

Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych
pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim
ryzykiem sercowo-naczyniowym

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Eli Lilly Polska Sp.z.o.o., ul. Żwirki i Wigury 18A,
02-092 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	7
Streszczenie	8
1 Cel pracy.....	12
2 Kontrola glikemii	14
2.1 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla interwencji	14
2.1.1 Metodyka.....	14
2.1.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.....	18
2.2 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji, analiza skuteczności i bezpieczeństwa.....	40
2.2.1 Metodyka.....	40
2.2.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	45
3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy	51
3.1 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych	51
3.1.1 Metodyka.....	51
3.1.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.....	53
3.2 Przegląd systematyczny badań pierwotnych	64
3.2.1 Metodyka.....	64
3.2.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	68
4 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych	73
5 Strategia analizy danych	79
6 Analiza skuteczności - kontrola glikemii.....	80
6.1 AWARD 2.....	80
6.1.1 Kontrola glikemii.....	80
6.1.2 Masa ciała.....	89
6.1.3 Gospodarka węglowodanowa i lipidowa	89
6.1.4 Jakość życia	90
6.2 AWARD 9.....	92
6.2.1 Kontrola glikemii.....	92
6.2.2 Masa ciała.....	93
6.2.3 Zmiana dawki insuliny glargine	94
6.3 AWARD 11	94
6.3.1 Kontrola glikemii.....	94
6.3.2 Masa ciała.....	98
7 Analiza bezpieczeństwa – kontrola glikemii.....	99
7.1 AWARD 2.....	99
7.1.1 Zgony	99

7.1.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	99
7.1.3	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem)	100
7.1.4	Biegunka	100
7.1.5	Nudności	101
7.1.6	Niestrawność	102
7.1.7	Wymioty.....	102
7.1.8	Ból brzucha	103
7.1.9	Zapalenie oskrzeli	104
7.1.10	Grypa.....	104
7.1.11	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej.....	105
7.1.12	Infekcja górnych dróg oddechowych.....	105
7.1.13	Zakażenie dróg moczowych	106
7.1.14	Ból głowy	106
7.1.15	Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	107
7.2	AWARD 9.....	108
7.2.1	Zgony	108
7.2.2	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	108
7.2.3	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem)	108
7.2.4	Nudności	109
7.2.5	Biegunka	109
7.2.6	Wymioty.....	110
7.2.7	Niestrawność	110
7.2.8	Zapalenie jamy nosowo-gardłowej	111
7.2.9	Ból głowy.....	111
7.2.10	Zmniejszony apetyt	112
7.2.11	Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	112
7.3	AWARD 11	113
7.3.1	Hipoglikemia.....	113
7.3.2	Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem)	114
7.3.3	Nudności	116
7.3.4	Biegunka	116
7.3.5	Wymioty.....	117
7.3.6	Zapalenie nosogardzieli	117
7.3.7	Niestrawność	118
7.3.8	Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego lub zgonu	119
7.3.9	Przerwanie stosowania leku z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych	119
7.3.10	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE).....	120
7.3.11	Zgony.....	121

7.3.12	Ostre zapalenie trzustki	122
7.3.13	Zdarzenia sercowo-naczyniowe.....	122
7.3.14	Zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym	123
7.3.15	Ostre zdarzenia nerkowe	123
8	Analiza skuteczności – wpływ na układ sercowo-naczyniowy.....	125
8.1	Wyniki badania REWIND	125
8.1.1	Poważne zdarzenie niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego	125
8.1.2	Udar mózgu.....	129
8.1.3	Zawał mięśnia sercowego.....	135
8.1.4	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.....	141
8.1.5	Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.....	143
8.1.6	Zgon z dowolnej przyczyny.....	145
8.1.7	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	147
8.1.8	Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.....	149
8.1.9	Złożone zdarzenie mikronaczyniowe (w oku lub nerce).....	151
9	Analiza bezpieczeństwa – wpływ na układ sercowo-naczyniowy (REWIND)	157
9.1	Przerwanie leczenia	157
9.2	Ostre zapalenie trzustki	157
9.3	Rak dowolnego typu	158
9.4	Rak rdzeniasty tarczycy lub przerost komórek C	158
9.5	Rak tarczycy	159
9.6	Rak trzustki	159
9.7	Poważne zaburzenie czynności wątroby	159
9.8	Poważne zdarzenie dotyczące nerek lub dróg moczowych.....	160
9.9	Reakcje immunologiczne.....	160
9.10	Poważne zdarzenie żołądkowo-jelitowe	161
9.11	Częstoskurcz nadkomorowy lub zaburzenia przewodzenia sercowo-naczyniowego	161
9.12	Ciężka hipoglikemia.....	162
10	Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniach dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych w cukrzycy –heterogeniczność badań	163
11	Dyskusja.....	169
12	Wyniki	173
12.1	Analiza skuteczności eksperymentalnej.....	173
12.1.1	Ocena układu sercowo-naczyniowego	173
12.1.2	Skuteczność dulaglutynu jako leku hipoglikemizującego	174
12.2	Analiza bezpieczeństwa	177
13	Wnioski	180
14	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	181
14.1	Kontrola glikemii oraz wpływ dawek 3 mg oraz 4,5 mg.....	181

14.2	Wpływ na układ sercowo-naczyniowy	182
15	Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	185
15.1	Opracowania wtórne – kontrola glikemii.....	185
15.2	Badania pierwotne – kontrola glikemii oraz wpływ dawek 3 mg oraz 4,5 mg.....	186
15.3	Opracowania wtórne – wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe.....	190
15.4	Badania pierwotne – wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe	191
16	Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	195
16.1	Opracowania wtórne – kontrola glikemii.....	195
16.2	Badania pierwotne – kontrola glikemii oraz wpływ dawek 3 mg oraz 4,5 mg.....	199
16.3	Opracowania wtórne – wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe.....	203
16.4	Badania pierwotne – wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe	208
17	Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych	211
18	Aneks 5. Wyniki z opracowań wtórnych –wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe ...	212
18.1	Alhawayan 2020.....	212
18.2	Banerjee 2023	213
18.3	Garcia-Casares 2023	213
18.4	Giugliano 2019	214
18.5	Giugliano 2021	215
18.6	Kan 2023.....	216
18.7	Kristensen 2019.....	217
18.8	Kugler 2018.....	219
18.9	Nreu 2020.....	219
18.10	Qin 2022	222
18.11	Tsapas 2020	223
18.11.1	223
18.12	Wei 2021.....	238
18.12.1	Wyniki metaanalizy	238
18.13	Wu 2022.....	253
18.14	Yoshida 2022	253
18.15	Zhu 2019.....	254
18.16	Zhu 2020.....	254
18.17	Zhou 2021	268
19	Aneks 6. Komunikaty bezpieczeństwa	269
20	Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2	271
21	Aneks 8. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania – kontrola glikemii.....	277
22	Aneks 9. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania – wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe	280
23	Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane ..	284
24	Aneks 11. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych	286

24.1	Kontrola glikemii	286
24.1.1	AWARD 2	286
24.1.2	AWARD 9	292
24.1.3	AWARD 11	299
24.2	REWIND	304
24.2.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów	304
24.2.2	Charakterystyka początkowa pacjentów	307
24.2.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji	308
24.2.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	309
24.2.5	Opis punktów końcowych	309
24.2.6	Randomizacja i zaślepienie	310
24.2.7	Hipoteza zerowa i typ analizy	310
24.2.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	310
	Spis rysunków	312
	Spis tabel	313
	Bibliografia	319

Wykaz skrótów i akronimów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CVD	choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>cardiovascular disease</i>)
eGFR	szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
CVOT	badanie przedstawiające wyniki dla zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. <i>cardiovascular outcome trial</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
MACE	poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>)
NNH	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional harmful outcome</i>)
NNT	liczba pacjentów, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat for an additional beneficial outcome</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	istotność statystyczna
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SEM	standardowy błąd pomiaru (ang. <i>standard error of measurement</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

Cel pracy

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Trulicity (dulaglutynu) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu. Szczególną uwagę poświęcono ocenie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji w prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego wśród pacjentów z cukrzycą typu 2. Przedstawiano również skuteczność i bezpieczeństwo dulaglutynu we wnioskowanej populacji w ramach kontroli glikemii. Przegląd objął również ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutynu w wyższych dawkach – 3 mg i 4,5 mg vs 1,5 mg.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w systemach baz danych MEDLINE, EMBASE oraz The Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych clinicaltrials.gov oraz EU Clinical Trials Register. Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali Cochrane dla badań randomizowanych oraz AMSTAR 2 dla opracowań wtórnych. O ile było to możliwe dane poddano syntezie ilościowej.

Wyniki

W analizie skuteczności dulaglutynu w zakresie prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w porównaniu do placebo (w obu grupach stosowano także leczenie standardowe cukrzycy) uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego MACE:
 - OR = 0,88, 95% CI=(0,78; 0,99);
 - RD = -1,39 p.p., 95% CI = (-2,70; -0,07);
 - HR = 0,88, 95% CI = (0,79; 0,99);

a także:

- drugorzędowych punktów końcowych:
 - udar mózgu (niezakończony i zakończony zgonem):
 - OR = 0,76, 95% CI = (0,62; 0,94);
 - RD = -0,95 p.p., 95% CI = (-1,69; -0,21);
 - HR = 0,76, 95% CI = (0,62; 0,94);
 - udar mózgu niezakończony zgonem:
 - OR = 0,77, 95% CI = (0,61; 0,96);
 - RD = -0,81 p.p., 95% CI=(-1,49; -0,12);
 - HR = 0,76, 95% CI = (0,61; 0,95);
 - złożone zdarzenie mikronaczyniowe (w oku lub nerce):
 - OR = 0,87, 95% CI = (0,79; 0,96);
 - RD = -2,19 p.p., 95% CI=(-3,75; -0,63);
 - HR = 0,87, 95% CI = (0,79; 0,95);

- złożone zdarzenie mikronaczyniowe w nerce:
 - OR = 0,85, 95% CI = (0,77; 0,94),
 - RD = -2,45 p.p., 95% CI = (-3,98; -0,93),
 - HR = 0,85, 95% CI = (0,77; 0,93).

Dulaglutyd wykazał również zmniejszenie ryzyka, chociaż nieistotnego statystycznie dla punktów końcowych: zawał mięśnia sercowego, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, zgon z dowolnej przyczyny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

W analizie skuteczności badania AWARD-2 uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- w horyzoncie 52 tygodni:
 - DUL 1,5 mg vs GLA: osiągnięcie poziomu HbA1c <7% (OR = 2,53, 95% CI = [1,78; 3,61]; RD = 22,20, 95% CI = [14,05; 30,34]); osiągnięcie poziomu HbA1c ≤6,5% (OR = 2,41, 95% CI = [1,55; 3,76]; RD = 13,75, 95% CI = [7,06; 20,44]); większa redukcja poziomu HbA1c w stosunku do wartości początkowej (MD = -0,45 p.p. 95% CI = [-0,60; -0,29]; MD = -4,92 mmol/mol, 95% CI = [-6,56; -3,17]) większa redukcja poziomu glukozy w osoczu (SMPG) przed wieczornym posiłkiem, 2h po wieczornym posiłku, w porze snu oraz dziennie 2h po posiłku) uzyskano w (odpowiednio: MD = -11 mg/dL, 95% CI = [-19,32; -2,68]; MD = -10 mg/dL, 95% CI = [-18,32; -1,68]; MD = -10 mg/dL, 95% CI = [-18,32; -1,68]; MD = -6 mg/dL, 95% CI = [-11,54; -0,46]; zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej (MD = -3,31 kg, 95% CI = [-3,98; -2,64]; poprawa jakości życia w odniesieniu do parametru EQ-5D UK Index, APPADL oraz LBSS worry (odpowiednio MD = 0,05, 95% CI = [0,02; 0,08]; MD = 1,50, 95% CI = [0,63; 2,37], MD = -1,90, 95% CI = [-3,31; -0,49])
 - DUL 0,75 mg vs GLA: osiągnięcie poziomu HbA1c ≤6,5% (OR = 1,88, 95% CI = [1,19; 2,96]; RD = 9,07, 95% CI = [2,62; 15,51]); zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej (MD = -2,77 kg, 95% CI = [-3,43; -2,10]);
- w horyzoncie 78 tygodni:
 - DUL 1,5 mg vs GLA: osiągnięcie poziomu HbA1c <7% (OR = 2,19, 95% CI = [1,54; 3,13]; RD = 18,55, 95% CI = [10,41; 26,69]), osiągnięcie poziomu HbA1c ≤6,5% (OR = 2,00, 95% CI = [1,31; 3,05]; RD = 11,79, 95% CI = [4,82; 18,77]) większa redukcja poziomu HbA1c w stosunku do wartości początkowej (MD = -3,39 mmol/mol, 95% CI = [-5,46; -1,42], MD = -0,31 p.p., 95% CI = [-0,50; -0,13]; większa redukcja poziomu glukozy w osoczu (SMPG) w osoczu 2h po wieczornym posiłku w porównaniu do GLA: (MD = -10 mg/dL, 95% CI = [-18,32; -1,68]; poprawa jakości życia w odniesieniu do parametru APPADL i LBSS behavior (odpowiednio MD = 1,30 95% CI = 0,43; 2,17; MD = -1,40, 95% CI = [-2,76; -0,04]).

W analizie skuteczności badania AWARD-9 uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji vs placebo (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- osiągnięcie poziomu FPG <6,7% (OR = 2,01, 95% CI = [1,22; 3,33]; RD = 14,67, 95% CI = [4,36; 24,97]);
- osiągnięcie poziomu FPG ≤5,6% (OR = 1,57, 95% CI = [0,98; 2,51]; RD = 10,67, 95% CI = [-0,29; 21,62]);
- większa redukcja poziomu HbA1c w stosunku do wartości początkowej (MD = -8,42 mmol/mol, 95% CI = [-11,14; -5,70]; MD = -0,77 p.p., 95% CI = [-1,01; -0,52]);
- zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej (MD = -2,41 kg, 95% CI = [-3,24; -1,58]);
- zmiana dawki insuliny glargine (MD = -0,2 U/kg, 95% CI = [-0,25; -0,14]).

W analizie skuteczności badania AWARD-11 uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- DUL 1,5 mg vs DUL 3,0 mg:
 - osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$: oszacowane miary: OR = 0,70, 95% CI = (0,56; 0,88) oraz RD = -8,83, 95% CI = (-14,37; 3,29) wskazują na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy osiągają HbA1c $\leq 6,5\%$ w grupie DUL 3 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg;
 - osiągnięcie poziomu HbA1c $< 7\%$: oszacowane miary OR = 0,75, 95% CI = (0,60; 0,95) oraz RD = -6,76, 95% CI = (-12,18; -1,35), wskazują na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy osiągają HbA1c $< 7\%$ w grupie DUL 3 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg;
 - większa redukcja poziomu HbA1c w stosunku do wartości początkowej: średnia różnica poziomu HbA1c (%) po 52 tyg. między grupą DUL 1,5 mg a DUL 3,0 mg wyniosła: MD = -0,19 p.p., 95% CI = (-0,31, -0,07);
 - zmiana poziomu FSG: średnia różnica między grupą DUL 1,5 mg i DUL 3 mg wyniosła: MD = -5,6, 95% CI = (-9,9, -1,3);
 - zmiana poziomu SMPG: DUL 1,5 mg uzyskano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie DUL 3,0 mg redukcję SMPG przed posiłkami: MD = -3,5 mg/dL, 95% CI = (-6,5; -0,5);
 - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej: DUL 3,0 mg wykazało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących DUL 1,5 mg: MD = -0,8 kg, 95% CI = (-1,4, -0,2)
- DUL 1,5 mg vs DUL 4,5 mg:
 - osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$: oszacowane miary OR = 0,64, 95% CI = (0,51; 0,81) oraz RD = -10,94, 95% CI = (-16,49; -5,40) wskazują na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy osiągają HbA1c $\leq 6,5\%$ w grupie DUL 4,5 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg;
 - osiągnięcie poziomu HbA1c $< 7\%$: oszacowane miary OR = 0,56, 95% CI = (0,44; 0,71) oraz RD = -13,00, 95% CI = (-18,29; -7,72), wskazują na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów, którzy osiągają HbA1c $< 7\%$ w grupie DUL 4,5 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg;
 - większa redukcja poziomu HbA1c w stosunku do wartości początkowej: średnia różnica poziomu HbA1c (%) po 52 tyg. między grupą DUL 1,5 mg a DUL 4,5 mg wyniosła: MD = -0,31 p.p., 95% CI = (-0,43, -0,19);
 - zmiana poziomu FSG: średnia różnica między grupą DUL 1,5 mg i DUL 4,5 mg wyniosła: MD = -9,6, 95% CI = (-13,9, -5,3);
 - zmiana poziomu SMPG: w grupie DUL 1,5 mg uzyskano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie DUL 4,5 mg redukcję ogólnego poziomu glukozy w osoczu (SMPG), przed posiłkami oraz po posiłkach, odpowiednio: MD = -4,6 mg/dL, 95% CI = (-7,7; -1,4); MD = -6,0 mg/dL, 95% CI = (-9,0; -3,0), MD = -3,8 mg/dL, 95% CI = (-7,5; -0,1);
 - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej: stosowanie DUL 4,5 mg wykazało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących DUL 1,5 mg: MD = -1,6 kg, 95% CI = (-2,2, -1,0).

Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dulaglutyny zidentyfikowane w ramach włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla dulaglutylu można stwierdzić, że produkt leczniczy Trulicity w porównaniu z placebo (dołączenie do standardowego leczenia cukrzycy typu 2) wykazał istotną statystycznie redukcję poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego (MACE) tj. ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca oraz udaru mózgu niezakończonych zgonem. Wyniki badania REWIND wskazują również, że dulaglutyd istotnie statystycznie redukuje ryzyko udaru mózgu, zwłaszcza udaru mózgu niezakończonego zgonem. Wyniki wskazują również, że dulaglutyd może mieć działanie nefroprotecyjne w związku z faktem, że dla złożonego punktu końcowego zdarzenie mikronaczyniowe w nerce (makroalbuminuria, trwałe spadki szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego o 30% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej lub przewlekła terapia nerkozastępcza) wykazano istotnie statystycznie mniejszą częstość zdarzeń w porównaniu z komparatorem. Znaczny odsetek pacjentów w badaniu REWIND stanowili pacjenci jedynie z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego. Co szczególnie istotne w kontekście wnioskowania o skuteczności dulaglutylu w pierwotnej i wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych – zarówno w populacji bez wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak i z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie wykazano, że zastosowanie dulaglutylu wiązało się z ok. 13% redukcją ryzyka wystąpienia dowolnego poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z placebo – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia MACE pomiędzy subpopulacjami ($p = 0,97$). Tym samym można wnioskować, że niezależnie od występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w historii stosowanie dulaglutylu wiąże się z obniżeniem ryzyka MACE, co oznacza, że dulaglutyd wykazuje skuteczność zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Tym samym Trulicity jest pierwszym i jak na razie jedynym analogiem GLP-1 dla którego wykazano skuteczność zarówno w pierwotnej, jak i wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dulaglutyd wykazał również zmniejszenie ryzyka, chociaż nieistotnego statystycznie, śmiertelności całkowitej i śmiertelności sercowo-naczyniowej, zawału mięśnia sercowego oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca.

Populacja w odnalezionych badaniach jest szersza niż wnioskowana, co wynika ze wskazania rejestracyjnego obejmującego wszystkich chorych z cukrzycą typu 2. Mimo, iż w odnalezionych badaniach wyników nie oceniono specyficznie w populacji chorych z BMI ≥ 30 kg/m², to można wnioskować, iż populacja docelowa nie odbiega znacząco od populacji chorych włączonych do badań AWARD-2 i AWARD-9 (AWARD-2: średnie BMI = 31,5 kg/m²; AWARD-9: średnie BMI = 32 kg/m²), a uwzględnienie pełnych populacji z badań klinicznych gwarantuje zachowanie losowego rozkładu czynników zakłócających. Warto również zauważyć, że zarówno w badaniu AWARD-2, jak i AWARD-9, populację stanowili pacjenci z HbA1c $\geq 7,0\%$, czyli zgodną z niniejszym wnioskiem.

Wyniki porównania stosowania dulaglutylu dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad insuliną glargine (insuliną bazową), w zakresie analizowanych punktów końcowych w populacji pacjentów po niepowodzeniu doustnych leków przeciwwglukemicznych (AWARD-2) jak i po niepowodzeniu leczenia insuliną w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwwglukemicznym (AWARD-9).

Wykazano również skuteczność wyższych dawek dulaglutylu (3,0 mg i 4,5 mg vs 1,5 mg), przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. U niewielkiego odsetka pacjentów stosujących wyższe dawki odnotowano działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, były one jednak o nasileniu łagodnym i umiarkowanym.

1 Cel pracy

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu cukrzycy typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

Zamieszczony w Tab. 1. schemat PICOS ustalono w wyniku przeprowadzonej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [APD Trulicity].

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym*
Interwencja (I)	<ul style="list-style-type: none">• dulaglutyd (w dawce 1,5 mg oraz 0,75 mg)
Komparatory (C)	<ul style="list-style-type: none">• w części dotyczącej kontroli glikemii:<ul style="list-style-type: none">○ insulina bazowa lub intensyfikacja leczenia insuliną bazową,○ dulaglutyd w dawkach 3,5 mg oraz 4 mg,• w części dotyczącej prewencji chorób sercowo-naczyniowych<ul style="list-style-type: none">○ placebo (standardowe leczenie cukrzycy)○ dodatkowo[#]:<ul style="list-style-type: none">▪ semaglutyd,▪ inhibitory SGLT-2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna)
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none">• W zakresie skuteczności w części dotyczącej kontroli glikemii:<ul style="list-style-type: none">○ kontrola glikemii,○ zmiana masy ciała,○ zmiany gospodarki węglowodanowej i lipidowej,○ jakość życia.• W zakresie skuteczności w części dotyczącej w części dotyczącej prewencji chorób sercowo-naczyniowych

	<ul style="list-style-type: none"> ○ poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (MACE, ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>), udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, zgon, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, zdarzenie mikronaczyniowe <p>W zakresie bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenie niepożądane, • poważne zdarzenie niepożądane, • zgon z powodu zdarzenia niepożądanego, • zgon z dowolnej przyczyny, • przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane badania kliniczne; • analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne; • analiza bezpieczeństwa – randomizowane badania kliniczne oraz badania obserwacyjne i rejestry

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



BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); MACE – poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiovascular events*): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem;

2 Kontrola glikemii

2.1 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla interwencji

2.1.1 Metodyka

2.1.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych (oraz dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa) dotyczącą wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdz. 14.1. Osobne dla każdej bazy strategie zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt.

W celu odnalezienia niezależnych raportów HTA przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstituut Nederland,
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

2.1.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykorzystano przyjęte przed

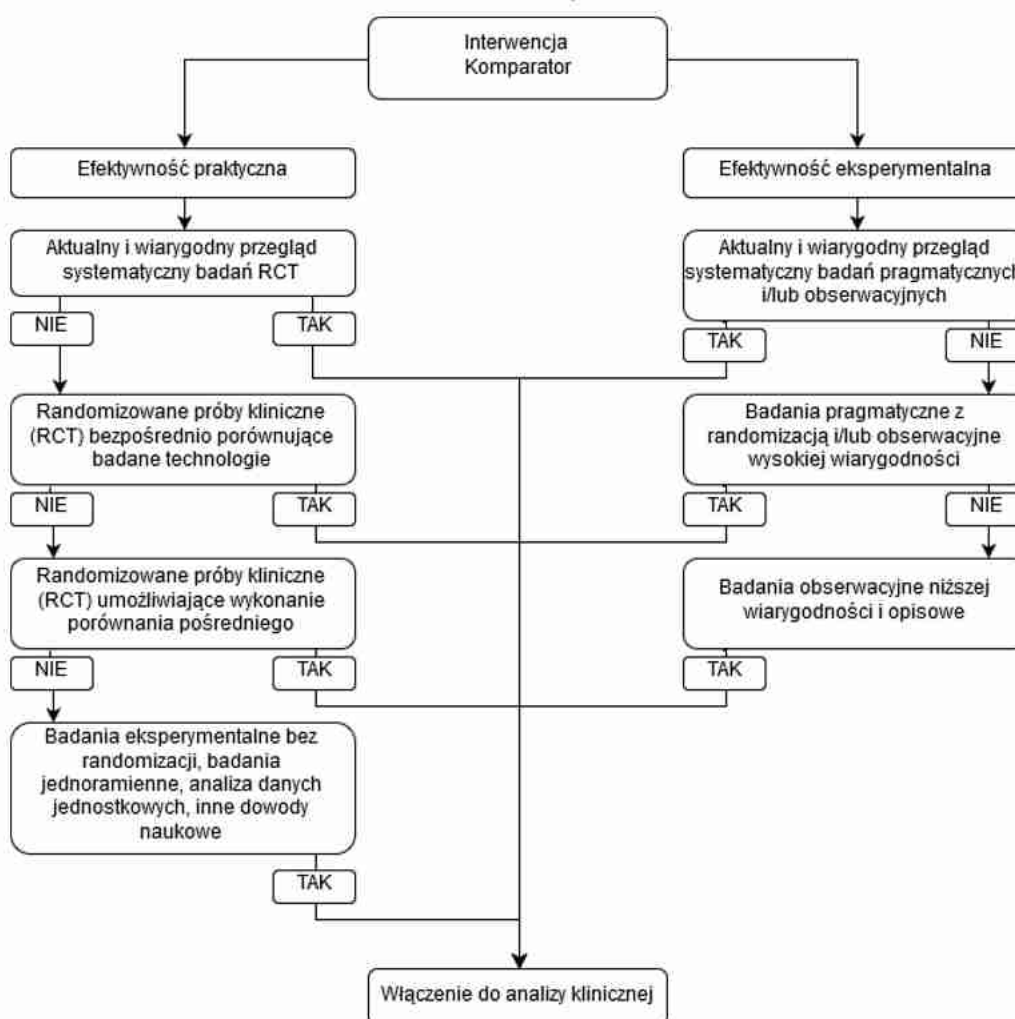
rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia zgodne ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. rozdz. 2.1.1.3 i 2.1.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch [REDACTED]

[REDACTED] Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwanie ograniczono do prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnie przeszukanie baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 05.07.2024 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.



Źródło: Wytyczne AOTMiT 2016

2.1.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
 - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
 - wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- populacja – pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym,
- interwencja – dulaglutyd: 1,5 mg lub 0,75 mg;
- komparator – insulina bazowa lub insulina bazowa w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - kontrola glikemii,
 - zmiana masy ciała,
 - zmiany gospodarki węglowodanowej i lipidowej,
 - jakość życia,
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
- publikacja w języku polskim lub angielski.

2.1.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych powyżej oraz dodatkowo z uwagi na:

- dostępność jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i abstraktów,
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- listy do redakcji,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia.

2.1.1.5 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania ([REDAKTORZ]).

[REDAKTORZ]. Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza ([REDAKTORZ]). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:

- populację,
 - interwencję,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
 - rodzaj włączonych badań,
 - wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
 - skuteczności eksperymentalnej,
 - skuteczności praktycznej lub
 - bezpieczeństwa,
 - wnioski autorów opracowania.

2.1.1.6 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2.

Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków [REDACTED]. [REDACTED], według formularza zamieszczonego w aneksie (por. rozdz. 20). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 21.

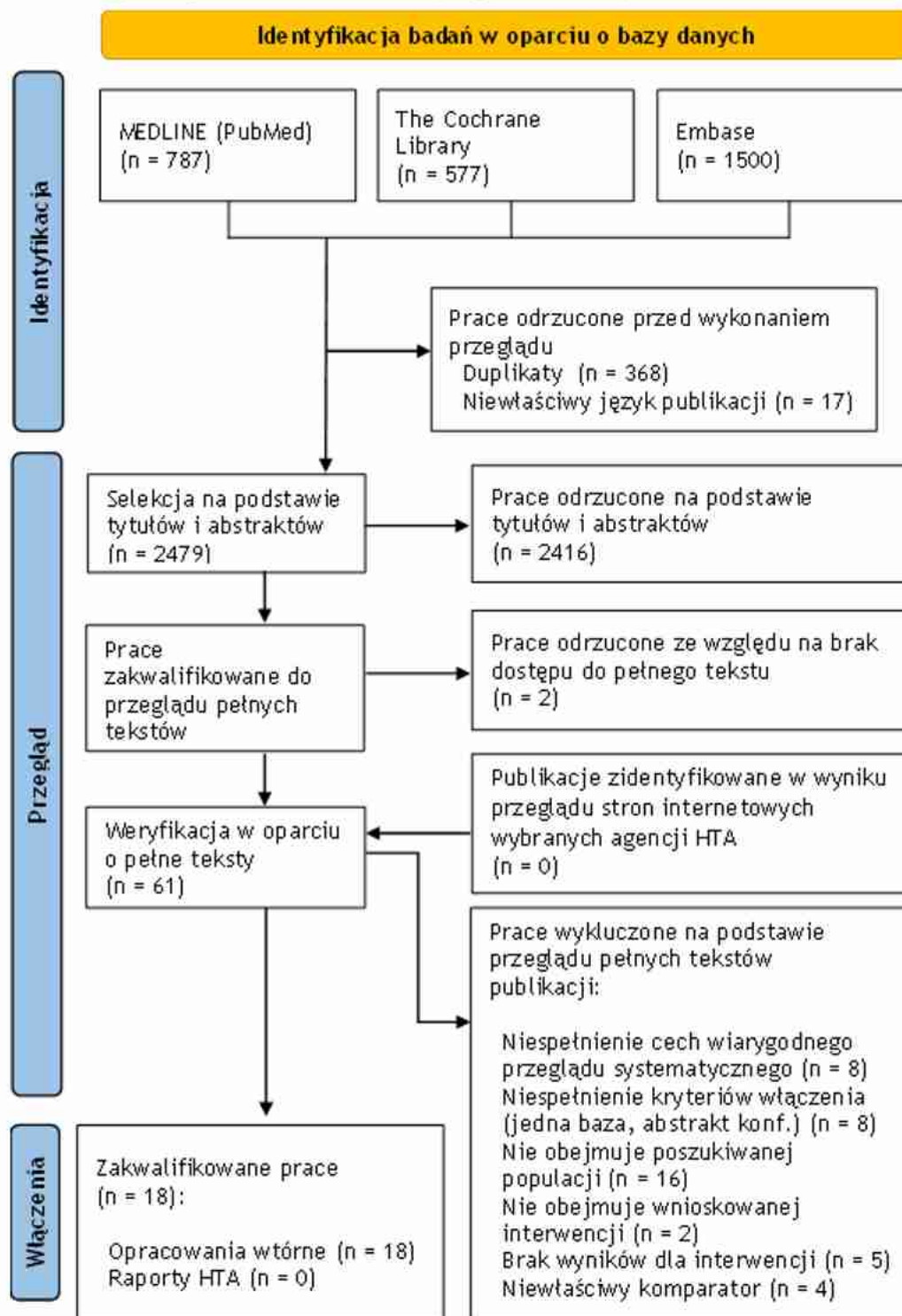
2.1.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

2.1.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla dulaglutyny oceniono wstępnie 2 864 abstraktów. Po wykluczeniu 368 powtórzeń i 17 prac ze względu na niewłaściwy język publikacji oraz po selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 61 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.1.1.3 i 2.1.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 43 zostało wykluczonych z analizy. W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono dodatkowo raportów HTA.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie 18 przeglądów systematycznych. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 15.1 i 16.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 2.). Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono w rozdz. 2.1.2.2.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).



2.1.2.2 Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie 18 przeglądów systematycznych. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016]. Najbardziej aktualnym przeglądem systematycznym jest Ayesh 2024 z datą odcięcia: 28.02.2024 r. Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań wtórnych – kontrola glikemii.

