidu podawanego doustnie w analizowanych dawkach ze stosowaniem inhibitorów SGLT-2 oraz pozostałych agonistów receptora GLP-1 po nieskuteczności terapii metforminą±pochodną sulfonilomocznika.

- semaglutyd vs agonści receptora GLP-1 (komparator dodatkowy) - opublikowana metaanaliza sieciowa **Nuhoho 2019**.

Dodatkowo pod kątem porównania semaglutylidu z agonistami receptora GLP-1 do analizy włączono badanie *dosage-finding* porównujące stosowanie semaglutylidu podawanego doustnie w dawkach 2,5, 5, 10, 20 i 40 mg z semaglutylidem podawanym podskórnym w dawce 1 mg i placebo w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności diety i wysiłku fizycznego z metforminą lub bez (**Davies 2017**).

Do analizy, w ramach dodatkowych dowodów naukowych, włączono także 1 randomizowane badanie kliniczne, w którym porównano zastosowanie semaglutylidu z placebo w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (**PIONEER 6**).

Zgodnie z wynikami badania **PIONEER 7**, przy umożliwieniu elastycznego dostosowania semaglutylidu, większość chorych kontynuowała leczenie na dawce 14 mg, która oferowała największą korzyść kliniczną. Mając na uwadze, że po 52 tyg. leczenia 59%

chorych stosowało dawkę 14 mg, można założyć, że również w praktyce klinicznej dawka ta będzie dawką najczęściej stosowaną. Stąd, przy interpretacji wyników analizy klinicznej i wnioskowaniu o skuteczności terapii, dawkę 14 mg należy traktować jako podstawową.

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

[Redacted text block containing multiple paragraphs of obscured content]



SEM vs GLP-1 (komparator dodatkowy)

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu stosowanego doustnie w porównaniu z innymi agonistami GLP-1 na podstawie metaanalizy sieciowej Nuho 2019 wykazała:

- **w analizie skuteczności dla semaglutylu 14 mg:**
  - stosowanie semaglutylu 14 mg związane było ze zbliżoną redukcją HbA1c w porównaniu do stosowania pozostałych agonistów GLP-1:
    - SEM 14 mg vs DUL 1,5 mg: MD=-0,21% [95%CI: -0,45; 0,04], p=ns;
    - SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: MD=-0,04% [95%CI: -0,29; 0,22], p=ns;

- SEM 14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: MD=0,21% [95%CI: -0,03; 0,46], p=ns;
- HbA1c<7% uzyskiwały zbliżone odsetki chorych stosujących semaglutyd 14 mg i pozostałe leki z grupy GLP-1:
  - SEM 14 mg vs DUL 1,5 mg: OR=1,26 [95%CI: 0,66; 2,43], p=ns;
  - SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: OR=0,99 [95%CI: 0,52; 1,96], p=ns;
  - SEM 14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: OR=0,58 [95%CI: 0,31; 1,13], p=ns;
- odsetki chorych osiągających HbA1c ≤6,5% były zbliżone u chorych stosujących semaglutyd 14 mg i pozostałe leki z grupy GLP-1:
  - SEM 14 mg vs DUL 1,5 mg: OR=1,23 [95%CI: 0,63; 2,40], p=ns;
  - SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: OR=0,98 [95%CI: 0,51; 1,98], p=ns;
  - SEM 14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: OR=0,63 [95%CI: 0,33; 1,24], p=ns;
- stosowanie semaglutylu 14 mg związane było z **istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała** niż stosowanie dulaglutylu 1,5 mg: MD=-2,14 [95%CI: -3,10; -1,23], p<0,05. Redukcja masy ciała była porównywalna w przypadku stosowania semaglutylu podawanego doustnie 14 mg i semaglutylu podawanego podskórnie 0,5 mg i 1,0 mg: SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: MD=-0,77 [95%CI: -1,72; 0,15], p=ns; SEM 14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: MD=0,63 [95%CI: -0,28; 1,52], p=ns;
- obserwowano porównywalną redukcję SBP dla semaglutylu 14 mg i dulaglutylu 1,5 mg oraz semaglutylu s.c. 0,5 mg:
  - SEM 14 mg vs DUL 1,5 mg: MD=0,47 mmHg [95%CI: -1,36; 2,29], p=ns;
  - SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: MD=1,45 mmHg [95%CI: -0,37; 3,29], p=ns;
- stosowanie semaglutylu 14 mg związane było z **istotnie statystycznie mniejszą redukcją SBP** niż stosowanie semaglutylu s.c. 1,0 mg: MD=2,26 mmHg [95%CI: 0,48; 4,05], p<0,05. Zmiana DBP była zbliżona w przypadku stosowania semaglutylu 14 mg i pozostałych agonistów GLP-1:
  - SEM 14 mg vs DUL 1,5 mg: MD=-1,05 mmHg [95%CI: -2,22; 0,10], p=ns;
  - SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: MD=0,18 mmHg [95%CI: -1,00; 1,37], p=ns;
  - SEM 14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: MD=0,03 mmHg [95%CI: -1,11; 1,19], p=ns;
- **w analizie bezpieczeństwa dla semaglutylu 14 mg:**
  - częstości występowania zdarzeń niepożądanych u chorych stosujących semaglutyd 14 mg i pozostałe leki z grupy GLP-1 były zbliżone:
    - SEM 14 mg vs DUL 1,5 mg: OR=0,88 [95%CI: 0,34; 2,23], p=ns;
    - SEM 14 mg vs SEM s.c. 0,5 mg: OR=1,35 [95%CI: 0,25; 7,40], p=ns;
    - SEM 14 mg vs SEM s.c. 1,0 mg: OR=1,26 [95%CI: 0,24; 7,02], p=ns.

#### Populacja chorych nieskutecznie leczonych ≥10AD i insuliną

##### SEM vs PLA (intensyfikacja leczenia insuliną)

Bezpośrednia ocena skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu stosowanego doustnie w porównaniu z placebo (intensyfikacją insulinoterapii na podstawie badania PIONEER 8 wykazała:

- **w analizie skuteczności dla semaglutylu 14 mg:**



- o po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych:
  - redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>: *trial product estimand*: MD=-1,4% [95%CI: -1,6; -1,2], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-1,2% [95%CI: -1,4; -1,0], p<0,0001;
  - redukcja FPG: *trial product estimand*: MD=-1,92 mmol/L [95%CI: -2,43; -1,41], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-1,62 mmol/L [95%CI: -2,17; -1,07], p<0,0001;
  - redukcja SMBG: *trial product estimand*: MD=-2,1 mmol/L [95%CI: -2,5; -1,6], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-1,7 mmol/L [95%CI: -2,1; -1,2], p<0,0001;
  - redukcja skoków glikemii po posiłku: *trial product estimand*: MD=-0,9 mmol/L [95%CI: -1,3; -0,4], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-0,8 mmol/L [95%CI: -1,3; -0,4], p=0,0001;
- o po 26 tygodniach leczenia w grupie SEM 14 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:
  - poziom HbA<sub>1c</sub> <7%: *trial product estimand*: OR=17,76 [95%CI: 9,04; 34,91], p<0,00001; RD=0,47 [95%CI: 0,39; 0,55], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 2; 3]; *treatment policy estimand*: OR=18,10 [95%CI: 9,40; 34,82], p<0,00001; RD=0,49 [95%CI: 0,41; 0,57], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 2; 3];
  - poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%: *trial product estimand*: OR=19,60 [95%CI: 8,24; 46,60], p<0,00001; RD=0,37 [95%CI: 0,29; 0,44], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 3; 4]; *treatment policy estimand*: OR=20,52 [95%CI: 8,63; 48,77], p<0,00001; RD=0,38 [95%CI: 0,30; 0,45], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 3; 4];
  - poziom HbA<sub>1c</sub> <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze): *trial product estimand*: OR=34,63 [95%CI: 13,59; 88,24], p<0,00001; RD=0,46 [95%CI: 0,39; 0,54], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 2; 3]; *treatment policy estimand*: OR=34,85 [95%CI: 12,40; 97,96], p<0,00001; RD=0,41 [95%CI: 0,34; 0,49], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 3; 3];
  - redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcję masy ciała o ≥3%: *trial product estimand*: OR=16,32 [95%CI: 7,25; 36,76], p<0,00001; RD=0,35 [95%CI: 0,28; 0,43], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 3; 4]; *treatment policy estimand*: OR=18,30 [95%CI: 8,13; 41,18], p<0,00001; RD=0,38 [95%CI: 0,30; 0,46], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 3; 4];
- o po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych:
  - redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>: *trial product estimand*: MD=-1,3% [95%CI: -1,5; -1,0], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-0,9% [95%CI: -1,1; -0,7], p<0,0001;

- redukcja FPG: *trial product estimand*: MD=-1,53 mmol/L [95%CI: -2,09; -0,97], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-1,45 mmol/L [95%CI: -1,96; -0,94], p<0,0001;
- redukcja SMBG: *trial product estimand*: MD=-1,4 mmol/L [95%CI: -1,8; -0,9], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-1,1 mmol/L [95%CI: -1,7; -0,6], p<0,0001;
- po 52 tygodniach leczenia nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy SEM 14 mg i PLA w zakresie redukcji skoków glikemii po posiłku: *trial product estimand*: MD=-0,3 mmol/L [95%CI: -0,7; 0,1], p=ns; *treatment policy estimand*: MD=-0,2 mmol/L [95%CI: -0,7; 0,2], p=ns;
- po 52 tygodniach leczenia w grupie SEM 14 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:
  - poziom HbA<sub>1c</sub> <7%: *trial product estimand*: OR=11,49 [95%CI: 5,69; 23,22], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,26; 0,42], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 3; 4]; *treatment policy estimand*: OR=10,62 [95%CI: 5,89; 19,15], p<0,00001; RD=0,42 [95%CI: 0,33; 0,50], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 2; 4];
  - poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%: *trial product estimand*: OR=39,72 [95%CI: 9,51; 165,83], p<0,00001; RD=0,29 [95%CI: 0,22; 0,36], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub>= 4 [95%CI: 5; 5]; *treatment policy estimand*: OR=25,22 [95%CI: 8,95; 71,08], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,26; 0,41], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 3; 4];
  - poziom HbA<sub>1c</sub> <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze): *trial product estimand*: OR=13,45 [95%CI: 6,46; 27,98], p<0,00001; RD=0,36 [95%CI: 0,28; 0,44], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 3; 4]; *treatment policy estimand*: OR= 20,55 [95%CI: 8,04; 52,53], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,26; 0,41], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 3; 4];
  - redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała o ≥3%: *trial product estimand*: OR=34,73 [95%CI: 8,30; 145,29], p<0,00001; RD=0,27 [95%CI: 0,20; 0,33], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub>= 4 [95%CI: 4; 6]; *treatment policy estimand*: OR=19,58 [95%CI: 7,65; 50,11], p<0,00001; RD=0,33 [95%CI: 0,25; 0,40], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub>= 4 [95%CI: 3; 4];
- po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych:
  - redukcja masy ciała: *trial product estimand*: MD=-3,7 kg [95%CI: -4,4; -3,0], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-3,3 kg [95%CI: -4,2; -2,3], p<0,0001;
  - redukcja BMI: *trial product estimand*: MD=-1,4 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -1,6; -1,1], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-1,2 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -1,5; -0,9], p<0,0001;
  - redukcja obwodu talii: *trial product estimand*: MD=-3,0 cm [95%CI: -3,9; -2,1], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-2,9 cm [95%CI: -3,9; -1,9], p<0,0001;