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Ayesh 2024	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutynu z insuliną, które stosowano raz w tygodniu w cukrzycy typu 2	<ul style="list-style-type: none"> Przeszukano bazy PubMed, Scopus, Cochrane i Web of Science z datą odcięcia 28.02.2024 r. Włączano badania RCT z okresem obserwacji od 16 do 78 tygodni, w których porównywano dulaglutyn lub insulinę stosowaną raz w tygodniu z insuliną stosowaną raz dziennie. 	<p>Do analizy włączono 8 badań RCT.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u> DUL 1,5 vs GLA: MD = -0,35 [95% CI= -0,51; -0,19] (wyniki na korzyść dulaglutynu) DUL 0,75 vs GLA: MD= -0,14 [95%CI= -0,30; 0,02] (brak istotnej statystycznie różnicy)</p> <p><u>Kontrola glikemii (FPG)</u> DUL 1,5 vs GLA: MD = 0,71 [95% CI= 0,35; 1,07] (wyniki na korzyść dulaglutynu) DUL 0,75 vs GLA: MD= 1,12 [95%CI= 0,76; 1,48] (wyniki na korzyść dulaglutynu)</p> <p><u>Masa ciała</u> DUL 1,5 vs GLA: MD = -3,12 [95% CI= -3,55; -2,69] (wyniki na korzyść dulaglutynu) DUL 0,75 vs GLA: MD= -2,40 [95%CI= -2,83; -1,96] (wyniki na korzyść dulaglutynu)</p> <p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Zdarzenia niepożądane</u> DUL 1,5 vs GLA: OR = 1,41 [95% CI= 1,13; 1,75] (wyniki na korzyść insuliny) DUL 0,75 vs GLA: OR= 1,35 [95%CI= 1,09; 1,69] (wyniki na korzyść insuliny)</p> <p><u>Hipoglikemia</u> DUL 1,5 vs GLA: OR = 0,60 [95% CI= 0,42; 0,87] (wyniki na korzyść dulaglutynu)</p>

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
			<p>DUL 0,75 vs GLA: OR= 0,59 [95%CI= 0,41; 0,86] (wyniki na korzyść dulaglutydu)</p> <p><u>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych</u></p> <p>DUL 1,5 vs GLA: OR = 1,47 [95%CI= 0,81; 2,66] (brak istotnej statystycznie różnicy)</p> <p>DUL 0,75 vs GLA: OR= 1,41 [95% CI= 0,78; 2,57] (brak istotnej statystycznie różnicy)</p>

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Burness 2015	Ocena stosowania dulaglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2.	<ul style="list-style-type: none"> Przeszukano bazy Medline i Embase z datą odcięcia 14.09.2015 r., bibliografie z opublikowanej literatury, rejestry/bazy danych badań klinicznych i strony internetowe. Dodatkowe informacje uzyskano również od firmy opracowującej lek. Do analizy włączono badania kliniczno-kontrolne z randomizacją 	<p>Do analizy włączono 8 badań RCT.</p> <p>Ocena skuteczności <i>W skojarzeniu z OADs i insuliną glargine</i> <u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 0,75 + MET + GLA: WMD = -0,76 (8,1%) DUL 1,5 + MET + GLA: WMD = -1,08 (8,1%), p<0,001 GLA od + MET + GLA: WMD = -0,63 (8,2%) <p><u>Kontrola glikemii (FPG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 0,75 + MET + GLA: WMD = -0,87 (9,0%), p<0,001 DUL 1,5 + MET + GLA: WMD = -1,50 (8,9%) GLA od + MET + GLA: WMD = -1,76 (9,1%) <p><u>Masa ciała</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 0,75 + MET + GLA: WMD = -0,76 (8,1%) DUL 1,5 + MET + GLA: WMD = -1,08 (8,1%), p<0,001 GLA od + MET + GLA: WMD = -0,63 (8,2%)

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Gurung 2015	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutynu u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukano bazy Medline, Embase, clinicaltrials.gov oraz abstrakty konferencyjne z datą odcięcia 01.01.2015 r. • Sprawdzone strony internetowe firm i referencje włączonych badań pod kątem potencjalnie istotnych badań. Przeszukano strony internetowe Europejskiej Agencji Leków oraz amerykańskiej Agencji Żywności i Leków. • Nie ustalono ograniczeń językowych dla poszukiwanych publikacji • Do analizy włączono badania kliniczno-kontrolne z randomizacją 	<p>Do analizy włączono 4 badania RCT. <i>W skojarzeniu z OADs i insuliną glargine</i> <u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL 0,75: MD = -0,76%; SD = 0,9 w 52. Tyg.; MD = -0,62%; SD = 1,1 w 78. Tyg. • DUL 1,5: MD = -1,08%; SD = 0,9 w 52. Tyg; MD = (-0,9%); SD = 1,1, p<0,001, w 78. Tyg; • GLA: MD = -0,63%; SD = 0,9 w 52. Tyg; MD = (-0,59%); SD = 1,1 w 78. Tyg <p><u>Masa ciała</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DULA 0,75: MD = -1,33; SD = 3,9 kg • DUL 1,5: MD = -1,87; SD = 3,9 kg • GLA od: MD = 1,44 SD = 3,8 kg (p<0,05)

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Jiang 2021	Ocena wpływu agonistów receptora GLP-1 na wyniki kliniczne i bezpieczeństwa z wykorzystaniem metaanalizy sieciowej.	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukano bazy Medline, Embase, Cochrane oraz clinicaltrials.gov z datą odcięcia 30.06.2019 r. • Do analizy włączono Badania kliniczno-kontrolne z randomizacją • Poszukiwano tekstów w języku angielskim • Obserwacje w badaniach prowadzone były w okresie od 24 do 30 tygodni 	<p>Do analizy włączono 54 badania RCT.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL 0,75: MD = -1,03 [95% CI= -1,39; -0,68] • DUL 1,5: MD = -1,09 [95% CI = -1,41; -0,77] <p><u>Kontrola glikemii (FPG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL 0,75: MD = -1,54 [95% CI= -1,92; -1,15] • DUL 1,5: MD = -1,81 [95%CI = -2,21; -1,42]

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Karagiannis 2015	Potwierdzenie większej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutynu w porównaniu z placebo.	<ul style="list-style-type: none"> Przeszukano bazy Medline, Embase, Cochrane Library z datą odcięcia 12.2014 r. Do analizy włączono badania kliniczno-kontrolne z randomizacją 	<p>Do analizy włączono 33 badania RCT, w tym 7 badań RCT z DUL.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO - wyniki na korzyść dulaglutynu (MD = -1,18% [95% CI = -1,34; -1,02]) <p><u>Masa ciała</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO - nie zaobserwowano istotnej zmiany masy ciała (MD = -0,88 kg [95%CI = -1,80; 0,03]) <p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Hipoglikemia</u></p> <p>DUL vs PBO - większy odsetek pacjentów z hipoglikemią w grupie dulaglutynu (OR = 2,29 [95%CI = 1,24; 4,21])</p> <p><u>Wpływ na układ sercowo-naczyniowy – SBP</u></p> <p>DUL vs PBO - redukcja w grupie dulaglutynu (WMD = -2,00 mmHg [95%CI = -3,72; 0,28]; I² = 43%)</p> <p><u>Wpływ na układ sercowo-naczyniowy – DBP</u></p> <p>DUL vs PBO - dulaglutyn nie wpływa na DBP (WMD = 0,14 mmHg [95%CI = -1,04; 1,32]; I² = 48%).</p>

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Kugler 2018	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2.	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukano bazy PubMed, Embase oraz Cochrane • W celu zapewnienia kompletności, bibliografie odpowiednich artykułów przeglądowych i metaanaliz również zostały przejrane. • Do analizy włączono badania kliniczno-kontrolne z randomizacją 	<p>Do analizy włączono 9 badań RCT.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c) – AWARD-2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL 0,75: MD = -0,76±0,06% • DUL 1,5: MD = -1,08±0,06% • GLA: MD = -0,63±0,06% <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c) – AWARD-9</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL 1,5: MD = -1,44±0,09% • GLA: MD = -0,67±0,09% <p><u>Zmiana skurczowego ciśnienia krwi (mmHg) – AWARD-2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL 0,75: MD = 0,09±0,80 • DUL 1,5: MD = 0,17±0,81 • GLA: MD = 0,51±0,83 <p><u>Zmiana poziomu tętna (bpm) – AWARD-2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL 0,75: MD = 0,51±0,49 • DUL 1,5: MD = 1,29±0,50 • GLA: MD = -0,52±0,51

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Levin 2017	Ocena preparatów z grupy GLP-1 w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z cukrzycą typu 2.	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukano bazy Medline oraz Embase z datą odcięcia 08.04.2016 r. • Do analizy włączono badania kliniczno-kontrolne z randomizacją • Poszukiwano tekstów w języku angielskim • Włączone artykuły były opublikowane od stycznia 2005 do kwietnia 2016 r. 	<p>Do analizy włączono 37 badań RCT.</p> <p>Ocena skuteczności <i>W skojarzeniu z OADs i insuliną glargine</i></p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL 0,75: MD = -0,8, p≤0,001 • DUL 1,5: MD = -1,1, p≤0,001 • GLA od: MD = -0,6 <p><u>Kontrola glikemii (FG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL 0,75: MD = -0,9 • DUL 1,5: MD = -1,50 • GLA od: MD = -1,8, p≤0,001 <p><u>Masa ciała</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL 0,75: MD = -1,3, p≤0,001 • DUL 1,5: MD = -1,9, p≤0,001 • GLA od: MD = 1,4

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Orme 2017	Porównanie bezpośredniej meta-analizy z metaanalizą sieciową, która pozwoliła na ocenę dowodów pochodzących z badań.	<ul style="list-style-type: none"> Przeprowadzono metaanalizę porównawczą z metaanalizą sieciową 	<p>Do analizy włączono 7 badań RCT.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 0,75: WMD = -0,24, 95% CI = -0,38; -0,10 DUL 1,5: WMD = -0,51, 95% CI = -0,65; -0,37

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Qie 2020	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2.	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukano bazy PubMed, Cochrane oraz Embase z datą odcięcia 18.08.2019 r. • Dodatkowo przeszukano clinicaltrials.gov i referencje włączonych badań • Przeprowadzono również odpowiednią metaanalizę. • Do analizy włączono badania kliniczno-kontrolne z randomizacją • Poszukiwano tekstów w języku angielskim 	<p>Do analizy włączono 21 badań RCT.</p> <p>Ocena skuteczności <i>W skojarzeniu z OADs i insuliną glarginę</i> <u>Kontrola glikemii (HbA1c) – AWARD-2</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL 0,75: MD = 0,76, SD = 0,99, 95% CI = 0,13 [-0,04; 0,30] • DUL 1,5: MD = 1,08, SD = 0,99, 95% CI = 0,45 [0,28; 0,62] • GLA od: MD = 0,63, SD = 0,97 <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c) – AWARD-9</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL 1,5: MD = 1,44, SD = 1,1, 95% CI = 0,77 [0,52; 1,02] • GLA od: MD = 0,67, SD = 1,1

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Singh 2016	Potwierdzenie większej skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GLP-1 w porównaniu z insulinami bazowymi.	<ul style="list-style-type: none"> Przeszukano bazy Medline, Embase, Cochrane Central, PubMed z datą odcięcia 09.09.2016 r. Poszukiwano tekstów w języku angielskim. Do analizy włączono badania RCT wybrane na podstawie kryteriów sformułowanych zgodnie ze schematem PICOS 	<p>Do analizy włączono 15 badań RCT i 11 metaanaliz, w tym m.in:</p> <p>DUL 0,75 mg vs GLA (2 badania RCT)</p> <p>DUL 1,5 mg vs GLA (1 badanie RCT)</p> <p>LIR 1,8 mg vs GLA (2 badania RCT)</p> <p><u>Ocena skuteczności:</u></p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 0,75 mg vs GLA – większa redukcja HbA1c w grupie dulaglutylu (MD = -0,39% [95%CI = -0,49; -0,29]) DUL 1,5 mg vs GLA – większa redukcja HbA1c w grupie dulaglutylu (MD = -0,58% [95%CI = -0,72; -0,44]) LIR 1,8 mg vs GLA – istotnie statystycznie większa redukcja HbA1c w grupie liraglutylu (MD = 0,06% [95%CI = -0,06; 0,18]) <p><u>Masa ciała</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 0,75 mg vs GLA – istotnie statystycznie większa redukcja masy ciała w grupie dulaglutylu (MD= -1,98 kg [95% CI = -2,32, -1,64]) <p>DUL 1,5 mg vs GLA – większa redukcja masy ciała w grupie dulaglutylu (MD= -2,92 kg [95% CI = -3,41, -2,43])</p>

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Tsapas 2020	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GLP-1 u pacjentów z cukrzycą typu 2.	<ul style="list-style-type: none"> • Przeszukano bazy Medline, Cochrane oraz Embase z datą odcięcia 18.12.2019 r. • Dodatkowo przeszukano clinicaltrials.gov i abstrakty konferencyjne z datą odcięcia 10.04.2020 r. • Przeprowadzono również odpowiednią metaanalizę. • Do analizy włączono badania kliniczno-kontrolne z randomizacją • Nie ustalono ograniczeń językowych dla poszukiwanych publikacji • Oceniano leki obniżające poziom glukozy, które zostały zatwierdzone lub miały oczekujące wnioski o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Europie lub Stanach Zjednoczonych. 	<p>Do analizy włączono 21 badań RCT.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL: MD (95% CI) = 1,29; (-1,96; -0,62) • DUL + MET: MD (95%CI) = -0,89; (-1,05; -0,73) <p><u>Śmiertelność z dowolnej przyczyn u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL + MET: OR (95%CI) = 0,89; (0,79; 1,01) <p><u>Śmiertelność z dowolnej przyczyn u pacjentów z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL + MET: OR (95%CI) = 0,57 (0,24; 1,36)

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Wu 2022	Wpływ agonistów GLP-1 na występowanie arytmii u pacjentów z cukrzycą i otyłością.	<ul style="list-style-type: none"> Przeszukano bazy PubMed, Embase, Cochrane i rejestr badań klinicznych ClinicalTrials.gov z datą odcięcia 25.05.2022. Do analizy włączano badania RCT. Nie stosowano ograniczeń w zakresie języka publikacji. 	<p>Do analizy włączono 56 badań RCT.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Migotanie przedsionków</u> DUL vs CTRL: RR = 1,40 [95%CI= 1,03; 1,90]</p> <p><i>Pomijając badanie REWIND</i> DUL vs CTRL: RR = 0,87 [95%CI= 0,29; 2,59]</p> <p><u>Trzepotanie przedsionków</u> DUL vs CTRL: RR = 0,86 [95%CI= 0,44; 1,67]</p> <p><u>Komorowe zaburzenia rytmu serca</u> DUL vs CTRL: RR = 1,27 [95%CI= 0,64; 2,51]</p> <p><u>Nagła śmierć sercowa</u> DUL vs CTRL: RR = 0,68 [95%CI= 0,37; 1,27]</p>

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Xu 2021	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2.	<ul style="list-style-type: none"> Przeszukano bazy PubMed, Cochrane oraz Embase z datą odcięcia 01.12.2020 r. Dodatkowo przeszukano clinicaltrials.gov Do analizy włączono badania kliniczno-kontrolne z randomizacją Poszukiwano tekstów w języku angielskim 	<p>Do analizy włączono 5 badań RCT.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 0,75: MD = -0,62, SD = 1,15, 95% CI = -0,03 [-0,22;0,16] DUL 1,5: MD = -0,9, SD = 1,16, 95% CI = -0,31 [-0,50; -0,12] GLA od: MD = -0,59, SD = 1,13 <p><u>Masa ciała</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 0,75: MD = -1,54, SD = 4,29, 95% CI = -2,82 [-3,54; -2,10] DUL 1,5: MD = -1,96, SD = 4,3, 95% CI = -3,24 [-3,96; -2,52] GLA od: MD = 1,28, SD = 4,21

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Zaccardi 2015	Ocena preparatów z grupy GLP-1 w zakresie skuteczności kardiometabolicznej i wystąpienia zdarzeń niepożądanych u dorosłych z cukrzycą typu 2.	<ul style="list-style-type: none"> Przeszukano bazy Medline PubMed, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, U.S. Food and Drug Administration, European Medicines Agency, ClinicalTrials.gov, z datą odciążenia 26.09.2015 r. Nie ustalono ograniczeń językowych dla poszukiwanych publikacji Do analizy włączono Badania kliniczno-kontrolne z randomizacją 	<p>Do analizy włączono 34 badania RCT.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wśród wszystkich leków z grupy GLP-1 największe różnice w zakresie redukcji HbA1c wykazano w przypadku dulaglutytu 1,5 mg vs taspoglutyd 10 mg (MD = -0,4%; [95% CI = -0,7%; -0,2%]) <p><u>Kontrola glikemii (FPG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL 1,5 mg vs placebo – wyniki na korzyść DUL (MD = -2,2 mmol/L [95%CI = -2,6; -1,7]) <p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p><u>Hipoglikemia udokumentowana</u></p> <p>DUL 1,5 mg vs placebo: OR = 2,69 [95% CI = 1,51; 4,82])</p>

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Zhang 2016	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2.	<ul style="list-style-type: none"> Przeszukano bazy Medline, Embase, Cochrane Library oraz www.clinicaltrial.gov, z datą odcięcia 15.02.2015 r. Do analizy włączono badania kliniczno-kontrolne z randomizacją 	<p>Do analizy włączono 12 badań RCT.</p> <p>Ocena skuteczności</p> <p><i>Monoterapia</i></p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO, MET, LIR - wyniki na korzyść dulaglutynu (WMD = -0,68% [95%CI: -0,95; -0,40], p=ns) DUL 1,5 mg vs PBO, MET, LIR - wyniki na korzyść dulaglutynu (WMD = -0,56% [95%CI: -1,38; 0,26], p=ns) <p><u>Kontrola glikemii (FPG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO, MET, LIR – wyniki na korzyść dulaglutynu (WMD = -0,90 mmol/L [95%CI: -1,28; -0,52], p=ns) DUL 1,5 mg vs PBO, MET, LIR – wyniki na korzyść dulaglutynu (WMD = -0,98 mmol/L [95%CI: -2,22; 0,26], p=ns) <p><u>Masa ciała</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO, MET, LIR – wyniki na korzyść grupy kontrolnej (WMD = 0,51kg [95%CI: 0,27; 0,75]) <p><i>W skojarzeniu z OAM i insuliną lispro</i></p> <p><u>Kontrola glikemii (HbA1c)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO, SIT, EXE, LIR, GLA – wyniki na korzyść dulaglutynu (WMD = -0,51% [95%CI: -0,68; -0,35], p<0,00001) DUL 1,5 mg vs PBO, SIT, EXE, LIR, GLA – wyniki na korzyść dulaglutynu (WMD = -0,43% [95%CI: -0,66; -0,19], p<0,00001) <p><u>Kontrola glikemii (FPG)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs PBO, SIT, EXE, LIR, GLA – podobna redukcja FPG w obu grupach (WMD = -0,19 mmol/L [95%CI: -1,20;

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
			<p>0,82])</p> <p><u>Masa ciała</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL vs PBO, SIT, EXE, LIR, GLA - wyniki na korzyść dulaglutynu (WMD = -0,19 kg [95%CI: -1,20; 0,82]) • DUL 1,5 mg vs GLA – wyniki na korzyść dulaglutynu (WMD = - 2,52 kg [95%CI: - 3,35; - 1,70]) <p>Ocena bezpieczeństwa</p> <p><i>Monoterapia</i></p> <p><u>Hipoglikemia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DUL vs PBO, MET, LIR - podobne ryzyko wystąpienia hipoglikemii (7,8% vs 10,6%) <p><i>W skojarzeniu z OAM i insuliną lispro</i></p> <p>DUL vs PBO, SIT, EXE, LIR, GLA - podobne ryzyko wystąpienia hipoglikemii (24,5% vs 24,4%).</p>

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
Zhang 2018	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania GLP-1 u pacjentów z T2D z dodatkową analizą dowodów dotyczących wpływu GLP-1 na ryzyko złamań u pacjentów z T2D.	<ul style="list-style-type: none"> Przeszukano bazy Medline, Cochrane oraz Embase z datą odcięcia 01.03.2018 r. Dodatkowo przeszukano <i>clinicaltrials.gov</i> Do analizy włączono badania kliniczno-kontrolne z randomizacją Obserwacje w badaniach prowadzone były przez minimum 26 tygodni 	<p>Do analizy włączono 54 badań RCT.</p> <p>Ocena skuteczności Względne efekty leczenia jako współczynniki ryzyka)</p> <ul style="list-style-type: none"> DUL vs SEM: WMD = 0,67, 95%CI= 0,06; 8,86 DUL vs EXA: WMD = 1,84, 95%CI= 0,36; 9,48 DUL vs LIR: WMD = 0,64, 95%CI= 0,15; 2,4 DUL vs LIX: WMD = 0,8, 95%CI= 0,18; 7,46 DUL vs ALB: WMD = 0,99, 95%CI= 0,13; 7,8 <p>DUL vs PLA: WMD = 0,31, 95%CI= 0,06; 1,33</p>
Zhang 2021	Wpływ leków przeciwcukrzycowych na ryzyko złamania.	<ul style="list-style-type: none"> Przeszukano bazy Embase, Medline, ClinicalTrials.gov i Cochrane CENTRAL z datą odcięcia 01.05.2021 r. Do analizy włączono badania włączono badania kliniczno-kontrolne z randomizacją. Poszukiwano publikacji w języku angielskim. 	<p>Do analizy włączono 117 badań RCT.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa Ryzyko złamania</p> <p>DUL vs Insulina: RR = 1,34 [95%CI= 0,55; 3,39] DUL vs PBO: RR = 0,91 [95%CI= 0,17; 4,88]</p>
Zhang 2023	Ocena ryzyka odstawienia różnych agonistów GLP-1 z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych.	<ul style="list-style-type: none"> Przeszukano bazy PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane z datą odcięcia 28.09.2022 r. Do analizy włączono badania włączono badania kliniczno-kontrolne z randomizacją. Poszukiwano publikacji w 	<p>Do analizy włączono 64 badania RCT.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa Ryzyko odstawienia leku z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych</p> <p>DUL vs Insulina: OR=3,91 [95%CI= 1,36; 11,24] DUL vs PBO: OR=2,07 [95%CI= 0,85; 5,03]</p>

Identyfikator badania	Cel badania	Metody	Wyniki
		języku angielskim.	

CTRL - kontrola; DBP – rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. *diastolic blood pressure*); DUL – dulaglutyd; FPG – glikemia na czczo (ang. *fasting plasma glucose*); GLA – insulina glargine; HbA1c – hemoglobina glikowana; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); MET – metformina; OAD – doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. *oral antidiabetic drug*); od – raz dziennie (ang. *once daily*); PBO – placebo; RCT - badania kliniczno-kontrolne z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*); SBP – ciśnienie skurczowe (ang. *systolic blood pressure*); WMD – średnia ważona różnic (ang. *weighted mean difference*);

2.1.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisanej w rozdz. 20. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania, której podsumowanie zamieszczono poniżej (por. Tab. 3.), przedstawiono w rozdz. 21. Jedno opracowanie Ayesh 2024 otrzymało ocenę umiarkowaną, cztery (Tsapas 2020, Wu 2022, Zhang 2021, Zhang 2023) - niską. Pozostałe opracowania otrzymały ogólnie krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej.

Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Lp.	Opracowanie	Ocena
1	Ayesh 2024	Umiarkowana
2	Burness 2015	Krytycznie niska
3	Gurung 2015	Krytycznie niska
4	Jiang 2021	Krytycznie niska
5	Karagiannis 2015	Krytycznie niska
6	Kugler 2018	Krytycznie niska
7	Levin 2017	Krytycznie niska
8	Orme 2017	Krytycznie niska
9	Qie 2020	Krytycznie niska
10	Singh 2016	Krytycznie niska
11	Tsapas 2020	Niska
12	Wu 2022	Niska
13	Xu 2021	Krytycznie niska
14	Zaccardi 2015	Krytycznie niska
15	Zhang 2016	Krytycznie niska
16	Zhang 2018	Krytycznie niska
17	Zhang 2021	Niska
18	Zhang 2023	Niska

2.2 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji, analiza skuteczności i bezpieczeństwa

2.2.1 Metodyka

2.2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),

- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 14.1 Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbując i korygując strategię. Ostatnie przeszukanie ww. stron wykonano 05.07.2024 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Te pierwsze włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, te drugie do analizy skuteczności praktycznej. Oba rodzaje wykorzystano w analizie bezpieczeństwa.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

- *clinicaltrials.gov*,
- *clinicaltrialsregister.eu*

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 24.06.2024 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa dulaglutynu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) / EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) / FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*)
- WHO VigiBase.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 25.06.2024 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 1918.17.

2.2.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 2.2.1.3 i 2.1.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ([REDACTED] [REDACTED]). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu. W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1.).

2.2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania – kontrola glikemii

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji włączono badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu stosowania dwóch doustnych leków hipoglikemizujących lub insuliny bazowej w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym
- interwencja – dulaglutyd: 1,5 mg lub 0,75 mg;
- komparator – insulina bazowa lub insulina bazowa w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym;
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - kontrola glikemii,
 - zmiana masy ciała,
 - zmiany gospodarka węglowodanowa i lipidowej,
 - jakość życia,
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
- metodyka badania:
 - w ramach analizy skuteczności eksperymentalnej: randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
 - w ramach analizy skuteczności praktycznej: badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych powyżej oraz z uwagi:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i pogładowe,
 - analizy post-hoc łączące wyniki różnych badań klinicznych,

- badanie obejmujące populację azjatycką^{*},
- badania jednoramiennie,
- opisy przypadków, serie przypadków,
- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - listy do redakcji,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

2.2.1.5 Kryteria włączenia do opracowania – analiza skuteczności i bezpieczeństwa dawek 3 mg oraz 4,5 mg

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dulaglutynu w dawkach 3 mg oraz 4,5 mg włączono badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – pacjenci z cukrzycą typu 2,
- interwencja – dulaglutyd w dawce 1,5 mg;
- komparator – dulaglutyd w dawce 3 mg lub 4,5 mg,
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - kontrola glikemii,
 - zmiana masy ciała,
 - zmiany gospodarki węglowodanowej i lipidowej,
 - jakość życia,
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego
- metodyka badania:
 - w ramach analizy skuteczności eksperymentalnej: randomizowane kontrolowane badania kliniczne,

^{*} U pacjentów z populacji azjatyckiej cukrzyca typu 2 charakteryzuje się przede wszystkim dysfunkcją komórek β, z mniejszym wydzielaniem insuliny niż u osób rasy kaukaskiej [Yabe 2015].

- w ramach analizy skuteczności praktycznej: badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

2.2.1.6 Kryteria wykluczenia z opracowania – analiza skuteczności i bezpieczeństwa dawek 3 mg oraz 4,5 mg

Z analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych powyżej oraz z uwagi:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i pogładowe,
 - opisy przypadków, serie przypadków,
 - analizy post-hoc łączące wyniki różnych badań klinicznych,
 - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - listy do redakcji,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

2.2.1.7 Ocena jakości informacji

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 23.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (J.G., G.F). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016].

2.2.1.8 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (G. F.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (J.G.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

2.2.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

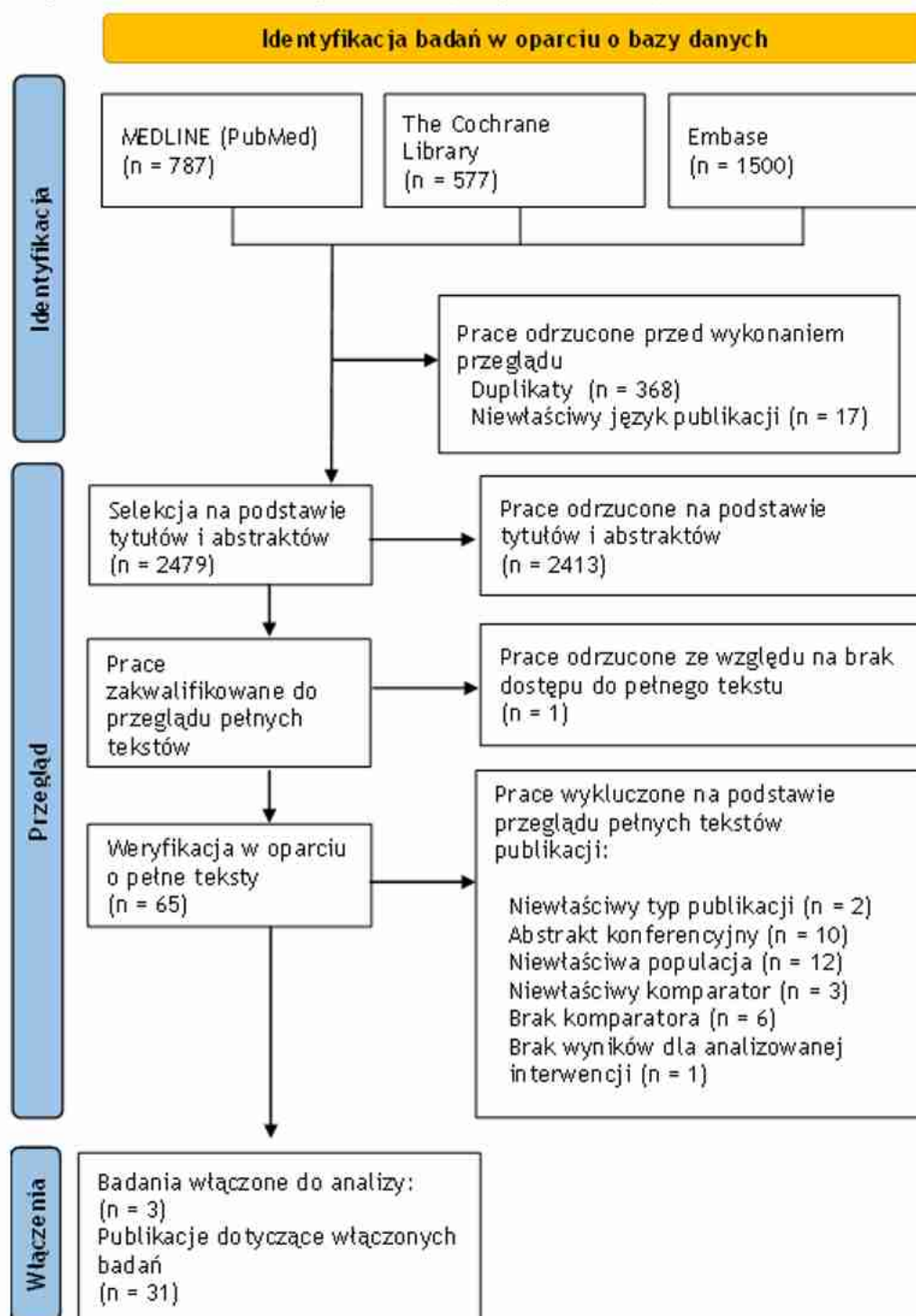
2.2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dla dulaglutyny w prewencji chorób sercowo-naczyniowych oceniono wstępnie 2 864 abstrakty. Po wykluczeniu 368 powtórzeń i 17 prac ze względu na niewłaściwy język publikacji oraz po selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 65 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.2.1.3 i 2.1.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 34 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono trzy badania (w 31 publikacjach): AWARD 2, AWARD 9 oraz AWARD 11. Badania te zostały włączone zarówno do analizy skuteczności eksperymentalnej, jak i do analizy bezpieczeństwa. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 15.2 i 16.2.

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 3). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 24.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – badania pierwotne (diagram PRISMA).



2.2.2.2 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych

Do analizy włączono trzy badania, które zostały uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jak i w analizie bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (por. Tab. 4.). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 24.1.1, 24.1.2 i 24.1.3.

Tab. 4. Skrócona charakterystyka badań AWARD-2, AWARD-9 i AWARD-11.

Badanie	Rodzaj badania	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
AWARD-2	wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie typu open-label [#]	<i>superiority</i>	62 ośrodki	Czechy, Niemcy, Węgry, Meksyk, Polska, Rumunia, Hiszpania, Słowacja, USA	<ul style="list-style-type: none"> Dulaglutyd 1,5 mg/tydzień Dulaglutyd 0,75 mg/tydzień 	<ul style="list-style-type: none"> Insulina glargine 	Pacjenci z cukrzycą typu 2, która nie była optymalnie kontrolowana z 1, 2 lub 3 doustnymi lekami przeciwwglukemicznymi (spośród których jeden miał być metforminą lub sulfonylomocznikiem) przez okres co najmniej 3 miesięcy.	Eli Lilly and Company

Badanie	Rodzaj badania	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
AWARD-9	wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie podwójnie zaślepione, w grupach równoległych	<i>superiority</i>	40 ośrodków	Czechy, Węgry, Włochy, Portoryko, Hiszpania, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> Dulaglutyd 1,5 mg/tydzień 	<ul style="list-style-type: none"> Insulina glargine w dostosowywanej dawce z metforminą lub bez 	Pacjenci z cukrzycą typu 2, która nie była optymalnie kontrolowana insuliną glargine w dostosowywanej dawce z metforminą lub bez, przez okres co najmniej 3 miesięcy.	Eli Lilly and Company
AWARD-11	wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie podwójnie zaślepione,	<i>superiority</i>	208 ośrodków	Argentyna, Austria, Kanada, Grecja, Węgry, Izrael, Włochy, Meksyk, Polska, Portoryko, Rumunia, Federacja Rosyjska, Słowacja, Hiszpania, Tajwan, Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> Dulaglutyd 1,5 mg/tydzień Dulaglutyd 3 mg/tydzień Dulaglutyd 4,5 mg/tydzień 	<ul style="list-style-type: none"> placebo 	Pacjenci z cukrzycą typu 2, która nie była optymalnie kontrolowana metforminą.	Eli Lilly and Company

#Badanie przeprowadzone bez zaślepienia dla porównania DUL vs GLA, zaślepiono jedynie dawkę dulaglutylu.

2.2.2.3 Ocena jakości danych i wiarygodności badań

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 23.

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach AWARD-2 oraz AWARD-9 oceniono na niskie (por. Tab. 5).

Tab. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu AWARD-2, AWARD-9 oraz AWARD-11.

Badanie	AWARD-2	AWARD-9	AWARD-11
Randomizacja	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie*	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	nieznane	nieznane
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie*	niskie	niskie

* Badanie przeprowadzone bez zaślepienia dla porównania DUL vs GLA, zaślepiono jedynie dawkę dulaglutynu.

Ogólne ryzyko błędu systematycznego oceniono na niskie, mimo braku zaślepienia badaczy i pacjentów, ze względu na fakt, że brak zaślepienia nie miał wpływu na wyniki. Dodatkowo pacjenci byli zaślepieni co do wielkości dawki dulaglutynu.

3 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

3.1 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych

3.1.1 Metodyka

3.1.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Głównym celem przeglądu opracowań wtórnych była weryfikacja, czy w ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych zidentyfikowano wszystkie badania spełniające kryteria włączenia.

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych (oraz dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa), przedstawiono w rozdz. 14.2. Osobne dla każdej bazy strategie zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt.

W celu odnalezienia niezależnych raportów HTA przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia: AWMSG, CADTH, HAS, IQWiG, NCPE Ireland, Zorginstituut Nederland, NICE, NIHR, PHARMAC, SMC.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

3.1.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykorzystano przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia zgodne ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. rozdz. 3.1.1.3 i 3.1.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ([REDACTED]).

■ Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwanie ograniczono do prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnie przeszukiwanie baz wykonano 26.06.2024 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1.).

3.1.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
 - co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
 - wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE (PubMed), EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- populacja – pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym,
- interwencja – dulaglutyd,
- komparator – dowolny refundowany obecnie w Polsce,
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - MACE,
 - udar mózgu,
 - zawał mięśnia sercowego,
 - hospitalizacja z powodu niewydolności serca
 - hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej,
 - zdarzenie mikronaczyniowe,
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
- publikacja w języku polskim lub angielski.