- o po 26 tygodniach leczenia w grupie SEM 14 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:
  - redukcję masy ciała o  $\geq 5\%$ : *trial product estimand*: OR=24,76 [95%CI: 9,70; 63,18],  $p < 0,00001$ ; RD=0,38 [95%CI: 0,31; 0,46],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4]; *treatment policy estimand*: OR=22,58 [95%CI: 8,84; 57,66],  $p < 0,00001$ ; RD=0,36 [95%CI: 0,28; 0,43],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4];
  - redukcję masy ciała o  $\geq 10\%$ : *trial product estimand*: OR=17,75 [95%CI: 2,33; 135,28],  $p = 0,006$ ; RD=0,08 [95%CI: 0,04; 0,13],  $p = 0,0001$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 13 [95%CI: 8; 25]; *treatment policy estimand*: OR=21,46 [95%CI: 2,84; 162,11],  $p = 0,003$ ; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,15],  $p < 0,0001$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 11 [95%CI: 7; 19];
- o po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych:
  - redukcja masy ciała: *trial product estimand*: MD=-4,9 kg [95%CI: -5,9; -3,9],  $p < 0,0001$ ; *treatment policy estimand*: MD=-4,3 kg [95%CI: -5,3; -3,2],  $p < 0,0001$ ;
  - redukcja BMI: *trial product estimand*: MD=-1,8 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -2,2; -1,5],  $p < 0,0001$ ; *treatment policy estimand*: MD=-1,6 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -2,0; -1,3],  $p < 0,0001$ ;
  - redukcja obwodu talii: *trial product estimand*: MD=-4,7 cm [95%CI: -5,8; -3,6],  $p < 0,0001$ ; *treatment policy estimand*: MD=-4,4 cm [95%CI: -5,6; -3,2],  $p < 0,0001$ ;
- o po 52 tygodniach leczenia w grupie SEM 14 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:
  - redukcję masy ciała o  $\geq 5\%$ : *trial product estimand*: OR=18,40 [95%CI: 8,86; 38,20],  $p < 0,00001$ ; RD=0,44 [95%CI: 0,36; 0,52],  $p < 0,0000$ ; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 2; 3]; *treatment policy estimand*: OR=11,23 [95%CI: 5,56; 22,70],  $p < 0,00001$ ; RD=0,44 [95%CI: 0,36; 0,52],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 3 [95%CI: 3; 4];
  - redukcję masy ciała o  $\geq 10\%$ : *trial product estimand*: OR=46,84 [95%CI: 2,81; 780,60],  $p = 0,007$ ; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 10 [95%CI: 7; 16]; *treatment policy estimand*: OR=24,02 [95%CI: 3,19; 180,57],  $p = 0,002$ ; RD=0,11 [95%CI: 0,06; 0,16],  $p < 0,00001$ ; NN<sub>52 tyg.</sub> = 10 [95%CI: 7; 16];
- o po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych:
  - redukcja poziomu cholesterolu całkowitego: *trial product estimand*: ETR=0,93 [95%CI: 0,90; 0,96],  $p < 0,0001$ ; *treatment policy estimand*: ETR=0,92 [95%CI: 0,89; 0,96],  $p < 0,0001$ ;
  - redukcja poziomu cholesterolu LDL: *trial product estimand*: ETR=0,93 [95%CI: 0,88; 0,98],  $p = 0,0083$ ; *treatment policy estimand*: ETR=0,90 [95%CI: 0,85; 0,96],  $p = 0,0006$ ;

- redukcja poziomu cholesterolu HDL: *treatment policy estimand*: ETR=0,97 [95%CI: 0,94; 1,00], p=0,0373;
- redukcja poziomu trójglicerydów: *trial product estimand*: ETR=0,92 [95%CI: 0,85; 0,99], p=0,0361;
- po 26 tygodniach leczenia nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEM 14 mg i PLA w zakresie zmiany poziomu cholesterolu HDL w przypadku analizy *trial product estimand* (ETR=0,97 [95%CI: 0,95; 1,00], p=ns) oraz w zakresie zmiany poziomu trójglicerydów w przypadku analizy *treatment policy estimand* (ETR=0,93 [95%CI: 0,86; 1,01], p=ns);
- po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 14 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych:
  - redukcja poziomu cholesterolu całkowitego: *trial product estimand*: ETR=0,94 [95%CI: 0,90; 0,98], p=0,0053; *treatment policy estimand*: ETR=0,95 [95%CI: 0,91; 0,98], p=0,0034;
  - redukcja poziomu trójglicerydów: *treatment policy estimand*: ETR=0,89 [95%CI: 0,82; 0,97], p=0,0059;
- w przypadku analizy *trial product estimand* nie odnotowano istotnie statystycznie różnicy pomiędzy SEM 14 mg i PLA w zakresie redukcji poziomu trójglicerydów (ETR=0,91 [95%CI: 0,82; 1,00], p=ns);
- po 52 tygodniach leczenia nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEM 14 mg i PLA w zakresie:
  - redukcji poziomu cholesterolu LDL: *trial product estimand*: ETR=0,94 [95%CI: 0,88; 1,00], p=ns; *treatment policy estimand*: ETR=0,96 [95%CI: 0,90; 1,01], p=ns;
  - redukcji poziomu cholesterolu HDL: *trial product estimand*: ETR=1,01 [95%CI: 0,98; 1,04], p=ns; *treatment policy estimand*: ETR=1,00 [95%CI: 0,97; 1,04], p=ns;
- w przypadku analizy *treatment policy estimand* u chorych leczonych semaglutydem w dawce 14 mg w porównaniu z placebo obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza SF36v2 w zakresie:
  - ogólnego stanu zdrowia w 52. tygodniu: MD=2,26 [95%CI: 0,91; 3,62];
  - zdrowia psychicznego w 26. tygodniu: MD=2,03 [95%CI: 0,36; 3,71];
- w przypadku analizy *trial product estimand* u chorych leczonych semaglutydem 14 mg w porównaniu z placebo obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia ocenianej przy pomocy kwestionariusza SF36v2 w zakresie:
  - ogólnej oceny zdrowia mentalnego w 26. tygodniu: MD=1,95 [95%CI: 0,21; 3,69];
  - oraz w domenach: ogólny stan zdrowia w 26. tygodniu: MD=1,41 [95%CI: 0,06; 2,75] oraz w 52 tygodniu: MD=2,41 [95%CI: 0,88; 3,94]; role społeczne zależne od kondycji emocjonalnej w 52. tygodniu: MD=3,42 [95%CI: 1,02; 5,82]; zdrowie psychiczne w 26. tygodniu: MD=3,30 [95%CI: 1,61; 5,00];

- o U chorych leczonych semaglutylem w dawce 14 mg w porównaniu z placebo obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę:
  - ogólnego wyniku kwestionariusza IWQOL-Lite CT: *treatment policy estimand*: w 26. tygodniu: MD=3,25 [95%CI: 0,73; 5,77] i w 52. tygodniu: MD=4,09 [95%CI: 1,20; 6,99]; *trial product estimand*: w 26. tygodniu: MD=4,09 [95%CI: 1,55; 6,63] i w 52. tygodniu: MD=4,81 [95%CI: 1,70; 7,92];
  - wyniku w zakresie psychospołecznej: *treatment policy estimand*: w 26. tygodniu: MD=3,29 [95%CI: 0,52; 6,05] i w 52. tygodniu: MD=4,69 [95%CI: 1,60; 7,78]; *trial product estimand*: w 26. tygodniu: MD=4,17 [95%CI: 1,48; 6,87] i w 52. tygodniu: MD=5,53 [95%CI: 2,20; 8,87];
- o w grupie SEM 14 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z PLA: *treatment policy estimand*: w 26. tygodniu: MD=1,94 [95%CI: 0,77; 3,11] i w 52. tygodniu: MD=2,19 [95%CI: 0,98; 3,40]; *trial product estimand*: w 26. tygodniu: MD=1,65 [95%CI: 0,55; 2,74] i w 52. tygodniu: MD=2,43 [95%CI: 1,17; 3,69];
- **w analizie skuteczności dla semaglutylu 7 mg:**
  - o po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych:
    - redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>: *trial product estimand*: MD=-1,0% [95%CI: -1,2; -0,8], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-0,9% [95%CI: -1,1; -0,7], p<0,0001;
    - redukcja FPG: *trial product estimand*: MD=-1,55 mmol/L [95%CI: -2,05; -1,05], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-1,38 mmol/L [95%CI: -1,93; -0,83], p<0,0001;
    - redukcja SMBG: *trial product estimand*: MD=-1,5 mmol/L [95%CI: -1,9; -1,0], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-1,4 mmol/L [95%CI: -1,8; -0,9], p<0,0001;
    - redukcja skoków glikemii po posiłku: *trial product estimand*: MD=-0,7 mmol/L [95%CI: -1,1; -0,3], p=0,0011; *treatment policy estimand*: MD=-0,6 mmol/L [95%CI: -1,1; -0,2], p=0,0046;
  - o po 26 tygodniach leczenia w grupie SEM 7 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:
    - poziom HbA<sub>1c</sub> <7%: *trial product estimand*: OR=9,83 [95%CI: 4,99; 19,38], p<0,00001; RD=0,32 [95%CI: 0,25; 0,40], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub>= 4 [95%CI: 3; 5]; *treatment policy estimand*: OR=9,82 [95%CI: 5,10; 18,92], p<0,00001; RD=0,34 [95%CI: 0,26; 0,42], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub>= 3 [95%CI: 3; 4];
    - poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%: *trial product estimand*: OR=9,18 [95%CI: 3,80; 22,18], p<0,00001; RD=0,20 [95%CI: 0,14; 0,27], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub>= 5 [95%CI: 4; 8]; *treatment policy estimand*: OR=9,74 [95%CI: 4,04; 23,50], p<0,00001; RD=0,21 [95%CI: 0,15; 0,28], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub>= 5 [95%CI: 4; 7];