3.1.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych powyżej oraz dodatkowo z uwagi na:

- dostępność w postaci doniesień konferencyjnych i abstraktów,
- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- listy do redakcji,

- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia.

3.1.1.5 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza ([REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]) Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencję,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
 - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
 - skuteczności eksperymentalnej,
 - skuteczności praktycznej lub
 - bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

3.1.1.6 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2.

Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków ([REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE]) według formularza zamieszczonego w aneksie (por. rozdz. 20). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 22.

3.1.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

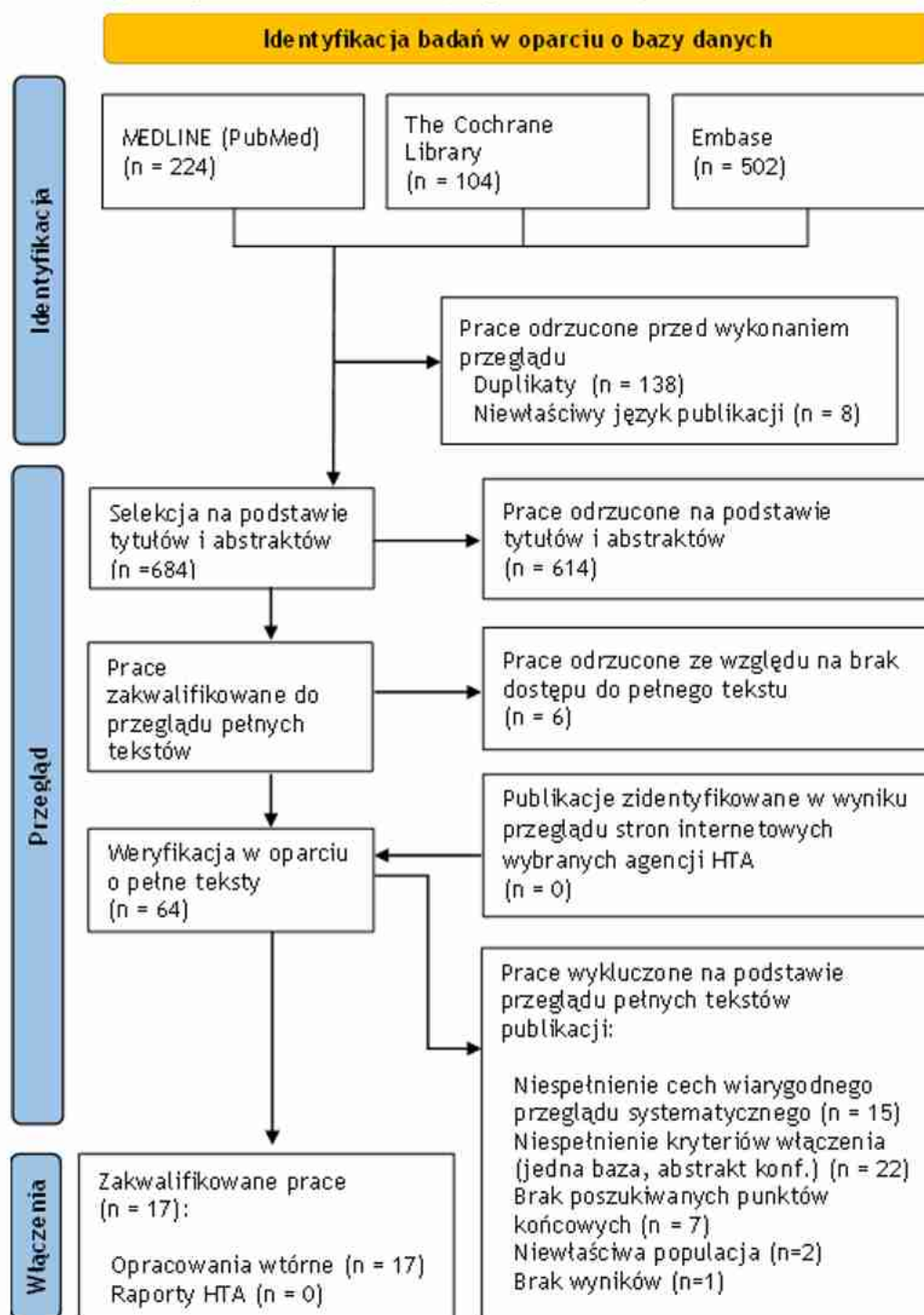
3.1.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dla dulaglutyny w prewencji chorób sercowo-naczyniowych oceniono wstępnie 830 abstraktów. Po wykluczeniu 138 powtórzeń i 8 prac ze względu na niewłaściwy język publikacji oraz po selekcji w oparciu

o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 64 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 47 zostało wykluczonych z analizy. W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono dodatkowo raportów HTA.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie 17 przeglądów systematycznych. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 15.3 i 16.3. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 4). Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).



3.1.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie siedemnaście przeglądów systematycznych. Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016]. Najbardziej aktualnym przeglądem systematycznym jest Kan 2023 z datą odcięcia:

01.03.2023 r. Charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 6.

Należy podkreślić, że krytyczna analiza charakterystyk początkowych pacjentów w odnalezionych badaniach pierwotnych na podstawie których oparte są badania wtórne wykazała znaczne różnice – dokładana analiza heterogeniczności badań pierwotnych została przedstawiona w rozdziale 10. Wyniki opracowań wtórnych zostały przedstawione w aneksie do niniejszej analizy (por. rozdz. 18.), niemniej należy mieć na względzie, że wspomniana heterogeniczność populacji może mieć również wpływ na wyniki przeprowadzonych porównań dla poszczególnych substancji, dlatego wyniki te należy interpretować ze szczególną ostrożnością.

Tab. 6. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj włączonych badań	Punkty końcowe	
Alhawayan 2020	brak danych, PubMed, Cochrane	IB	skuteczność agonistów GLP-1 w zapobieganiu udarowi u pacjentów z cukrzycą	pacjenci z cukrzycą	agoniści GLP-1	RCT	wystąpienie udaru	analiza jakościowa
Banerjee 2023	15.05.2022, PubMed, EMBASE, Cochrane, Web of Science	IA	wpływ agonistów GLP-1 na niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe	pacjenci z cukrzycą typu 2	agoniści GLP-1	RCT	niepożądane zdarzenia mózgowo-naczyniowe, udar (śmiertelny lub niezakończony zgonem, niedokrwienny lub krwotoczny),	metaanaliza

Opracowanie	Data odjęcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj włączonych badań	Punkty końcowe	
Garcia-Casares 2023	01.2022, Medline, Cochrane, Scopus	IB	wpływ agonistów GLP-1 na neurologiczne powikłania cukrzycy (udar, zaburzenia poznawcze i neuropatia obwodowa)	pacjenci z cukrzycą typu 2 lub 1 oraz przebyłym udarem lub zdarzeniami i sercowo-naczyniowymi, zaburzeniami funkcji poznawczych lub neuropatią obwodową	agoniści GLP-1	Badania kliniczne lub kontrolowane badania kliniczne	udar, MACE, zaburzenia funkcji poznawczych, neuropatia obwodowa	analiza jakościowa
Giugliano 2019	15.06.2019, PubMed, EMBASE, Cochrane	IA	wpływ agonistów GLP-1 na czynności serca i nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2	pacjenci z cukrzycą typu 2	agoniści GLP-1	RCT, metaanalizy	MACE, MI, HF, udar, zgony, powikłania nerkowe, nowa makroalbuminuria	metaanaliza
Giugliano 2021	30.06.2021, PubMed, EMBASE, Cochrane	IA	wpływ agonistów GLP-1 na czynności serca i nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2	pacjenci z cukrzycą typu 2	agoniści GLP-1	RCT, metaanalizy	MACE, MI, HF, udar, zgony, powikłania nerkowe, nowa makroalbuminuria	metaanaliza

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj włączonych badań	Punkty końcowe	
Kan 2023	01.03.2023, PubMed, Embase, Cochrane	IA	skuteczność agonistów GLP-1 w leczeniu cukrzycy typu 2 z chorobą niedokrwienną serca	pacjenci z cukrzycą typu 2, u których występował a wcześniej lub obecna jest choroba układu krążenia	agoniści GLP-1	RCT	MACE, czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego	metaanaliza
Kugler 2018	PubMed, Embase, Cochrane library	IB	ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutynu u pacjentów z cukrzycą typu 2	pacjenci z cukrzycą typu 2	dulaglutyn	RCT, metaanalizy	zdarzenia sercowo-naczyniowe	analiza jakościowa
Kristensen 2019	15.06.2019, MEDLINE (PubMed), Cochrane	IA	wpływ agonistów GLP-1 na choroby dotyczące układu sercowo-naczyniowego	pacjenci z cukrzycą typu 2	agoniści GLP-1	RCT	MACE, MI, HF, udar, zgony, powikłania nerkowe, bezpieczeństwo	metaanaliza
Nreu 2020	15.06.2019, MEDLINE, Cochrane	IA	wpływ agonistów GLP-1 na choroby dotyczące układu sercowo-naczyniowego	pacjenci z cukrzycą typu 2	agoniści GLP-1	RCT	MACE, MI, HF, udar, zgony, powikłania nerkowe, bezpieczeństwo	metaanaliza

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj włączonych badań	Punkty końcowe	
Qin 2022	06.2019, PubMed, Embase	IA	wpływ agonistów GLP-1 na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych	pacjenci z cukrzycą typu 2	agoniści GLP-1	RCT	zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MI, udar	metaanaliza
Tsapas 2020	18.12.2019, MEDLINE (PubMed), Embase, Cochrane	IA	porównanie skuteczności i bezpieczeństwa związanej ze stosowaniem leków hipoglikemizujących	pacjenci z cukrzycą typu 2	metformina, pochodne sulfonilomocznika, pioglitazon, inhibitory DPP-4, inhibitory SGLT-2, agonisty GLP-1, insulina, inhibitory α -glukozydazy, meglitynidy, placebo	RCT	HbA1c, zgony, MI, udar, HF, ciężka hipoglikemia, retinopatia, amputacje	metaanaliza
Wei 2021	24.05.2020 r. PubMed, Embase	IA	porównanie agonistów GLP-1 i inhibitorów SGLT-2 na układ sercowo-naczyniowy, śmiertelność i choroby nerek	pacjenci z cukrzycą typu 2	agoniści GLP-1, inhibitory SGLT-2	RCT	MACE, HF, powikłania nerkowe, zgony	metaanaliza

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj włączonych badań	Punkty końcowe	
Wu 2022	25.05.2022, PubMed, Embase, Cochrane	IA	wpływ agonistów GLP-1 na występowanie arytmii u pacjentów z cukrzycą i otyłością	pacjenci z cukrzycą typu 2 lub nadwagą	agoniści GLP-1	RCT	migotanie przedsionków, trzepotanie przedsionków, komorowe zaburzenie rytmu serca, nagła śmierć sercowa	metaanaliza
Yoshida 2022	12.03.2021, PubMed, Embase, Web of Science Core Collection	IA	wpływ agonistów GLP-1 na retinopatię cukrzycową w cukrzycy typu 2 w badaniach RCT z korzyściami sercowo-naczyniowymi lub bez nich	pacjenci z cukrzycą typu 2	agoniści GLP-1	RCT	zdarzenia niepożądane (retinopatia cukrzycowa, powikłania związane z retinopatią cukrzycową)	metaanaliza
Zhu 2019	grudzień 2018 r. PubMed, Embase, Cochrane	IA	wpływ agonistów GLP-1 na choroby dotyczące układu sercowo-naczyniowego	pacjenci z cukrzycą typu 2	agoniści GLP-1	RCT	MACE, zgony, rak trzustki, rak brodawkowaty tarczycy, rak prostaty	metaanaliza

Opracowanie	Data odjęcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj włączonych badań	Punkty końcowe	
Zhu 2020	05.12.2019 r. PubMed, Embase, Cochrane Library	IA	Identyfikacja przeglądów systematycznych i metaanaliz randomizowanych badań kontrolowanych oceniających bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe leków hipoglikemizujących	pacjenci z cukrzycą, w stanie przed cukrzycowym lub z wysokim ryzykiem cukrzycy	leki obniżające poziom glukozy	przegląd systematyczny, metaanaliza randomizowanych badań kontrolowanych	choroby sercowo-naczyniowe	metaanaliza
Zhou 2021	1.08.2020, EMBASE, Medline (PubMed), Web of Knowledge, Cochrane	IA	Porównanie wyników sercowo-nerkowych u pacjentów z cukrzycą typu 2, którym podawano agonistów GLP-1	pacjenci z cukrzycą typu 2	agoniści GLP-1	RCT	śmierć z przyczyn sercowo-naczyniowych, MACE, MI, udar, śmiertelność, HF, hipokligemia, zapalenie trzustki i rak tarczycy, złożony wynik leczenia nerek, pogorszenie czynności nerek, makroalbuminuria i retinopatia	metaanaliza

* Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016]. IA – metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT. IB – systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.

Opracowanie	Data odjęcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj włączonych badań	Punkty końcowe	

HbA1c – hemoglobina glikowana; HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*); MACE – poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiovascular events*); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); RCT – randomizowane badanie kliniczne;

3.1.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisaną w rozdz. 20. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania, której podsumowanie zamieszczono poniżej (por. Tab. 7.), przedstawiono w rozdz. 22. Cztery włączone do opracowania badania: Banerjee 2023, Tsapas 2020 Wei 2021 oraz Wu 2022 otrzymały niską ocenę, pozostałe badania otrzymały ocenę krytycznie niską.

Tab. 7. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

LP	Opracowanie	Ocena
1.	Alhawyan 2020	Krytycznie niska
2.	Banerjee 2023	Niska
3.	García-Casares 2023	Krytycznie niska
4.	Giugliano 2019	Krytycznie niska
5.	Giugliano 2021	Krytycznie niska
6.	Kan 2023	Krytycznie niska
7.	Kugler 2018	Krytycznie niska
8.	Kristensen 2019	Krytycznie niska
9.	Nreu 2020	Krytycznie niska
10.	Qin 2022	Krytycznie niska
11.	Tsapas 2020	Niska
12.	Wei 2021	Niska
13.	Wu 2022	Niska
14.	Yoshida 2022	Krytycznie niska
15.	Zhu 2019	Krytycznie niska
16.	Zhu 2020	Krytycznie niska
17.	Zhou 2021	Krytycznie niska

3.2 Przegląd systematyczny badań pierwotnych

3.2.1 Metodyka

3.2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 14.2. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbowując i korygując strategię. Ostatnie przeszukanie baz danych wykonano 26.04.2024 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Te pierwsze włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, te drugie do analizy skuteczności praktycznej. Oba rodzaje wykorzystano w analizie bezpieczeństwa.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestrów badań klinicznych:

- *clinicaltrials.gov*,
- *clinicaltrialsregister.eu*

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 24.06.2024 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa dulaglutynu skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) / EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*, FDA) / FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*)
- WHO VigiBase.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 25.06.2024 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 19.

3.2.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 3.2.1.3 i 3.2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ([REDACTED] [REDACTED]).

• Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1.).

3.2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla interwencji włączono badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym,
- interwencja – dulaglutyd,
- komparatory – dowolny refundowany obecnie w Polsce,
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
 - MACE,
 - udar mózgu,
 - zawał mięśnia sercowego,
 - hospitalizacja z powodu niewydolności serca
 - hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej,
 - zdarzenie mikronaczyniowe,
 - zdarzenie niepożądane,
 - poważne zdarzenie niepożądane,
 - zgon z powodu zdarzenia niepożądanego,
 - zgon z dowolnej przyczyny,
 - przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego,
- metodyka badania:
 - w ramach analizy skuteczności eksperymentalnej: randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
 - w ramach analizy skuteczności praktycznej: badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych powyżej oraz z uwagi:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i pogładowe,
 - opisy przypadków, serie przypadków,

- punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - listy do redakcji,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).

3.2.1.5 Ocena jakości informacji

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 23.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy [REDAKCYJNA] W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016].

3.2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (K.K.) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (J.G.) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,

- działania niepożądane.

3.2.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

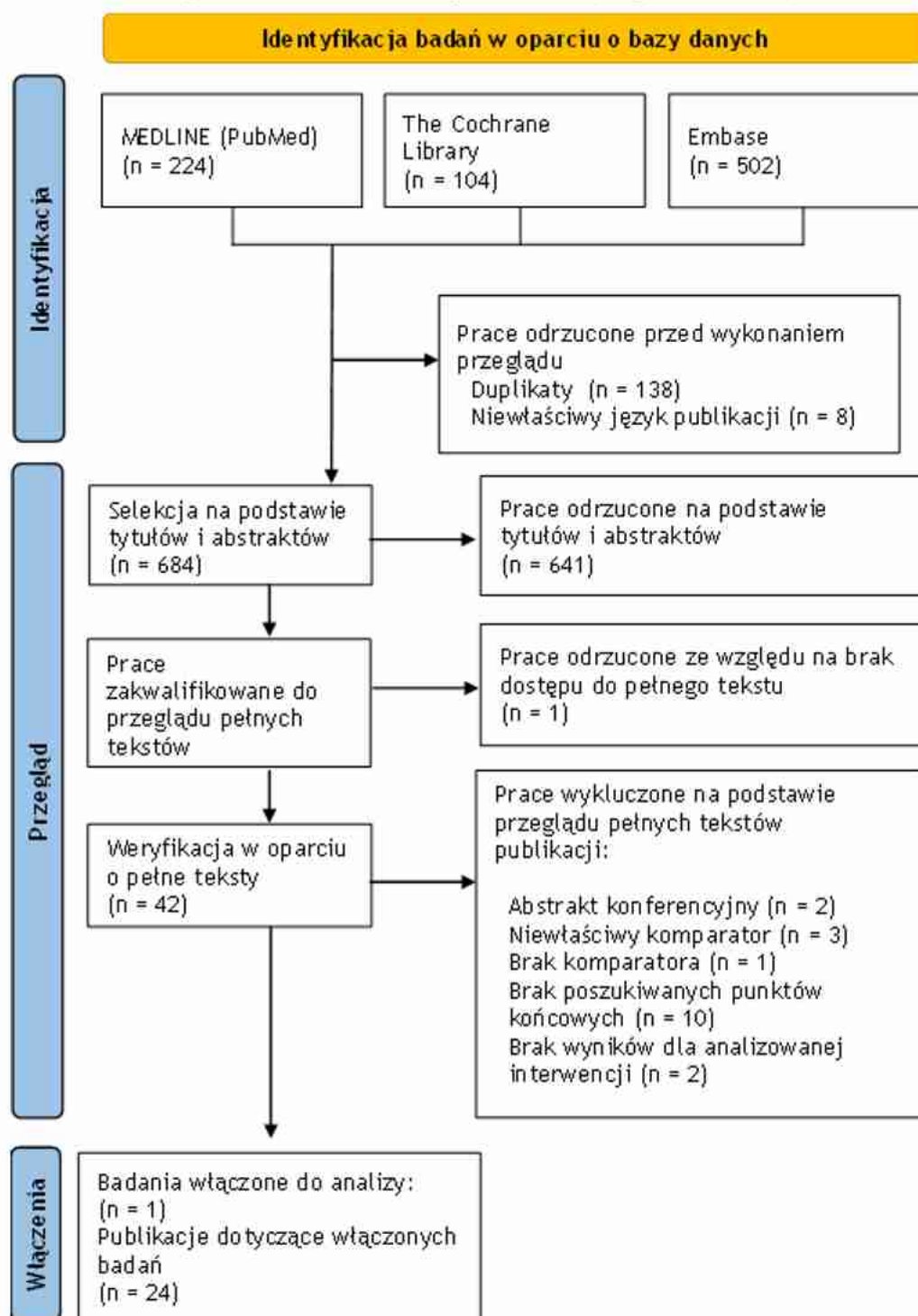
3.2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych dla dulaglutynu w prewencji chorób sercowo-naczyniowych oceniono wstępnie 830 abstraktów. Po wykluczeniu 138 powtórzeń i 8 prac ze względu na niewłaściwy język publikacji oraz po selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 42 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 18 zostało wykluczonych z analizy.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono jedno badanie REWIND (w 24 publikacjach). Badania to zostały włączone zarówno do analizy skuteczności eksperymentalnej, jak i do analizy bezpieczeństwa. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 15.4 i 16.4.

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 5.). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 21.

Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – badania pierwotne (diagram PRISMA).



3.2.2.2 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych

Do analizy włączono badanie RCT REWIND, które zostało uwzględnione zarówno w analizie skuteczności eksperymentalnej, jak i w analizie bezpieczeństwa.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badania włączonego do niniejszego przeglądu (por. Tab. 8.). Pełną charakterystykę włączonego badania przedstawiono w rozdz. 24.2.

Tab. 8. Skrócona charakterystyka badania REWIND.

Badanie	Rodzaj badania	Testowanie hipotezy (<i>superiority, non-inferiority, equivalence</i>)	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
REWIND	wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie podwójnie zaślepione	<i>superiority</i>	371 ośrodków	Argentyna, Australia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chile, Kolumbia, Czechy, Niemcy, Węgry, Korea, Republika, Łotwa, Litwa, Meksyk, Nowa Zelandia, Polska, Portoryko, Rumunia, Federacja Rosyjska, RPA, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone	<ul style="list-style-type: none"> Dulaglutyd 1,5 mg/tydzień 	<ul style="list-style-type: none"> Placebo (standardowe leczenie cukrzycy) 	Pacjenci z cukrzycą typu 2, powyżej 50. roku życia oraz czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego	Eli Lilly and Company

3.2.2.3 Ocena jakości danych i wiarygodności

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu REWIND oceniono na niskie (por. Tab. 9.).

Tab. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu REWIND.

Badanie	REWIND
Randomizacja	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie
Selektywne raportowanie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie

4 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestru *clinicaltrials.gov* oraz *clinicaltrialsregister.eu* w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutyny w terapii cukrzycy typu 2 w ramach kryteriów przeglądów systematycznych zawartych w raporcie.

Tab. 10. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 24.06.2024 r.

I.p.	Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu			
1	NCT01075282	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2)	badanie włączone do niniejszego przeglądu
2	NCT03495102	A Study of the Efficacy and Safety of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes (AWARD-11)	badanie włączone do niniejszego przeglądu
3	NCT02152371	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes (AWARD-9)	badanie włączone do niniejszego przeglądu
4	NCT01394952	Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND) (REWIND)	badanie włączone do niniejszego przeglądu
Badania wykluczone z przeglądu			
1	NCT05659537	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus in India	brak wyników
2	NCT03861052	A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared to Dulaglutide in Participants With Type 2 Diabetes	niewłaściwa populacja
3	NCT02648204	Efficacy and Safety of Semaglutide Versus Dulaglutide as add-on to Metformin in Subjects With Type 2 Diabetes. (SUSTAIN 7)	niewłaściwa populacja
4	NCT02973100	A Study of Investigational Dulaglutide Doses in Participants With Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy	niewłaściwa populacja
5	NCT02963766	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Children and Adolescents With Type 2 Diabetes	niewłaściwa populacja
6	NCT03315780	A Study of the Glucodynamic Effects of Dulaglutide (LY2189265) in Japanese Participants With Type 2 Diabetes	niewłaściwa populacja
7	NCT05407961	A Study of LY3532226 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus	brak wyników
8	NCT02750410	A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes	niewłaściwa populacja
9	NCT04591626	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Chinese Participants With Type 2 Diabetes (AWARD-CHN3)	niewłaściwa populacja

I.p.	Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
10	NCT04965506	A Study of IBI362 in Chinese Patients With Type 2 Diabetes	brak wyników
11	NCT05459285	A Pharmacokinetic Study Comparing the 14028 Injection and TRULICITY® in Healthy Chinese Subjects	brak wyników
12	NCT05377333	A Study of LY3457263 Alone and in Combination With Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes	brak wyników
13	NCT03131687	A Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwa populacja
14	NCT01769378	Study of How Dulaglutide Compares to Placebo in Participants With Type 2 Diabetes Who Are Also on Sulfonylurea Therapy (AWARD-8) (AWARD-8)	niewłaściwa populacja
15	NCT01436201	A Study of the Effect of Dulaglutide on How Body Handles Digoxin in Healthy Participants	niewłaściwe punkty końcowe
16	NCT01524770	A Study to Compare the Effect of Giving Dulaglutide Using an Auto-injector Versus a Manual Syringe	niewłaściwe punkty końcowe
17	NCT01648582	A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Insulin Glargine in Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-CHN2)	niewłaściwa populacja
18	NCT01624259	A Study Comparing the Effect of Dulaglutide With Liraglutide in Type 2 Diabetes (AWARD-6)	niewłaściwy komparator
19	NCT03015220	Safety and Efficacy of Oral Semaglutide Versus Dulaglutide Both in Combination With One OAD (Oral Antidiabetic Drug) in Japanese Subjects With Type 2 Diabetes	niewłaściwa populacja
20	NCT04374578	Effect of Dulaglutide on Glycemic Variability in Patients With Type 2 Diabetes	brak wyników
21	NCT01432938	A Study of the Effect of Dulaglutide on the Action of Warfarin in Healthy Participants	niewłaściwa populacja
22	NCT05048719	A Study of LY3502970 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwa populacja
23	NCT01584232	A Study of Dulaglutide in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwa populacja
24	NCT03724981	A Study Comparing the Dulaglutide Pen and the Semaglutide Pen	niewłaściwa interwencja
25	NCT01468181	A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwa populacja
26	NCT04143802	A Study of LY3437943 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM)	brak wyników
27	NCT04515576	A Study of LY3493269 in Participants With Type 2 Diabetes	brak wyników
28	NCT00630825	A Study of Dose Titration of LY2189265 in Overweight Participants With Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwy komparator

I.p.	Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
29	NCT01458210	A Study of the Effect of Dulaglutide on How the Body Handles Oral Contraceptive in Healthy Female Participants	niewłaściwe punkty końcowe
30	NCT00734474	A Study of LY2189265 Compared to Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus on Metformin	niewłaściwy komparator
31	NCT04867785	A Study of LY3437943 in Participants With Type 2 Diabetes	niewłaściwa populacja
32	NCT01667900	A Study of Dulaglutide in Chinese Participants	niewłaściwa populacja
33	NCT01126580	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-3)	niewłaściwa populacja
34	NCT01064687	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-1)	niewłaściwy komparator
35	NCT00791479	Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes	niewłaściwa populacja
36	NCT01191268	A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-4)	niewłaściwy komparator
37	NCT01149421	A Study of the Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate in Type 2 Diabetes	niewłaściwy komparator
38	NCT02597049	A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwy komparator
39	NCT01408888	A Study of LY2189265 and Sitagliptin in Participants With Type 2 Diabetes	niewłaściwy komparator
40	NCT06182891	Renoprotective Effects of Dulaglutide in Patients With Type 2 Diabetic Nephropathy	brak wyników
41	NCT02759107	A Study of LY3298176 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes (T2DM)	niewłaściwa populacja
42	NCT01324388	A Study of the Effect of LY2189265 on Two Blood Pressure Drugs	niewłaściwa populacja
43	NCT01558271	A Study of LY2189265 in Japanese Participants With Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwa populacja
44	NCT01253304	A Single Dose Study of LY2189265 in Subjects With Varying Degrees of Hepatic (Liver) Impairment	niewłaściwe punkty końcowe
45	NCT03590626	Effect of Dulaglutide on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease	brak wyników
46	NCT04189848	Comparison of Injection Site Pain Experience for Semaglutide and Dulaglutide sc	niewłaściwa populacja
47	NCT04809220	A Study of Two Doses of Dulaglutide (LY2189265) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes	niewłaściwa populacja
48	NCT04466904	Multiple-dose Tolerability and Pharmacokinetic of IBI362 in Chinese Patients With T2DM	niewłaściwa populacja
49	NCT04641312	A Study of LY3457263 in Healthy Participants and Participants With Type 2 Diabetes	niewłaściwa populacja
50	NCT01644500	A Study Comparing the Effects and Safety of Dulaglutide With Glimepiride in Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwa populacja

I.p.	Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
51	NCT01300260	Effect of LY2189265 on Insulin Secretion in Response to Intravenous Glucose	niewłaściwa populacja
52	NCT02846233	Stepping-down Approach in Patients With Chronic Poorly-controlled Diabetes on Advanced Insulin Therapy?	Niewłaściwa populacja
53	NCT02787551	Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination (FRC) Versus GLP-1 Receptor Agonist in Patients With Type 2 Diabetes, With a FRC Extension Period (LixiLan-G)	niewłaściwa populacja
54	NCT04829903	Dulaglutide Versus Liraglutide in Obese Type 2 Diabetic Adolescents Using Metformin	niewłaściwy komparator
55	NCT01621178	A Study Comparing Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes (T2D) and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (CKD)	niewłaściwa populacja
56	NCT01215968	A Study to Evaluate the Effect of LY2189265 on the Speed at Which Food and Drink Leaves the Stomach in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwa populacja
57	NCT01001104	A Study of LY2189265 in Japanese Patients With Type 2 Diabetes	niewłaściwa populacja
58	NCT04200625	Semaglutide vs Dulaglutide on Epicardial Adipose Tissue	brak wyników
59	NCT03498001	Effects of GLP-1 Agonists on Cardiac Steatosis Evaluated by Magnetic Resonance Imaging	brak wyników
60	NCT04184947	Cardiovascular Outcomes SGLT-2 Inhibitors Versus GLP-1 Receptor Agonists	brak wyników
61	NCT01301092	A Study to Compare the Concentrations of LY2189265 After Different Methods of Administration to Healthy Volunteers.	Niewłaściwa populacja
62	NCT03492580	A Study for Comparison of Canagliflozin Versus Alternative Antihyperglycemic Treatments on Risk of Heart Failure Hospitalization and Amputation for Participants With Type 2 Diabetes Mellitus and the Subpopulation With Established Cardiovascular Disease	brak wyników
63	NCT06120556	Efficacy of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists According to Type 2 Diabetes Subtypes	brak wyników
64	NCT05946148	Novel Antidiabetic Medications and Their Effect on Liver Steatosis (NAMELS-18)	niewłaściwa populacja
65	NCT05136287	SEMAGLUTIDE VERSUS GLP-1 RECEPTOR AGONISTS. EFFECTIVENESS , SAFETY AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS 2. OBSERVATIONAL, PROSPECTIVE AND MULTICENTER STUDY. SEVERAL STUDY.	Brak wyników

Tab. 11. Przegląd badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu – data ostatniego przeszukania: 24.06.2024 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
H9X-MC-GBGL	A Randomized, Double-Blind, Parallel Arm Study of the Efficacy and Safety of Investigational Dulaglutide Doses When Added to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	badanie włączone do niniejszego przeglądu
H9X-MC-GBDI	A Randomized, Double-Blind Trial Comparing the Effect of Dulaglutide 1.5 mg with Placebo on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Basal Insulin Glargine (AWARD-9)	badanie włączone do niniejszego przeglądu
H9X-MC-GBDJ	The Effect of Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes: Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND)	badanie włączone do niniejszego przeglądu
Badania wykluczone z przeglądu		
H9X-MC-GBGC	A Randomized, Double-Blind Study with an Open-Label Extension Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Placebo in Pediatric Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwa populacja
NN9535-4216	Efficacy and safety of semaglutide versus dulaglutide as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes	niewłaściwa populacja
H9X-MC-GBGJ	A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, 18-Week Trial of Investigational Dulaglutide Doses versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy	niewłaściwa populacja
H9X-MC-GBGE(b)	Protocol H9X-MC-GBGE(b) A Randomized, Parallel-Arm, Double-Blind Study of Efficacy and Safety of Dulaglutide When Added to SGLT2 Inhibitors in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-10)	niewłaściwy komparator
EFC14829	A 56-week, Multicenter, Open-label, Active-controlled, Randomized Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Efpeglenatide Once Weekly Compared to Dulaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	brak wyników
H9X-MC-GBDE	A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Once-Daily Liraglutide in Patients with Type 2 Diabetes (AWARD-6)	niewłaściwy komparator

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
H9X-MC-GBDG	Protocol H9X-MC-GBDG A Randomized, Parallel-Arm, Double-Blinded Study Comparing the Effect of Once-Weekly Dulaglutide with Placebo in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus on Sulfonylurea Therapy (AWARD-8)	niewłaściwa populacja
I8F-MC-GPGN	The Effect of Tirzepatide versus Dulaglutide on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-CVOT)	brak wyników
NN9535-4648	A TRIAL TO COMPARE THE INJECTION SITE PAIN EXPERIENCE OF SEMAGLUTIDE 0.25 MG AND DULAGLUTIDE 0.75 MG ADMINISTERED SC	brak wyników
EFC13794	A 26-Week Randomized, Open-label, Active Controlled, Parallel-group, Study Assessing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination in Adults with Type 2 Diabetes	niewłaściwa populacja
H9X-MC-GBDX	A Study Comparing Dulaglutide With Insulin Glargine on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes (T2D) and Moderate or Severe Chronic Kidney Disease (CKD) (AWARD-7)	niewłaściwa populacja
I8F-MC-GPGB	A Phase 2 Study of Once-Weekly LY3298176 Compared with Placebo and Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwy komparator
H9X-MC-GBDN	The Effect of LY2189265 on Blood Pressure and Heart Rate, as Assessed by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwa populacja
MR41926	AN EXPLORATORY, PROSPECTIVE, MULTI-CENTER, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM, INTERVENTIONAL, PHASE IIB STUDY TO INVESTIGATE AQUEOUS HUMOR AND MULTIMODAL IMAGING BIOMARKERS IN TREATMENT-NAÏVE PATIENTS	brak wyników
J2A-MC-GZGE	A Phase 2 Study of Once-Daily LY3502970 Compared with Placebo and Once-Weekly Dulaglutide in Participants with Type 2 Diabetes Mellitus	niewłaściwy komparator
PSS2018/REALIST-GUERC/AS	Researching an Effect of GLP-1 Agonist on liver Steatosis (REALIST). A Multicentre controlled and randomized Study assessing the effect of Dulaglutide (TRULICITY®) add-on to dietary reinforcement versus dietary reinforcement alone in patients with type 2 diabetes and carriers of a non-alcoholic steatohepatitis	brak wyników

5 Strategia analizy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości błędu standardowego (SE, ang. *standard error*), standardowego błędu pomiaru (SEM, ang. *standard error of measurement*) lub p-value odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez pomnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Ponadto na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *79ando needed to treat*) lub NNH (ang. *numer needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.), natomiast w przypadku metaanaliz wyniki z program RevMan przedstawione są w postaci ułamków.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.3 oraz arkusza MS Excel 2016.