- poziom HbA<sub>1c</sub> <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze): *trial product estimand*: OR=13,56 [95%CI: 5,26; 34,94], p<0,00001; RD=0,25 [95%CI: 0,18; 0,32], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 6]; *treatment policy estimand*: OR=16,58 [95%CI: 5,84; 47,07], p<0,00001; RD=0,25 [95%CI: 0,18; 0,32], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 6];
- redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> o ≥1% i redukcja masy ciała o ≥3%: *trial product estimand*: OR=9,32 [95%CI: 4,09; 21,22], p<0,00001; RD=0,23 [95%CI: 0,16; 0,30], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 7]; *treatment policy estimand*: OR=9,84 [95%CI: 4,33; 22,39], p<0,00001; RD=0,24 [95%CI: 0,17; 0,31], p<0,00001; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 6];
- po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych:
  - redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>: *trial product estimand*: MD=-0,9% [95%CI: -1,1; -0,6], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-0,6% [95%CI: -0,8; -0,4], p<0,0001;
  - redukcja FPG: *trial product estimand*: MD=-1,15 mmol/L [95%CI: -1,72; -0,59], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-0,90 mmol/L [95%CI: -1,42; -0,39], p<0,0001;
  - redukcja SMBG: *trial product estimand*: MD=-1,0 mmol/L [95%CI: -1,5; -0,5], p<0,0001; *treatment policy estimand*: MD=-0,8 mmol/L [95%CI: -1,3; -0,3], p=0,0035;
  - redukcja skoków glikemii po posiłku: *trial product estimand*: -0,6 mmol/L [95%CI: -1,1; -0,2], p=0,0083;
- po 52 tygodniach leczenia nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy SEM 14 mg i PLA w zakresie redukcji skoków glikemii po posiłku w przypadku analizy *treatment policy estimand*: MD=-0,4 mmol/L [95%CI: -0,8; 0,1], p=ns;
- po 52 tygodniach leczenia w grupie SEM 7 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:
  - poziom HbA<sub>1c</sub> <7%: *trial product estimand*: OR=7,15 [95%CI: 3,50; 14,59], p<0,00001; RD=0,24 [95%CI: 0,16; 0,31], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 7]; *treatment policy estimand*: OR=6,12 [95%CI: 3,38; 11,09], p<0,00001; RD=0,28 [95%CI: 0,20; 0,36], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 3; 5];
  - poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%: *trial product estimand*: OR=17,25 [95%CI: 4,05; 73,45], p<0,0001; RD=0,15 [95%CI: 0,09; 0,20], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 7 [95%CI: 5; 11]; *treatment policy estimand*: OR=9,97 [95%CI: 3,45; 28,77], p<0,0001; RD=0,16 [95%CI: 0,10; 0,22], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 7 [95%CI: 5; 11];
  - poziom HbA<sub>1c</sub> <7% (pacjenci bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze): *trial product estimand*: OR=9,56 [95%CI: 4,57; 20,00], p<0,00001; RD=0,28 [95%CI: 0,21; 0,36], p<0,00001; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 3; 5]; *treatment policy estimand*: OR=6,58 [95%CI: 3,11; 13,90],

- $p < 0,00001$ ; RD=0,20 [95%CI: 0,13; 0,27],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 8];
- redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> o  $\geq 1\%$  i redukcja masy ciała o  $\geq 3\%$ : *trial product estimand*: OR=20,15 [95%CI: 4,76; 85,37],  $p < 0,0001$ ; 0,17 [95%CI: 0,11; 0,23],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 6 [95%CI: 5; 9]; *treatment policy estimand*: OR=9,14 [95%CI: 3,50; 23,84],  $p < 0,00001$ ; RD=0,18 [95%CI: 0,11; 0,24],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 6 [95%CI: 5; 9];
- o po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych:
- redukcja masy ciała: *trial product estimand*: MD=-2,5 kg [95%CI: -3,2; -1,8],  $p < 0,0001$ ; *treatment policy estimand*: MD=-2,0 kg [95%CI: -3,0; -1,0],  $p < 0,0001$ ;
  - redukcja BMI: *trial product estimand*: MD=-0,9 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -1,2; -0,7],  $p < 0,0001$ ; *treatment policy estimand*: MD=-0,8 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -1,1; -0,4],  $p < 0,0001$ ;
  - redukcja obwodu talii: *trial product estimand*: MD=-2,3 cm [95%CI: -3,2; -1,4],  $p < 0,0001$ ; *treatment policy estimand*: MD=-1,5 cm [95%CI: -2,5; -0,4],  $p = 0,0065$ ;
- o po 26 tygodniach leczenia w grupie SEM 7 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:
- redukcję masy ciała o  $\geq 5\%$ : *trial product estimand*: OR=16,32 [95%CI: 6,36; 41,89],  $p < 0,00001$ ; RD=0,29 [95%CI: 0,21; 0,36],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 3; 5]; *treatment policy estimand*: OR=15,91 [95%CI: 6,20; 40,85],  $p < 0,00001$ ; RD=0,28 [95%CI: 0,21; 0,35],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 3; 5];
  - redukcję masy ciała o  $\geq 10\%$ : *trial product estimand*: OR=10,64 [95%CI: 1,35; 83,99],  $p = 0,02$ ; RD=0,05 [95%CI: 0,01; 0,08],  $p = 0,005$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 21 [95%CI: 12; 68]; *treatment policy estimand*: OR=12,92 [95%CI: 1,66; 100,41],  $p = 0,01$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,02; 0,10],  $p = 0,002$ ; NNT<sub>26 tyg.</sub> = 17 [95%CI: 11; 44];
- o po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych:
- redukcja masy ciała: *trial product estimand*: MD=-3,5 kg [95%CI: -4,5; -2,6],  $p < 0,0001$ ; *treatment policy estimand*: MD=-2,5 kg [95%CI: -3,6; -1,4],  $p < 0,0001$ ;
  - redukcja BMI: *trial product estimand*: MD=-1,3 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -1,7; -0,9],  $p < 0,0001$ ; *treatment policy estimand*: MD=-1,0 kg/m<sup>2</sup> [95%CI: -1,3; -0,6],  $p < 0,0001$ ;
  - redukcja obwodu talii: *trial product estimand*: MD=-3,2 cm [95%CI: -4,4; -2,1],  $p < 0,0001$ ; *treatment policy estimand*: MD=-2,6 cm [95%CI: -3,7; -1,4],  $p < 0,0001$ ;
- o po 52 tygodniach leczenia w grupie SEM 7 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie PLA odsetek chorych osiągnął:

- redukcję masy ciała o  $\geq 5\%$ : *trial product estimand*: OR=10,80 [95%CI: 5,18; 22,54],  $p < 0,00001$ ; RD=0,31 [95%CI: 0,23; 0,38],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 4 [95%CI: 3; 5]; *treatment policy estimand*: OR=6,77 [95%CI: 3,31; 13,84],  $p < 0,00001$ ; RD=0,23 [95%CI: 0,15; 0,30],  $p < 0,00001$ ; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 5 [95%CI: 4; 7];
- redukcję masy ciała o  $\geq 10\%$ : *trial product estimand*: OR=36,57 [95%CI: 2,18; 614,27],  $p < 0,01$ ; RD=0,09 [95%CI: 0,05; 0,13],  $p < 0,0001$ ; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 12 [95%CI: 8; 22]; *treatment policy estimand*: OR=18,85 [95%CI: 2,48; 143,24],  $p = 0,005$ ; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,13],  $p < 0,0001$ ; NNT<sub>52 tyg.</sub> = 12 [95%CI: 8; 23]
- po 26 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z PLA w zakresie następujących punktów końcowych:
  - redukcja poziomu cholesterolu całkowitego: *trial product estimand*: ETR=0,92 [95%CI: 0,89; 0,96],  $p < 0,0001$ ; *treatment policy estimand*: ETR=0,92 [95%CI: 0,89; 0,95],  $p < 0,0001$ ;
  - redukcja poziomu cholesterolu LDL: *trial product estimand*: ETR=0,92 [95%CI: 0,87; 0,97],  $p = 0,0023$ ; *treatment policy estimand*: ETR=0,91 [95%CI: 0,85; 0,96],  $p = 0,0009$ ;
  - redukcja poziomu cholesterolu HDL: *treatment policy estimand*: ETR=0,96 [95%CI: 0,94; 0,99],  $p = 0,0164$ ; *trial product estimand*: ETR=0,96 [95%CI: 0,94; 0,99],  $p = 0,0145$ ;
  - redukcja poziomu trójglicerydów: *trial product estimand*: ETR=0,92 [95%CI: 0,86; 0,99],  $p = 0,0339$ ;
- w przypadku analizy *treatment policy estimand* nie odnotowano istotnie statystycznie różnicy pomiędzy SEM 7 mg i PLA w zakresie redukcji poziomu trójglicerydów (ETR=0,93 [95%CI: 0,86; 1,01],  $p = ns$ );
- po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność SEM 7 mg w porównaniu z PLA w zakresie redukcji poziomu cholesterolu całkowitego: *trial product estimand*: ETR=0,95 [95%CI: 0,91; 0,99],  $p = 0,0165$ ; *treatment policy estimand*: ETR=0,96 [95%CI: 0,93; 1,00],  $p = 0,0480$ ;
- w przypadku analizy *trial product estimand* nie odnotowano istotnie statystycznie różnicy pomiędzy SEM 7 mg i PLA w zakresie redukcji poziomu trójglicerydów (ETR=0,91 [95%CI: 0,82; 1,00],  $p = ns$ );
- nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEM 7 mg i PLA w zakresie:
  - redukcji poziomu cholesterolu LDL: *trial product estimand*: ETR=0,94 [95%CI: 0,88; 1,01],  $p = ns$ ; *treatment policy estimand*: ETR=0,97 [95%CI: 0,91; 1,03],  $p = ns$ ;
  - redukcji poziomu cholesterolu HDL: *trial product estimand*: ETR=0,97 [95%CI: 0,94; 1,01],  $p = ns$ ; *treatment policy estimand*: ETR=0,97 [95%CI: 0,94; 1,01],  $p = ns$ ;



- redukcji poziomu trójglicerydów: *trial product estimand*: ETR=0,95 [95%CI: 0,86; 1,05], p=ns; *treatment policy estimand*: 0,96 [95%CI: 0,88; 1,04], p=ns;
  - w przypadku analizy *treatment policy estimand* u chorych leczonych semaglutydem w dawce 7 mg w porównaniu z placebo obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę ogólnego stanu zdrowia mierzonego przy pomocy kwestionariusza SF36v2w 52. tygodniu: MD=2,06 [95%CI: 0,70; 3,42];
  - w przypadku analizy *trial product estimand* u chorych leczonych semaglutydem 14 mg w porównaniu z placebo obserwowano istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w zakresie poszczególnych domen kwestionariusza SF36v2: ból fizyczny w 26. tygodniu: MD=2,00 [95%CI: 0,26; 3,74]; ogólny stan zdrowia w 52. tygodniu: MD=2,16 [95%CI: 0,64; 3,68];
  - w grupie SEM 7 mg zaobserwowano istotnie statystycznie większą poprawę w zakresie ogólnej satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą kwestionariusza specyficznego DTSQ w porównaniu z PLA: *treatment policy estimand*: w 26. tygodniu: MD=1,52 [95%CI: 0,34; 2,69] i w 52. tygodniu: MD=1,28 [95%CI: 0,09; 2,47]; *trial product estimand*: w 26. tygodniu: MD=1,44 [95%CI: 0,35; 2,52] i w 52. tygodniu: MD=1,52 [95%CI: 0,26; 2,78];
- **w analizie bezpieczeństwa dla semaglutydu 14 mg:**
  - częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg i placebo: OR=1,63 [95%CI: 0,97; 2,73], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,004; 0,16], p=ns;
  - obserwowano porównywalne częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w grupach semaglutydu 14 mg i placebo: OR=0,70 [95%CI: 0,32; 1,51], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,08; 0,03], p=ns;
  - częstości występowania zgonów były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg i placebo: OR=7,24 [95%CI: 0,37; 141,08], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,005; 0,04], p=ns;
  - częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych semaglutydem 14 mg w porównaniu z placebo:
    - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie: OR=5,47 [95%CI: 2,04; 14,68], p=0,0007; RD=0,11 [95%CI: 0,05; 0,16], p=0,002; NNH<sub>52 tyg.</sub>=9 [95%CI: 6; 19];
    - zaburzenia żołądkowo-jelitowe prowadzące do przerwania leczenia: OR=21,46 [95%CI: 2,84; 162,11], p=0,003; RD=0,10 [95%CI: 0,05; 0,15], p<0,0001; NNH<sub>52 tyg.</sub>=10 [95%CI: 6; 18];
  - częstości występowania ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg i placebo: OR=0,87 [95%CI: 0,55; 1,37], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,12; 0,06], p=ns;
  - częstości występowania ciężkiej hipoglikemii były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg i placebo: OR=1,02 [95%CI: 0,06; 16,38], p=ns; RD=0,0001 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns;

- o częstości występowania zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg i placebo;
- o częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg i placebo, z wyjątkiem:
  - nudności - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutylu 14 mg w porównaniu do placebo: OR=3,97 [95%CI: 2,05; 7,70],  $p<0,0001$ ; RD=0,16 [95%CI: 0,09; 0,23],  $p<0,0001$ ; NNH<sub>52 tyg.</sub>=6 [95%CI: 4; 11];
  - biegunki - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutylu 14 mg w porównaniu do placebo: OR=2,76 [95%CI: 1,32; 5,74],  $p=0,007$ ; RD=0,09 [95%CI: 0,03; 0,15],  $p=0,005$ ; NNH<sub>52 tyg.</sub>=11 [95%CI: 6; 36];
  - zmniejszonego apetytu - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutylu 14 mg w porównaniu do placebo: OR=13,25 [95%CI: 3,07; 57,07],  $p=0,0005$ ; RD=0,12 [95%CI: 0,07; 0,17],  $p<0,00001$ ; NNH<sub>52 tyg.</sub>=8 [95%CI: 5; 15];
  - wymiotów - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutylu 14 mg w porównaniu do placebo: OR=2,79 [95%CI: 1,14; 6,86],  $p=0,03$ ; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11],  $p=0,02$ ; NNH<sub>52 tyg.</sub>=16 [95%CI: 8; 102];
  - dyskomfortu jamy brzusznej - w zakresie parametru względnego częstości występowania były porównywalne w obu grupach (OR=3,53 [95%CI: 0,95; 13,04],  $p=ns$ ), parametr bezwzględny wskazywał na istotnie statystycznie większą częstość występowania tego zdarzenia u chorych leczonych semaglutydem 14 mg (RD=0,04 [95%CI: 0,001; 0,08],  $p=0,04$ ; NNH<sub>52 tyg.</sub>=25 [95%CI: 13; 1039]);
  - nadciśnienia tętniczego - istotnie statystycznie mniejsza częstość występowania w grupie semaglutylu 14 mg w porównaniu do placebo: OR=0,09 [95%CI: 0,01; 0,68],  $p=0,02$ ; RD=-0,05 [95%CI: -0,09; -0,02],  $p=0,003$ ;
- o częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych (zaburzenia oka łącznie, retinopatia cukrzycowa, nowotwory złośliwe łącznie, rak skóry, rak jelita grubego) były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 14 mg i placebo;
- **w analizie bezpieczeństwa dla semaglutylu 7 mg:**
  - o częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 7 mg i placebo: OR=1,18 [95%CI: 0,72; 1,92],  $p=ns$ ; RD=0,03 [95%CI: -0,06; 0,12],  $p=ns$ ;
  - o częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 7 mg i placebo: OR=1,15 [95%CI: 0,58; 2,29],  $p=ns$ ; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07],  $p=ns$ ;
  - o w badaniu nie raportowano zgonów u chorych przyjmujących semaglutylu 7 mg i placebo;

- o częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była istotnie statystycznie większa w grupie chorych leczonych semaglutydem 7 mg w porównaniu z placebo:
  - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia łącznie: OR=3,47 [95%CI: 1,24; 9,69], p=0,02; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,11], p=0,01; NNH<sub>52 tyg.</sub>=16 [95%CI: 9; 73];
  - zaburzenia żołądkowo-jelitowe prowadzące do przerwania leczenia: OR=12,99 [95%CI: 1,67; 101,01], p=0,01; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,002; NNH<sub>52 tyg.</sub>=16 [95%CI: 10; 43];
- o częstości występowania ciężkiej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi hipoglikemii były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 7 mg i placebo: OR=0,84 [95%CI: 0,53; 1,34], p=ns; RD=-0,03 [95%CI: -0,13; 0,06], p=ns;
- o częstości występowania ciężkiej hipoglikemii były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 7 mg i placebo: OR=2,04 [95%CI: 0,18; 22,75], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,01; 0,02], p=ns;
- o częstości występowania zdarzeń niepożądanych układu sercowo-naczyniowego były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 7 mg i placebo;
- o częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 7 mg i placebo, z wyjątkiem:
  - nudności - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutylu 7 mg w porównaniu do placebo: OR=2,61 [95%CI: 1,32; 5,19], p=0,006; RD=0,10 [95%CI: 0,03; 0,16], p=0,005; NNH<sub>52 tyg.</sub>=10 [95%CI: 6; 33];
  - biegunki - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutylu 7 mg w porównaniu do placebo: OR=2,18 [95%CI: 1,02; 4,63], p=0,04; RD=0,06 [95%CI: 0,003; 0,12], p=0,04; NNH<sub>52 tyg.</sub>=16 [95%CI: 8; 321];
  - zmniejszonego apetytu - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutylu 7 mg w porównaniu do placebo: OR=10,05 [95%CI: 2,30; 43,97], p=0,002; RD=0,09 [95%CI: 0,04; 0,13], p=0,0002; NNH<sub>52 tyg.</sub>=11 [95%CI: 7; 23];
  - zaparcia - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutylu 7 mg w porównaniu do placebo: OR=3,23 [95%CI: 1,15; 9,10], p=0,03; RD=0,06 [95%CI: 0,01; 0,10], p=0,02; NNH<sub>52 tyg.</sub>=17 [95%CI: 9; 109];
  - dyskomfortu jamy brzusznej - istotnie statystycznie większa częstość występowania w grupie semaglutylu 7 mg w porównaniu do placebo: OR=3,90 [95%CI: 1,07; 14,23], p=0,04; RD=0,04 [95%CI: 0,01; 0,8], p=0,03; NNH<sub>52 tyg.</sub>=22 [95%CI: 11; 194];
- o częstości występowania innych zdarzeń niepożądanych (zaburzenia oka łącznie, retinopatia cukrzycowa, nowotwory złośliwe łącznie, rak skóry, rak jelita grubego) były zbliżone u chorych leczonych semaglutydem 7 mg i placebo.

### Wpływ semaglutylidu na układ sercowo-naczyniowy - badanie PIONEER 6

W badaniu PIONEER 6 oceniającym wpływ semaglutylidu stosowanego doustnie na układ sercowo-naczyniowy wykazano istotne statystycznie zmniejszenie o 49% ryzyka zgonu niezależnie od przyczyny oraz istotne statystycznie zmniejszenie o 51% ryzyka zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej w grupie chorych przyjmujących semaglutylid podawany doustnie w dawce 14 mg w porównaniu z placebo (odpowiednio: HR=0,51 [95%CI: 0,31; 0,84],  $p<0,05$  oraz HR=0,49 [95%CI: 0,27; 0,92],  $p<0,05$ ). Wykazano także m.in., że stosowanie semaglutylidu związane było ze zmniejszeniem o 21% ryzyka wystąpienia pierwszorzędownego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem lub udaru niezakończonym zgonem (HR=0,79 [95%CI: 0,57; 1,11],  $p=ns$ ) oraz zmniejszeniem o 18% ryzyka wystąpienia rozszerzonego punktu końcowego w postaci zgonu z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego niezakończonym zgonem, udaru niezakończonym zgonem, niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji lub niewydolności serca wymagającej hospitalizacji (HR=0,82 [95%CI: 0,61; 1,10],  $p=ns$ ). Brak istotności statystycznej może być tłumaczony małą liczbą zdarzeń obserwowanych w tym okresie, a wydłużenie obserwacji mogłoby istotnie wpłynąć na statystyczną interpretację wyników.

## 13 Wnioski

W zakresie porównania z pozostałymi agonistami GLP-1 stosowanie semaglutydu doustnego 14 mg jako terapia dodana do 1-2 OAD było związane z uzyskaniem **zbliżonej kontroli glikemii (redukcji HbA1c oraz osiągnięcia docelowych poziomów HbA1c) w porównaniu do stosowania dulaglutydu i semaglutydu podskórnego**. Wykazano jednak **korzyść kliniczną nad dulaglutydem w zakresie redukcji masy ciała**. Ponadto podobne ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu z pozostałymi agonistami receptora GLP-1 wskazuje, że semaglutyd podawany doustnie był dobrze tolerowany i jego stosowanie nie wiąże się z dodatkowym obciążeniem dla pacjentów.

W badaniu bezpośrednio porównującym semaglutyd z intensyfikacją leczenia insuliną (placebo) jako terapia dodana do insuliny±metforminy **wykazano większą skuteczność semaglutydu w zakresie kontroli glikemii (w tym m.in. redukcji HbA1c oraz osiągnięcia docelowych poziomów HbA1c) i redukcji masy ciała**, przy zbliżonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych łącznie i poważnych zdarzeń niepożądanych.

Przy dobrze rozpoznanym profilu bezpieczeństwa, który jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla semaglutydu podawanego doustnie, obserwowano większą częstość żołądkowo-jelitowych zdarzeń niepożądanych, które wpływają na większą ogólną częstość zdarzeń niepożądanych. Niemniej, obserwowany profil bezpieczeństwa jest zgodny z profilem dla semaglutydu podawanego podskórnym oraz innych agonistów receptora GLP-1, co zostało również wykazane w badaniu Davies 2017 porównującym bezpośrednio semaglutyd doustny i podskórny.

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

**Powyższe wyniki porównania stosowania semaglutydu niezależnie od dawki dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad**

**intensyfikacją leczenia insuliną (placebo) w populacji chorych leczonych insuliną±metforminą, a także o zbliżonych korzyściach stosowania w porównaniu do pozostałych agonistów receptora GLP-1 w populacji chorych leczonych metforminą±po pochodną sulfonylomocznika. Jednocześnie wyniki wskazują, że semaglutyd był dobrze tolerowany w obu populacjach, przy profilu bezpieczeństwa podobnym do innych analogów GLP-1.**

**Agoniści receptora GLP-1, w tym semaglutyd podawany doustnie, oraz inhibitory SGLT2, spośród wszystkich leków stosowanych w leczeniu cukrzycy, poza wpływem na kontrolę glikemii, mają również udowodniony wpływ na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych.<sup>30</sup>**

Wyniki dotyczące skuteczności semaglutylidu w zakresie redukcji występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych zostały szczegółowo przedstawiono i opisane w badaniu PIONEER 6 (badanie włączone w niniejszym przeglądzie jako dodatkowe dowody naukowe).