6 Analiza skuteczności - kontrola glikemii

6.1 AWARD 2

6.1.1 Kontrola glikemii

6.1.1.1 Osiągnięcie poziomu HbA1c <7%

Horyzont 52 tygodnie

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-2, którzy osiągnęli poziom HbA1c <7% wyniósł 53,1% w grupie stosującej dulaglutyd (DUL) w dawce 1,5 mg i 30,9% w grupie stosującej komparator w horyzoncie 52 tygodni. Oszacowane miary efektu: iloraz szans (OR = 2,53, 95% CI = [1,78; 3,61], p = 0,00) oraz różnica ryzyka (RD = 22,20, 95% CI = [14,05; 30,34], p = 0,00) wskazują, że pacjenci stosujący dulaglutyd w dawce 1,5 mg istotnie statystycznie częściej osiągają poziom HbA1c <7% w porównaniu do GLA.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom HbA1c <7% wyniósł 37,1%, w grupie stosującej DUL w dawce 0,75 mg a dla insuliny glargine (GLA) 30,9%. Oszacowane miary efektu: iloraz szans (OR = 1,32, 95% CI = [0,92; 1,89], p = 0,1302) oraz różnica ryzyka (RD = 6,22, 95% CI = [-1,80; 14,23], p = 0,1286) wskazują brak istotnych statystycznie różnic (por. Tab. 12.)

Horyzont 78 tygodni

Również w okresie 78 tyg. w grupie DUL 1,5 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie GLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA1c < 7% (odpowiednio 49,1% vs 30,5%), oszacowane miary efektu: iloraz szans (OR = 2,19, 95% CI = [1,54; 3,13], p=0,0000) oraz różnica ryzyka (RD = 18,55, 95% CI = [10,41; 26,69], p<0,0000).

Wynik dla pacjentów stosujących DUL w dawce 0,75 mg wskazuje brak istotnych istotne statystycznie różnic w horyzoncie 78 tygodni.

Tab. 12. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA oraz DUL 0,75 vs GLA - osiągnięcie poziomu HbA1c <7%

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
52 tygodnie						
AWARD 2, DUL 1,5 mg vs GLA	52	145/273 (53,1%)	81/262 (30,9%)	2,53 (1,78; 3,61), 0,0000	22,20 (14,05; 30,34), 0,0000	4,51 NNT (3,30; 7,12) NNT
AWARD 2, DUL 0,75 vs GLA	52	101/272 (37,1%)	81/262 (30,9%)	1,32 (0,92; 1,89), 0,1302	6,22 (-1,80; 14,23), 0,1286	16,09 NNT (55,51 NNH; 7,03 NNT)
78 tygodni						
AWARD 2, DUL 1,5 mg vs GLA	78	134/273 (49,1%)	80/262 (30,5%)	2,19 (1,54; 3,13), 0,0000	18,55 (10,41; 26,69), 0,0000	5,39 NNT (3,75; 9,61) NNT
AWARD 2, DUL 0,75 vs GLA	78	93/272 (34,2%)	80/262 (30,5%)	1,18 (0,82; 1,70), 0,3669	3,66 (-4,27; 11,59), 0,3661	27,35 NNT (23,40 NNH; 8,63 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

6.1.1.2 Osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$

Horyzont 52 tygodnie

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-2, którzy osiągnęli poziom HbA1c $\leq 6,5\%$ wyniósł 27,1% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 13,4% w grupie stosującej komparator. Oszacowane miary efektu: iloraz szans (OR = 2,41, 95% CI = [1,55; 3,76], p = 0,0001) oraz różnica ryzyka (RD = 13,75, 95% CI = [7,06; 20,44], p = 0,0001) wskazują, że pacjenci stosujący dulaglutyd w dawce 1,5 mg istotnie statystycznie częściej osiągają poziom HbA1c $\leq 6,5\%$ w porównaniu do GLA w horyzoncie 52 tyg. (por. Tab. 13.)

Odsetek pacjentów stosujących DUL w dawce 0,75 mg wyniósł 22,4%, a dla GLA 13,4%. Oszacowane miary efektu: iloraz szans (OR = 1,88, 95% CI = [1,19; 2,96], p = 0,0069) oraz różnica ryzyka (RD = 9,07, 95% CI = [2,62; 15,51], p = 0,0058) wskazują, że pacjenci stosujący DUL w dawce 0,75 mg istotnie statystycznie częściej osiągają poziom HbA1c $\leq 6,5\%$ w porównaniu do GLA w horyzoncie 52 tyg.

Horyzont 78 tygodni

Również w okresie 78 tyg. w grupie DUL 1,5 mg istotnie statystycznie większy niż w grupie GLA odsetek chorych osiągnął poziom HbA1c $\leq 6,5\%$ (odpowiedni 28,2% vs 16,4%), oszacowane miary efektu: iloraz szans (OR = 2,00, 95% CI = [1,31; 3,05], p = 0,0012) oraz różnica ryzyka (RD = 11,79, 95% CI = [4,82; 18,77], p = 0,0009).

Wynik dla pacjentów stosujących DUL w dawce 0,75 mg wskazuje na brak istotnych istotnie statystycznie różnic w horyzoncie 78 tygodni.

Tab. 13. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA oraz DUL 0,75 vs GLA - osiągnięcie poziomu HbA1c ≤6,5%

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
52 tygodnie						
AWARD 2, DUL 1,5 mg vs GLA	52	74/273 (27,1%)	35/262 (13,4%)	2,41 (1,55; 3,76), 0,0001	13,75 (7,06; 20,44), 0,0001	7,27 NNT (4,89; 14,17) NNT
AWARD 2, DUL 0,75 vs GLA	52	61/272 (22,4%)	35/262 (13,4%)	1,88 (1,19; 2,96), 0,0069	9,07 (2,62; 15,51), 0,0058	11,03 NNT (6,45; 38,13) NNT
78 tygodni						
AWARD 2, DUL 1,5 mg vs GLA	78	77/273 (28,2%)	43/262 (16,4%)	2,00 (1,31; 3,05), 0,0012	11,79 (4,82; 18,77), 0,0009	8,48 NNT (5,33; 20,74) NNT
AWARD 2, DUL 0,75 vs GLA	78	60/273 (22,0%)	43/262 (16,4%)	1,43 (0,93; 2,22), 0,1036	5,57 (-1,09; 12,22), 0,1010	17,97 NNT (92,09 NNH; 8,18 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

6.1.1.3 Zmiana poziomu HbA1c

Horyzont 52 tygodnie

W badaniu AWARD-2 w horyzoncie 52 tyg. w grupie DUL 1,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu HbA1c w porównaniu do GLA (MD = -0,45 p.p. 95% CI = [-0,60; -0,29]; MD= -4,92 mmol/mol, 95% CI = [-6,56; -3,17]).

Wynik dla pacjentów stosujących DUL w dawce 0,75 mg wskazuje na brak istotnych istotne statystycznie różnic w horyzoncie 52 tyg. w porównaniu z GLA.

Horyzont 78 tygodni

W badaniu AWARD-2 w grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana poziomu HbA1c (mmol/mol) po 78 tyg. wyniosła -9,8 mmol/mol (SE ± 0,8), natomiast w grupie przyjmującej GLA średnia zmiana osiągnęła -6,5 mmol/mol (SE ± 0,8). Oszacowana średnia różnica między tymi grupami: MD = -3,39 mmol/mol, 95% CI = (-5,46; -1,42), wskazuje na istotne statystycznie zmniejszenie poziomu HbA1c w grupie DUL 1,5 mg vs GLA w horyzoncie 78 tyg.

Średnia procentowa zmiana poziomu HbA1c (%) po 78 tyg. wyniosła -0,9% (SE ± 0,07) dla grupy pacjentów stosujących DUL w dawce 1,5 mg oraz -0,59% (SE ± 0,07) w grupie pacjentów stosujących komparator. Oszacowana średnia różnica między tymi grupami: MD = -0,31 p.p., 95% CI = (-0,50; -0,13) wskazuje na istotne statystycznie zmniejszenie poziomu HbA1c w grupie DUL 1,5 mg vs GLA w horyzoncie 78 tyg.

W grupie DUL 0,75 mg średnia zmiana poziomu HbA1c (mmol/mol) po 78 tyg. wyniosła -6,8 mmol/mol (SE ± 0,8), a w grupie stosującej GLA średnia zmiana poziomu wyniosła -6,5 mmol/mol (SE ± 0,8). Oszacowana średnia różnica między tymi grupami: MD = -0,33 mmol/mol, 95% CI = (-2,30; 1,64) wskazuje na brak istotnych istotne statystycznie różnic w horyzoncie 78 tygodni.

Średnia, procentowa zmiana poziomu HbA1c (%) w grupie DUL 0,75 mg wyniosła -0,62% (SE ± 0,07), natomiast w grupie stosującej komparator osiągnęła -0,59% (SE ± 0,07) (por. Tab. 14). Oszacowana średnia różnica między tymi grupami: MD = -0,03 p.p., 95% CI = (-0,21; 0,15) wskazuje na brak istotnych istotne statystycznie różnic w horyzoncie 78 tygodni.

Tab. 14 Zmiana poziomu HbA1c - AWARD-2

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana, (±SE)	DUL vs GLA MD, (95% CI)
52 tygodnie					
HbA1c, mmol/mol	52 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-11,8 (0,7)	-4,92, (-6,56, -3,17)
		GLA	262	-6,9 (0,7)	
HbA1c, %	52 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-1,08 (0,06)	-0,45, (-0,60; -0,29)
		GLA	262	-0,63 (0,06)	
HbA1c, mmol/mol	52 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-8,3 (0,7)	-1,42, (-3,17; 0,22)
		GLA	262	-6,9 (0,7)	
HbA1c, %	52 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-0,76 (0,06)	-0,13, (-0,29, 0,02)
		GLA	262	-0,63 (0,06)	

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana, (\pm SE)	DUL vs GLA MD, (95% CI)
78 tygodni					
HbA1c, mmol/mol	78 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-9,8 (0,8)	-3,39, (-5,46; -1,42)
		GLA	262	-6,5 (0,8)	
HbA1c, %	78 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-0,9, (0,07)	-0,31, (-0,50; -0,13)
		GLA	262	-0,59 (0,07)	
HbA1c, mmol/mol	78 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-6,8 (0,8)	-0,33, (-2,30; 1,64)
		GLA	262	-6,5 (0,8)	
HbA1c, %	78 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-0,62 (0,07)	-0,03, (-0,21; 0,15)
		GLA	262	-0,59 (0,07)	

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; HbA1c - hemoglobina glikowana; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), SE – błąd standardowy;

6.1.1.4 Zmiana poziomu FSG

Horyzont 52 tygodnie

W badaniu AWARD-2 w grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana poziomu stężenie glukozy na czczo w surowicy (FSG, ang. *fasting serum glucose*) po 52. tyg. wyniosła -27 mg/dL ($SE\pm 3$), natomiast w grupie przyjmującej GLA, średnia zmiana osiągnęła -32 mg/dL ($SE\pm 3$). Oszacowana średnia różnica między tymi grupami: MD = 5,00, (-3,32; 13,32), $p = 0,2393$, wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic między grupą DUL 1,5 mg a GLA dla tego punktu końcowego.

W grupie DUL 0,75 mg średnia zmiana poziomu FSG po 52. tyg. wyniosła -16 mg/dL ($SE\pm 3$), a w grupie stosującej GLA średnia zmiana wyniosła -32 mg/dL ($SE\pm 3$). Oszacowana średnia różnica między tymi grupami: MD = 16,00, 95% CI = (7,67; 24,32), $p = 0,0002$, wskazuje na istotne statystycznie zmniejszenie stężenia FSG w grupie GLA w porównaniu z DUL 0,75 mg (por. Tab. 15).

Tab. 15 Zmiana poziomu FSG – AWARD-2

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana, (\pm SE)	DUL vs GLA MD, (95% CI), p
FSG, mg/dL	52 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-27 (3)	5,00 (-3,32; 13,32), $p = 0,2393$
		GLA	262	-32 (3)	
	52 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-16 (3)	16,00 (7,67; 24,32), $p = 0,0002$
		GLA	262	-32 (3)	

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; FSG – stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. *fasting serum glucose*); GLA – insulina glargine; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), SE – błąd standardowy;

6.1.1.5 Zmiana poziomu SMPG

Horyzont 52 tygodnie

W badaniu AWARD-2 w grupie GLA obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy w osoczu (SMPG) przed porannym posiłkiem w porównaniu z DUL 1,5 mg

(MD = 8,00 mg/dL, 95%CI = (2,46; 13,54)). W grupie DUL 1,5 mg uzyskano natomiast istotnie statystycznie większą niż w grupie GLA redukcję poziomu glukozy w osoczu (SMPG) przed wieczornym posiłkiem, 2h po wieczornym posiłku, w porze snu oraz dziennie 2h po posiłku uzyskano w (odpowiednio: MD = -11 mg/dL, 95% CI = (-19,32; -2,68); MD = -10 mg/dL, 95% CI = (-18,32; -1,68); MD = -10 mg/dL, 95% CI = (-18,32; -1,68); MD = -6 mg/dL, 95% CI = (-11,54; -0,46) (por. Tab. 16.).

W grupie GLA w porównaniu z DUL 0,75 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy w osoczu przed porannym posiłkiem (MD = 14,00 mg/dL, 95% CI = (8,45; 19,54) oraz redukcję poziomu glukozy w osoczu 3:00 rano lub 5h po porze snu (MD = 9,00 mg/dL, 95% CI = (3,46; 14,54)).

Horyzont 78 tygodni

W grupie DUL 1,5 mg obserwowano istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy w osoczu 2h po wieczornym posiłku w porównaniu do GLA: (MD = -10 mg/dL, 95% CI = (-18,32; -1,68)). W grupie GLA obserwowano istotnie statystycznie większą niż w grupie DUL 1,5 mg redukcję poziomu glukozy w osoczu przed porannym posiłkiem: (MD = 13 mg/dL, 95% CI = (7,46; 18,54)).

W grupie GLA obserwowano istotnie statystycznie większą niż w grupie DUL 0,75 mg redukcję poziomu glukozy w osoczu przed porannym posiłkiem: MD = 19,00 mg/dL, 95% CI = (13,45; 24,54), 2h po porannym posiłku: MD = 10,00 mg/dL, 95% CI = (1,68; 18,32) oraz 3:00 rano lub 5h po porze snu: MD = 12,00, 95% CI = (6,46; 17,54).

Tab. 16. Zmiana poziomu SMPG – AWARD-2

Punkt końcowy	Interwencja	N	52 tyg.		78 tyg.	
			Średnia zmiana, (±SE)	DUL vs GLA, MD (95% CI)	Średnia zmiana, (±SE)	DUL vs GLA, MD (95% CI)
SMPG, mg/dL (przed porannym posiłkiem)	DUL 1,5 mg	273	-29 (2)	8,00 (2,46; 13,54)	-25 (2)	13,00 (7,46; 18,54)
	GLA	262	-37 (2)		-38 (2)	
	DUL 0,75 mg	272	-23 (2)	14,00 (8,45; 19,54)	-19 (2)	19,00 (13,45; 24,54)
	GLA	262	-37 (2)		-38 (2)	
SMPG, mg/dL (2h po porannym posiłku)	DUL 1,5 mg	273	-40 (3)	-4,00 (-12,32; 4,32)	-38 (3)	3,00 (-5,32; 11,32)
	GLA	262	-36 (3)		-41 (3)	
	DUL 0,75 mg	272	-37 (3)	-1,00 (-9,32; 7,32)	-31 (3)	10,00 (1,68; 18,32)
	GLA	262	-36 (3)		-41 (3)	
SMPG, mg/dL (przed popołudniowym posiłkiem)	DUL 1,5 mg	273	-31 (3)	-6,00 (-14,32; 2,32)	-29 (3)	-5,00 (-13,32; 3,32)
	GLA	262	-25 (3)		-24 (3)	
	DUL 0,75 mg	272	-25 (3)	0,00 (-8,32; 8,32)	-22 (3)	2,00 (-6,31; 10,31)
	GLA	262	-25 (3)		-24 (3)	
SMPG, mg/dL (2h po popołudniowym posiłku)	DUL 1,5 mg	273	-30 (3)	-5,00 (-13,32; 3,32)	-28 (3)	-5,00 (-13,32; 3,32)
	GLA	262	-25 (3)		-23 (3)	
	DUL 0,75 mg	272	-25 (3)	0,00 (-8,32; 8,32)	-25 (3)	-2,00 (-10,31; 6,31)
	GLA	262	-25 (3)		-23 (3)	
SMPG, mg/dL (przed wieczornym posiłkiem)	DUL 1,5 mg	273	-30 (3)	-11,00 (-19,32; -2,68)	-24 (3)	-4,00 (-12,32; 4,32)
	GLA	262	-19 (3)		-20 (3)	
	DUL 0,75 mg	272	-19 (3)	0,00 (-8,32; 8,32)	-17 (3)	3,00 (-5,32; 11,32)
	GLA	262	-19 (3)		-20 (3)	
	DUL 1,5 mg	273	-36 (3)	-10,00 (-18,32; -1,68)	-36 (3)	-10,00 (-18,32; -1,68)
	GLA	262	-26 (3)		-26 (3)	

Punkt końcowy	Interwencja	N	52 tyg.		78 tyg.	
			Średnia zmiana, (±SE)	DUL vs GLA, MD (95% CI)	Średnia zmiana, (±SE)	DUL vs GLA, MD (95% CI)
SMPG, mg/dL (2h po wieczornym posiłku)	DUL 0,75 mg	272	-28 (3)	-2,00 (-10,32; 6,32)	-26 (3)	0,00 (-8,31; 8,31)
	GLA	262	-26 (3)		-26 (3)	
SMPG, mg/dL (pora snu)	DUL 1,5 mg	273	-33 (3)	-10,00 (-18,32; -1,68)	-30 (3)	-8,00 (-16,32; 0,32)
	GLA	262	-23 (3)		-22 (3)	
	DUL 0,75 mg	272	-27 (3)	-4,00 (-12,32; 4,31)	-23 (3)	-1,00 (-9,31; 7,31)
	GLA	262	-23 (3)		-22 (3)	
SMPG, mg/dL (3:00 rano lub 5h po porze snu)	DUL 1,5 mg	273	-21 (2)	5,00 (-0,54; 10,54)	-21 (2)	5,00 (-0,54; 10,54)
	GLA	262	-26 (2)		-26 (2)	
	DUL 0,75 mg	272	-17 (2)	9,00 (3,46; 14,54)	-14 (2)	12,00 (6,46; 17,54)
	GLA	262	-26 (2)		-26 (2)	
SMPG, mg/dL (dziennie 2h po posiłku)	DUL 1,5 mg	273	-35 (2)	-6,00 (-11,54; -0,46)	-34 (3)	-4,00 (-12,32; 4,32)
	GLA	262	-29 (2)		-30 (3)	
	DUL 0,75 mg	272	-30 (2)	-1,00 (-6,54; 4,54)	-27 (3)	3,00 (-5,31; 11,32)
	GLA	262	-29 (2)		-30 (3)	

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SE – błąd standardowy; SMPG - własny pomiar glukozy w osoczu (ang. *self-monitored plasma glucose*);

6.1.2 Masa ciała

Horyzont 52 tygodnie

Stosowanie DUL 1,5 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących GLA: MD = -3,31 kg, 95% CI = (-3,98; -2,64).

W grupie DUL 0,75 mg średnia zmiana masy ciała, po 78 tygodniach zmniejszyła się o około 1,33 kg (SE±0,24), a w grupie stosującej GLA średni poziomowi wagi zwiększył się o 1,44 kg (SE±0,24). Stosowanie DUL 0,75 mg powodowało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących GLA: MD = -2,77 kg, 95% CI = (-3,43; -2,10) (por. Tab. 17).

Tab. 17 Zmiana masy ciała – AWARD-2

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana, (±SE)	DUL vs GLA, MD (95% CI)
Zmiana masy ciała (kg)	52 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-1,87 (0,24)	-3,31 (-3,98; -2,64)
		GLA	262	1,44 (0,24)	
	52 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-1,33 (0,24)	-2,77 (-3,43; -2,10)
		GLA	262	1,44 (0,24)	

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SE – błąd standardowy;

6.1.3 Gospodarka węglowodanowa i lipidowa

6.1.3.1 Insulina na czczo

W badaniu AWARD-2 w grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana poziomu insuliny na czczo, po 52 tyg. wyniosła 18,1 pmol/L (SE±6,5). Natomiast w grupie DUL 0,75 mg średnia zmiana poziomu insuliny na czczo, po 78 tyg. wyniosła 17,1 pmol/L (SE±6,2).

W grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana poziomu insuliny na czczo, po 78 tyg. wyniosła 11,2 pmol/L (SE±6,5). Natomiast w grupie DUL 0,75 mg średnia zmiana poziomu insuliny na czczo, po 78 tyg. wyniosła 14,9 pmol/L (SE±6,3) (por. Tab. 18).

Tab. 18 Zmiana poziomu insuliny na czczo - AWARD-2

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana, (±SE)
Insulina na czczo (pmol/L)	52 tyg.	DUL 1,5 mg	273	18,1 (6,5)
		GLA	262	—
	52 tyg.	DUL 0,75 mg	272	17,1 (6,2)
		GLA	262	—
	78 tyg.	DUL 1,5 mg	273	11,2 (6,5)
		GLA	262	—
	78 tyg.	DUL 0,75 mg	272	14,9 (6,3)
		GLA	262	—

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana, (\pm SE)
---------------	----------------	-------------	---	-----------------------------

DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; SE – błąd standardowy;

6.1.3.2 Glukagon na czczo

W badaniu AWARD-2 w grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana poziomu glukagonu na czczo po 52. Tyg. wyniosła -3,9 pmol/L ($SE\pm 0,47$), podobnie w grupie przyjmującej insulinę glargine, średnia zmiana osiągnęła -3,9 pmol/L ($SE\pm 0,47$). W grupie DUL 0,75 mg średnia zmiana poziomu glukagonu na czczo wyniosła -3,3 pmol/L ($SE\pm 0,47$).

W grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana poziomu glukagonu na czczo, po 78. Tyg. wyniosła -3,6 pmol/L ($SE\pm 0,47$), natomiast w grupie przyjmującej insulinę glargine, średnia zmiana osiągnęła -3,7 pmol/L ($SE\pm 0,47$). Natomiast w grupie DUL 0,75 mg średnia zmiana poziomu glukagonu na czczo -3,4 pmol/L ($SE\pm 0,47$) (por. Tab. 19).

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami dla tego punktu końcowego.

Tab. 19 Zmiana poziomu glukagonu na czczo - AWARD-2

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana, (\pm SE)
AWARD 2, glukagon na czczo (pmol/L)	52 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-3,9 (0,47)
		GLA	262	-3,9 (0,47)
	52 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-3,3 (0,47)
		GLA	262	-3,9 (0,47)
	78 tyg.	DUL 1,5 mg	273	-3,6 (0,47)
		GLA	262	-3,7 (0,47)
	78 tyg.	DUL 0,75 mg	272	-3,4 (0,47)
		GLA	262	-3,7 (0,47)

DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; SE – błąd standardowy;

6.1.4 Jakość życia

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

- Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D UK Index;
- Ocena jakości życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D VAS;
- Zdolność wykonywania aktywności fizycznej w życiu codziennym (APPADL, ang. *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*);
- Wpływ masy ciała na postrzeganie siebie (IW-SP, ang. *Impact of Weight on Self-Perception*);
- Zachowania oraz obawy dotyczące niskiego poziomu cukru we krwi (LBSS 90*andomiz*, LBSS worry, ang. *Low blood sugar survey 90andomiz and worry*).

52 tyg. okres obserwacji

W grupie DUL 1,5 mg istotną statystycznie poprawę jakości życia zaobserwowano dla oceny w skalach EQ-5D UK Index, APPADL – odnoszącej się do zdolności wykonywania aktywności fizycznej w życiu codziennym oraz LBSS worry – związanej z obawami dotyczącymi niskiego poziomu cukru we krwi, w porównaniu do grupy z GLA. Odpowiednio MD = 0,05, 95% CI = (0,02; 0,08]); MD = 1,50, 95% CI = (0,63; 2,37), MD = -1,90, 95% CI = (-3,31; -0,49).

78 tyg. okres obserwacji

W grupie DUL 1,5 mg w porównaniu do GLA, istotną statystycznie poprawę zaobserwowano w odniesieniu do parametru APPADL i LBSS 91andomiz – odnoszącej się do zachowań związanych z niskim poziomem cukru we krwi. Odpowiednio MD = 1,30 95% CI = 0,43; 2,17; MD=-1,40, 95% CI = (-2,76; -0,04).

Tab. 20. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA - jakość życia w okresie 52. Tyg. i 78 tyg. – AWARD 2.

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

APPADL – zdolność wykonywania aktywności fizycznej w życiu codziennym (ang. *Ability to Perform Physical Activities of Daily Living*); CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; EQ-5D UK Index – ang. *EuroQol five dimensions questionnaire UK-based utility score*; EQ-5D VAS – ang. *EuroQol five dimensions Visual analogue scale*; GLA – insulina glargine; IW-SP, ang. *Impact of Weight on Self-Perception*; LBSS behavior and worry, ang. *Low blood sugar survey behavior and worry*; MD – średnia różnica (ang. *Mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *Standard deviation*);

6.2 AWARD 9

6.2.1 Kontrola glikemii

6.2.1.1 Osiągnięcie poziomu FPG <6,7%

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, którzy osiągnęli poziom glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) <6,7% wyniósł: 76,7% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 62,0% w grupie stosującej komparator. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 2,01, 95% CI = (1,22; 3,33) oraz różnica ryzyka RD = 14,67, 95% CI = (4,36; 24,97) wskazują na istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów osiągających FPG <6,7% w grupie DUL 1,5 mg w porównaniu do komparatora (por. Tab. 21).

Tab. 21. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs placebo - osiągnięcie poziomu FPG <6,7% – AWARD 9.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 9, dulaglutyd 1,5 mg vs placebo	28	115/150 (76,7%)	93/150 (62,0%)	2,01 (1,22; 3,33), 0,0063	14,67 (4,36; 24,97), 0,0053	6,82 NNT (4,00; 22,92) NNT

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; FPG – glikemia na czczo (ang. *fasting plasma glucose*); N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

6.2.1.2 Osiągnięcie poziomu FPG ≤5,6%

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, którzy osiągnęli poziom FPG ≤5,6%, wyniósł 44,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 33,3% w grupie stosującej komparator. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,57, 95% CI = (0,98; 2,51) oraz różnica ryzyka RD = 10,67, 95% CI = (-0,29; 21,62) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego (por. Tab. 22).

Tab. 22. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs placebo - osiągnięcie poziomu FPG ≤5,6%

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 9, dulaglutyd 1,5 mg vs placebo	28 tyg.	66/150 (44,0%)	50/150 (33,3%)	1,57 (0,98; 2,51), 0,0585	10,67 (-0,29; 21,62), 0,0563	9,38 NNT (346,53 NNH; 4,62 NNT)

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
---------	----------------	----------------------	---------------------	---------------	---------------	-----------------

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; FPG – glikemia na czczo (ang. *fasting plasma glucose*); N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

6.2.1.3 Zmiana poziomu HbA1c

W badaniu AWARD-9 w grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana poziomu HbA1c po 28. tyg. wyniosła -15,74 mmol/mol (SE±0,98) (-1,44% (SE±0,09)), natomiast w grupie przyjmującej placebo (+ GLA) średnia zmiana osiągnęła -7,32 mmol/mol (SE±0,98) (-0,67% (SE±0,09)). Średnia różnica poziomu HbA1c po 28 tyg. wyniosła: MD = -8,42 mmol/mol, 95% CI = (-11,14; -5,70) oraz MD = -0,77 p.p., 95% CI = (-1,01; -0,52) wyniki uzyskały poziom istotności statystycznej (por. Tab. 23).

Tab. 23 Zmiana poziomu HbA1c – AWARD-9

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana, (±SE)	Średnia różnica MD, (95% CI)
HbA1c, mmol/mol	28 tyg.	DUL 1,5 mg (+ GLA)	150	-15,74 (0,98)	-8,42 (-11,14; -5,70)
		Placebo (+ GLA)	150	-7,32 (0,98)	
HbA1c, %	28 tyg.	DUL 1,5 mg (+ GLA)	150	-1,44 (0,09)	-0,77 (-1,01; -0,52)
		Placebo (+ GLA)	150	-0,67 (0,09)	

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; HbA1c - hemoglobina glikowana; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), SE – błąd standardowy;

6.2.2 Masa ciała

W badaniu AWARD-9 w grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana masy ciała, po 28. tyg. wyniosła -1,91 kg (SE±0,3), natomiast w grupie przyjmującej placebo, średnia zmiana osiągnęła 0,5 kg (SE±0,3) (por. Tab. 24). Średnia zmiany masy ciała po 28 tyg. między grupami wyniosła: MD = -2,41 kg, 95% CI = (-3,24, -1,58) wynik uzyskał poziom istotności statystycznej.

Tab. 24 Zmiana masy ciała – AWARD-9

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana, (±SE)	Średnia różnica MD, (95% CI)
Zmiana masy ciała (kg)	28 tyg.	DUL 1,5 mg (+ GLA)	150	-1,91 (0,3)	-2,41 (-3,24, -1,58)
		Placebo (+ GLA)	150	0,5 (0,3)	

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), SE – błąd standardowy;

6.2.3 Zmiana dawki insuliny glargine

W badaniu AWARD-9 w grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana dawki insuliny glargine, po 28. tyg. wyniosła 0,1 U/kg (SE±0,02), natomiast w grupie przyjmującej placebo, średnia zmiana osiągnęła 0,3 U/kg (SE±0,02) (por. Tab. 25.). Średnia zmiana dawki insuliny glargine po 28. tyg. między grupami wyniosła: MD = -0,2 U/kg, 95% CI = (-0,25; -0,14) wynik uzyskał poziom istotności statystycznej.

Tab. 25. Zmiana dawki insuliny glargine – AWARD 9.

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana, (±SE)	Średnia różnica MD, (95% CI)
AWARD 9, zmiana dawki glargine (U/kg)	28 tyg.	DUL 1,5 mg (+ GLA)	150	0,1 (0,02)	-0,2 (-0,25; -0,14)
		Placebo (+ GLA)	150	0,3 (0,02)	

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), SE – błąd standardowy;

6.3 AWARD 11

6.3.1 Kontrola glikemii

6.3.1.1 HbA1c

6.3.1.1.1 Osiągnięcie poziomu HbA1c ≤6,5%

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, którzy osiągnęli poziom HbA1c ≤ 6,5% wyniósł 40,4% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 49,2% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,70, 95% CI = (0,56; 0,88) oraz różnica ryzyka RD = -8,83, 95% CI = (-14,37; 3,29) wskazują na istotnie statycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy osiągają HbA1c ≤6,5% w grupie DUL 3 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg.

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli poziom HbA1c ≤6,5% wyniósł 51,3% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,64, 95% CI = (0,51; 0,81) oraz różnica ryzyka RD = -10,94, 95% CI = (-16,49; -5,40) wskazują na istotnie statycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy osiągają HbA1c ≤6,5% w grupie DUL 4,5 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg (por. Tab. 26)

Tab. 26. Osiągnięcie poziomu HbA1c ≤6,5% – AWARD-11.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11, DUL 1,5 mg vs DUL 3,0 mg	52 tyg.	247/612 (40,4%)	303/616 (49,2%)	0,70 (0,56; 0,88), 0,0019	-8,83 (-14,37; -3,29), 0,0018	11,33 NNH (6,96; 30,41) NNH

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11, DUL 1,5 vs dulaglutyd DUL 4,5	52 tyg.	247/612 (40,4%)	315/614 (51,3%)	0,64 (0,51; 0,81), 0,0001	-10,94 (-16,49; -5,40), 0,0001	9,14 NNH (6,07; 18,52) NNH

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

6.3.1.1.2 Osiągnięcie poziomu HbA1c <7%

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których zaobserwowano osiągnięcie poziomu HbA1c <7% wyniósł 58,7% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 65,4% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,75, 95% CI = (0,60; 0,95) oraz różnica ryzyka RD = -6,76, 95% CI = (-12,18; -1,35), wskazują na istotnie statycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy osiągają HbA1c <7% w grupie DUL 3 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano osiągnięcie poziomu HbA1c <7% wyniósł 71,7% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,56, 95% CI = (0,44; 0,71) oraz różnica ryzyka RD = -13,00, 95% CI = (-18,29; -7,72), wskazują na istotnie statycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy osiągają HbA1c <7% w grupie DUL 4,5 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg (por. Tab. 27.).

Tab. 27. Osiągnięcie poziomu HbA1c <7%.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11, DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	359/612 (58,7%)	403/616 (65,4%)	0,75 (0,60; 0,95), 0,0147	-6,76 (-12,18; -1,35) 0,0144	14,79 NNH (8,21; 74,28) NNH
AWARD 11, DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	359/612 (58,7%)	440/614 (71,7%)	0,56 (0,44; 0,71), 0,0000	-13,00 (-18,29; -7,72), 0,0000	7,69 NNH (5,47; 12,96) NNH

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

6.3.1.1.3 Zmiana poziomu HbA1c

W badaniu AWARD-11 w grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana poziomu HbA1c po 52. tyg. wyniosła -1,52 p.p., w grupie przyjmującej DUL 3,0 mg średnia zmiana osiągnęła -1,71 p.p., a w grupie DUL 4,5 mg zmiana ta wyniosła -1,83 p.p. w porównaniu do wartości początkowej (por. Tab. 28.).

Średnia różnica poziomu HbA1c (%) po 52 tyg. między grupą DUL 1,5 mg a DUL 3,0 mg wyniosła: MD = -0,19 p.p., 95% CI = (-0,31, -0,07), wynik uzyskał poziom istotności statystycznej.

Średnia różnica poziomu HbA1c (%) po 52 tyg. między grupą DUL 1,5 mg a DUL 4,5 mg wyniosła: MD = -0,31 p.p., 95% CI = (-0,43, -0,19), wynik uzyskał poziom istotności statystycznej (por. Tab. 28.).

Tab. 28 Zmiana poziomu HbA1c – AWARD-11.

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana	Średnia różnica MD, (95% CI)
HbA1c, %	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-1,52	-0,19, (-0,31, -0,07)
		DUL 3,0 mg	616	-1,71	
	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-1,52	-0,31, (-0,43, -0,19)
		DUL 4,5 mg	614	-1,83	

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; HbA1c - hemoglobina glikowana; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*), SE – błąd standardowy;

6.3.1.2 Zmiana poziomu FSG

W badaniu AWARD-11 w grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana poziomu stężenie glukozy na czczo w surowicy (FSG) po 52. Tyg. wyniosła -43,1mg/dL, w grupie przyjmującej DUL 3 mg, średnia zmiana osiągnęła -48,7 mg/dL, a w grupie DUL 4,5 mg -52,7 mg/dL (por. Tab. 29).

Oszacowana średnia różnica między grupą DUL 1,5 mg i DUL 3 mg wyniosła: MD = -5,6, 95% CI = (-9,9, -1,3), wynik uzyskał poziom istotności statystycznej.

Oszacowana średnia różnica między grupą DUL 1,5 mg i DUL 4,5 mg wyniosła: MD = -9,6, 95% CI = (-13,9, -5,3), wynik uzyskał poziom istotności statystycznej.

Tab. 29 Zmiana poziomu FSG – AWARD-11

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana	MD, (95% CI)
FSG, mg/dL	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-43,1	-5,6, (-9,9, -1,3)
		DUL 3,0 mg	616	-48,7	
	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-43,1	-9,6, (-13,9, -5,3)
		DUL 4,5 mg	614	-52,7	

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; FSG – stężenie glukozy na czczo w surowicy (ang. *fasting serum glucose*); MD – średnia różnica (ang. *mean difference*);

6.3.1.3 Zmiana poziomu SMPG

W badaniu AWARD-11 w grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana ogólnego poziomu SMPG, w stosunku do wartości początkowej, po 52. tyg. wyniosła -50,9 mg/dL w grupie przyjmującej DUL w dawce 3,0 mg średnia zmiana osiągnęła -53,4 mg/dL, a w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg średnia zmiana poziomu wyniosła -55,5 mg/dL (por. Tab. 30).

W grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana poziomu SMPG przed posiłkami, po 52. tyg. wyniosła -42,4 mg/dL, w grupie przyjmującej DUL w dawce 3,0 mg średnia zmiana osiągnęła -45,9 mg/dL, a w grupie stosującej dulaglutyd w dawce 4,5 mg, średnia zmiana poziomu wyniosła -48,4 mg/dL.

W grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana poziomu SMPG po posiłkach, po 52. tyg. wyniosła -59,3 mg/dL, w grupie przyjmującej DUL w dawce 3,0 mg średnia zmiana osiągnęła -60,7 mg/dL, a w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg średnia zmiana poziomu wyniosła -63,1 mg/dL.

W grupie DUL 1,5 mg uzyskano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie DUL 4,5 mg redukcję ogólnego poziomu glukozy w osoczu (SMPG), przed posiłkami oraz po posiłkach, odpowiednio: MD = -4,6 mg/dL, 95% CI = (-7,7; -1,4); MD = -6,0 mg/dL, 95% CI = (-9,0; -3,0), MD = -3,8 mg/dL, 95% CI = (-7,5; -0,1).

W grupie DUL 1,5 mg uzyskano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie DUL 3,0 mg redukcję SMPG przed posiłkami: MD = -3,5 mg/dL, 95% CI = (-6,5; -0,5).

Tab. 30 Zmiana ogólnego poziomu SMPG - AWARD-11

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana	MD (95% CI)
AWARD 11, ogólny poziom SMPG (mg/dL)	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-50,9	-2,4 (-5,6; 0,7)
		DUL 3,0 mg	616	-53,4	
	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-50,9	-4,6 (-7,7; -1,4)
		DUL 4,5 mg	614	-55,5	
AWARD 11, poziom SMPG przed posiłkami	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-42,4	-3,5 (-6,5; -0,5)
		DUL 3,0 mg	616	-45,9	
	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-42,4	-6,0 (-9,0; -3,0)
		DUL 4,5 mg	614	-48,4	
AWARD 11, poziom SMPG po posiłkach	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-59,3	-1,4 (-5,1; 2,3)
		DUL 3,0 mg	616	-60,7	
	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-59,3	-3,8 (-7,5; -0,1)
		DUL 4,5 mg	614	-63,1	

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SMPG – własny pomiar glukozy w osoczu (ang. *self-monitored plasma glucose*);

6.3.2 Masa ciała

W badaniu AWARD-11 w grupie DUL 1,5 mg średnia zmiana masy ciała, po 52. tyg., wyniosła -3,5 kg, w grupie przyjmującej DUL w dawce 3,0 mg średnia zmiana osiągnęła -4,3 kg, natomiast a w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg, średnia zmiana wagi wyniosła -5,0 kg (por. Tab. 31).

Stosowanie DUL 3,0 mg wykazało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących DUL 1,5 mg: MD = -0,8 kg, 95% CI = (-1,4, -0,2).

Stosowanie DUL 4,5 mg wykazało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących DUL 1,5 mg: MD = -1,6 kg, 95% CI = (-2,2, -1,0).

Tab. 31 Zmiana masy ciała – AWARD-11

Punkt końcowy	Horyzont, tyg.	Interwencja	N	Średnia zmiana	MD, (95% CI)
AWARD 11, zmiana masy ciała (kg)	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-3,5	-0,8 (-1,4, -0,2)
		DUL 3,0 mg	616	-4,3	
	52 tyg.	DUL 1,5 mg	612	-3,5	-1,6 (-2,2, -1,0)
		DUL 4,5 mg	614	-5,0	

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; MD – średnia różnica (ang. *mean difference*);

7 Analiza bezpieczeństwa – kontrola glikemii

7.1 AWARD 2

7.1.1 Zgony

W badaniu AWARD 2 odnotowano 0% zgonów w grupie stosujących DUL 1,5 mg; 0,4% zgonów wśród pacjentów stosujących DUL 0,75 mg oraz w 0,8% grupie GLA. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka dla obu dawek DUL nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 32. Zgony – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	0/273 (0,0%)	2/262 (0,8%)	0,19 (0,01; 3,99), 0,2852	-0,76 (-2,04; 0,51), 0,2413	131,00 NNT (194,70 NNH; 49,01 NNT)
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	1/272 (0,4%)	2/262 (0,8%)	0,48 (0,04; 5,32), 0,5497	-0,40 (-1,67; 0,88), 0,5433	252,71 NNT (113,60 NNH; 59,82 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.1.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

W badaniu AWARD 2, odsetek pacjentów doświadczających ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, *ang. serious adverse events*) wyniósł 11,7% w grupie pacjentów stosujących DUL 1,5 mg, 10,3% w grupie DUL 0,75 mg oraz 12,2% w grupie GLA. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka dla obu dawek DUL nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 33. Ciężkie zdarzenia niepożądane – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	32/273 (11,7%)	32/262 (12,2%)	0,95 (0,57; 1,61), 0,8608	-0,49 (- 6,00; 5,01), 0,8609	203,20 NNT (19,96 NNH; 16,68 NNT)
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	28/272 (10,3%)	32/262 (12,2%)	0,82 (0,48; 1,41), 0,4830	-1,92 (- 7,28; 3,44), 0,4830	52,09 NNT (29,04 NNH; 13,73 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
---------	----------------	----------------------	---------------------	---------------	---------------	-----------------

poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.1.3 Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem)

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-2, u których stwierdzono zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE, ang. *Treatment Emergent Adverse Event*) (pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem) wyniósł 73,6% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg, 69,1% w grupie stosującej DUL w dawce 0,75 mg oraz 73,3% w grupie stosującej GLA. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka dla obu dawek DUL nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 34. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem) – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	201/273 (73,6%)	192/262 (73,3%)	1,02 (0,69; 1,49), 0,9282	0,34 (- 7,14; 7,83), 0,9282	290,76 NNH (12,77 NNH; 14,00 NNT)
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	188/272 (69,1%)	192/262 (73,3%)	0,82 (0,56; 1,19), 0,2885	-4,16 (- 11,84; 3,51), 0,2873	24,01 NNT (28,52 NNH; 8,45 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.1.4 Biegunka

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-2 doświadczających biegunki wyniósł 10,6% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 5,7% w grupie stosującej GLA. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,96, 95% CI = (1,02; 3,74) oraz różnica ryzyka RD = 4,90, 95% CI = (0,29; 9,51) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania biegunek w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 1,5 mg w porównaniu z GLA. Objawy ze strony układu pokarmowego były jednak na ogół łagodne lub umiarkowane i miały przemijający charakter [ChPL Trulicity].

Odsetek pacjentów doświadczających biegunki w grupie stosującej DUL w dawce 0,75 mg wyniósł 9,2%. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 35. Biegunka – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	29/273 (10,6%)	15/262 (5,7%)	1,96 (1,02; 3,74), 0,0422	4,90 (0,29; 9,51), 0,0374	20,42 NNH (10,52; 350,72) NNH
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	25/272 (9,2%)	15/262 (5,7%)	1,67 (0,86; 3,24), 0,1316	3,47 (- 0,97; 7,90), 0,1259	28,85 NNH (12,65 NNH; 102,80 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.1.5 Nudności

W badaniu AWARD-2, odsetek pacjentów, u których obserwowano nudności, wyniósł 15,4% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 1,5% w grupie stosującej GLA. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 11,73, 95% CI = (4,14; 33,21) oraz różnica ryzyka RD = 13,86, 95% CI = (9,33; 18,39) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania nudności w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 1,5 mg w porównaniu z GLA. Objawy ze strony układu pokarmowego były jednak na ogół łagodne lub umiarkowane i miały przemijający charakter [ChPL Trulicity].

Odsetek pacjentów, u których obserwowano nudności wyniósł 7,7% w grupie DUL w dawce 0,75 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 5,40, 95% CI = (1,83; 15,94), oraz różnica ryzyka RD = 6,19, 95% CI = (2,69; 9,70) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania nudności w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 0,75 mg w porównaniu z GLA.

Tab. 36. Nudności – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	42/273 (15,4%)	4/262 (1,5%)	11,73 (4,14; 33,21), 0,0000	13,86 (9,33; 18,39), 0,0000	7,22 NNH (5,44; 10,72) NNH
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	21/272 (7,7%)	4/262 (1,5%)	5,40 (1,83; 15,94), 0,0023	6,19 (2,69; 9,70), 0,0005	16,14 NNH (10,31; 37,15) NNH

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.1.6 Niestrawność

W badaniu AWARD-2, odsetek pacjentów, u których obserwowano niestrawność, wyniósł 7,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 2,3% w grupie stosującej GLA. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 3,19, 95% CI = (1,25; 8,12) oraz różnica ryzyka RD = 4,67, 95% CI = (1,15; 8,19) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania niestrawności w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 1,5 mg w porównaniu z GLA. Objawy ze strony układu pokarmowego były jednak na ogół łagodne lub umiarkowane i miały przemijający charakter [ChPL Trulicity].

Odsetek pacjentów, u których obserwowano niestrawność wyniósł 3,3% w grupie DUL w dawce 0,75 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 37. Niestrawność – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	19/273 (7,0%)	6/262 (2,3%)	3,19 (1,25; 8,12), 0,0149	4,67 (1,15; 8,19), 0,0093	21,41 NNH (12,21; 87,01) NNH
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	9/272 (3,3%)	6/262 (2,3%)	1,46 (0,51; 4,16), 0,4787	1,02 (- 1,77; 3,81), 0,4746	98,16 NNH (26,24 NNH; 56,37 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.1.7 Wymioty

W badaniu AWARD-2, odsetek pacjentów, u których obserwowano wymioty wyniósł 6,6% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 1,1% w grupie stosującej GLA. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 6,09, 95% CI = (1,77; 20,94) oraz różnica ryzyka RD = 5,45, 95% CI = (2,23; 8,66) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania wymiotów w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 1,5 mg w porównaniu z GLA. Objawy ze strony układu pokarmowego były jednak na ogół łagodne lub umiarkowane i miały przemijający charakter [ChPL Trulicity].

Odsetek pacjentów, u których obserwowano wymioty wyniósł 3,7% w grupie DUL w dawce 0,75 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 38. Wymioty – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	18/273 (6,6%)	3/262 (1,1%)	6,09 (1,77; 20,94), 0,0041	5,45 (2,23; 8,66), 0,0009	18,35 NNH (11,54; 44,74) NNH
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	10/272 (3,7%)	3/262 (1,1%)	3,30 (0,90; 12,11), 0,0726	2,53 (- 0,05; 5,11), 0,0546	39,50 NNH (19,56 NNH; 2019,72 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.1.8 Ból brzucha

W badaniu AWARD-2, odsetek pacjentów, u których obserwowano ból brzucha, wyniósł 5,1% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 0,8% w grupie stosującej GLA. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 7,03, 95% CI = (1,58; 31,23) oraz różnica ryzyka RD = 4,36, 95% CI = (1,54; 7,19) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania bólu brzucha w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 1,5 mg w porównaniu z GLA.

Odsetek pacjentów, u których obserwowano ból brzucha wyniósł 3,3% w grupie DUL 0,75 mg. Oszacowana miara efektu: różnica ryzyka RD = 2,55, 95% CI = (0,17; 4,92) wskazuje na istotnie statystycznie większą częstość występowania bólu brzucha w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 0,75 mg w porównaniu z GLA. Oszacowana miara efektu: iloraz szans nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Tab. 39. Ból brzucha – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	14/273 (5,1%)	2/262 (0,8%)	7,03 (1,58; 31,23), 0,0104	4,36 (1,54; 7,19), 0,0024	22,91 NNH (13,92; 64,77) NNH
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	9/272 (3,3%)	2/262 (0,8%)	4,45 (0,95; 20,79), 0,0578	2,55 (0,17; 4,92), 0,0355	39,29 NNH (20,33; 578,56) NNH

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.1.9 Zapalenie oskrzeli

W badaniu AWARD-2, odsetek pacjentów, u których obserwowano zapalenie oskrzeli, wyniósł 3,3% w grupie stosującej dulaglutyd w dawce 1,5 mg i 5,3% w grupie GLA. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których obserwowano zapalenie oskrzeli wyniósł 2,2% w grupie DUL 0,75 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 40. Zapalenie oskrzeli – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	9/273 (3,3%)	14/262 (5,3%)	0,60 (0,26; 1,42), 0,2477	-2,05 (- 5,50; 1,40), 0,2449	48,86 NNT (71,27 NNH; 18,19 NNT)
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	6/272 (2,2%)	14/262 (5,3%)	0,40 (0,15; 1,06), 0,0643	-3,14 (- 6,37; 0,10), 0,0573	31,87 NNT (1030,52 NNH; 15,69 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.1.10 Grypa

W badaniu AWARD-2, odsetek pacjentów, u których odnotowano grypę wyniósł 4,4% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 5,0% w grupie stosującej GLA. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których obserwowano zapalenie oskrzeli wyniósł 4,8% w grupie stosującej DUL w dawce 0,75 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 41. Grypa – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	12/273 (4,4%)	13/262 (5,0%)	0,88 (0,39; 1,97), 0,7565	-0,57 (- 4,15; 3,02), 0,7567	176,61 NNT (33,16 NNH; 24,11 NNT)
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	13/272 (4,8%)	13/262 (5,0%)	0,96 (0,44; 2,11), 0,9220	-0,18 (- 3,84; 3,47), 0,9220	548,18 NNT (28,82 NNH; 26,08 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
---------	----------------	----------------------	---------------------	---------------	---------------	-----------------

poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.1.11 Zapalenie jamy nosowo-gardłowej

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-2, u których zaobserwowano zapalenie jamy nosowo-gardłowej wyniósł 5,5% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 8,8% w grupie stosującej GLA. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których odnotowano zapalenie jamy nosowo-gardłowej wyniósł 4,4% w grupie stosującej DUL w dawce 0,75 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,48, 95% CI = (0,23; 0,99) oraz różnica ryzyka RD = -4,37, 95% CI = (-8,57; -0,16) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość zapalenia jamy nosowo-gardłowej w grupie GLA w porównaniu z DUL 0,75 mg.

Tab. 42. Zapalenie jamy nosowo-gardłowej – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	15/273 (5,5%)	23/262 (8,8%)	0,60 (0,31; 1,19), 0,1427	-3,28 (- 7,65; 1,08), 0,1403	30,45 NNT (92,56 NNH; 13,07 NNT)
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	12/272 (4,4%)	23/262 (8,8%)	0,48 (0,23; 0,99), 0,0454	-4,37 (- 8,57; - 0,16), 0,0419	22,90 NNT (11,66; 625,08) NNT

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.1.12 Infekcja górnych dróg oddechowych

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-2, u których zaobserwowano infekcję górnych dróg oddechowych wyniósł 5,5% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 6,5% w grupie stosującej komparator. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których odnotowano infekcję górnych dróg oddechowych wyniósł 3,7%. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 43. Infekcja górnych dróg oddechowych – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	15/273 (5,5%)	17/262 (6,5%)	0,84 (0,41; 1,71), 0,6283	-0,99 (- 5,02; 3,03), 0,6284	100,60 NNT (32,99 NNH; 19,92 NNT)
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	10/272 (3,7%)	17/262 (6,5%)	0,55 (0,25; 1,22), 0,1432	-2,81 (- 6,54; 0,92), 0,1393	35,56 NNT (109,18 NNH; 15,29 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.1.13 Zakażenie dróg moczowych

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-2, u których zaobserwowano zakażenie dróg moczowych, wyniósł 4,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 5,7% w grupie stosującej GLA. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zakażenie dróg moczowych, wyniósł 5,9% w grupie stosującej DUL w dawce 0,75 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 44. Zakażenie dróg moczowych – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	11/273 (4,0%)	15/262 (5,7%)	0,69 (0,31; 1,53), 0,3642	-1,70 (- 5,35; 1,96), 0,3631	58,97 NNT (51,06 NNH; 18,69 NNT)
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	16/272 (5,9%)	15/262 (5,7%)	1,03 (0,50; 2,13), 0,9381	0,16 (- 3,81; 4,12), 0,9381	636,29 NNH (24,25 NNH; 26,25 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.1.14 Ból głowy

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-2, u których zaobserwowano ból głowy, wyniósł 8,1% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 5,0% w grupie stosującej GLA. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ból głowy, wyniósł 3,3% w grupie stosującej DUL w dawce 0,75 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 45. Ból głowy – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	22/273 (8,1%)	13/262 (5,0%)	1,68 (0,83; 3,41), 0,1513	3,10 (- 1,07; 7,26), 0,1450	32,29 NNH (13,77 NNH; 93,69 NNT)
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	9/272 (3,3%)	13/262 (5,0%)	0,66 (0,28; 1,56), 0,3398	-1,65 (- 5,03; 1,73), 0,3380	60,50 NNT (57,86 NNH; 19,86 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.1.15 Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-2, u których przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych, wyniósł 3,3% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 1,9% w grupie stosującej GLA. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych, wyniósł 2,9% w grupie stosującej DUL w dawce 0,75 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tab. 46. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych – AWARD 2.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 2 DUL 1,5 vs GLA	78 tyg.	9/273 (3,3%)	5/262 (1,9%)	1,75 (0,58; 5,30), 0,3205	1,39 (- 1,30; 4,08), 0,3116	72,03 NNH (24,53 NNH; 76,88 NNT)
AWARD 2 DUL 0,75 vs GLA	78 tyg.	8/272 (2,9%)	5/262 (1,9%)	1,56 (0,50; 4,82), 0,4423	1,03 (- 1,57; 3,64), 0,4368	96,83 NNH (27,50 NNH; 63,68 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; GLA – insulina glargine; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.2 AWARD 9

7.2.1 Zgony

W badaniu AWARD-9, zarówno u pacjentów stosujących DUL w dawce 1,5 mg jak i w grupie kontrolnej odnotowano 0,0% zgonów. Oszacowane miary efektu: różnica ryzyka RD = 0,00, 95% CI = (-1,30; 1,30) nie uzyskała poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 47).

Tab. 47. Zgony – AWARD 9.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 9 DUL 1,5 vs placebo	28 tyg.	0/150 (0,0%)	0/150 (0,0%)	–	0,00 (- 1,30; 1,30), 1,0	N.A. NNH (77,17 NNH; 77,17 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.2.2 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, u których zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane, wyniósł 6,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 4,7% w grupie stosującej komparator. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,30, 95% CI = (0,47; 3,60) oraz różnica ryzyka RD = 1,33, 95% CI = (-3,75; 6,42) nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 48).

Tab. 48. Ciężkie zdarzenia niepożądane – AWARD 9.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 9 DUL 1,5 vs placebo	28 tyg.	9/150 (6,0%)	7/150 (4,7%)	1,30 (0,47; 3,60), 0,6082	1,33 (- 3,75; 6,42), 0,6072	75,00 NNH (15,58 NNH; 26,67 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.2.3 Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem)

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, u których zaobserwowano zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem), wyniósł 64,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 50,0% w grupie stosującej placebo (+ GLA). Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,78, 95% CI = (1,12; 2,82) oraz różnica ryzyka RD = 14,00, 95% CI = (2,91;

25,09) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia w grupie DUL w porównaniu z komparatorem (por. Tab. 49)

Tab. 49. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia – AWARD 9.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 9 DUL 1,5 vs placebo	28 tyg.	96/150 (64,0%)	75/150 (50,0%)	1,78 (1,12; 2,82), 0,0147	14,00 (2,91; 25,09), 0,0134	7,14 NNH (3,99; 34,39) NNH

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.2.4 Nudności

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, u których zaobserwowano nudności wyniósł 12,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 1,3% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 10,09, 95% CI = (2,30; 44,31) oraz różnica ryzyka RD = 10,67, 95% CI = (5,15; 16,18) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania nudności w grupie DUL w porównaniu z komparatorem (por. Tab. 50). Objawy ze strony układu pokarmowego były jednak na ogół łagodne lub umiarkowane i miały przemijający charakter [ChPL Trulicity].

Tab. 50. Nudności – AWARD 9.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 9 DUL 1,5 vs placebo	28 tyg.	18/150 (12,0%)	2/150 (1,3%)	10,09 (2,30; 44,31), 0,0022	10,67 (5,15; 16,18), 0,0002	9,38 NNH (6,18; 19,41) NNH

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.2.5 Biegunka

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, u których zaobserwowano biegunkę, wyniósł 11,3% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 4,0% w grupie stosującej placebo (+GLA). Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 3,07, 95% CI = (1,17; 8,01) oraz różnica ryzyka RD = 7,33, 95% CI = (1,37; 13,30) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość biegunek w grupie DUL w porównaniu z komparatorem. Objawy ze strony układu pokarmowego były jednak na ogół łagodne lub umiarkowane i miały przemijający charakter [ChPL Trulicity].

Tab. 51. Biegunka – AWARD 9.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 9 DUL 1,5 vs placebo	28 tyg.	17/150 (11,3%)	6/150 (4,0%)	3,07 (1,17; 8,01), 0,0221	7,33 (1,37; 13,30), 0,0160	13,64 NNH (7,52; 73,03) NNH

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.2.6 Wymioty

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, u których zaobserwowano wymioty, wyniósł 6,0% w grupie stosującej dulaglutyd w dawce 1,5 mg i 0,0% w grupie stosującej placebo (+GLA). Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 20,21, 95% CI = (1,17; 350,45) oraz różnica ryzyka RD = 6,00, 95% CI = (2,02; 9,98) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania wymiotów w grupie DUL w porównaniu z komparatorem (por. Tab. 52). Objawy ze strony układu pokarmowego były jednak na ogół łagodne lub umiarkowane i miały przemijający charakter [ChPL Trulicity].

Tab. 52. Wymioty – AWARD 9.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 9 DUL 1,5 vs placebo	28 tyg.	9/150 (6,0%)	0/150 (0,0%)	20,21 (1,17; 350,45), 0,0389	6,00 (2,02; 9,98), 0,0031	16,67 NNH (10,02; 49,50) NNH

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.2.7 Niestrawność

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, u których zaobserwowano niestrawność, wyniósł 6,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 0,0% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 20,21, 95% CI = (1,17; 350,45) oraz różnica ryzyka RD = 6,00, 95% CI = (2,02; 9,98) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania niestrawności w grupie DUL w porównaniu z komparatorem (por. Tab. 53). Objawy ze strony układu pokarmowego były jednak na ogół łagodne lub umiarkowane i miały przemijający charakter [ChPL Trulicity].

Tab. 53. Niestrawność – AWARD 9.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 9 DUL 1,5 vs placebo	28 tyg.	9/150 (6,0%)	0/150 (0,0%)	20,21 (1,17; 350,45), 0,0389	6,00 (2,02; 9,98), 0,0031	16,67 NNT (10,02; 49,50) NNT

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.2.8 Zapalenie jamy nosowo-gardłowej

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, u których zaobserwowano zapalenie jamy nosowo-gardłowej, wyniósł 4,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 9,3% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,40, 95% CI = (0,15; 1,08) oraz różnica ryzyka RD = -5,33, 95% CI = (10,95; 0,28) nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 54.)

Tab. 54. Zapalenie jamy nosowo-gardłowej – AWARD 9.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 9 DUL 1,5 vs placebo	28 tyg.	6/150 (4,0%)	14/150 (9,3%)	0,40 (0,15; 1,08), 0,0718	-5,33 (- 10,95; 0,28), 0,0626	18,75 NNT (357,45 NNH; 9,14 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

7.2.9 Ból głowy

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, u których zaobserwowano ból głowy wyniósł 4,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 4,0% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,00, 95% CI = (0,32; 3,17) oraz różnica ryzyka RD = 0,00, 95% CI = (-4,43; 4,43) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego (por. Tab. 55)

Tab. 55. Ból głowy – AWARD 9.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 9 DUL 1,5 vs placebo	28 tyg.	6/150 (4,0%)	6/150 (4,0%)	1,00 (0,32; 3,17), 1,0	0,00 (- 4,43; 4,43), 1,0	N.A. NNH (22,55 NNH; 22,55 NNT)

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
---------	----------------	----------------------	---------------------	---------------	---------------	-----------------

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

7.2.10 Zmniejszony apetyt

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, u których zaobserwowano zmniejszony apetyt, wyniósł 6,7% w grupie stosującej dulaglutyd w dawce 1,5 mg i 0,0% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 22,49, 95% CI = (1,31; 387,48) oraz różnica ryzyka RD = 6,67, 95% CI = (2,51; 10,83) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania zmniejszonego apetytu w grupie stosującej DUL 1,5 w porównaniu do grupy kontrolnej (por. Tab. 56)

Tab. 56. Zmniejszony apetyt – AWARD 9.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 9 DUL 1,5 vs placebo	28 tyg.	10/150 (6,7%)	0/150 (0,0%)	22,49 (1,31; 387,48), 0,0321	6,67 (2,51; 10,83), 0,0017	15,00 NNH (9,24; 39,88) NNH

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

7.2.11 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-9, u których przerwano leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, wyniósł 4,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 1,3% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 3,08, 95% CI = (0,61; 15,53), oraz różnica ryzyka RD = 2,67, 95% CI = (-0,97; 6,30) nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 57.).

Tab. 57. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – AWARD 9.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 9 DUL 1,5 vs placebo	28 tyg.	6/150 (4,0%)	2/150 (1,3%)	3,08 (0,61; 15,53), 0,1722	2,67 (- 0,97; 6,30), 0,1503	37,50 NNH (15,87 NNH; 103,41 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
---------	----------------	----------------------	---------------------	---------------	---------------	-----------------

wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

7.3 AWARD 11

7.3.1 Hipoglikemia

7.3.1.1 Hipoglikemia udokumentowana

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których udokumentowano hipoglikemię (<54 mg/dL) wyniósł 1,3% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 0,3% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 4,07, 95% CI = (0,86; 19,23) oraz różnica ryzyka RD = 0,98, 95% CI = (-0,02; 1,99), wskazują na brak istotnych statystycznie różnic.

Odsetek pacjentów, u których udokumentowano hipoglikemię (<54 mg/dL) wyniósł 1,1% w grupie stosującej stosujących DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,15, 95% CI = (0,41; 3,19), oraz różnica ryzyka RD = 0,17, 95% CI = (-1,06; 1,40), wskazują na brak istotnych statystycznie różnic.

Tab. 58. Hipoglikemia udokumentowana (<54 mg/dL) – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, mies.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11, DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	8/612 (1,3%)	2/616 (0,3%)	4,07 (0,86; 19,23), 0,0768	0,98 (-0,02; 1,99), 0,0555	101,78 NNH (50,29 NNH; 4294,34 NNT)
AWARD 11, DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	8/612 (1,3%)	7/614 (1,1%)	1,15 (0,41; 3,19), 0,7903	0,17 (-1,06; 1,40), 0,7901	598,36 NNH (71,53 NNH; 94,01 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

7.3.1.2 Hipoglikemia ciężka

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których zaobserwowano hipoglikemię ciężką wyniósł 0,2% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 0,0% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 3,02, 95% CI = (0,12; 74,39),

oraz różnica ryzyka RD = 0,16, 95% CI = (-0,29; 0,61) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano hipoglikemię ciężką wyniósł 0,2% w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,00, 95% CI = (0,06; 16,08) oraz różnica ryzyka RD = 0,00 (-0,45; 0,45) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 59).

Tab. 59 Hipoglikemia ciężka – AWARD-11

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11, DUL 1,5 vs DUL 3,0	52 tyg.	1/612 (0,2%)	0/616 (0,0%)	3,02 (0,12; 74,39), 0,4982	0,16 (-0,29; 0,61), 0,4776	612,00 NNH (162,76 NNH; 347,72 NNT)
AWARD 11, DUL 1,5 vs DUL 4,5	52 tyg.	1/612 (0,2%)	1/614 (0,2%)	1,00 (0,06; 16,08), 0,9982	0,00 (-0,45; 0,45), 0,9982	187884,00 NNH (221,07 NNH; 221,59 NNT)

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

7.3.2 Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem)

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których zaobserwowano zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE), pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem, wyniósł 62,1% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 62,3% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,99, 95% CI = (0,79; 1,25) oraz różnica ryzyka RD = -0,25, 95% CI = (-5,67; 5,18) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których odnotowano TEAE wyniósł 66,4% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,83, 95% CI = (0,65; 1,04) oraz różnica ryzyka RD = -4,36, 95% CI = (-9,72; 1,00) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 60. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem) – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 3,0	52 tyg.	380/612 (62,1%)	384/616 (62,3%)	0,99 (0,79; 1,25), 0,9291	-0,25 (-5,67; 5,18), 0,9291	406,24 NNH (17,64 NNH; 19,31 NNT)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 4,5	52 tyg.	380/612 (62,1%)	408/614 (66,4%)	0,83 (0,65; 1,04), 0,1115	-4,36 (-9,72; 1,00), 0,1110	22,95 NNT (99,86 NNH; 10,29 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.3.3 Nudności

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których zaobserwowano nudności wyniósł 14,2% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 16,1% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,87, 95% CI = (0,63; 1,18) oraz różnica ryzyka RD = -1,86, 95% CI = (-5,86; 2,15) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano nudności wyniósł 17,3% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,79, 95% CI = (0,58; 1,08), oraz różnica ryzyka RD = -3,05, 95% CI = (-7,12; 1,03) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej (por. Tab. 61.).

Tab. 61. Nudności – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 3,0	52 tyg.	87/612 (14,2%)	99/616 (16,1%)	0,87 (0,63; 1,18), 0,3647	-1,86 (- 5,86; 2,15), 0,3642	53,89 NNT (46,46 NNH; 17,05 NNT)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 4,5	52 tyg.	87/612 (14,2%)	106/614 (17,3%)	0,79 (0,58; 1,08), 0,1434	-3,05 (- 7,12; 1,03), 0,1424	32,81 NNT (97,55 NNH; 14,04 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

7.3.4 Biegunka

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których zaobserwowano biegunkę wyniósł 7,7% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 12,0% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,61, 95% CI = (0,41; 0,89) oraz różnica ryzyka RD = -4,33, 95% CI = (-7,66; -1,01) wskazują na istotnie statystycznie większą częstość występowania biegunek w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 3,0 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg. Objawy ze strony układu pokarmowego były jednak na ogół łagodne lub umiarkowane i miały przemijający charakter [ChPL Trulicity].

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano biegunkę wyniósł 11,6% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,64, 95% CI = (0,43; 0,94) oraz różnica ryzyka RD = -3,88, 95% CI = (-7,18; -0,59) wskazują, na istotnie statystycznie większą częstość występowania biegunek w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 4,5 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg. Objawy ze strony układu pokarmowego były jednak na ogół łagodne lub umiarkowane i miały przemijający charakter [ChPL Trulicity].