**Ponadto, jak wskazują najnowsze wytyczne ESC/EASD z 2019 r. 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, [REDAKTOWANE] i badania PIONEER 8, a także dodatkowe dowody naukowe dla semaglutylidu podawanego doustnie dotyczące addytywnego korzystnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy (badanie PIONEER 6) należy wskazać, że **leczenie semaglutylem oferuje istotne dodatkowe korzyści dla chorych względem leczenia [REDAKTOWANE] i placebo (intensyfikacja leczenia insuliną) w analizowanych populacjach chorych oraz zbliżone korzyści względem pozostałych agonistów receptora GLP-1. Tym samym pozytywna ocena leku miałaby na celu zapewnienie dostępu do terapii oferującej większy komfort leczenia (podanie doustne) niż leki podawane podskórnice, przy zachowaniu cech wyróżniających analogi GLP-1 na tle innych leków przeciwcukrzycowych. Co więcej szersze wskazanie refundacyjne niż obowiązujące obecnie dla agonistów receptora GLP-1 (terapia dodana do  $\geq 2\text{OAD}$  lub insuliny i  $\geq 1\text{OAD}$  vs terapia dodana do  $\geq 2\text{OAD}$ ; ograniczenie  $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$  vs  $\text{BMI} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) ma na celu zapewnienie dostępu do leczenia w większym stopniu zgodnego z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej w zakresie postępowania u chorych na cukrzycę.**

## 14 Aneks

### 14.1 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 102. Arkusz oceny badania wg Jadad.

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

Opracowano na podstawie:

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

## 14.2 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

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

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

## 14.3 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 103. 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"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparator,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• 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).</li> </ul>
<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"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategie wyszukiwania,</li> <li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li> <li>• ocena ryzyka błędu.</li> </ul> <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"> <li>• plan meta-analizy/ syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>• uzasadnienia wszelkich odchyżeń od protokołu.</li> </ul>
<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"> <li>• wyjaśnienie dla włączenia jedynie randomizowanych badań kontrolnych,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia jedynie nierandomizowanych badań,</li> <li>• wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.</li> </ul>
<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"> <li>• przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),</li> <li>• przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,</li> <li>• uzasadnić ograniczenia (np. język).</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,</li> <li>• przeszukać rejestry badań,</li> <li>• skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,</li> <li>• w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,</li> <li>• przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania</li> </ul>
<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"> <li>• co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub</li> <li>• dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.</li> </ul>
<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"> <li>• co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub</li> <li>• dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.</li> </ul>
<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 komparator (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.

<b>Ocena jakości badań wtórnych</b>
<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"> <li>• czynników zakłócających, oraz</li> <li>• błędu selekcji.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz</li> <li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul>
<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, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• badali przyczyny heterogeniczności.</li> </ul> <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, oraz:</p>

<b>Ocena jakości badań wtórnych</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• 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</li> </ul> <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 syntezы dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub</li> <li>• 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 summaryczne oszacowanie wyniku.</li> </ul>
<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"> <li>• wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub</li> <li>• jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.</li> </ul>
<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"> <li>• nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub</li> <li>• jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.</li> </ul>
<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"> <li>• nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub</li> <li>• autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.</li> </ul>
<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"> <li>• Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)</li> <li>• Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)</li> <li>• Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)</li> <li>• Ryzyko błędów poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)</li> <li>• Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)</li> <li>• Uwzględnienie ryzyka błędów podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)</li> <li>• Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędów publikacji (pozycja 15)</li> </ul> <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> </ul>

**Ocena jakości badań wtórnych**

\* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 22.01.2019 r.]



## 14.4 Spis badań włączonych

Tab. 104. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne		
1	PIONEER 8	<p><u>Publikacja pełnotekstowa:</u> Zinman B., Aroda V. R., Buse J. B., Cariou B., Harris S. B., Hoff S. T., Pedersen K. B., Tarp-Johansen M. J., Araki E., for the PIONEER 8 Investigators, Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial, <i>Diabetes Care</i>, 2019, 42(12), 2262-2271.</p> <p><u>Abstrakt:</u> Mosenzon, O., V. R. Aroda, et al., Efficacy and safety of oral semaglutide when added to basal, premix, or basal-bolus insulin. <i>Diabetes</i>, 2020, 69.</p>
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Nuhoho 2019	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 Therapy</i> , 2019, 10(6), 2183-2199.
2		
3	Avgerinos 2020	Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2020;22(3):335-345.
4	Li 2021	Li, J., K. He, et al., Efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist oral semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> , 2021, 172: 108656.
Dodatkowe dowody naukowe		
1	Davies 2017	<p>Davies M, Pieber T. R., Hartoft-Nielsen M.L., Jansen O. K. H., Jabbour S., Rosenstock J., Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial, <i>JAMA</i>, 2017, 318(15), 1460-1470.</p> <p>Davies M., Pieber T.R., Jabbour S., Hartoft-Nielsen M.-L., Højbjerg Hansen O.K., Rosenstock J. Dose-dependent glucose lowering and body weight reductions with the novel oral formulation of semaglutide in patients with early type 2 diabetes. <i>Diabetologia</i> 2016 59:1 Supplement 1 (S77-).</p> <p>Jabbour S., Pieber T.R., Rosenstock J., Hartoft-Nielsen M.-L., Hansen O.K.H., Davies M. Robust dose-dependent glucose lowering and body weight (BW) reductions with the novel oral formulation of semaglutide</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		in patients with early type 2 diabetes (T2D). <i>Endocrine Reviews</i> 2016 37:2 Supplement 1.
2	PIONEER 6	Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med</i> . 2019;381(9):841-851. Bain SC, Mosenzon O, Arachavaleta R, et al. Cardiovascular safety of oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: Rationale, design and patient baseline characteristics for the PIONEER 6 trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2019;21(3):499-508.
3	PIONEER 3	Rosenstock J., Allison D., Birkenfeld A. L., Bilcher T. M., et al. for the PIONEER 3 Investigators, Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea. The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial, <i>JAMA</i> , 2019, 321(15), 1466-1480. Rosenstock J., Allison D.C., Birkenfeld A.L., Marie Blicher T., Deenadayalan S., Kousholt A., Davies M.J. Oral Semaglutide vs. Sitagliptin: Efficacy by baseline HbA1c and Background OAD in PIONEER 3. <i>Diabetes</i> (2019) 68 Supplement 1. Abstrakt konferencyjny.

## 14.5 Spis badań wykluczonych

Tab. 105. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne		
1	Gibbons, C., J. Blundell, et al., Effects of oral semaglutide on energy intake, food preference, appetite, control of eating and body weight in subjects with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2021, 23(2): 581-588.	Niewłaściwa populacja
Opracowania wtórne		
1	Al Yami MS, Alfayez OM, 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 Circ</i> . 2018 Nov;27(11):1301-1309.	Niewłaściwa interwencja
2	Alfayez OM, Almutairi AR, Aldosari A, Al Yami MS. Update on Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapy in Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Cardiovascular Outcome Trials. <i>Can J Diabetes</i> . 2019 Oct;43(7):538-545.e2.	Niewłaściwa interwencja
3	Alfayez, O. M., O. A. Almohammed, et al., Indirect comparison of glucagon like peptide-1 receptor agonists regarding cardiovascular safety and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: network meta-analysis, <i>Cardiovasc Diabetol</i> , 2020, 19(1): 96.	Brak cech przeglądu systematycznego
4	Alhawyan, F. S., M. A. Althobaiti, et al., Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Reduction in Stroke Type 2 DM Patients. <i>International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research</i> , 2020, 10(5): 122-128.	Niewłaściwy komparator

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
5	Andreadis P, Karagiannis T, Malandris K, Avgerinos I, Liakos A, Manolopoulos A, Bekiari E, Matthews DR, Tsapas A. Semaglutide for type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Sep;20(9):2255-2263.	Niewłaściwa interwencja
6	Batziás K, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Siasos G, Bletsas E, Stampouloglou PK, Mistakidi CV, 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>J Diabetes Res.</i> 2018 Dec 4;2018:1232583.	Niewłaściwa interwencja
7	Bethel, M. A., R. Diaz, et al., Hba1c change and diabetic retinopathy during glp-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials: A meta-analysis and meta-regression, <i>Diabetes Care</i> , 2021, 44(1): 290-296.	Niewłaściwy komparator
8	Cao, C., S. Yang, et al., GLP-1 receptor agonists and pancreatic safety concerns in type 2 diabetic patients: data from cardiovascular outcome trials. <i>Endocrine</i> , 2020, 68(3): 518-525.	Niewłaściwy komparator
9	Cha, A. S., Y. Chen, et al., Microvascular Benefits of New Antidiabetic Agents: A Systematic review and Network Meta-analysis of Kidney Outcomes. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> , 2020.	Niewłaściwa interwencja
10	Chatterjee S, Davies MJ, Khunti K. What have we learnt from "real world" data, observational studies and meta-analyses. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Feb;20 Suppl 1:47-58.	Niewłaściwa interwencja
11	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 Cardiovasc Disord.</i> 2019 Dec 23;19(1):311.	Niewłaściwa interwencja
12	Cheng L, Hu Y, Li YY, Cao X, Bai N, Lu TT, Li GQ, Li N, Wang AN, Mao XM. 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 Metab Res Rev.</i> 2019 Oct;35(7):e3168.	Niewłaściwa interwencja
13	Comoglio, R. H., Guitart X. V., Cardiovascular outcomes, heart failure and mortality in type 2 diabetic patients treated with glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs): A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. <i>International Journal of Clinical Practice</i> , 2020, 74(9).	Niewłaściwy komparator
14	Davies, M. J., D. E. Kloecker, et al., Number needed to treat in cardiovascular outcome trials of glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review with temporal analysis. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2020, 22(9): 1670-1677.	Brak cech przeglądu systematycznego
15	Ding, L., B. Sun, et al., Comparing the Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists with Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Obese Type 2 Diabetes Patients Uncontrolled on Metformin: A Systematic review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Int J Endocrinol</i> 2020: 1626484.	Niewłaściwa populacja
16	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.	Niewłaściwa interwencja