Tab. 62. Biegunka – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 3,0	52 tyg.	47/612 (7,7%)	74/616 (12,0%)	0,61 (0,41; 0,89), 0,0115	-4,33 (- 7,66; - 1,01), 0,0106	23,08 NNH (13,06; 98,98) NNH
AWARD 11 DUL 1,5 vs 4,5	52 tyg.	47/612 (7,7%)	71/614 (11,6%)	0,64 (0,43; 0,94), 0,0220	-3,88 (- 7,18; - 0,59), 0,0208	25,75 NNT (13,93; 169,48) NNT

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.3.5 Wymioty

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których zaobserwowano wymioty wyniósł 6,4% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 9,1% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,68, 95% CI = (0,44; 1,04) oraz różnica ryzyka RD = -2,72, 95% CI = (-5,70; 0,26) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wymioty wyniósł 10,1% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,61, 95% CI = (0,40; 0,92), oraz różnica ryzyka RD = -3,73, 95% CI = (-6,80; -0,66) wskazują, na istotnie statystycznie większą częstość występowania wymiotów w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 4,5 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg. Objawy ze strony układu pokarmowego były jednak na ogół łagodne lub umiarkowane i miały przemijający charakter [ChPL Trulicity].

Tab. 63. Wymioty – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 3,0	52 tyg.	39/612 (6,4%)	56/616 (9,1%)	0,68 (0,44; 1,04), 0,0760	-2,72 (- 5,70; 0,26), 0,0741	36,79 NNT (377,65 NNH; 17,54 NNT)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 4,5	52 tyg.	39/612 (6,4%)	62/614 (10,1%)	0,61 (0,40; 0,92), 0,0186	-3,73 (- 6,80; - 0,66), 0,0174	26,84 NNT (14,72; 152,64) NNT

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.3.6 Zapalenie nosogardzieli

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których zaobserwowano zapalenie nosogardzieli, wyniósł 4,6% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 5,2% w grupie stosującej dulaglutyd

w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,88, 95% CI = (0,52; 1,47) oraz różnica ryzyka RD = -0,62, 95% CI = (-3,03; 1,79) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zapalenie nosogardzieli wyniósł 6,2% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,73, 95% CI = (0,44; 1,20) oraz różnica ryzyka RD = -1,61, 95% CI = (-4,14; 0,91) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 64. Zapalenie nosogardzieli – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 3,0	52 tyg.	28/612 (4,6%)	32/616 (5,2%)	0,88 (0,52; 1,47), 0,6147	-0,62 (- 3,03; 1,79), 0,6144	161,38 NNT (55,83 NNH; 33,00 NNT)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 4,5	52 tyg.	28/612 (4,6%)	38/614 (6,2%)	0,73 (0,44; 1,20), 0,2123	-1,61 (- 4,14; 0,91), 0,2102	61,97 NNT (109,80 NNH; 24,16 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

7.3.7 Niestrawność

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których zaobserwowano niestrawność, wyniósł 2,8% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 5,0% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,54, 95% CI = (0,30; 0,98) oraz różnica ryzyka RD = -2,25, 95% CI = (-4,42; -0,09) wskazują, na istotnie statystycznie większą częstość występowania niestrawności w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 3,0 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg. Objawy ze strony układu pokarmowego były jednak na ogół łagodne lub umiarkowane i miały przemijający charakter [ChPL Trulicity].

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano niestrawność wyniósł 2,8% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,00, 95% CI = (0,51; 1,98) oraz różnica ryzyka RD = 0,01, 95% CI = (-1,83; 1,85) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 65. Niestrawność – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 3,0	52 tyg.	17/612 (2,8%)	31/616 (5,0%)	0,54 (0,30; 0,98), 0,0445	-2,25 (- 4,42; - 0,09), 0,0410	44,35 NNT (22,64; 1082,80) NNT
AWARD 11	52 tyg.	17/612 (2,8%)	17/614 (2,8%)	1,00 (0,51;	0,01 (- 1,83;	11052,00 NNH (54,13

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
DUL 1,5 vs 4,5				1,98), 0,9923	1,85), 0,9923	NNH; 54,67 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.3.8 Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego lub zgonu

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których przerwano stosowanie leku z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego lub zgonu, wyniósł 6,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 7,0% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,86, 95% CI = (0,54; 1,35) oraz różnica ryzyka RD = -0,93, 95% CI = (-3,69; 1,82) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których przerwano stosowanie leku z powodu jakiegokolwiek działania niepożądanego lub zgonu wyniósł 8,5% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,70, 95% CI = (0,45; 1,08), oraz różnica ryzyka RD = -2,42, 95% CI = (-5,32; 0,48) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 66. Przerwanie stosowania leczenia z powodu działań niepożądanych lub zgonu – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 3,0	52 tyg.	37/612 (6,0%)	43/616 (7,0%)	0,86 (0,54; 1,35), 0,5072	-0,93 (- 3,69; 1,82), 0,5067	106,98 NNT (54,80 NNH; 27,07 NNT)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 4,5	52 tyg.	37/612 (6,0%)	52/614 (8,5%)	0,70 (0,45; 1,08), 0,1035	-2,42 (- 5,32; 0,48), 0,1016	41,27 NNT (209,35 NNH; 18,78 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.3.9 Przerwanie stosowania leku z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których przerwano stosowanie leku z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych wyniósł 1,5% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 3,4% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. W obydwu grupach odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych były niewielkie, niemniej

oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,42, 95% CI = (0,19; 0,93) oraz różnica ryzyka RD = -1,94, 95% CI = (-3,66; -0,22), wskazują, na istotnie statystycznie większą częstość przerwania stosowania leku z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 3,0 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg.

Odsetek pacjentów, u których przerwano stosowanie leku z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych wyniósł 3,9% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. W obydwu grupach odsetki pacjentów przerywających leczenie z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych były niewielkie, niemniej oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,37, 95% CI = (0,17; 0,80) oraz różnica ryzyka RD = -2,44, 95% CI = (-4,24; -0,63), wskazują na istotnie statystycznie większą częstość przerwania stosowania leku z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych w grupie pacjentów stosujących DUL w dawce 4,5 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg.

Tab. 67. Przerwanie stosowania leku z powodu częstych zdarzeń żołądkowo-jelitowych – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 3,0	52 tyg.	9/612 (1,5%)	21/616 (3,4%)	0,42 (0,19; 0,93), 0,0325	-1,94 (- 3,66; - 0,22), 0,0273	51,59 NNH (27,32; 460,53) NNH
AWARD 11 DUL 1,5 vs 4,5	52 tyg.	9/612 (1,5%)	24/614 (3,9%)	0,37 (0,17; 0,80), 0,0112	-2,44 (- 4,24; - 0,63), 0,0081	41,01 NNT (23,56; 158,03) NNT

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

7.3.10 Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane wyniósł 8,3% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 6,8% w grupie stosującej dulaglutyd w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,24, 95% CI = (0,81; 1,90) oraz różnica ryzyka RD = 1,52, 95% CI = (-1,44; 4,47) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano SAE wyniósł 6,2% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,38, 95% CI = (0,89; 2,13), oraz różnica ryzyka RD = 2,14, 95% CI = (-0,76; 5,05) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 68. Ciężkie zdarzenia niepożądane – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 3,0	52 tyg.	51/612 (8,3%)	42/616 (6,8%)	1,24 (0,81; 1,90), 0,3164	1,52 (-1,44; 4,47), 0,3156	66,00 NNH (22,35 NNH; 69,25 NNT)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 4,5	52 tyg.	51/612 (8,3%)	38/614 (6,2%)	1,38 (0,89; 2,13), 0,1493	2,14 (-0,76; 5,05), 0,1477	46,63 NNH (19,81 NNH; 131,82 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

7.3.11 Zgony

W badaniu AWARD-11, u pacjentów stosujących DUL w dawce 1,5 mg odnotowano 0,5% zgonów, a w grupie przyjmującej DUL 3,0 mg odsetek ten wyniósł 0,6%. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,75, 95% CI = (0,17; 3,38) oraz różnica ryzyka RD = -0,16, 95% CI = (-1,00; 0,68) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Wśród pacjentów stosujących DUL w dawce 4,5 mg odnotowano 0,7% zgonów. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,75, 95% CI = (0,20; 4,99) oraz różnica ryzyka RD = -0,16, 95% CI = (-0,16; 0,68) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 69. Zgony – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 3,0	52 tyg.	3/612 (0,5%)	4/616 (0,6%)	0,75 (0,17; 3,38), 0,7120	-0,16 (-1,00; 0,68), 0,7109	628,32 NNH (146,50 NNH; 99,91 NNT)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 4,5	52 tyg.	3/612 (0,5%)	4/614 (0,7%)	0,75 (0,17; 3,37), 0,7088	-0,16 (-1,00; 0,68), 0,7078	620,08 NNH (146,62 NNH; 99,55 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

7.3.12 Ostre zapalenie trzustki

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których zaobserwowano ostre zapalenie trzustki, wyniósł 0,2% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 0,3% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,50, 95% CI = (0,05; 5,56), oraz różnica ryzyka RD = -0,16, 95% CI = (-0,71; 0,39) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ostre zapalenie trzustki, wyniósł 0,5% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,33, 95% CI = (0,03; 3,21) oraz różnica ryzyka RD = -0,33, 95% CI = (-0,96; 0,31) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 70. Ostre zapalenie trzustki – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 3,0	52 tyg.	1/612 (0,2%)	2/616 (0,3%)	0,50 (0,05; 5,56), 0,5746	-0,16 (- 0,71; 0,39), 0,5666	620,05 NNT (256,22 NNH; 140,28 NNT)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 4,5	52 tyg.	1/612 (0,2%)	3/614 (0,5%)	0,33 (0,03; 3,21), 0,3420	-0,33 (- 0,96; 0,31), 0,3175	307,50 NNT (320,04 NNH; 103,86 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.3.13 Zdarzenia sercowo-naczyniowe

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których zaobserwowano zdarzenia sercowo-naczyniowe wyniósł 0,3% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 1,3% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,25, 95% CI = (0,05; 1,18) oraz różnica ryzyka RD = -0,97, 95% CI = (-1,97; 0,03) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenia sercowo-naczyniowe wyniósł 0,8% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,40, 95% CI = (0,08; 2,07) oraz różnica ryzyka RD = -0,49, 95% CI = (-1,33; 0,35) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 71. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 3,0	52 tyg.	2/612 (0,3%)	8/616 (1,3%)	0,25 (0,05; 1,18), 0,0796	-0,97 (-1,97; 0,03), 0,0573	102,89 NNT (3330,46 NNH; 50,66 NNT)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 4,5	52 tyg.	2/612 (0,3%)	5/614 (0,8%)	0,40 (0,08; 2,07), 0,2737	-0,49 (-1,33; 0,35), 0,2567	205,11 NNT (281,71 NNH; 75,19 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.3.14 Zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których zaobserwowano zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym, wyniósł 1,5% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg i 1,8% w grupie stosującej DUL w dawce 3,0 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,82, 95% CI = (0,34; 2,00) oraz różnica ryzyka RD = -0,32, 95% CI = (-1,73; 1,10) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Odsetek pacjentów, u których zaobserwowano zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym, wyniósł 1,6% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,90, 95% CI = (0,36; 2,23) oraz różnica ryzyka RD = -0,16, 95% CI = (-1,54; 1,22) nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 72. Zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 3,0	52 tyg.	9/612 (1,5%)	11/616 (1,8%)	0,82 (0,34; 2,00), 0,6632	-0,32 (-1,73; 1,10), 0,6626	317,33 NNT (90,89 NNH; 57,79 NNT)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 4,5	52 tyg.	9/612 (1,5%)	10/614 (1,6%)	0,90 (0,36; 2,23), 0,8228	-0,16 (-1,54; 1,22), 0,8227	632,61 NNT (81,66 NNH; 64,90 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

7.3.15 Ostre zdarzenia nerkowe

Odsetek pacjentów w badaniu AWARD-11, u których zaobserwowano ostre zdarzenia nerkowe wyniósł 1,0% w grupie stosującej DUL w dawce 1,5 mg, 1,0% w grupie stosującej DUL w dawce

3,0 mg oraz 0,8% w grupie stosującej DUL w dawce 4,5 mg. Oszacowane miary efektu: iloraz szans oraz różnica ryzyka nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tab. 73. Ostre zdarzenia nerkowe – AWARD 11.

Badanie	Horyzont, tyg.	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 3,0	52 tyg.	6/612 (1,0%)	6/616 (1,0%)	1,01 (0,32; 3,14), 0,9910	0,01 (-1,09; 1,11), 0,9910	15708,00 NNH (90,35 NNH; 91,40 NNT)
AWARD 11 DUL 1,5 vs 4,5	52 tyg.	6/612 (1,0%)	5/614 (0,8%)	1,21 (0,37; 3,97), 0,7582	0,17 (-0,89; 1,22), 0,7579	602,19 NNH (81,84 NNH; 112,39 NNT)

CI – przedział ufności; DUL – dulaglutyd; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

8 Analiza skuteczności – wpływ na układ sercowo-naczyniowy

8.1 Wyniki badania REWIND

8.1.1 Poważne zdarzenie niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego

W badaniu REWIND odsetek pacjentów, u których wystąpiło dowolne poważne zdarzenie niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (MACE) obejmujące zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem, wyniósł 12,0% w grupie stosującej dulaglutyd i 13,4% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 0,88, 95% CI = (0,78; 0,99) oraz różnica ryzyka: RD = -1,39 p.p., 95% CI = (-2,70; -0,07) wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia MACE w grupie dulaglutylu w porównaniu z placebo. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka: [HR = 0,88, 95% CI = (0,79; 0,99)] również wskazuje na istotne statystycznie różnice (por. Tab. 74.).

Tab. 74. Poważne zdarzenie niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)	HR (95% CI), p
REWIND	5,4	594/4949 (12,0%)	663/4952 (13,4%)	0,88 (0,78; 0,99), 0,0384	-1,39 (-2,70; -0,07), 0,0383	72,14 NNT (37,07; 1336,28) NNT	0,88 (0,79; 0,99), 0,026

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

W badaniu REWIND oceniano wpływ dulaglutylu na redukcję ryzyka wystąpienia MACE pomiędzy predefiniowanymi subpopulacjami, m. in. w zależności od wieku, płci, występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w historii, wyjściowego poziomu HbA1c (poniżej lub powyżej 7,2%), czy BMI (poniżej lub powyżej 32 kg/m²). Należy jednak podkreślić, że badanie nie było projektowane, aby wykazać różnice pomiędzy dulaglutylem a placebo w zakresie redukcji ryzyka MACE w obrębie poszczególnych subpopulacji, ale by ocenić czy występują różnice w obrębie tego punktu końcowego pomiędzy danymi subpopulacjami[†].

Analiza wykazała, że przewaga dulaglutylu nad placebo w redukcji ryzyka MACE była niezależna od płci czy też wyjściowego BMI lub HbA1c (brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia MACE pomiędzy kobietami a mężczyznami ($p = 0,60$) czy pacjentami z niższymi i wyższymi wyjściowymi wartościami HbA1c ($p = 0,75$) i BMI ($p = 0,21$). Co jednak szczególnie istotne w kontekście wnioskowania o skuteczności dulaglutylu w pierwotnej i wtórnej prewencji zdarzeń sercowo naczyniowych – zarówno w populacji bez wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak i z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie wykazano, że zastosowanie dulaglutylu wiązało się z ok. 13% redukcją ryzyka wystąpienia dowolnego poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z placebo – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia MACE pomiędzy subpopulacjami ($p = 0,97$)[‡]. Tym samym można wnioskować, że niezależnie od występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w historii stosowanie dulaglutylu wiąże się z obniżeniem ryzyka MACE, co oznacza, że dulaglutyl wykazuje skuteczność zarówno w pierwotnej, jak i wtórej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

[†] Jak wskazali autorzy badania REWIND w publikacji Gerstein 2019: “When assessed within subgroups, the HR of the intervention on the primary outcome was similar in participants with and without previous cardiovascular disease ($p_{interaction}=0.97$), in participants whose HbA1c was less than 7.2% or greater-than or equal to 7.2% ($p_{interaction}=0.75$), and in participants analysed according to age, sex, duration of diabetes, and BMI (figure 3). There was nominally significant heterogeneity with respect to geographical region ($p_{interaction}=0.0080$). Similar HRs were also noted when the effect of dulaglutide was explored in post-hoc subgroups based on a previous cardio-vascular event (ie, myocardial infarction or ischaemic stroke), different HbA1c or BMI categories, or ethnicity (...)”

[‡] $p > 0,05$ wskazuje na brak interakcji w zakresie różnic wyników dla pierwszorzędowego punktu końcowego pomiędzy subpopulacjami. W grupie pacjentów z wcześniejszymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi odsetek pacjentów, u których wystąpiło dowolne poważne zdarzenie niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (MACE) wyniósł 17,9% w grupie stosującej dulaglutyl i 20,3% w grupie stosującej placebo [HR = 0,87, 95% CI = (0,74; 1,02)]. W grupie pacjentów bez zdarzeń sercowo-naczyniowych w historii, odsetek osób, u których wystąpiło dowolne poważne zdarzenie niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (MACE), wyniósł 8,9% w grupie stosującej dulaglutyl i 10,1% w grupie stosującej placebo [HR = 0,87, 95% CI = (0,74; 1,02)].

Tab. 75. Poważne zdarzenie niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (analiza w podgrupach) – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)	HR (95% CI), p
populacja z CVD w historii	5,4	280/1560 (17,9%)	315/1554 (20,3%)	0,86 (0,72; 1,03), 0,0996	-2,32 (-5,08; 0,44), 0,0993	43,07 NNT (227,67 NNH; 19,68 NNT)	0,87 (0,74; 1,02)
populacja bez CVD w historii	5,4	277/3093 (8,9%)	317/3128 (10,1%)	0,87 (0,74; 1,03), 0,1140	-1,18 (-2,64; 0,28), 0,1136	84,85 NNT (355,49 NNH; 37,90 NNT)	0,87 (0,74; 1,02)

CI – przedział ufności; CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*); HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

8.1.2 Udar mózgu

Odsetek pacjentów, u których wystąpił udar mózgu (niezakończony i zakończony zgonem), wyniósł 3,2% w grupie stosującej dulaglutyd i 4,1% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,76, 95% CI = (0,62; 0,94) oraz różnica ryzyka RD = -0,95 p.p., 95% CI = (-1,69; -0,21) wskazują na istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia udaru w grupie pacjentów stosujących dulaglutyd w porównaniu do placebo. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR = 0,76, 95% CI = (0,62; 0,94)] również wskazuje na istotnie statystycznie różnice (por. Tab. 76.).

Tab. 76. Udar mózgu – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)	HR (95% CI), p
REWIND	5,4	158/4949 (3,2%)	205/4952 (4,1%)	0,76 (0,62; 0,94), 0,0124	-0,95 (-1,69; -0,21) 0,0121	105,58 NNT (59,27; 482,93) NNT	0,76 (0,62; 0,94), 0,010

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

8.1.2.1 Udar mózgu niezakończony zgonem

Odsetek pacjentów, u których wystąpił udar mózgu niezakończony zgonem, wyniósł 2,7% w grupie stosującej dulałglutyd i 3,5% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,77, 95% CI = (0,61; 0,96) oraz różnica ryzyka RD = -0,81 p.p., 95% CI = (-1,49; -0,12) wskazują na istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia udaru mózgu niezakończonego zgonem w grupie pacjentów stosujących dulałglutyd w porównaniu do placebo. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR = 0,76, 95% CI = (0,61; 0,95)] również wskazuje na istotne statystycznie różnice (por. Tab. 77.).

Tab. 77. Udar mózgu niezakończony zgonem – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)	HR (95% CI), p
REWIND	5,4	135/4949 (2,7%)	175/4952 (3,5%)	0,77 (0,61; 0,96), 0,0216	-0,81 (-1,49; -0,12), 0,0212	124,05 NNT (67,02; 831,79) NNT	0,76 (0,61; 0,95), 0,017

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

8.1.2.2 Udar mózgu zakończony zgonem

Odsetek pacjentów, u których wystąpił udar mózgu zakończony zgonem, wyniósł 0,5% w grupie stosującej dulaolutyd i 0,7% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 0,79, 95% CI = (0,47; 1,32) oraz różnica ryzyka: RD = -0,14 p.p., 95% CI = (-0,44; 0,16) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR = 0,78, 95% CI = (0,47; 1,3)] również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (por. Tab. 78.).

Tab. 78. Udar mózgu zakończony zgonem – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	HR (95%CI), p
REWIND	5,4	26/4949 (0,5%)	33/4952 (0,7%)	0,79 (0,47; 1,32), 0,3630	-0,14 (-0,44; 0,16), 0,3619	709,02 NNT (616,74 NNH; 225,11 NNT)	0,78 (0,47; 1,3), 0,34

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

8.1.3 Zawał mięśnia sercowego

Odsetek pacjentów, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego (niezakończony i zakończony zgonem), wyniósł 4,5% w grupie stosującej dulaglutyd i 4,7% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 0,96, 95% CI = (0,80; 1,16) oraz różnica ryzyka: RD = -0,16 p.p., 95% CI = (-0,98; 0,67) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR = 0,96, 95% CI = (0,79; 1,15)] również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (por. Tab. 79.).

Tab. 79. Zawał mięśnia sercowego – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	HR (95%CI), p
REWIND	5,4	223/4949 (4,5%)	231/4952 (4,7%)	0,96 (0,80; 1,16), 0,7056	-0,16 (-0,98; 0,67), 0,7056	629,64 NNT (150,33 NNH; 101,75 NNT)	0,96 (0,79; 1,15), 0,63

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

8.1.3.1 Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem

Odsetek pacjentów, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, wyniósł 4,1% w grupie stosującej dulaglutyd i 4,3% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 0,97, 95% CI = (0,79; 1,18) oraz różnica ryzyka RD = -0,14 p.p., 95% CI = (-0,93; 0,65) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR = 0,96, 95% CI = (0,79; 1,16) wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (por. Tab. 80.).

Tab. 80. Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	HR (95%CI), p
REWIND	5,4	205/4949 (4,1%)	212/4952 (4,3%)	0,97 (0,79; 1,18), 0,7309	-0,14 (-0,93; 0,65), 0,7309	720,21 NNT (153,27 NNH; 107,51 NNT)	0,96 (0,79; 1,16), 0,65

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka

8.1.3.2 Zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem

Odsetek pacjentów, u których wystąpił zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem, wyniósł 0,5% w grupie stosującej dulaglutyd i 0,4% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 1,30, 95% CI = (0,73; 2,34) oraz różnica ryzyka: RD = 0,12 p.p., 95% CI = (-0,15; 0,39) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR = 1,29, 95% CI = (0,72; 2,3)] wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (por. Tab. 81.).

Tab. 81. Zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)	HR (95% CI), p
REWIND	5,4	26/4949 (0,5%)	20/4952 (0,4%)	1,30 (0,73; 2,34), 0,3755	0,12 (-0,15; -0,39), 0,3741	823,17 NNH (256,82 NNH; 682,97 NNT)	1,29 (0,72; 2,3), 0,40

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

8.1.4 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, wyniósł 6,4% w grupie stosującej dulaglutyd i 7,0% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 0,91, 95% CI = (0,78; 1,07) oraz różnica ryzyka RD = -0,58 p.p., 95% CI = (-1,57; 0,40) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR = 0,91, 95% CI = (0,78; 1,06)] również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (por. Tab. 82.).

Tab. 82. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	HR (95%CI), p
REWIND	5,4	317/4949 (6,4%)	346/4952 (7,0%)	0,91 (0,78; 1,07), 0,2470	-0,58 (-1,57; 0,40), 0,2469	171,90 NNT (248,20 NNH; 63,84 NNT)	0,91 (0,78; 1,06), 0,21

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

8.1.5 Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe

Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe, wyniósł 4,4% w grupie stosującej dulaglutyd i 5,0% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 0,89, 95% CI = (0,74; 1,07) oraz różnica ryzyka RD = -0,54 p.p., 95% CI = (-1,38; 0,29) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR = 0,88, 95% CI = (0,73; 1,06)] również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (por. Tab. 83.).

Tab. 83. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	HR (95%CI), p
REWIND	5,4	219/4949 (4,4%)	246/4952 (5,0%)	0,89 (0,74; 1,07), 0,2022	-0,54 (-1,38; 0,29), 0,2020	184,31 NNT (343,84 NNH; 72,68 NNT)	0,88 (0,73; 1,06), 0,18

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

8.1.6 Zgon z dowolnej przyczyny

Odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon z dowolnej przyczyny, wyniósł 10,8% w grupie stosującej dulaglutyd i 12,0% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 0,89, 95% CI = (0,79; 1,01) oraz różnica ryzyka: RD = -1,12 p.p., 95% CI = (-2,38; 0,13) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR = 0,90, 95% CI = (0,80; 1,01)] również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (por. Tab. 84.).

Tab. 84. Zgon z dowolnej przyczyny – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	HR (95%CI), p
REWIND	5,4	536/4949 (10,8%)	592/4952 (12,0%)	0,89 (0,79; 1,01), 0,0784	-1,12 (-2,38; 0,13), 0,0783	88,94 NNT (786,28 NNH; 42,09 NNT)	0,90 (0,80; 1,01), 0,067

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

8.1.7 Hospitalizacja z powodu niewydolności serca

Odsetek pacjentów, wymagających hospitalizacji z powodu niewydolności serca, wyniósł 4,3% w grupie stosującej dulaglutyd i 4,6% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 0,94, 95% CI = (0,78; 1,14) oraz różnica ryzyka: RD = -0,26 p.p., 95% CI = (-1,07; 0,55) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR = 0,93, 95% CI = (0,77; 1,12)] również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (por. Tab. 85.)

Tab. 85. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	HR (95%CI), p
REWIND	5,4	213/4949 (4,3%)	226/4952 (4,6%)	0,94 (0,78; 1,14), 0,5299	-0,26 (-1,07; 0,55), 0,5299	384,74 NNT (181,49 NNH; 93,39 NNT)	0,93 (0,77; 1,12), 0,46

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

8.1.8 Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej

Odsetek pacjentów, wymagających hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, wyniósł 1,8% w grupie stosującej dulaglutyd i 1,6% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 1,15, 95% CI = (0,84; 1,56) oraz różnica ryzyka RD = 0,22 p.p., 95% CI = (-0,28; 0,73) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR = 1,14, 95% CI = (0,84; 1,54)] również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (por. Tab. 86.).

Tab. 86. Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	HR (95%CI), p
REWIND	5,4	88/4949 (1,8%)	77/4952 (1,6%)	1,15 (0,84; 1,56), 0,3860	0,22 (-0,28; 0,73), 0,3857	448,01 NNH (137,45 NNH; 355,75 NNT)	1,14 (0,84; 1,54), 0,41

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

8.1.9 Złożone zdarzenie mikronaczyniowe (w oku lub nerce)

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło złożone zdarzenie mikronaczyniowe w oku lub nerce, wyniósł 18,4% w grupie stosującej dulaglutyd i 20,6% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 0,87, 95% CI = (0,79; 0,96) oraz różnica ryzyka: RD = -2,19 p.p., 95% CI = (-3,75; -0,63) wskazują na istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia zdarzenia mikronaczyniowego w oku w grupie dulaglutylu w porównaniu do placebo. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR = 0,87, 95% CI = (0,79; 0,95)] również wskazuje na istotne statystycznie różnice (por. Tab. 87.).

Tab. 87. Złożone zdarzenie mikronaczyniowe (w oku lub nerce) – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	HR (95%CI), p
REWIND	5,4	910/4949 (18,4%)	1019/4952 (20,6%)	0,87 (0,79; 0,96), 0,0060	-2,19 (-3,75; -0,63), 0,0059	45,66 NNT (26,67; 158,66) NNT	0,87 (0,79; 0,95), 0,002

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

8.1.9.1 Złożone zdarzenie mikronaczyniowe w oku

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło złożone zdarzenie mikronaczyniowe w oku, definiowane jako fotokoagulacja, terapia przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) lub witrektomia, wyniósł 1,9% w grupie stosującej dulaglutyd i 1,5% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 1,26, 95% CI = (0,93; 1,70) oraz różnica ryzyka RD = 0,38 p.p., 95% CI = (-0,13; 0,90) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR = 1,24, 95% CI = (0,92; 1,68)] również wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic (por. Tab. 88.).

Tab. 88. Złożone zdarzenie mikronaczyniowe w oku – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	HR (95%CI), p
REWIND	5,4	95/4949 (1,9%)	76/4952 (1,5%)	1,26 (0,93; 1,70), 0,1425	0,38 (-0,13; 0,90), 0,1416	259,84 NNH (111,35 NNH; 779,08 NNT)	1,24 (0,92; 1,68), 0,16

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

8.1.9.2 Złożone zdarzenie mikronaczyniowe w nerce

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło złożone zdarzenie mikronaczyniowe w nerce, definiowane jako makroalbuminuria, trwały spadek szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego o 30% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej lub przewlekła terapia nerkozastępcza wyniósł 17,1% w grupie stosującej dulaglutyd i 19,6% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 0,85, 95% CI = (0,77; 0,94) oraz różnica ryzyka RD = -2,45 p.p., 95% CI = (-3,98; -0,93) wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość zdarzeń mikronaczyniowych w nerce w grupie dulaglutylu w porównaniu do placebo. Oszacowana miara efektu – iloraz ryzyka [HR = 0,85, 95% CI = (0,77; 0,93) również wskazuje na istotne statystycznie różnice (por. Tab. 89.).

Tab. 89. Złożone zdarzenie mikronaczyniowe w nerce – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)	HR (95%CI), p
REWIND	5,4	848/4949 (17,1%)	970/4952 (19,6%)	0,85 (0,77; 0,94), 0,0016	-2,45 (-3,98; -0,93), 0,0016	40,76 NNT (25,14; 107,67) NNT	0,85 (0,77; 0,93), 0,0004

CI – przedział ufności; HR – iloraz ryzyka; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

9 Analiza bezpieczeństwa – wpływ na układ sercowo-naczyniowy (REWIND)

9.1 Przerwanie leczenia

W badaniu REWIND odsetek pacjentów, u których nastąpiło przerwanie leczenia wyniósł 42,3% w grupie stosującej dulaglutyd i 43,8% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,94, 95% CI = (0,87; 1,02) oraz różnica ryzyka RD = -1,57 p.p., 95% CI = (-3,52; 0,38) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego (por. Tab. 90.).

Tab. 90. Przerwanie leczenia – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
REWIND	5,4	2092/4949 (42,3%)	2171/4952 (43,8%)	0,94 (0,87; 1,02), 0,1148	-1,57 (-3,52; 0,38), 0,1147	63,71 NNT (262,65 NNH; 28,41 NNT)

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

9.2 Ostre zapalenie trzustki

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło ostre zapalenie trzustki wyniósł 0,5% w grupie stosującej dulaglutyd i 0,3% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,77, 95% CI = (0,90; 3,51) oraz różnica ryzyka RD = 0,20 p.p., 95% CI = 0,20, (-0,03; 0,44) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego. (por. Tab. 91.).

Tab. 91. Ostre zapalenie trzustki – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
REWIND	5,4	23/4949 (0,5%)	13/4952 (0,3%)	1,77 (0,90; 3,51), 0,0991	0,20 (-0,03; 0,44), 0,0946	494,51 NNH (227,62 NNH; 2866,50 NNT)

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

9.3 Rak dowolnego typu

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono raka dowolnego typu z wyłączeniem nowotworów skóry innych niż czerniak wyniósł 7,1% w grupie stosującej dulaglutyd i 7,0% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,01, 95% CI = (0,87; 1,18) oraz różnica ryzyka RD = 0,06 p.p., 95% CI = (-0,94; 1,07) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego.

Tab. 92. Rak dowolnego typu – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
REWIND	5,4	351/4949 (7,1%)	348/4952 (7,0%)	1,01 (0,87; 1,18), 0,8997	0,06 (-0,94; 1,07), 0,8997	1541,35 NNH (93,11 NNH; 105,90 NNT)

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

9.4 Rak rdzeniasty tarczycy lub przerost komórek C

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono raka rdzeniastego tarczycy lub przerost komórek C wyniósł 0,0% w grupie stosującej dulaglutyd i 0,0% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 3,00, 95% CI = (0,12; 73,72) oraz różnica ryzyka RD = 0,02 p.p., 95% CI = (-0,04; 0,08) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego.

Tab. 93. Rak rdzeniasty tarczycy lub przerost komórek C – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
REWIND	5,4	1/4949 (0,0%)	0/4952 (0,0%)	3,00 (0,12; 73,72), 0,5008	0,02 (-0,04; 0,08), 0,4793	4949,00 NNH (1312,55 NNH; 2795,21 NNT)

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

9.5 Rak tarczycy

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono raka tarczycy wyniósł 0,1% w grupie stosującej dulaglutyd i 0,1% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans [OR=2,34, 95% CI = (0,60; 9,04)] oraz różnica ryzyka [RD=0,08 p.p., 95% CI = (-0,04; 0,21)] wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego.

Tab. 94. Rak tarczycy – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
REWIND	5,4	7/4949 (0,1%)	3/4952 (0,1%)	2,34 (0,60; 9,04), 0,2189	0,08 (-0,04; 0,21), 0,2053	1236,69 NNH (485,43 NNH; 2258,28 NNT)

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

9.6 Rak trzustki

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono raka trzustki wyniósł 0,4% w grupie stosującej dulaglutyd i 0,2% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,59, 95% CI = (0,77; 3,27) oraz różnica ryzyka RD = 0,14 p.p., 95% CI = (-0,08; 0,36)] wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego.

Tab. 95. Rak trzustki – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
REWIND	5,4	19/4949 (0,4%)	12/4952 (0,2%)	1,59 (0,77; 3,27), 0,2113	0,14 (-0,08; 0,36), 0,2073	706,27 NNH (276,49 NNH; 1273,87 NNT)

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

9.7 Poważne zaburzenie czynności wątroby

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono poważne zaburzenie czynności wątroby wyniósł 0,5% w grupie stosującej dulaglutyd i 0,8% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 0,62, 95% CI = (0,38; 1,03) oraz różnica ryzyka RD = -0,30 p.p., 95% CI = (-0,62; 0,02) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego.

Tab. 96. Poważne zaburzenie czynności wątroby – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
REWIND	5,4	25/4949 (0,5%)	40/4952 (0,8%)	0,62 (0,38; 1,03), 0,0647	-0,30 (-0,62; 0,02), 0,0622	330,47 NNT (6463,58 NNH; 161,11 NNT)

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

9.8 Poważne zdarzenie dotyczące nerek lub dróg moczowych

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło poważne zdarzenie dotyczące nerek lub dróg moczowych wyniósł 1,7% w grupie stosującej dulaglutyd i 1,9% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 0,90, 95% CI = (0,67; 1,21) oraz różnica ryzyka RD = -0,18 p.p., 95% CI = (-0,70; 0,34) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego.

Tab. 97. Poważne zdarzenie dotyczące nerek lub dróg moczowych – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
REWIND	5,4	84/4949 (1,7%)	93/4952 (1,9%)	0,90 (0,67; 1,21), 0,4976	-0,18 (-0,70; 0,34), 0,4974	553,35 NNT (293,02 NNH; 142,31 NNT)

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

9.9 Reakcje immunologiczne

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły reakcje immunologiczne wyniósł 0,2% w grupie stosującej dulaglutyd i 0,4% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 0,40, 95% CI = (0,18; 0,91) oraz różnica ryzyka RD = -0,24 p.p., 95% CI = (-0,45; -0,03)] wskazują na istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia reakcji immunologicznych w grupie dulaglutylidu w porównaniu do placebo.

Tab. 98. Reakcje immunologiczne – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
REWIND	5,4	8/4949 (0,2%)	20/4952 (0,4%)	0,40 (0,18; 0,91), 0,0284	-0,24 (-0,45; -0,03), 0,0232	412,83 NNT (221,56; 3020,66) NNT

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

9.10 Poważne zdarzenie żołądkowo-jelitowe

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło poważne zdarzenie żołądkowo-jelitowe wyniósł 2,4% w grupie stosującej dulaglutyd i 2,4% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,03, 95% CI = (0,79; 1,33) oraz różnica ryzyka RD = 0,06 p.p., 95% CI = (-0,54; 0,66) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego.

Tab. 99. Poważne zdarzenie żołądkowo-jelitowe – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
REWIND	5,4	120/4949 (2,4%)	117/4952 (2,4%)	1,03 (0,79; 1,33), 0,8399	0,06 (-0,54; 0,66), 0,8399	1611,59 NNH (150,55 NNH; 185,14 NNT)

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

9.11 Częstoskurcz nadkomorowy lub zaburzenia przewodzenia sercowo-naczyniowego

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono częstoskurcz nadkomorowy lub zaburzenia przewodzenia sercowo-naczyniowego wyniósł 4,4% w grupie stosującej dulaglutyd i 3,9% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 1,13, 95% CI = (0,93; 1,38) oraz różnica ryzyka RD = 0,49 p.p., 95% CI = (-0,30; 1,27) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego.

Tab. 100. Częstoskurcz nadkomorowy lub zaburzenia przewodzenia sercowo-naczyniowego – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
REWIND	5,4	216/4949 (4,4%)	192/4952 (3,9%)	1,13 (0,93; 1,38), 0,2228	0,49 (-0,30; 1,27), 0,2226	205,21 NNH (78,72 NNH; 338,15 NNT)

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

9.12 Ciężka hipoglikemia

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono ciężką hipoglikemię wyniósł 1,3% w grupie pacjentów stosujących dulaglutyd i 1,5% w grupie stosującej placebo. Oszacowane miary efektu: iloraz szans OR = 0,86, 95% CI = (0,62; 1,21) oraz różnica ryzyka RD = -0,20 p.p., 95% CI = (-0,66; 0,26) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla tego punktu końcowego.

Tab. 101. Ciężka hipoglikemia – REWIND.

Badanie	Horyzont, lata	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95%CI), p	RD (95%CI), p	NNT/NNH (95%CI)
REWIND	5,4	64/4949 (1,3%)	74/4952 (1,5%)	0,86 (0,62; 1,21), 0,3937	-0,20 (-0,66; 0,26), 0,3933	497,13 NNT (383,63 NNH; 150,84 NNT)

CI – przedział ufności; N – liczba badanych; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka;

10 Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniach dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych w cukrzycy – heterogeniczność badań

Na podstawie odnalezionych przeglądów systematycznych (por. rozdz. 3.1.2.) zidentyfikowano 12 badań dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych (CVOT, ang. *cardiovascular outcome trials*) w cukrzycy typu 2 dla agonistów GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2. W Tab. 102. przedstawiono początkową charakterystykę pacjentów biorących udział w tych badaniach.

W badaniu EMPA-REG OUTCOME badano wpływ empagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe w porównaniu z placebo, rozumianym jako standardowe leczenie cukrzycy typu 2, wśród pacjentów z chorobami układu krążenia. Do badania włączono łącznie 7 020 pacjentów, którzy byli obserwowani przez okres 3,1 roku. Średni wiek pacjentów włączonych do badania wynosił 63 lata, a początkowa wartość HbA1c 8,1%. Odsetek pacjentów z rozpoznaniem choroby układu sercowo-naczyniowego stanowił 99%.

Badanie CANVAS porównywało wpływ kanagliflozyny na zdarzenia sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2. z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową lub z czynnikami ryzyka w porównaniu z placebo zdefiniowanym jako standardowe leczenie cukrzycy. Odsetek pacjentów z rozpoznaniem choroby układu sercowo-naczyniowego wyniósł 65%. Okres obserwacji pacjentów w badaniu obejmował 2,4 lata. Średni wiek pacjentów wynosił 63 lata, a początkowa wartość HbA1c 8,2%.

Do badania DECLARE-TIMI 58, włączano chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową lub przynajmniej jednym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego, w celu oceny dapagliflozyny w porównaniu z placebo. W badaniu wzięło udział łącznie 17 160 pacjentów, średni wiek wynosił 63 lata. Odsetek pacjentów z rozpoznaniem choroby układu sercowo-naczyniowego stanowił 40% populacji, a początkowa średnia wartość HbA1c wynosiła 8,3%. Pacjentów obserwowano przez okres 4,5 lat.

W innym badaniu dla – CREDENCE, porównywano skuteczność i bezpieczeństwo kanagliflozyny w porównaniu z placebo, w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów z rozpoznaną chorobą nerek. Odsetek pacjentów z rozpoznaniem choroby układu sercowo-naczyniowego wynosił 50,4%. Początkowe HbA1c wynosiło średnio 8,3%, a wiek pacjentów w momencie włączenia do badania wynosił średnio 63 lata.

Badanie ELIXA oceniło występowanie zdarzeń sercowo-naczyniowych podczas leczenia liksyzenatydem z grupą kontrolną placebo, wśród pacjentów z cukrzycą typu 2, po niedawno przeżytym ostrym zespole wieńcowym. Włączono 6 068 pacjentów ze średnim poziomem HbA1c wynoszącym 7,7%. Średni wiek pacjentów wynosił 60 lat, a odsetek pacjentów z rozpoznaniem choroby układu sercowo-naczyniowego stanowił 100%. Badanie prowadzono przez okres 2,1 lat. Badanie ELIXA było jedynym badaniem spośród badań dla agonistów GLP-1, w którym złożony pierwszorzędowy punkt końcowy MACE obejmował 4 zdarzenia: zgon z przyczyn chorób układu sercowo-naczyniowego, zawał serca nieprowadzący do zgonu,

udar mózgu nieprowadzący do zgonu oraz hospitalizację z powodu niestabilnej duszniczej bolesnej.

W badaniu LEADER testowano skuteczność liraglutynu w porównaniu z placebo, w obu grupach leczenie prowadzono jako dołączenie do standardowego leczenia cukrzycy. Badanie objęło 9 340 pacjentów, wśród których około 81% pacjentów miało rozpoznaną chorobę układu sercowo-naczyniowego. Początkowe HbA1c wynosiło średnio 8,7%, a wiek pacjentów w momencie włączenia do badania wynosił średnio 64 lata. Badanie trwało 3,8 lat.

W trwającym 2,1 lata badaniu SUSTAIN 6, włączono 3 297 pacjentów z cukrzycą typu 2, obciążonych ryzykiem sercowo-naczyniowym. Pacjenci zostali przypisani do grupy semaglutynu lub placebo w połączeniu z leczeniem standardowym. Odsetek pacjentów z rozpoznaniem choroby układu sercowo-naczyniowego wynosił około 83%. Początkowe HbA1c wynosiło średnio 8,7%, a wiek pacjentów w momencie włączenia do badania wynosił średnio 64 lata.

W badaniu EXSCEL przeprowadzonym w populacji chorych na cukrzycę typu 2 z których u 73% wystąpiło zdarzenie układu sercowo-naczyniowego, badano wpływ eksenatyd w porównaniu z placebo (dołączenie do standardowego leczenia cukrzycy). Badanie objęło 14 752 pacjentów, z początkową wartością HbA1c wynoszącą 8,0%. Średni wiek pacjentów w badaniu wynosił 62 lata, badanie prowadzono przez 3,2 lata.

Badanie Harmony Outcomes oceniało bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe oraz skuteczność leku albiglutyn u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową w porównaniu z placebo (tj. standardową terapią w leczeniu cukrzycy). Odsetek pacjentów z rozpoznaniem choroby układu sercowo-naczyniowego wyniósł 100%. Okres obserwacji pacjentów w badaniu obejmował 1,6 lat. Średni wiek pacjentów wynosił 64 lata, a początkowa wartość HbA1c 8,7%.

Do badania PIONEER 6, oceniającego bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe oraz skuteczność semaglutynu doustnego vs placebo w połączeniu z leczeniem standardowym, włączono 3 182 pacjentów z cukrzycą typu 2, obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. 85% populacji w badaniu posiadało rozpoznanie choroby układu sercowo-naczyniowego. Mediana okresu obserwacji wynosiła 1,3 lata i była najkrótsza spośród wszystkich badań (por. Tab. 102). Średni wiek pacjentów wynosił 66 lat, a początkowa wartość HbA1c wynosiła 8,2%.

Badanie AMPLITUDE-O oceniało bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe oraz skuteczność efpeglenatytu w porównaniu do placebo. Badaniem objęto 4 076 pacjentów, z czego 33% stanowiły kobiety. Średni wiek w badanej populacji wynosił 64,5 lat, a początkowa wartość HbA1c była równa 8,9% i była najwyższa spośród wszystkich omawianych badań. 90% pacjentów posiadało rozpoznanie choroby układu sercowo-naczyniowego. Odsetek pacjentów stosujących inhibitory SGLT-2 wynosił 15,2% i był największy wśród badań dla agonistów GLP-1. Okres obserwacji w badaniu wynosił 1,8 roku.

Badanie REWIND miało najdłuższy okres obserwacji pacjentów spośród wszystkich przeprowadzonych badań (5,4 roku vs. 1,3 do 4,5 roku). Większość populacji w tym badaniu stanowili pacjenci bez rozpoznanej choroby układu sercowo-naczyniowego (69% vs. 0% do 65%). Początkowa wartość HbA1c w badaniu REWIND, była najniższa spośród wszystkich badań (7,2% vs. 7,7% do 8,9%), a 46,3% populacji stanowiły kobiety. Odsetek pacjentów stosujących inhibitory SGLT-2 wynosił 0%. Znaczny odsetek pacjentów w badaniu REWIND

stanowili pacjenci jedynie z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego tj. 69%. W badaniu testowano hipotezę *superiority*.

Charakterystyka początkowa populacji włączonej do badania REWIND, w dużym stopniu odzwierciedla standardowego pacjenta w średnim wieku z cukrzycą typu 2. Jednocześnie populacja w badaniu REWIND różni się od pozostałych badań CVOT zarówno dla analogów GLP-1, jak i inhibitorów SGLT-2.

Badania dla analogów GLP-1 koncentrowały się na pacjentach z ostrym zespołem wieńcowym lub przeważali w nich pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie i wyższymi wyjściowymi poziomami HbA1c [Gerstein 2017]. W badaniu REWIND jako jedynym spośród badań CVOT dla analogów GLP-1 testowano hipotezę *superiority*. Potencjalnym czynnikiem wpływającym na wyniki badań dla agonistów GLP-1 może być jednocześnie przyjmowanie leków o udowodnionej korzyści dla układu sercowo-naczyniowego, takich jak inhibitory SGLT-2 czy statyny. Wśród badań dla agonistów największy odsetek pacjentów przyjmował inhibitory SGLT-2 w badaniu AMPLITUDE-O, a najmniejszy w badaniu REWIND (15,2 % vs 0%). Najmniejszy odsetek pacjentów stosował statyny w badaniu REWIND (66,1%), a największy w badaniach PIONEER-6 (85,25%) i HARMONY (84,15%).

Spośród badań CVOT dla inhibitorów SGLT-2 tylko w badaniu CREDENCE testowano hipotezę *superiority*. Badanie CREDENCE różniło się jednak od badania REWIND w zakresie odsetka pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową, wyjściowym poziomem HbA1c, średnim czasem trwania cukrzycy, odsetkiem pacjentów stosujących insulinę, a także miało o połowę krótszy czas obserwacji. Badaniem o najbardziej zbliżonym do REWIND odsetku pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową było badanie DECLARE-TIMI58, jednak w badaniu tym testowano hipotezę *non-inferiority*, a także cechowało się wyższym średnim wyjściowym poziomem HbA1c i niższym odsetkiem kobiet uczestniczących w badaniu. W pozostałych badaniach CVOT dla inhibitorów SGLT-2 odsetek pacjentów z rozpoznaniem choroby układu sercowo-naczyniowego był zdecydowanie wyższy niż w badaniu REWIND.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących dulaglutyd z pozostałymi agonistami GLP-1 lub inhibitorami SGLT-2, pod kątem prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego. [REDACTED]

[REDACTED]

Tab. 102. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniach dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych dla inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów GLP-1.

Parametr	Inhibitory SGLT-2				Agoniści GLP-1							
	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE-TIMI 58	CREDESCENCE	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY OUTCOMES	REWIND	PIONEER-6	AMPLITUDE-O
Substancja czynna	Empagliflozyna	Kanagliflozyna	Dapagliflozyna	Kanagliflozyna	Liksysenatyd	Liraglutyd	Semaglutyd	Eksenatyd	Albiglutyd	Dulaglutyd	Semaglutyd doustny	Efpeglenatyd
Liczba pacjentów	7020	10 142	17 160	4401	6068	9340	3297	14 752	9463	9901	3182	4076
Odsetek kobiet (%)	28,4	35,8	37,4	33,9	31	36	39	38	31	46,3	31,6	33,0
Testowanie hipotezy (superiority, non-inferiority, equivalence)	non-inferiority	non-inferiority	non-inferiority	superiority	non-inferiority	non-inferiority	non-inferiority	non-inferiority	non-inferiority	superiority	non-inferiority	non-inferiority
Odsetek pacjentów z rozpoznaniem choroby układu sercowo-naczyniowego (%)	99	65	40	50,4	100	-81	-83	73	100	31	85	90
Średni wiek (lata)	63	63	63	63	60	64	64	62	64	66	66	64,5
Średni wskaźnik masy ciała (kg/m ²)	30,6	32,0	32,1	31,3	30,1	32,5	32,8	31,8	32	32,3	32,3	32,7
Średni czas trwania cukrzycy	57%>10	13,5	11,8	15,8	9,3	12,8	13,9	12,0	14,1	10,5	14,9	15,4
Początkowe A1c (%)	8,1	8,2	8,3	8,3	7,7	8,7	8,7	8,0	8,7	7,2	8,2	8,9

Parametr	Inhibitory SGLT-2				Agoniści GLP-1							
	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE-TIMI 58	CREDESCENCE	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY OUTCOMES	REWIND	PIONEER-6	AMPLITUDE -O
Odsetek pacjentów stosujących insulinę (%)	48	50	-40	65	39	44	58	46	60	24	61	62,8
Kryteria włączenia dla ryzyka sercowo-naczyniowego	zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa, choroba sercowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych	zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa, choroba sercowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych	choroba sercowo-naczyniowa lub przynajmniej jeden czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego	przewlekła choroba nerek > stadium 3	ostre zespoły wieńcowe <180 dni	Wiek ≥50 lat oraz choroba sercowo-naczyniowa lub przewlekła choroba nerek > stadium 3, lub wiek ≥60 lat oraz przynajmniej jeden czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego	Wiek ≥50 lat oraz choroba sercowo-naczyniowa lub przewlekła choroba nerek > stadium 3, lub wiek ≥60 lat oraz przynajmniej jeden czynnik ryzyka sercowo-naczyniowego	choroba wieńcowa, choroba sercowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych >27% bez wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych	zawał mięśnia sercowego, choroba wieńcowa, choroba sercowo-naczyniowa lub choroba naczyń obwodowych	Wiek ≥50 lat oraz choroba sercowo-naczyniowa lub czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego	Wiek ≥50 lat oraz choroba sercowo-naczyniowa lub przewlekła choroba nerek > stadium 3, lub wiek ≥60 lat oraz czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego	Wiek 18 lat lub więcej i spełnienie co najmniej jednego z kryteriów choroby sercowo-naczyniowej lub wiek 50 lat (mężczyźni, 55 lat (kobiety) lub więcej ze współczynnikiem filtracji kłębuszkowej ≥25 i < 60 ml/min oraz występowaniem co najmniej jednego czynnika ryzyka sercowo-naczyniowego
Odsetek pacjentów z nadciśnieniem (%)	94	89	89	96,8	76	92	92	90	86	93	94	91,3

Parametr	Inhibitory SGLT-2				Agoniści GLP-1							
	EMPA-REG OUTCOME	CANVAS	DECLARE- TIMI 58	CREDESCENCE	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	HARMONY OUTCOMES	REWIND	PIONEER-6	AMPLITUDE -O
Odsetek pacjentów stosujących i. SGLT-2 (%)	–	–	–	–	–	–	0,2	0,9	6,1	0	9,6	15,2
Odsetek pacjentów stosujących statyny (%)	–	–	–	–	92,7	72,2%	72,8	73,5	84,1	66,1	85,2	80,8
Okres obserwacji (lata)	3,1	2,4	4,5	2,6	2,1	3,8	2,1	3,2	1,6	5,4	1,3	1,8

11 Dyskusja

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania dulaglutylu (Trulicity) w leczeniu cukrzycy typu 2, leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,0%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1)potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2)uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3)obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach danych: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Przeszukano również rejestry badań klinicznych *clinicaltrials.gov* oraz *EU Clinical Trials Register*. Metodykę zakwalifikowanych do opracowania klinicznych badań pierwotnych oceniono przy użyciu skali Cochrane dla badań randomizowanych. Ocenę opracowań wtórnych przeprowadzono wg skali AMSTAR 2.

Przegląd obejmował trzy wątki związane z leczeniem cukrzycy:

- prewencja powikłań sercowo-naczyniowych (badanie REWIND) (por. rozdz. 8., 9.,10.)
- kontrola glikemii i bezpieczeństwo (badanie AWARD-2 oraz AWARD-9) (por. rozdz. 6.1, 7.1oraz 6.2. i 7.2.)
- skuteczność i bezpieczeństwo stosowania wyższych dawek dulaglutylu (badanie AWARD-11) (por. rozdz. 6.3 i 7.3).

W ramach rozdziału obejmującego prewencję chorób sercowo-naczyniowych przedstawiono wyniki badania REWIND, w którym porównywano dulaglutyl z grupą kontrolną otrzymującą placebo, zdefiniowanym jako standardowe leczenie cukrzycy. Do badania włączano pacjentów powyżej 50. roku życia z cukrzycą typu 2 oraz czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub rozpoznaną chorobą układu sercowo-naczyniowego. Populacja w badaniu obejmowała szerszą grupę pacjentów niż objęta we wniosku. Do badania włączano pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej leczenia lekami przeciwwglukemicznymi lub pacjentów stosujących przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy z lub bez insuliny bazalnej. Wśród wszystkich włączonych do badania pacjentów 49,8% przyjmowało jeden doustny lek przeciwwglukemiczny, a 39,3% przyjmowało dwa doustne leki przeciwwglukemiczne. Insulinę stosowało 24,2% pacjentów [Gerstein 2017]. Kryteria włączenia nie ograniczały pacjentów pod kątem BMI, średnia wartość początkowa tego parametru wśród pacjentów wynosiła 32,3 kg/m², a początkowa wartość poziomu HbA1c (wartość podano jako mediana) u pacjentów w obu grupach wynosiła 7,2%. Mediana czasu obserwacji w badaniu wynosiła 5,4 roku, pozwoliło to na ocenę długoterminowych korzyści ze stosowania dulaglutylu.



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W badaniu Boye 2019 analizowano możliwość odniesienia do populacji ogólnej pacjentów z cukrzycą typu 2 wyników badań analizujących leki z grupy agonistów GLP-1 w prewencji chorób sercowo-naczyniowych w cukrzycy na podstawie charakterystyki populacji wejściowej do badań. Autorzy wskazali, że populacja w badaniu EXSCEL dla eksenatydylu była najbardziej zbliżona do populacji ogólnej pod względem średniego wieku i odsetka pacjentów z $eGFR < 60$ mL/min/1.73m², **jednak to badanie REWIND najbardziej odpowiadało populacji ogólnej pacjentów z cukrzycą typu 2 w zakresie średniego wyjściowego poziomu HbA1c, rozkładu płci i odsetka pacjentów z zawałem serca w przeszłości.** Wyniki badania Boye 2019 wskazują, że odnosząc kryteria włączenia do badań do ogólnej populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, populacja w badaniu REWIND obejmowałaby >2,5 razy więcej ogólnej liczby pacjentów z cukrzycą typu 2, niż populacja w badaniu EXSCEL i >3 razy więcej pacjentów niż badaniu LEADER i SUSTAIN-6. W sumie 42,6% ogólnej populacji pacjentów mogłoby zostać zakwalifikowanych do badania REWIND, w porównaniu z 15,9% pacjentów, kwalifikujących się do badania EXSCEL; 13,0% do badania SUSTAIN-6 i 12,9% do badania LEADER. Autorzy stwierdzili, że ze względu na różnice w kryteriach włączenia i wykluczenia z badań możliwość odniesienia wyników do populacji z cukrzycą typu 2 jest różna pomiędzy badaniami. Spośród analizowanych badań to badanie REWIND wskazano jako to, którego wyniki można najpewniej odnieść do populacji ogólnej z cukrzycą typu 2.

Podobny wniosek przedstawili autorzy badania Gerstein 2017 wskazując, że wysoki udział pacjentów bez wcześniejszej choroby sercowo-naczyniowej, wysoki odsetek kobiet oraz średni wyjściowy poziom HbA1c = 7,2% czyni jego wyniki szczególnie możliwymi do odniesienia do standardowego pacjenta w średnim wieku z cukrzycą typu 2, podkreślając jednocześnie, że charakterystyka wejściowa populacji w badaniu REWIND różni je od innych badań CVOT dla analogów GLP-1, które koncentrowały się na pacjentach z ostrym zespołem wieńcowym lub przeważali w nich pacjenci z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie i wyższymi wyjściowymi poziomami HbA1c. W związku ze zidentyfikowanymi znacznymi różnicami w wejściowych charakterystykach populacji dla badań CVOT (por. rozdz. 10.) odstąpiono od przeprowadzenia porównań pośrednich.

W badaniu REWIND wykazano, że **dulaglutyd w porównaniu z placebo wykazał m. in. istotną statystycznie redukcję poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego (MACE)** tj. ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca oraz udaru mózgu niezakończonych zgonem. W badaniu REWIND oceniano także wpływ dulaglutydu na redukcję ryzyka wystąpienia MACE pomiędzy predefiniowanymi

subpopulacjami, m. in. W zależności od wieku, płci, występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w historii, wyjściowego poziomu HbA1c (poniżej lub powyżej 7,2%), czy BMI (poniżej lub powyżej 32 kg/m²). Należy jednak podkreślić, że badanie nie było projektowane, aby wykazać różnice pomiędzy dulaglutydem a placebo w zakresie redukcji ryzyka MACE w obrębie poszczególnych subpopulacji, ale by ocenić czy występują różnice w obrębie tego punktu końcowego pomiędzy danymi subpopulacjami.

Analiza wykazała, że przewaga dulaglutylu nad placebo w redukcji ryzyka MACE była niezależna od płci czy też wyjściowego BMI lub HbA1c (brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia MACE pomiędzy kobietami a mężczyznami ($p = 0,60$) czy pacjentami z niższymi i wyższymi wyjściowymi wartościami HbA1c ($p = 0,75$) i BMI ($p = 0,21$). Co jednak szczególnie istotne w kontekście wnioskowania o skuteczności dulaglutylu w pierwotnej i wtórnej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych – zarówno w populacji bez wcześniejszych zdarzeń sercowo-naczyniowych, jak i z chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie wykazano, że zastosowanie dulaglutylu wiązało się z ok. 13% redukcją ryzyka wystąpienia dowolnego poważnego zdarzenia niepożądanego dotyczącego układu sercowo-naczyniowego w porównaniu z placebo – nie wykazano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia MACE pomiędzy subpopulacjami ($p = 0,97$). Tym samym można wnioskować, że niezależnie od występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych w historii stosowanie dulaglutylu wiąże się z obniżeniem ryzyka MACE, co oznacza, że dulaglutyd wykazuje skuteczność zarówno w pierwotnej, jak i wtórej prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Wyniki badania REWIND czynią zatem Trulicity pierwszym i jak na razie jedynym agonistą receptora GLP-1, który wykazał korzyść sercowo-naczyniową u osób z cukrzycą typu 2 zarówno z rozpoznąną, jak i bez wcześniej rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej (pierwotna i wtórna prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych).

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutylu w cukrzycy typu 2 zidentyfikowano dwa badania obejmujące kryteriami populację uwzględnioną w niniejszym wniosku – AWARD 2 (populacja po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonilomocznika) oraz AWARD-9 (populacja po niepowodzeniu terapii insuliny bazalnej z doustnym lekiem przeciwcukrzycowym).

W badaniu AWARD-2 porównywano skuteczność i bezpieczeństwo dulaglutylu z insuliną glargine, w obu grupach jednocześnie stosowano leczenie podstawowe metforminą i pochodną sulfonilomocznika. Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 807 pacjentów, z czego 273 pacjentów przyjmowało dulaglutyd w dawce 1,5 mg, 272 pacjentów przyjmowało dulaglutyd w dawce 0,75 mg, a 262 pacjentów insulinę glargine. Populację w badaniu stanowili dorośli z cukrzycą typu 2 z HbA1c między $\geq 7,0\%$ i $\leq 11,0\%$ oraz BMI ≥ 23 i ≤ 45 kg/m² oraz utrzymującą się przez 3 miesiące stałą wagę, którzy przyjmowali metforminę i pochodną sulfonilomocznika przed rozpoczęciem badania. Okres obserwacji w badaniu wynosił 78 tygodni.

Badanie AWARD-9 porównywało dulaglutyd z placebo jako terapię dodaną do bazowej insuliny glargine o dostosowywanej dawce i metforminą lub bez metforminy (88% pacjentów w badaniu przyjmowało metforminę). Populację w badaniu stanowili dorośli z cukrzycą typu 2 z HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,5\%$ oraz BMI ≤ 45 kg/m². W celu dopasowania dawki insuliny glargine, w obu grupach podnoszono dawkę leku do osiągnięcia stężenia glukozy w surowicy na czczo

na poziomie $<5,6$ mmol/l. Okres obserwacji w badaniu wynosił 28 tygodni. Warto zauważyć, że zarówno w badaniu AWARD-2, jak i AWARD-9, populację stanowili pacjenci z HbA1c $\geq 7,0\%$, czyli zgodną z niniejszym wnioskiem.

Do przeglądu dodatkowo włączono również badanie AWARD-11 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo dulaglutylu w dawkach 4,5 mg i 3 mg raz w tygodniu jako terapii dodanej do metforminy, z dulaglutylem w dawce 1,5 mg raz w tygodniu. Populację w badaniu stanowili dorośli z cukrzycą typu 2, z początkową wartością HbA1c w przedziale $\geq 7,5\%$ i $\leq 11,0\%$ oraz BMI ≥ 25 kg/m². Okres obserwacji w badaniu wynosił 52 tygodnie.

Wyniki badań wskazują zatem, że terapia Trulicity zapewnia nie tylko unikalne korzyści w porównaniu do alternatywnej intensyfikacji leczenia w tej grupie chorych, czyli insuliny bazowej w postaci istotnie większego obniżenia HbA1c i obniżenia masy ciała w porównaniu z insuliną glargine przy jednocześnie wysokim profilu bezpieczeństwa w zakresie ryzyka hipoglikemii (w przeciwieństwie do insulin bazowych, które zwiększają ryzyko hipoglikemii). Jest to szczególnie istotne zwłaszcza w populacji pacjentów z wysokim BMI obarczonych z tego względu zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, u których intensyfikacja terapii insuliną może prowadzić do dalszego wzrostu masy ciała pociągając ze sobą dalszy wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego.

12 Wyniki

12.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

12.1.1 Ocena układu sercowo-naczyniowego

W analizie skuteczności porównania dulaglutynu w zakresie prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w porównaniu do placebo (w obu grupach stosowano także leczenie standardowe cukrzycy) uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego MACE:
 - OR = 0,88, 95% CI = (0,78; 0,99);
 - RD = -1,39 p.p., 95% CI = (-2,70; -0,07);
 - HR = 0,88, 95% CI = (0,79; 0,99);

a także:

- drugorzędowych punktów końcowych:
 - udar mózgu (niezakończony i zakończony zgonem):
 - OR = 0,76, 95% CI = (0,62; 0,94);
 - RD = -0,95 p.p., 95% CI = (-1,69; -0,21);
 - HR = 0,76, 95% CI = (0,62; 0,94);
 - udar mózgu niezakończony zgonem:
 - OR = 0,77, 95% CI = (0,61; 0,96);
 - RD = -0,81 p.p., 95% CI = (-1,49; -0,12);
 - HR = 0,76, 95% CI = (0,61; 0,95);
 - złożone zdarzenie mikronaczyniowe (w oku lub nerce):
 - OR = 0,87, 95% CI = (0,79; 0,96);
 - RD = -2,19 p.p., 95% CI = (-3,75; -0,63);
 - HR = 0,87, 95% CI = (0,79; 0,95);
 - złożone zdarzenie mikronaczyniowe w nerce:
 - OR = 0,85, 95% CI = (0,77; 0,94),
 - RD = -2,45 p.p., 95% CI = (-3,98; -0,93),
 - HR = 0,85, 95% CI = (0,77; 0,93).

Dulaglutyd wykazał również zmniejszenie ryzyka, chociaż nieistotnego statystycznie dla punktów końcowych:

- zawał mięśnia sercowego (OR = 0,96, 95% CI = (0,80; 1,16); RD = -0,16 p.p., 95% CI = (-0,98; 0,67); HR = 0,96, 95% CI = (0,79; 1,15));
- zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (OR = 0,97, 95% CI = (0,79; 1,18); RD = -0,14 p.p., 95% CI = (-0,93; 0,65); HR = 0,96, 95% CI = (0,79; 1,16));
- udar mózgu zakończony zgonem (OR = 0,79, 95% CI = (0,47; 1,32); RD = -0,14 p.p., 95% CI = (-0,44; 0,16); HR = 0,78, 95% CI = (0,47; 1,3));
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR = 0,91, 95% CI = (0,78; 1,07); ryzyka RD = -0,58 p.p., 95% CI = (-1,57; 0,40); HR = 0,91, 95% CI = (0,78; 1,06));
- zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (OR = 0,89, 95% CI = (0,74; 1,07); RD = -0,54 p.p., 95% CI = (-1,38; 0,29); HR = 0,88, 95% CI = (0,73; 1,06));
- zgon z dowolnej przyczyny (OR = 0,89, 95% CI = (0,79; 1,01); RD = -1,12 p.p., 95% CI = (-2,38; 0,13); HR = 0,90, 95% CI = (0,80; 1,01));
- hospitalizacja z powodu niewydolności serca (OR = 0,94, 95% CI = (0,78; 1,14); RD = -0,26 p.p., 95% CI = (-1,07; 0,55); HR = 0,93, 95% CI = (0,77; 1,12)).

12.1.2 Skuteczność dulaglutynu jako leku hipoglikemizującego

W analizie skuteczności badania AWARD-2 uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- w horyzoncie 52 tygodni:
 - DUL 1,5 mg vs GLA:
 - osiągnięcie poziomu HbA1c <7% (OR = 2,53, 95% CI = [1,78; 3,61]; RD = 22,20, 95% CI = [14,05; 30,34]);
 - osiągnięcie poziomu HbA1c ≤6,5% (OR = 2,41, 95% CI = [1,55; 3,76]; RD = 13,75, 95% CI = [7,06; 20,44]);
 - większa redukcja poziomu HbA1c w stosunku do wartości początkowej (MD = -0,45 p.p. 95% CI = [-0,60; -0,29]; MD = -4,92 mmol/mol, 95% CI = [-6,56; -3,17])
 - większa redukcja poziomu glukozy w osoczu (SMPG) przed wieczornym posiłkiem, 2h po wieczornym posiłku, w porze snu oraz dziennie 2h po posiłku) uzyskano w (odpowiednio: MD = -11 mg/dL, 95% CI = [-19,32; -2,68]; MD = -10 mg/dL, 95% CI = [-18,32; -1,68]; MD = -10 mg/dL, 95% CI = [-18,32; -1,68]; MD = -6 mg/dL, 95% CI = [-11,54; -0,46];
 - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej (MD = -3,31 kg, 95% CI = [-3,98; -2,64];
 - poprawa jakości życia w odniesieniu do parametru EQ-5D UK Index, APPADL oraz LBSS worry (odpowiednio MD = 0,05, 95% CI = (0,02;

0,08]); MD = 1,50, 95% CI = [0,63; 2,37], MD = -1,90, 95% CI = [-3,31; -0,49])

- DUL 0,75 mg vs GLA:
 - osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$ (OR = 1,88, 95% CI = [1,19; 2,96]; RD = 9,07, 95% CI = [2,62; 15,51]);
 - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej (MD = -2,77 kg, 95% CI = [-3,43; -2,10]);
- w horyzoncie 78 tygodni:
 - DUL 1,5 mg vs GLA:
 - osiągnięcie poziomu HbA1c $< 7\%$ (OR = 2,19, 95% CI = [1,54; 3,13]; RD = 18,55, 95% CI = [10,41; 26,69])
 - osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$ (OR = 2,00, 95% CI = [1,31; 3,05]; RD = 11,79, 95% CI = [4,82; 18,77])
 - większa redukcja poziomu HbA1c w stosunku do wartości początkowej (MD = -3,39 mmol/mol, 95% CI = [-5,46; -1,42], MD = -0,31 p.p., 95% CI = [-0,50; -0,13];
 - większa redukcja poziomu glukozy w osoczu (SMPG) w osoczu 2h po wieczornym posiłku w porównaniu do GLA: (MD = -10 mg/dL, 95% CI = [-18,32; -1,68];
 - poprawa jakości życia w odniesieniu do parametru APPADL i LBSS behavior (odpowiednio MD = 1,30 95% CI = 0,43; 2,17; MD = -1,40, 95% CI = [-2,76; -0,04]).