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
17	Gargiulo P, Savarese G, D'Amore C, De Martino F, Lund LH, 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 interwencja
18	Giugliano D, Maiorino M, 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.	Niewłaściwa interwencja
19	Giugliano D, Chiodini P, Maiorino M, Bellastella G, Esposito K. Cardiovascular outcome trials and major cardiovascular events: does glucose matter? A systematic review with meta-analysis. <i>J Endocrinol Invest.</i> 2019 Oct;42(10):1165-1169.	Niewłaściwa populacja
20	Giugliano D, Maiorino M, 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 Jul;65(1):15-24.	Niewłaściwa interwencja
21	Honigberg M. C., L. S. Chang, et al., Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease: A Review. <i>JAMA Cardiol.</i> 2020.	Brak cech przeglądu systematycznego
22	Htike ZZ, 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.	Niewłaściwa interwencja
23	Huang CJ, Wang WT, Sung SH, Chen CH, Lip GYH, Cheng HM, Chiang CE. Blood glucose reduction by diabetic drugs with minimal hypoglycaemia risk for cardiovascular outcomes: Evidence from meta-regression analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Sep;20(9):2131-2139.	Niewłaściwa interwencja
24	Hussein H, Zaccardi F, Khunti K, Davies MJ, Patsko E, Dhalwani NN, Kloecker DE, Ioannidou E, Gray LJ. 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]	Niewłaściwa interwencja
25	Ida S., Kaneko R., et al., Effects of Antidiabetic Drugs on Muscle Mass in Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Curr Diabetes Rev.</i> 2020.	Brak dostępu do pełnego tekstu
26	Jia X, Alam M, Ye Y, Bajaj M, Birnbaum Y. GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease: a Meta-Analysis of Recent Cardiac Outcome Trials. <i>Cardiovasc Drugs Ther.</i> 2018 Feb;32(1):65-72.	Niewłaściwa interwencja
27	Kim HJ, Park SO, Ko SH, Rhee SY, Hur KY, Kim NH, Moon MK, Lee BW, Kim JH, Choi KM; Committee of Clinical Practice Guidelines of the Korean Diabetes Association. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Position Statement of the Korean Diabetes Association. <i>Diabetes Metab J.</i> 2017 Dec;41(6):423-429.	Brak cech przeglądu systematycznego
28	Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, Docherty KF, Sattar N, Preiss D, Køber L, Petrie MC, McMurray JJV. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2	Niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2019 Oct;7(10):776-785.	
29	Liu J, Li L, Deng K, Xu C, Busse JW, Vandvik PO, Li S, Guyatt GH, Sun X. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ.</i> 2017 Jun 8;357:j2499. doi: 10.1136/bmj.j2499.	Niewłaściwa interwencja
30	Liu J, Li L, Deng K, Xu C, Busse JW, Vandvik PO, Li S, Guyatt GH, Sun X. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. <i>BMJ.</i> 2017 Jun 8;357:j2499. doi: 10.1136/bmj.j2499.	Niewłaściwa interwencja/ populacja
31	Mabilleau G, Mieczkowska A, Chappard D. Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and bone fractures: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>J Diabetes.</i> 2014 May;6(3):260-6.	Niewłaściwa interwencja
32	Mahmoud AN, Saad M, Mansoor H, Elgendy AY, Barakat AF, Abuzaid A, Mentias A, Elgendy IY. Cardiovascular safety of incretin-based therapy for type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized trials. <i>Int J Cardiol.</i> 2017 Mar 1;230:324-326.	Niewłaściwa interwencja
33	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. <i>Clin Pharmacol Ther.</i> 2019 May;105(5):1213-1223.	Niewłaściwa interwencja
34	Mannucci E, Mosenzon O, Avogaro A. Analyses of Results From Cardiovascular Safety Trials With DPP-4 Inhibitors: Cardiovascular Outcomes, Predefined Safety Outcomes, and Pooled Analysis and Meta-analysis. <i>Diabetes Care.</i> 2016 Aug;39 Suppl 2:S196-204.	Niewłaściwa interwencja
35	Mannucci E, Monami M. Cardiovascular Safety of Incretin-Based Therapies in Type 2 Diabetes: Systematic Review of Integrated Analyses and Randomized Controlled Trials. <i>Adv Ther.</i> 2017 Jan;34(1):1-40.	Niewłaściwa interwencja
36	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. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2020 Feb;22(2):203-211.	Niewłaściwa populacja
37	Mantsiou, C., T. Karagiannis, et al., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 2020, 22(10): 1857-1868.	Niewłaściwa interwencja
38	Maskery, M. P., C. Holscher, et al., Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as neuroprotective agents for ischemic stroke: a systematic scoping review. <i>J Cereb Blood Flow Metab</i> , 2021, 41(1): 14-30.	Brak cech przeglądu systematycznego
39	Mishriky, B. M., V. Okunrintemi, et al., Do GLP-1RAs and SGLT-2is reduce cardiovascular events in women with type 2 diabetes? A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes and Metabolism</i> , 2021, 47(1).	Niewłaściwy komparator
40	Monami M, Cremasco F, Lamanna C, Colombi C, Desideri CM, Iacomelli I, Marchionni N, Mannucci E. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists	Niewłaściwa interwencja

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	and cardiovascular events: a meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Exp Diabetes Res.</i> 2011;2011:215764.	
41	Monami M, Dicembrini I, Marchionni N, Rotella CM, Mannucci E. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on body weight: a meta-analysis. <i>Exp Diabetes Res.</i> 2012;2012:672658. doi: 10.1155/2012/672658. Epub 2012 May 20.	Niewłaściwa interwencja
42	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.	Niewłaściwa interwencja
43	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.	Niewłaściwa interwencja
44	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.	Niewłaściwa interwencja
45	Nreu B., Dicembrini I., Tinti F., Sesti G., Mannucci E., Monami M., Major cardiovascular events, heart failure, and atrial fibrillation in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: An updated meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis.</i> 2020 Jun 25;30(7):1106-1114.	Niewłaściwy komparator
46	Palanisamy S, Yien ELH, Shi LW, Si LY, Qi SH, Ling LSC, Lun TW, Chen YN. Systematic Review of Efficacy and Safety of Newer Antidiabetic Drugs Approved from 2013 to 2017 in Controlling HbA1c in Diabetes Patients. <i>Pharmacy (Basel).</i> 2018 Jun 27;6(3). pii: E57. doi: 10.3390/pharmacy6030057.	Niewłaściwa interwencja
47	Patoulas, D., C. Papadopoulos, et al., Updated Meta-analysis of Trials Assessing the Cardiovascular Efficacy of Sodium-Glucose Co-Transporter-2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Black Patients. <i>American Journal of Cardiology</i> , 2020, 137.	Niewłaściwy komparator
48	Pinto, L. C., D. V. Rados, et al., Patient-centered Management of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> , 2020, 105(11): 1-12.	Niewłaściwy komparator
49	Qiu, M., L. L. Ding, et al., Comparative Efficacy of Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular Events in Type 2 Diabetes: A Network Meta-analysis. <i>J Cardiovasc Pharmacol</i> , 2021, 77(1): 34-37.	Niewłaściwa populacja
50	Rayner, C. K., T. Wu, et al., Gastrointestinal adverse events with insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination versus glucagon-like peptide-1 receptor agonists in people with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2021, 23(1): 136-146.	Niewłaściwa interwencja
51	Rigato, M., A. Avogaro, et al., Effects of basal insulin on lipid profile compared to other classes of antihyperglycemic agents in type 2 diabetic patients. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> , 2020, 105(7).	Niewłaściwa interwencja

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
52	Sacre, J. W., D. J. Magliano, et al., Incidence of hospitalization for heart failure relative to major atherosclerotic events in type 2 diabetes: A meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. <i>Diabetes Care</i> , 2020, 43(10): 2614-2623.	Niewłaściwy komparator
53	Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2019 Apr;150:8-16.	Niewłaściwa interwencja
54	Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. 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.	Niewłaściwa interwencja
55	Tang H, Li G, Zhao Y, Wang F, Gower EW, 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 Obes Metab.</i> 2018 May;20(5):1262-1279.	Niewłaściwa interwencja
56	Thieu VT, Robinson S, Kennedy-Martin T, Boye KS, Garcia-Perez LE. Patient preferences for glucagon-like peptide 1 receptor-agonist treatment attributes. <i>Patient Prefer Adherence.</i> 2019 Apr 17;13:561-576.	Niewłaściwa interwencja
57	Tsapas, A., I. Avgerinos, et al., Comparative Effectiveness of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes: A Systematic review and Network Meta-analysis. <i>Ann Intern Med</i> , 2020, 173(4): 278-286.	Niewłaściwa populacja
58	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 Res Clin Pract.</i> 2018 Sep;143:34-42.	Niewłaściwa interwencja
59	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 Obes Metab.</i> 2018 Apr;20(4):910-920.	Niewłaściwa interwencja
60	Wei, X. B., W. Wei, et al., Comparison of the effects of 10 GLP-1 RA and SGLT2 inhibitor interventions on cardiovascular, mortality, and kidney outcomes in type 2 diabetes: A network meta-analysis of large randomized trials. <i>Prim Care Diabetes.</i> 2020, 15, 2, 208-211.	Niewłaściwa populacja
61	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):102-113.	Niewłaściwa interwencja
62	Zhang YS, Weng WY, Xie BC, Meng Y, Hao YH, Liang YM, Zhou ZK. 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.	Niewłaściwa interwencja
63	Zhu J, Yu X, Zheng Y, Li J, Wang Y, Lin Y, He Z, Zhao W, Chen C, Qiu K, Wu J. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2020 Mar;8(3):192-205.	Niewłaściwa populacja
<b>Badania pierwotne - efektywność praktyczna</b>		
1	Desouza, C., A. R. Kirk, et al., Real-world clinical outcomes following treatment intensification with GLP-1 RA, OADs or insulin in patients	Niewłaściwa interwencja

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	with type 2 diabetes on two oral agents (PATHWAY 2-OADs). <i>BMJ Open Diabetes Research and Care</i> , 2020, 8(2).	
2	Goncalves E1, Bell DS. Efficacy of semaglutide versus liraglutide in clinical practice. <i>Diabetes Metab.</i> 2019 Oct 11. pii: S1262-3636(19)30155-7.	Niewłaściwa interwencja
3	Jain, A. B., S. Kanters, et al., Real-World Effectiveness Analysis of Switching From Liraglutide or Dulaglutide to Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Retrospective REALISE-DM Study. <i>Diabetes Ther</i> , 2021, 12(2): 527-536.	Niewłaściwa interwencja
4	Lingvay , I., A. R. Kirk, et al., Outcomes in GLP-1 RA-Experienced Patients Switching to Once-Weekly Semaglutide in a Real-World Setting: The Retrospective, Observational EXPERT Study. <i>Diabetes Ther.</i> , 2021.	Niewłaściwa interwencja
5	Mody, R., M. Yu, et al., Adherence and persistence among patients with type 2 diabetes initiating dulaglutide compared with semaglutide and exenatide BCise: 6-month follow-up from US real-world data." <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2021, 23(1): 106-115.	Niewłaściwa interwencja



## 14.6 Kwestionariusze w badaniu PIONEER 8

**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, RF, 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.<sup>31</sup>

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

**Kwestionariusz oceny wpływu masy ciała na jakość życia chorych IWQOL-Lite (ang. Impact of Weight on Quality of Life-Lite)** jest kwestionariuszem szeroko stosowanym do oceny interwencji wpływających na redukcję masy ciała. Wersja alternatywna kwestionariusza do stosowania w badaniach klinicznych - IWQOL-Lite CT - została opracowana i zwalidowana zgodnie z wytycznymi FDA dotyczącymi wyników (punktów końcowych) ocenianych przez pacjenta (ang. *patient-reported outcomes*, PRO).<sup>32</sup>

Kwestionariusz składa się z dwóch podstawowych domen: fizycznej i psychospołecznej. Domeny fizyczna i psychospołeczna składają się łącznie z 20 pozycji, z czego fizyczna z siedmiu, a psychospołeczna z 13.<sup>32</sup> Domena funkcjonowanie fizyczne uwzględniona w badaniu PIONEER 8 jest częścią domeny fizycznej i składa się z 5 pozycji.<sup>32</sup>

## 14.7 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

### BADANIA PIERWOTNE (włączone do części właściwej przeglądu)

Tab. 106. Krytyczna ocena badania PIONEER 8.

PIONEER 8					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	111 ośrodków w 9 krajach	Dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni na stabilnych dawkach insuliny (bazowej, basal-bolus lub mieszanek insulinowych) w skojarzeniu z metforminą lub bez, N=731 (52 tyg.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>SEM 3 mg, N=184,</li> <li>SEM 7 mg, N=182,</li> <li>SEM 14 mg, N=181,</li> <li>PLA, N=184.</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA1c do 26 tyg.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała</li> <li>zmiana poziomu HbA1c dla innych okresów obserwacji</li> <li>zmiana FPG</li> <li>zmiana 7-punktowego profilu glikemii</li> <li>zmiana BMI</li> <li>zmiana obwodu talii</li> <li>zmiana profilu lipidów na czczo</li> <li>odsetek chorych osiągających HbA1c &lt;7%</li> <li>odsetek chorych osiągających HbA1c ≤6,5%</li> <li>utrata masy ciała o co najmniej 5% i co najmniej 10%</li> <li>złożone punkty końcowe</li> <li>jakość życia</li> <li>zdarzenia niepożądane</li> </ul>	AOTWIT: II A Jada d: 5
Kryteria włączenia*				Kryteria wykluczenia*	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną ≥90 dni przed badaniem przesiewowym</li> <li>HbA1c 7,0-9,5% (53-80 mmol/mol)</li> <li>stabilny schemat leczenia insuliną bazową, basal-bolus lub mieszanymi insulinowymi w dawce ≥10 IU/d ≥90 dni przed badaniem przesiewowym</li> <li>w przypadku stosowania metforminy konieczna stała dawka (≥1500 mg/d lub maksymalna tolerowana) ≥90 dni przed badaniem przesiewowym</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie innych leków obniżających stężenie glukozy</li> </ul>	

**PIONEER 8**

Komentarz:

\* przedstawiono główne kryteria włączenia i wykluczenia, uwzględnione w publikacji głównej (pozostałe kryteria zostały uwzględnione w aneksie do badania);

## OPRACOWANIA WTÓRNE

Tab. 107. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Nuho 2019.

Nuho 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa	kontrolowane, randomizowane badania kliniczne	dorośli chorzy z cukrzycą typu 2, uprzednio leczeni 1-2 OAD (26±4 tygodnie)	agoniści receptora GLP-1, w tym semaglutyd podawany doustnie/ podskórnie i dulaglutyd	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu HbA1c;</li> <li>• odsetek chorych z HbA1c &lt;7,0%;</li> <li>• odsetek chorych z HbA1c ≤6,5%;</li> <li>• zmiana masy ciała;</li> <li>• zmiana skurczowego ciśnienia krwi (SBP);</li> <li>• zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi (BDP);</li> <li>• żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE, Embase, the Cochrane Library z datą odcięcia 2 stycznia 2019 r.			do przeglądu systematycznego włączono 71 badań, z czego 47 badań rozpatrywano pod kątem włączenia do metaanalizy; ostatecznie do metaanalizy włączono 39 badań	

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

Tab. 109. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Avgerinos 2020.

Avgerinos 2020				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne	chorzy z cukrzycą typu 2 (różny okres obserwacji w badaniach włączonych do przeglądu)	semaglutynu podawany doustnie, placebo i inne lekami przeciwcukrzycowe (liraglutyd, semaglutyd podawany podskórnym, sitagliptyna, empagliflozyna)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu HBA<sub>1c</sub>;</li> <li>• zmiana masy ciała,</li> <li>• zmiana SBP,</li> <li>• zmiana DBP,</li> <li>• zmiana częstości rytmu serca,</li> <li>• bezpieczeństwo (hipoglikemia, zgonu bez względu na przyczynę, zgony z przyczyny sercowo-naczyniowej, zawał mięśnia sercowego, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, udar, nudności, wymioty, biegunka, ostre zapalenie trzustki, retinopatia cukrzycowa)</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Library z data odcięcia do 1 lipca 2019 r., dodatkowo przeszukiwane: abstrakty z corocznych spotkań ADA i EASD od 2016 do 2019 r., międzynarodowe rejestry badań klinicznych i strony internetowe producenta			11 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo semaglutynu podawanego doustnie w porównaniu z placebo i innymi lekami przeciwcukrzycowymi	

Tab. 110. Krytyczna ocena o pracowania wtórnego Li 2021.

Li 2021				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny z metaanalizą	randomizowane badania kliniczne	chorzy z cukrzycą typu 2 (różny okres obserwacji w badaniach włączonych do przeglądu)	semaglutyd podawany doustnie, placebo i inne leki przeciwcukrzycowe (empagliflozyna, sitagliptyna, liraglutyd, dulaglutyd)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu HBA<sub>1c</sub>,</li> <li>• zmiana masy ciała,</li> <li>• zmiana FPG,</li> <li>• odsetek chorych z HBA<sub>1c</sub> &lt;7%,</li> <li>• zmiana SMPG,</li> <li>• bezpieczeństwo (zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca wymagająca hospitalizacji, udar, zgon bez względu na przyczynę, zdarzenia niepożądane, poważne zdarzenia niepożądane, hipoglikemia, nudności, biegunka, wymioty, ostre zapalenie trzustki)</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia			Włączone badania	
PubMed, EMBASE i <i>Cochrane Library</i> z data odcięcia do 6 czerwca 2020 r.; dodatkowo przeprowadzono przegląd badań opublikowanych na <i>ClinicalTrials.gov</i> oraz przegląd referencji zidentyfikowanych publikacji.			10 badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo semaglutydu podawanego doustnie w porównaniu z placebo i innymi lekami przeciwcukrzycowymi	

## 14.8 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 111. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia.<sup>88</sup>

	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	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	3, 4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 14.4	Tak
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	Tak, włączono badania przeprowadzone w populacji jak najbardziej zbliżonej do wnioskowanej
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi lub innymi technologiami opcjonalnymi, jeżeli nie brakuje refundowanych technologii opcjonalnych,	1, 2.2, 4, 5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.4	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak



	<b>Analiza kliniczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	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, 4.2.2	
	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,	5.1.3, 5.2.3, 6.1.3, 6.2.3	
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Przeprowadzono porównanie z technologiami opcjonalnymi
	Ogólne adnotacje		

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
9	<p>Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:</p> <p>dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,</p>	Bibliografia	Tak
	<p>wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?</p>	Bibliografia, w tekście	Tak

## Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat metaanalizy sieciowej Nuhooh 2019. ....	36
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla semaglutylidu podawanego doustnie (diagram QUOROM/PRISMA). ....	43
Ryc. 3. Podsumowanie badań uwzględnionych w analizie skuteczności semaglutylidu. ....	57
Ryc. 4. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - <i>trial product estimand</i> (OR).....	68
Ryc. 5. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - <i>trial product estimand</i> (RD).....	69
Ryc. 6. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - <i>treatment policy estimand</i> (OR).....	70
Ryc. 7. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - <i>treatment policy estimand</i> (RD).....	71
Ryc. 8. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - <i>trial product estimand</i> (OR).....	74
Ryc. 9. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - <i>trial product estimand</i> (RD).....	75
Ryc. 10. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - <i>treatment policy estimand</i> (OR).....	76
Ryc. 11. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% - <i>treatment policy estimand</i> (RD).....	77
Ryc. 12. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10% - <i>trial product estimand</i> (OR). ....	79
Ryc. 13. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10% - <i>trial product estimand</i> (RD). ....	79
Ryc. 14. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10% - <i>treatment policy estimand</i> (OR).80	

Ryc. 15. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ - <i>treatment policy estimand</i> (RD). 80	80
Ryc. 16. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ - <i>trial product estimand</i> (OR). .... 82	82
Ryc. 17. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ - <i>trial product estimand</i> (RD). .... 82	82
Ryc. 18. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ - <i>treatment policy estimand</i> (OR). 83	83
Ryc. 19. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ - <i>treatment policy estimand</i> (RD). 83	83
Ryc. 20. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> $\leq 6,5\%$ , HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o $\geq 1\%$ i redukcją masy ciała o $\geq 3\%$ - <i>trial product estimand</i> (OR)..... 95	95
Ryc. 21. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> $\leq 6,5\%$ , HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o $\geq 1\%$ i redukcją masy ciała o $\geq 3\%$ - <i>trial product estimand</i> (RD)..... 96	96
Ryc. 22. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> $\leq 6,5\%$ , HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o $\geq 1\%$ i redukcją masy ciała o $\geq 3\%$ - <i>treatment policy estimand</i> (OR)..... 97	97
Ryc. 23. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> $\leq 6,5\%$ , HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o $\geq 1\%$ i redukcją masy ciała o $\geq 3\%$ - <i>treatment policy estimand</i> (RD)..... 98	98
Ryc. 24. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> $\leq 6,5\%$ , HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o $\geq 1\%$ i redukcją masy ciała o $\geq 3\%$ - <i>trial product estimand</i> (OR)..... 101	101
Ryc. 25. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> $\leq 6,5\%$ , HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o $\geq 1\%$ i redukcją masy ciała o $\geq 3\%$ - <i>trial product estimand</i> (RD)..... 102	102
Ryc. 26. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> $\leq 6,5\%$ , HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o $\geq 1\%$ i redukcją masy ciała o $\geq 3\%$ - <i>treatment policy estimand</i> (OR)..... 103	103
Ryc. 27. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> $\leq 6,5\%$ , HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o $\geq 1\%$ i redukcją masy ciała o $\geq 3\%$ - <i>treatment policy estimand</i> (RD)..... 104	104
Ryc. 28. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ - <i>trial product estimand</i> (OR). ... 106	106

Ryc. 29. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ - <i>trial product estimand</i> (RD). ...	106
Ryc. 30. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ - <i>treatment policy estimand</i> (OR). .....	107
Ryc. 31. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ - <i>treatment policy estimand</i> (RD). .....	107
Ryc. 32. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ - <i>trial product estimand</i> (OR). ...	109
Ryc. 33. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ - <i>trial product estimand</i> (RD). ...	109
Ryc. 34. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ - <i>treatment policy estimand</i> (OR). .....	110
Ryc. 35. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ i $\geq 10\%$ - <i>treatment policy estimand</i> (RD). .....	110
Ryc. 36. Podsumowanie badań uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa semaglutylu.	114
Ryc. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR). .....	119
Ryc. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD).....	120
Ryc. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).....	120
Ryc. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).....	120
Ryc. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zgony (OR). ..	121
Ryc. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zgony (RD) ...	121
Ryc. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).....	122
Ryc. 44. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).....	122
Ryc. 45. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Hipoglikemia (OR). .....	124
Ryc. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Hipoglikemia (RD). .....	125
Ryc. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR). .....	127
Ryc. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD).....	128

Ryc. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR). .....	130
Ryc. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD). .....	131
Ryc. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR). .....	133
Ryc. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD). .....	134
Ryc. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (OR). .....	138
Ryc. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie (RD). .....	138
Ryc. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (OR). .....	139
Ryc. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zgony (RD). ...	139
Ryc. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR) .....	140
Ryc. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD) .....	141
Ryc. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Hipoglikemia (OR). .....	143
Ryc. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Hipoglikemia (RD). .....	144
Ryc. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (OR). .....	146
Ryc. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego (RD) .....	147
Ryc. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane (OR). .....	149
Ryc. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane (RD). .....	150
Ryc. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (OR) .....	152
Ryc. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane (RD). .....	153
Ryc. 67. Schemat zwiększania dawek w badaniu Davies 2017. ....	155
Ryc. 68. Zmiana HbA1c w badaniu Davies 2017. ....	160
Ryc. 69. Odsetki chorych osiągających HbA1c <7,0% w badaniu Davies 2017. ....	161
Ryc. 70. Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo w badaniu Davies 2017. ....	163
Ryc. 71. Zmiana masy ciała w badaniu Davies 2017. ....	164

Ryc. 72. Wyniki skuteczności w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Pienwszorzędowy punkt końcowy (HR).....	176
Ryc. 73. Wyniki skuteczności w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (HR).....	176
Ryc. 74. Wyniki skuteczności w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Udar niezakończony zgonem (HR).....	177
Ryc. 75. Wyniki skuteczności w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej (HR). ....	177
Ryc. 76. Wyniki skuteczności w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej w obu ramionach w trakcie trwania badania PIONEER 6.....	178
Ryc. 77. Wyniki skuteczności w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zmiana masy ciała w obu ramionach w trakcie trwania badania PIONEER 6.....	179
Ryc. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania (OR). ....	181
Ryc. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania (RD). ....	182
Ryc. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (OR).....	183
Ryc. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane (RD).....	183
Ryc. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zdarzenia niepożądane (OR).....	185
Ryc. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zdarzenia niepożądane (RD).....	186
Ryc. 84. Zmiana HbA1c w badaniach PIONEER. <sup>28</sup> .....	209
Ryc. 85. Zmiana masy ciała w badaniach PIONEER. <sup>28</sup> .....	209

## Spis tabel


Tab. 1. Podsumowanie wyboru komparatorów dla semaglutylu podawanego doustnie w analizowanej populacji chorych. ....	19
Tab. 2. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S). ....	20
Tab. 3. Występowanie cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ) . <sup>6</sup> .....	23
Tab. 4. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych w latach 2013-2018. <sup>6</sup> .....	24
Tab. 5. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019-2025. <sup>6</sup> .....	24
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 02.03.2021 r. ....	30
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 02.03.2021 r. ....	30
Tab. 8. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 02.03.2021 r. ....	31
Tab. 9. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa semaglutylu w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) do 02.03.2021. ....	31
Tab. 10. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2. ....	39
Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1. ....	46
Tab. 12. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2. ....	47
Tab. 13. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. ....	48
Tab. 14. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	49
Tab. 15. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. ....	50
Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych w badaniu włączonym do analizy. ....	52
Tab. 17. Charakterystyka populacji chorych w badaniu włączonym do analizy - cd. ....	52
Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy. ....	53
Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia. ....	54
Tab. 20. Chorzy, którzy przerwali badanie. ....	55
Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 08.03.2021 r. ....	56
Tab. 22. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 08.03.2021 r. ....	56
.....	59
.....	60



.....	61
Tab. 26. Analiza skuteczności SEM vs GLP-1. Kontrola glikemii. ....	62
Tab. 27. Analiza skuteczności SEM vs GLP-1. Masa ciała.....	63
Tab. 28. Analiza skuteczności SEM vs GLP-1. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy.....	63
Tab. 29. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA.....	64
Tab. 30. Analiza skuteczności po 26 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Kontrola glikemii.....	66
Tab. 31. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% (złożony punkt końcowy).....	67
Tab. 32. Analiza skuteczności po 52 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Kontrola glikemii.....	72
Tab. 33. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% (złożony punkt końcowy).....	73
Tab. 34. Analiza skuteczności po 26 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Masa ciała. ....	78
Tab. 35. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%. ....	78
Tab. 36. Analiza skuteczności po 52 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Masa ciała. ....	81
Tab. 37. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%. ....	81
Tab. 38. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Gospodarka lipidowa .....	84
Tab. 39. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Gospodarka lipidowa .....	85
.....	88
.....	89
.....	89
Tab. 43. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA.....	90
Tab. 44. Analiza skuteczności po 26 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Kontrola glikemii.....	92
Tab. 45. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% (złożony punkt końcowy).....	93
Tab. 46. Analiza skuteczności po 52 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Kontrola glikemii.....	99

Tab. 47. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> <7%, HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%, HbA <sub>1c</sub> <7% bez ciężkiej hipoglikemii i przybierania na wadze, z redukcją HbA <sub>1c</sub> o ≥1% i redukcją masy ciała o ≥3% (złożony punkt końcowy).....	100
Tab. 48. Analiza skuteczności po 26 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Masa ciała. ....	105
Tab. 49. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%. ....	105
Tab. 50. Analiza skuteczności po 52 tyg. w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Masa ciała. ....	108
Tab. 51. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5% i ≥10%. ....	108
Tab. 52. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Gospodarka lipidowa .....	111
Tab. 53. Analiza skuteczności po 52 tygodniach w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Gospodarka lipidowa .....	112
<b>.....</b> .....	116
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa SEM vs GLP-1. Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia.....	116
Tab. 56. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8 (SEM 14 mg vs PLA).....	117
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	119
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane. ....	120
Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zgony. ....	121
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. ....	121
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Hipoglikemia. ....	123
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.....	126
Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane. ....	129
Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 14 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane. ....	132
<b>.....</b> .....	135
Tab. 66. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8 (SEM 7 mg vs PLA).....	136
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane łącznie.....	138

Tab. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane. ....	138
Tab. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Poważne zdarzenia niepożądane (RD). ....	139
Tab. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zgony. ....	139
Tab. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia. ....	140
Tab. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Hipoglikemia..	141
Tab. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Zdarzenia niepożądane układu sercowo-naczyniowego.....	145
Tab. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Poszczególne zdarzenia niepożądane. ....	148
Tab. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 8: SEM 7 mg vs PLA. Inne zdarzenia niepożądane. ....	151
Tab. 76. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego Davies 2017, cz.1. ....	156
Tab. 77. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego Davies 2017, cz.2. ....	156
Tab. 78. Charakterystyka populacji chorych w badaniu Davies 2017. ....	158
Tab. 79. Zmiana HbA1c w badaniu Davies 2017. SEM p.o. 10, 20 i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) vs SEM s.c. 1 mg.....	161
Tab. 80. Odsetki chorych osiągających HbA1c<7,0% i ≤6,5% w badaniu Davies 2017. SEM p.o. 10, 20 i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) vs SEM s.c. 1 mg. ....	162
Tab. 81. Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo w badaniu Davies 2017. SEM p.o. 10, 20 i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) vs SEM s.c. 1 mg.....	162
Tab. 82. Zmiana masy ciała w badaniu Davies 2017. SEM p.o. 10, 20 i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) vs SEM s.c. 1 mg.....	164
Tab. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Davies 2017. SEM p.o. 10, 20 i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) vs SEM s.c. 1 mg.....	165
Tab. 84. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Davies 2017. SEM p.o. 10, 20 i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) vs SEM s.c. 1 mg. Żołądkowo-jelitowe zdarzenia niepożądane. ....	167
Tab. 85. Analiza bezpieczeństwa w badaniu Davies 2017. SEM p.o. 10, 20 i 40 mg (standardowe zwiększanie dawki) vs SEM s.c. 1 mg. Hipoglikemia. ....	169
Tab. 86. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego PIONEER 6, cz.1. ....	172
Tab. 87. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego PIONEER 6, cz.2. ....	172
Tab. 88. Charakterystyka populacji chorych w badaniu PIONEER 6. ....	173
Tab. 89. Wyniki skuteczności w zakresie sercowo-naczyniowych punktów końcowych* w badaniu PIONEER 6.....	175
Tab. 90. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6. ....	179
Tab. 91. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania badania. ....	180

Tab. 92. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Ciężkie zdarzenia niepożądane. ....	182
Tab. 93. Analiza bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 6: SEM p.o. vs PLA. Zdarzenia niepożądane. ....	184
Tab. 94. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego PIONEER 3, cz.1. ....	188
Tab. 95. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego PIONEER 3, cz.2. ....	188
Tab. 96. Charakterystyka chorych w badaniu PIONEER 3. ....	189
Tab. 97. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu PIONEER 3. ....	190
Tab. 98. Analiza skuteczności w badaniu PIONEER 3.....	192
Tab. 99. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu PIONEER 3. ....	193
Tab. 100. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyd. ....	197
Tab. 101. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących semaglutyd. ....	198
Tab. 102. Arkusz oceny badania wg Jadad.....	230
Tab. 103. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	233
Tab. 104. Spis badań włączonych do przeglądu.....	240
Tab. 105. Spis badań wykluczonych z przeglądu.....	241
Tab. 106. Krytyczna ocena badania PIONEER 8. ....	249
Tab. 107. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Nuho 2019.....	251
 .....	252
Tab. 109. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Avgerinos 2020. ....	253
Tab. 110. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Li 2021. ....	254
Tab. 111. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia.....	255

## Bibliografia

---

- <sup>1</sup> 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.
- <sup>2</sup> Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. Medycyna Praktyczna, Kraków 2019.
- <sup>3</sup> International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Ninth edition 2019. <https://diabetesatlas.org/en/resources/> [dostęp: 03.03.2021 r.].
- <sup>4</sup> Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek 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.
- <sup>5</sup> AOTM. Wniosek o objęcie refundacją leku Galvus (wildagliptyna) 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](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 03.03.2021 r.].
- <sup>6</sup> 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: 02.03.2021 r.].
- <sup>7</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marzec 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-lutego-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-marzec-2021-r> [dostęp 25.02.2021 r.]
- <sup>8</sup> ChPL Rybelsus. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 02.03.2021 r.]
- <sup>9</sup> 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.
- <sup>10</sup> 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](http://www.handbook.cochrane.org).
- <sup>11</sup> 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.
- <sup>12</sup> 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.
- <sup>13</sup> Avgerinos I, Michailidis T, Liakos A, et al. Oral semaglutide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(3):335-345.
- <sup>14</sup> Li, J., K. He, et al., Efficacy and safety of the glucagon-like peptide-1 receptor agonist oral semaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 172: 108656.
- <sup>15</sup> Zinman B, Aroda VR, Buse JB, Cariou B, Harris SB, Hoff ST, Pedersen KB, Tarp-Johansen MJ, Araki E; PIONEER 8 Investigators. Efficacy, Safety, and Tolerability of Oral Semaglutide Versus Placebo

Added to Insulin With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes: The PIONEER 8 Trial. *Diabetes Care*. 2019 Dec;42(12):2262-2271.

<sup>16</sup> Rosenstock J., Allison D., Birkenfeld A. L., Bilcher T. M., et al. for the PIONEER 3 Investigators, Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea. The PIONEER 3 Randomized Clinical Trial, *JAMA*, 2019, 321(15), 1466-1480.

<sup>17</sup> Davies M., Pieber T. R., Hartoft-Nielsen M.L., Jansen O. K. H., Jabbour S., Rosenstock J., Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial, *JAMA*, 2017, 318(15), 1460-1470.

<sup>18</sup> 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](http://www.handbook.cochrane.org).

<sup>19</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL): <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp: 02.03.2021 r.].

<sup>20</sup> 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 02.03.2021r.]

<sup>21</sup> 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](https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019_en.pdf) [dostęp 02.03.2021 r.]

<sup>22</sup> 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 02.03.2021 r.]

<sup>23</sup> Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). October - December 2019. <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: 02.03.2021 r.]

<sup>24</sup> Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). April - June 2020. <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2020-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> [dostęp: 02.03.2021 r.]

<sup>25</sup> Zinman 2019. 985-P: Oral Semaglutide as Add-On to Insulin in T2D: PIONEER 8. *Diabetes* 2019 Jun; 68 (Supplement 1). <https://doi.org/10.2337/db19-985-P>. [https://diabetes.diabetesjournals.org/content/68/Supplement\\_1/985-P](https://diabetes.diabetesjournals.org/content/68/Supplement_1/985-P) [dostęp 03.03.2021 r.]

<sup>26</sup> Husain M., Bain S. C., Jeppesen O. 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.

<sup>27</sup> Pieber TR, Bode B, Mertens A, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide with flexible dose adjustment versus sitagliptin in type 2 diabetes (PIONEER 7): a multicentre, open-label, randomised, phase 3a trial [published correction appears in *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Sep;7(9):e21]. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(7):528-539.

<sup>28</sup> Thethi TK, Pratley R, Meier JJ. Efficacy, safety and cardiovascular outcomes of once-daily oral semaglutide in patients with type 2 diabetes: The PIONEER programme [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *Diabetes Obes Metab*. 2020;10.1111/dom.14054. doi:10.1111/dom.14054.

<sup>29</sup> Rasmussen MF. The development of oral semaglutide, an oral GLP-1 analog, for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetol Int.* 2020;11(2):76-86.

<sup>30</sup> 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.

<sup>31</sup> 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.

<sup>32</sup> Kolotkin R. L., Willimas V. S. L., et al., Validation of a new measure of quality of life in obesity trials: Impact of Weight on Quality of Life-Lite Clinical Trials Version, *Clinical Obesity*, 2019, 9 (3): e12310.

<sup>33</sup> Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.