W analizie skuteczności badania AWARD-9 uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki dla wnioskowanej interwencji vs placebo (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- osiągnięcie poziomu FPG $< 6,7\%$ (OR = 2,01, 95% CI = [1,22; 3,33]; RD = 14,67, 95% CI = [4,36; 24,97]);
- osiągnięcie poziomu FPG $\leq 5,6\%$ (OR = 1,57, 95% CI = [0,98; 2,51]; RD = 10,67, 95% CI = [-0,29; 21,62]);
- większa redukcja poziomu HbA1c w stosunku do wartości początkowej (MD = -8,42 mmol/mol, 95% CI = [-11,14; -5,70]; MD = -0,77 p.p., 95% CI = [-1,01; -0,52]);
- zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej (MD = -2,41 kg, 95% CI = [-3,24; -1,58]);
- zmiana dawki insuliny glargine (MD = -0,2 U/kg, 95% CI = [-0,25; -0,14]);

W analizie skuteczności badania AWARD-11 uzyskano istotnie statystycznie lepsze wyniki (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- DUL 1,5 mg vs DUL 3,0 mg

- osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$: oszacowane miary: OR = 0,70, 95% CI = (0,56; 0,88) oraz RD = -8,83, 95% CI = (-14,37; 3,29) wskazują na istotnie statycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy osiągają HbA1c $\leq 6,5\%$ w grupie DUL 3 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg;
 - osiągnięcie poziomu HbA1c $< 7\%$: oszacowane miary OR = 0,75, 95% CI = (0,60; 0,95) oraz RD = -6,76, 95% CI = (-12,18; -1,35), wskazują na istotnie statycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy osiągają HbA1c $< 7\%$ w grupie DUL 3 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg;
 - większa redukcja poziomu HbA1c w stosunku do wartości początkowej: średnia różnica poziomu HbA1c (%) po 52 tyg. między grupą DUL 1,5 mg a DUL 3,0 mg wyniosła: MD = -0,19 p.p., 95% CI = (-0,31, -0,07);
 - zmiana poziomu FSG: średnia różnica między grupą DUL 1,5 mg i DUL 3 mg wyniosła: MD = -5,6, 95% CI = (-9,9, -1,3);
 - zmiana poziomu SMPG: DUL 1,5 mg uzyskano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie DUL 3,0 mg redukcję SMPG przed posiłkami: MD = -3,5 mg/dL, 95% CI = (-6,5; -0,5);
 - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej: DUL 3,0 mg wykazało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała, w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących DUL 1,5 mg: MD = -0,8 kg, 95% CI = (-1,4, -0,2)
- DUL 1,5 mg vs DUL 4,5 mg
 - osiągnięcie poziomu HbA1c $\leq 6,5\%$: oszacowane miary OR = 0,64, 95% CI = (0,51; 0,81) oraz RD = -10,94, 95% CI = (-16,49; -5,40) wskazują na istotnie statycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy osiągają HbA1c $\leq 6,5\%$ w grupie DUL 4,5 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg;
 - osiągnięcie poziomu HbA1c $< 7\%$: oszacowane miary OR = 0,56, 95% CI = (0,44; 0,71) oraz RD = -13,00, 95% CI = (-18,29; -7,72), wskazują na istotnie statycznie istotnie większy odsetek pacjentów, którzy osiągają HbA1c $< 7\%$ w grupie DUL 4,5 mg w porównaniu z DUL 1,5 mg
 - większa redukcja poziomu HbA1c w stosunku do wartości początkowej: średnia różnica poziomu HbA1c (%) po 52 tyg. między grupą DUL 1,5 mg a DUL 4,5 mg wyniosła: MD = -0,31 p.p., 95% CI = (-0,43, -0,19);
 - zmiana poziomu FSG: średnia różnica między grupą DUL 1,5 mg i DUL 4,5 mg wyniosła: MD = -9,6, 95% CI = (-13,9, -5,3);
 - zmiana poziomu SMPG: w grupie DUL 1,5 mg uzyskano istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie DUL 4,5 mg redukcję ogólnego poziomu glukozy w osoczu (SMPG), przed posiłkami oraz po posiłkach, odpowiednio: MD = -4,6 mg/dL, 95% CI = (-7,7; -1,4); MD = -6,0 mg/dL, 95% CI = (-9,0; -3,0), MD = -3,8 mg/dL, 95% CI = (-7,5; -0,1);
 - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej: stosowanie DUL 4,5 mg wykazało istotnie statystycznie większą redukcję masy ciała,

w porównaniu do obserwowanej w grupie przyjmujących DUL 1,5 mg: MD = -1,6 kg, 95% CI = (-2,2, -1,0).

12.2 Analiza bezpieczeństwa

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniu REWIND wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic w porównaniu z komparatorem dla punktów końcowych: przerwanie leczenia, ostre zapalenie trzustki, rak dowolnego typu, rak rdzeniasty tarczycy lub przerost komórek C, rak tarczycy, rak trzustki, poważne zaburzenie czynności wątroby, poważne zdarzenie dotyczące nerek lub dróg moczowych, poważne zdarzenie żołądkowo-jelitowe, częstoskurcz nadkomorowy lub zaburzenia przewodzenia sercowo-naczyniowego, ciężka hipoglikemia,
- oszacowane miary efektu: iloraz szans: OR = 0,40, 95% CI = (0,18; 0,91) oraz różnica ryzyka RD = -0,24 p.p., 95% CI = (-0,45; -0,03)] wskazują na istotne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia reakcji immunologicznych w grupie dulaglutylu w porównaniu do placebo.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniu AWARD-2 wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic dla dawki dulaglutylu 1,5 mg oraz 0,75 mg w porównaniu z komparatorem dla punktów końcowych: zgon z dowolnej przyczyny, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, zapalenie oskrzeli, grypa, infekcja górnych dróg oddechowych, zakażenie dróg moczowych, ból głowy, przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych;
- brak istotnych statystycznie różnic dla dawki dulaglutylu 0,75 mg w porównaniu z komparatorem dla punktów końcowych: biegunki, niestrawność, wymioty, ból brzucha (tylko dla miary OR),
- brak istotnych statystycznie różnic dla dawki dulaglutylu 1,5 mg w porównaniu z komparatorem dla punktu końcowego zapalenie jamy nosowo-gardłowej,
- analiza wyników dla zapalenie jamy nosowo-gardłowej wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących komparator w porównaniu dulaglutylem w dawce 0,75 mg (DUL 0,75 vs GLA: OR = 0,48, 95% CI = (0,23; 0,99); RD = -4,37, 95% CI = (-8,57; -0,16)),
- analiza wyników dla biegunki (OR = 1,96, 95% CI = (1,02; 3,74), RD = 4,90, 95% CI = (0,29; 9,51), nudności (OR = 11,73, 95% CI = (4,14; 33,21), RD = 13,86, 95% CI = (9,33; 18,39), niestrawności (OR = 3,19, 95% CI = (1,25; 8,12), RD = 4,67, 95% CI = (1,15; 8,19)); wymiotów (OR = 6,09, 95% CI = (1,77; 20,94), RD = 5,45, 95% CI = (2,23; 8,66)) oraz bólu brzucha (OR = 7,03, 95% CI = (1,58; 31,23), RD = 4,36, 95% CI = (1,54; 7,19)) wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących dulaglutyl 1,5 mg w porównaniu do komparatora,
- analiza wyników dla nudności (OR = 5,40, 95% CI = (1,83; 15,94), RD = 6,19, 95% CI = (2,69; 9,70)), bólu brzucha (tylko dla miary RD = 2,55, 95% CI = (0,17; 4,92)); wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących dulaglutyl w dawce 0,75 mg w porównaniu do komparatora.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniu AWARD-9 wykazała:

- brak istotnych statystycznie różnic dla dawki dulaglutylu 1,5 mg w porównaniu z komparatorem dla punktów końcowych: zgon z dowolnej przyczyny, ciężkie zdarzenia niepożądane, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, ból głowy, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- analiza wyników dla zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (OR = 1,78, 95% CI = (1,12; 2,82), RD = 14,00, 95% CI = (2,91; 25,09)), nudności (OR = 10,09, 95% CI = (2,30; 44,31), RD = 10,67, 95% CI = (5,15; 16,18)), biegunki (OR = 3,07, 95% CI = (1,17; 8,01), RD = 7,33, 95% CI = (1,37; 13,30)), wymiotów (OR = 20,21, 95% CI = (1,17; 350,45), RD = 6,00, 95% CI = (2,02; 9,98)), niestrawności (OR = 20,21, 95% CI = (1,17; 350,45), RD = 6,00, 95% CI = (2,02; 9,98)), zmniejszony apetyt (OR = 22,49, 95% CI = (1,31; 387,48); RD = 6,67, 95% CI = (2,51; 10,83)) wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących dulaglutyl 1,5 mg w porównaniu do komparatora.

Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniu AWARD-11 wykazała:

- dla porównania DUL 1,5 mg vs DUL 3,0 mg:
 - brak istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych: hipoglikemia udokumentowana (<54 mg/dL), hipoglikemia ciężka, zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, nudności, wymiotów, zapalenia nosogardzieli, przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego lub zgonu, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgon z dowolnej przyczyny, ostre zapalenie trzustki, zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń związanych z pęcherzykiem żółciowym, ostre zdarzenia nerkowe,
 - istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących dulaglutyl 3,0 mg w porównaniu do dulaglutylu 1,5 mg dla: biegunki (OR = 0,61, 95% CI = (0,41; 0,89), RD = -4,33, 95% CI = (-7,66; -1,01)), niestrawności (OR = 0,54, 95% CI = (0,30; 0,98), RD = -2,25, 95% CI = (-4,42; -0,09)), przerwanie stosowania leku z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych (OR = 0,42, 95% CI = (0,19; 0,93), RD = -1,94, 95% CI = (-3,66; -0,22)),
- dla porównania DUL 1,5 mg vs DUL 4,0 mg:
 - brak istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych: hipoglikemia udokumentowana (<54 mg/dL), hipoglikemia ciężka, zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia, nudności, zapalenia nosogardzieli, niestrawności, przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego lub zgonu, ciężkie zdarzenia niepożądane, zgon z dowolnej przyczyny, ostre zapalenie trzustki, zdarzeń sercowo-naczyniowych, zdarzeń związanych z pęcherzykiem żółciowym, ostre zdarzenia nerkowe
 - istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń u pacjentów stosujących dulaglutyl 4,5 mg w porównaniu do dulaglutylu 1,5 mg dla: biegunki (OR = 0,64, 95% CI = (0,43; 0,94), RD = -3,88, 95% CI = (-7,18; -0,59)), wymiotów (OR = 0,61, 95% CI = (0,40; 0,92), RD = -3,73, 95% CI = (-6,80; -

0,66)), przerwanie stosowania leku z powodu zdarzeń żołądkowo-jelitowych (OR = 0,37, 95% CI = (0,17; 0,80), RD = -2,44, 95% CI = (-4,24; -0,63)).

13 Wnioski

Badanie REWIND to dotychczas jedyne badanie dla agonistów GLP-1 z hipotezą typu *superiority* i największym odsetkiem pacjentów bez zdiagnozowanej choroby układu sercowo-naczyniowej (CVD, ang. *cardiovascular disease*), a z samymi czynnikami ryzyka wystąpienia CVD, wynoszącym 69%. Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla dulaglutytu można stwierdzić, że produkt leczniczy Trulicity w porównaniu z placebo (dołączenie do standardowego leczenia cukrzycy typu 2) **wykazał istotną statystycznie redukcję poważnych zdarzeń niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego (MACE) tj. ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca oraz udaru mózgu niezakończonych zgonem.** Wyniki tego badania wskazują, że dulaglutyd istotnie statystycznie redukuje ryzyko udaru mózgu, zwłaszcza udaru mózgu niezakończonego zgonem. Wyniki wskazują również, że dulaglutyd może mieć działanie nefroprotecyjne, dla złożonego punktu końcowego zdarzenie mikronaczyniowe w nerce (makroalbuminuria, trwałe spadki szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego o 30% lub więcej w stosunku do wartości wyjściowej lub przewlekła terapia nerkozastępcza) wykazano istotnie statystycznie mniejszą częstość zdarzeń w porównaniu z komparatorem. **Jak wykazano w analizie klinicznej wyniki badania REWIND wskazują na korzyści dulaglutytu w prewencji zdarzeń sercowo-naczyniowych, zarówno wtórnej jak i pierwotnej czyniąc zatem Trulicity pierwszym i jak na razie jedynym agonistą receptora GLP-1, który wykazał korzyść sercowo-naczyniową u osób z cukrzycą typu 2 zarówno z rozpoznąną, jak i bez wcześniej rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej (pierwotna i wtórna prewencja zdarzeń sercowo-naczyniowych).**

Populacja w odnalezionych badaniach jest szersza niż wnioskowana, co wynika ze wskazania rejestracyjnego obejmującego wszystkich chorych z cukrzycą typu 2. Mimo, iż w odnalezionych badaniach wyników nie oceniono specyficznie w populacji chorych z BMI ≥ 30 kg/m², to można wnioskować, iż populacja docelowa nie odbiega znacząco od populacji chorych włączonych do badań AWARD-2 i AWARD-9 (AWARD-2; średnie BMI = 31,5; AWARD-9 średnie BMI = 32 kg/m²), a uwzględnienie pełnych populacji z badań klinicznych gwarantuje zachowanie losowego rozkładu czynników zakłócających. Warto również zauważyć, że zarówno w badaniu AWARD-2, jak i AWARD-9, populację stanowili pacjenci z HbA1c $\geq 7,0\%$, czyli zgodną z niniejszym wnioskiem.

Wyniki porównania stosowania dulaglutytu dają podstawy do wnioskowania o przewadze tego leku nad insuliną glargine (insuliną bazową), w zakresie analizowanych punktów końcowych w populacji pacjentów po niepowodzeniu doustnych leków przeciwwglukemicznych (AWARD-2) jaki i po niepowodzeniu leczenia insuliną w skojarzeniu z doustnym lekiem przeciwwglukemicznym (AWARD-9). Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem dulaglutytu zidentyfikowane w ramach włączonych do analizy randomizowanych badań klinicznych są spójne ze zdarzeniami wymienionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego, co potwierdza dobrze rozpoznany profil bezpieczeństwa leku [ChPL Trulicity].

Wykazano również skuteczność wyższych dawek dulaglutytu (3,0 mg i 4,5 mg vs 1,5 mg), przy porównywalnym profilu bezpieczeństwa. U niewielkiego odsetka pacjentów stosujących wyższe dawki odnotowano działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, były one jednak o nasileniu łagodnym i umiarkowanym [ChPL Trulicity].

14 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

14.1 Kontrola glikemii oraz wpływ dawek 3 mg oraz 4,5 mg

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania w bazach Medline (PubMed) (por. Tab. 103.), Cochrane Library (por. Tab. 104.) oraz Embase (por. Tab. 105).

Tab. 103. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 05.07.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Trulicity	854
#2	dulaglutide	851
#3	“dulaglutide” [Supplementary Concept]	362
#4	„LY 2189265”	3
#5	LY2189265	851
#6	LY-2189265	851
#7	(((Trulicity) OR (dulaglutide)) OR (“dulaglutide” [Supplementary Concept])) OR (LY 2189265)) OR (LY2189265)) OR (LY-2189265)	854
#8	Diabetes Mellitus	630902
#9	“Diabetes Mellitus”[Mesh]	529295
#10	diabetes	994689
#11	((Diabetes Mellitus) OR (“Diabetes Mellitus”[Mesh])) OR (diabetes)	994689
#12	((((Trulicity) OR (dulaglutide)) OR (“dulaglutide” [Supplementary Concept])) OR (LY 2189265)) OR (LY2189265)) OR (LY-2189265)) AND (((Diabetes Mellitus) OR (“Diabetes Mellitus”[Mesh])) OR (diabetes))	787

Tab. 104. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 05.07.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Trulicity	28
#2	dulaglutide	577
#3	LY 2189265	4
#4	LY2189265	64
#5	LY-2189265	4
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	607

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#7	Diabetes Mellitus	86209
#8	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	46225
#9	diabetes	115056
#10	#7 OR #8 OR #9	118082
#11	#6 AND #10	577

Tab. 105. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 05.07.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	trulicity:ab,kw,ti	48
#2	dulaglutide:ab,kw,ti	1647
#3	ly 2189265'	62
#4	ly2189265'	46
#5	ly-2189265'	62
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	1723
#7	dulaglutide'/exp	3312
#8	#6 AND #7	1607
#9	diabetes mellitus'/exp	1351387
#10	diabetes mellitus'	1272292
#11	diabetes	1596124
#12	#9 OR #10 OR #11	1670826
#13	#8 AND #12	1500

14.2 Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania w bazach Medline (PubMed) (por. Tab. 106.), Cochrane Library (por. Tab. 107.) oraz Embase (por. Tab. 108.).

Tab. 106. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 26.06.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Diabetes Mellitus[MeSH Terms]	528749
#2	diabet*[Text Word]	887561
#3	Diabetes Complications[MeSH Terms]	154059
#4	Diabetic Complications[Text Word]	9779
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	890260
#6	Cardiovascular Diseases[MeSH Terms]	2796298
#7	cardiovascular[Text Word]	727796
#8	CV[Text Word]	74622

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#9	#6 OR #7 OR #8	3171651
#10	#5 AND #9	261797
#11	Trulicity[Text Word]	31
#12	dulaglutide[Text Word]	893
#13	LY 2189265[Text Word]	3
#14	LY2189265[Text Word]	17
#15	LY-2189265[Text Word]	3
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	840
#17	#10 AND #16	224

Tab. 107. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 26.06.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	46033
#2	(diabet*):ti,ab,kw	122543
#3	MeSH descriptor: [Diabetes Complications] explode all trees	9853
#4	("Diabetic Complications"):ti,ab,kw	630
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	122917
#6	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	155891
#7	(cardiovascular):ti,ab,kw	93606
#8	(CV):ti,ab,kw	8074
#9	#6 OR #7 OR #8	218912
#10	#5 AND #9	31955
#11	(Trulicity):ti,ab,kw	27
#12	(dulaglutide):ti,ab,kw	554
#13	(LY 2189265):ti,ab,kw	0
#14	(LY2189265):ti,ab,kw	51
#15	(LY-2189265):ti,ab,kw	0
#16	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	580
#17	#10 AND #16	104

Tab. 108. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 26.06.2024 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'diabetes mellitus' /exp	1349004
#2	diabet*:ab,kw,ti	1278042
#3	'diabetes complications' /exp	211760

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#4	diabetic complications':ab,kw,ti	14060
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1574456
#6	cardiovascular diseases' /exp	5701936
#7	cardiovascular:ab,kw,ti	893412
#8	cv:ab,kw,ti	104648
#9	#6 OR #7 OR #8	6002794
#10	#5 AND #9	694953
#11	trulicity:ab,kw,ti	48
#12	dulaglutide:ab,kw,ti	1640
#13	'ly 2189265':ab,kw,ti	2
#14	'ly2189265':ab,kw,ti	45
#15	#11 OR #12 OR #13 OR #14	1677
#16	#10 AND #15	502

15 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

15.1 Opracowania wtórne – kontrola glikemii

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 109.).

Tab. 109. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Ayesh 2024	Ayesh H., Suhail S., Ayesh S., Niswender K., Comparative efficacy and safety of weekly dulaglutide versus weekly insulin in type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials, <i>Metabol Open</i> , 22 100284, 2024.
2	Burness 2015	Burness, C. B., & Scott, L. J. (2015). Dulaglutide: a review in type 2 diabetes. <i>BioDrugs</i> , 29(6), 407-418
3	Gurung 2015	Gurung, T., Shyangdan, D. S., O'Hare, J. P., & Waugh, N. (2015). A novel, long-acting glucagon-like peptide receptor-agonist: dulaglutide. <i>Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy</i> , 10 (8), 363-386
4	Jiang 2021	Jiang, Y., Liu, J., Chen, X., Yang, W., Jia, W., & Wu, J. (2021). Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-analysis. <i>Advances in therapy</i> , 38(3), 1470-1482
5	Karagiannis 2015	Karagiannis, T., Liakos, A., Bekiari, E., Athanasiadou, E., Paschos, P., Vasilakou, D., ... & Tsapas, A. (2015). Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 17(11), 1065-1074
6	Kugler 2018	Kugler, A. J., & Thiman, M. L. (2018). Efficacy and safety profile of once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a report on the emerging new data. <i>Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy</i> , 9 (11), 187-197
7	Levin 2017	Levin, P. A., Nguyen, H., Wittbrodt, E. T., & Kim, S. C. (2017). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. <i>Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy</i> , 4 (10), 123-139
8	Orme 2017	Orme, M. E., Nguyen, H., Lu, J. Y., & Thomas, S. A. (2017). Comparative effectiveness of glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with GLP-1 receptor agonists: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. <i>Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy</i> , 29 (10), 111-12
9	Qie 2020	Qie, S., Li, X., Wang, X., Liu, Y., Li, J., & Liu, G. (2020). Efficacy and safety of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 21 randomized controlled trials. <i>Endocrine</i> , 68(3), 508-517.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
10	Singh 2016	Singh, S., Wright Jr, E. E., Kwan, A. Y., Thompson, J. C., Syed, I. A., Korol, E. E., ... & Juneja, R. (2017). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 19(2), 228-238.
11	Tsapas 2020	Tsapas, A., Avgerinos, I., Karagiannis, T., Malandris, K., Manolopoulos, A., Andreadis, P., ... & Bekiari, E. (2020). Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. <i>Annals of Internal Medicine</i> , 173(4), 278-286.
12	Wu 2022	Wu S., Lu W., Chen Z., Dai Y. i in., Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Diabetol Metab Syndr</i> , 14 (1): 195, 2022.
13	Xu 2021	Xu, J., Yao, D., & Xia, J. (2021). Efficacy and safety of dulaglutide compared with glargine in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. <i>Journal of clinical pharmacy and therapeutics</i> , 00:1-9.
14	Zaccardi 2015	Zaccardi, F., Htike, Z. Z., Webb, D. R., Khunti, K., & Davies, M. J. (2016). Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network meta-analysis. <i>Annals of internal medicine</i> , 164(2), 102-113.
15	Zhang 2016	Zhang, L., Zhang, M., Zhang, Y., & Tong, N. (2016). Efficacy and safety of dulaglutide in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis and systematic review. <i>Scientific reports</i> , 6(1), 1-11.
16	Zhang 2018	Zhang, Y. S., Weng, W. Y., Xie, B. C., Meng, Y., Hao, Y. H., Liang, Y. M., & Zhou, Z. K. (2018). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and fracture risk: a network meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Osteoporosis International</i> , 29(12), 2639-2644.
17	Zhang 2021	Zhang Y. S., Zheng Y. D., Yuan Y., Chen S. C. i in., Effects of Anti-Diabetic Drugs on Fracture Risk: A Systematic Review and Network Meta-Analysis, <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> , 12 735824, 2021.
18	Zhang 2023	Zhang Z., Zhang Q., Tan Y., Chen Y. i in., GLP-1RAs caused gastrointestinal adverse reactions of drug withdrawal: a system review and network meta-analysis, <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> , 14 1149328, 2023.

15.2 Badania pierwotne – kontrola glikemii oraz wpływ dawek 3 mg oraz 4,5 mg

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 110).

Tab. 110. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	EUCTR2009-014803-30-SK	AWARD-2	EUCTR2009-014803-30-SK A Randomized, Open-Label, Parallel-Arm, Noninferiority Comparison of the Effects of Two Doses of LY2189265 and Insulin Glargine on Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes on Stable Doses of Metformin and Glimepiride (AWARD-2: assessment of Weekly Administration of LY2189265 in Diabetes-2) - GBDB
2	Giorgino 2014		Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V Efficacy and Safety of Once Weekly Dulaglutide vs. Insulin Glargine in Combination with Metformin and Glimepiride in Type 2 Diabetes Patients (AWARD-2) Abstracts / Can J Diabetes 38 (2014) S2eS24
3	Giorgino 2014b		Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V Efficacy and safety of once weekly dulaglutide vs insulin glargine in combination with metformin and glimepiride in type 2 diabetes patients (AWARD-2) Diabetologia (2014) 57:[Suppl1]S1-S564
4	Giorgino 2014c		Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V Efficacy and safety of once weekly dulaglutide vs insulin glargine in combination with metformin and glimepiride in type 2 diabetes patients (AWARD-2) Cardiovascular Disease And Diabetes—Clinical And Translational
5	Giorgino 2015		Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V Efficacy and Safety of Once-Weekly Dulaglutide Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes on Metformin and Glimepiride (AWARD-2) Diabetes Care. 2015 Dec;38(12):2241-9.
6	Giorgino 2018		Giorgino F.; Yu M.; Haupt A.; Milicevic Z.; García-Pérez L.-E. Effects of dulaglutide vs glargine in patients with different baseline glycaemic patterns (high/low fasting or high/low postprandial glucose): AWARD-2 post hoc analysis Diabetologia (2018) 61 Supplement 1 (S408).
7	Giorgino 2019		Giorgino F.; Yu M.; Haupt A.; Milicevic Z.; García-Pérez L.-E. Effect of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in people with type 2 diabetes and different baseline glycaemic patterns: A post hoc analysis of the AWARD-2 clinical trial Diabetes Obes Metab. 2019;21:2570-2575.
8	Giorgino 2019b		Giorgino F.; Yu M.; Haupt A.; Milicevic Z.; Garcia-Pérez L.E.; Heitmann E. Treatment effects of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with different baseline glycemic patterns (based on high/low fasting or high/low postprandial glucose): A post hoc analysis of the AWARD-2 clinical trial Diabetologie und Stoffwechsel (2019) 14 Supplement 1 (S49).
9	Jodar 2017		Jodar E., Gentilella R., Cunha M., Reviriego J., Schinzel B., Vazquez L.A. Once-weekly dulaglutide (DU) vs. insulin glargine in the control of fasting serum glucose and hypoglycaemia rate in the first 20 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and glimepiride, Diabetologie und stoffwechsel

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
10	NCT01075282		NCT01075282 A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-2)
11	Reaney 2014		Reaney M.; Yu M.; Van Brunt K.; Pechtner V.; Hayes R.P. Patient-Reported Outcomes with Once Weekly Dulaglutide Vs. Insulin Glargine (Award-2). Diabetes 63. A251.
12	EUCTR2012-004229-25-CZ	AWARD-9	EUCTR2012-004229-25-CZ A study for patients with Type 2 Diabetes currently taking insulin glargine with or without metformin
13	NCT02152371		NCT02152371 A Study of Dulaglutide (LY2189265) in Participants With Type II Diabetes (AWARD-9)
14	Pozilli 2016		Pozilli P., Norwood P., Jodar E., Davies M., Ivanyi T., Jiang H., Woodward B., Milicevic Z. Improved glycaemic control and weight loss with once weekly dulaglutide versus placebo, both added to titrated daily insulin glargine in type 2 diabetes patients (AWARD-9) Diabetologia (2016) 59 (Suppl 1):S1-S581
15	Pozilli 2016b		Pozilli P, Norwood P, Jodar E, Davies M, Ivanyi T, Jiang H, Woodward B Milicevic Z. Improved glycaemic control and weight loss with once weekly dulaglutide versus placebo, both added to titrated daily insulin glargine in type 2 diabetes patients (AWARD-9)
16	Pozilli 2017		Pozilli P., Norwood P., Jódar E., Davies M.J., Ivanyi T., Jiang H., Woodward D.B., Milicevic Z. A placebo-controlled, 188 randomized trial of the addition of once weekly GLP-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9) Diabetes Obes Metab. 2017 Jul;19(7):1024-1031. Epub 2017 Apr 10.
17	Yu 2016		Yu M., Van Brunt K., Milicevic Z., Varnado O.J., Boye K.S. Patient-reported outcomes with once weekly dulaglutide versus placebo, both in combination with once daily insulin glargine (+/- metformin) in type 2 diabetes (AWARD-9) Diabetologia (2016) 59 (Suppl 1):S1-S581
18	Yu 2017		Yu M., Van Brunt K., Milicevic Z., Varnado O.J., Boye K.S. Patient-Reported Outcomes in Patients with Type2 Diabetes Treated with Dulaglutide Added to Titrated Insulin Glargine (AWARD-9) Clinical Therapeutics, 2017
19	Bonora 2021	AWARD-11	Bonora E., Frias J. P., Tinahones F. J., Van J. i in., Effect of dulaglutide 3.0 and 4.5 mg on weight in patients with type 2 diabetes: Exploratory analyses of AWARD-11, Diabetes Obes Metab, 23 (10): 2242-2250, 2021.
20	Cox 2020		Cox D., Yu Z., Bethel A., Boye K.S., Mody R.; Patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes treated with investigational dulaglutide doses added to metformin (AWARD-11)
21	Cox 2022		Cox D. A., Wang H., Nicolay C., Bethel M. A., Effect of expanded dulaglutide weekly doses (3.0 mg and 4.5 mg) on cardiovascular disease risk factors in participants with type 2 diabetes at increased cardiovascular disease risk: a post hoc analysis of the AWARD-11 study, Diabetes Obes Metab, 24 (9): 1770-1778, 2022.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
22	EUCTR2016-002494-34-CZ		EUCTR2016-002494-34-CZ A Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled, 18-Week Trial of Investigational Dulaglutide Doses versus Placebo in Patients with Type 2 Diabetes on Metformin Monotherapy
23	EUCTR2017-003490-33-GR		EUCTR2017-003490-33-GR Efficacy and Safety Study of Investigational Dulaglutide Doses in Participants with Type 2 Diabetes on Metformin Therapy
24	EUCTR2017-003490-33-HU		EUCTR2017-003490-33-HU Efficacy and Safety Study of Investigational Dulaglutide Doses in Participants with Type 2 Diabetes on Metformin Therapy
25	Frias 2019		Frias J.P., Wynne A.G., Matyjaszek-Matuszek B., et al. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: A phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019;1-10
26	Frias 2018		Frias J.P., Wynne A.G., Matyjaszek-Matuszek B., et al. Efficacy and safety of an expanded dulaglutide dose range: A phase 2, placebo-controlled trial in patients with type 2 diabetes using metformin. <i>Diabetes</i> 2018 Jul; 67(Supplement 1)
27	Frias 2020		Frias J.P., Bonora E., Nevarez Ruiz L.A., Li G., Yu Z., Milicevic Z., Malik R., Bethel A., Cox D. Efficacy and safety of dulaglutide 3mg and 4.5mg vs. Dulaglutide 1.5mg: 52-Week Results from AWARD-11 Diabetes 2020 Jun; 69(Supplement 1)
28	Frias 2021a		Frias J.P., Bonora E., Nevarez Ruiz L.A., Li G., Yu Z., Milicevic Z., Malik R., Bethel A., Cox D. Efficacy and Safety of Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Versus Dulaglutide 1.5 mg in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes in a Randomized Controlled Trial (AWARD-11), <i>Diabetes Care</i> 2021;44:765-773
29	Frias 2021b		Frias J. P., Bonora E., Nevárez Ruiz L., Hsia S. H. i in., Efficacy and safety of dulaglutide 3.0 and 4.5 mg in patients aged younger than 65 and 65 years or older: Post hoc analysis of the AWARD-11 trial, <i>Diabetes Obes Metab</i> , 23 (10): 2279-2288, 2021.
30	Frias 2021c		Frias J. P., Bonora E., Cox D. A., Bethel M. A. i in., Glycaemic efficacy of an expanded dose range of dulaglutide according to baseline glycated haemoglobin (HbA1c) subgroup: Post hoc analysis of AWARD-11, <i>Diabetes Obes Metab</i> , 23 (12): 2819-2824, 2021.
31	Van 2021		Van J., Frias J. P., Bonora E., Raha S. i in., Gastrointestinal Tolerability of Once-Weekly Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg: A Post Hoc Analysis of the Incidence and Prevalence of Nausea, Vomiting, and Diarrhea in AWARD-11, <i>Diabetes Ther</i> , 12 (10): 2783-2794, 2021.

15.3 Opracowania wtórne – wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 111.).

Tab. 111. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Alhawyan 2020	Alhawyan F.S., Althobaiti M.A., Alnami H.Y., Allahafi H.I., Almalky A.J., Aljohani S.A. et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Reduction in Stroke Type 2 DM Patients. <i>Int j pharm phytopharm res</i> 2020;10(5):122-8
2	Banerjee 2023	Banerjee M., Pal R., Mukhopadhyay S., Nair K., GLP-1 Receptor Agonists and Risk of Adverse Cerebrovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , 108 (7): 1806-1812, 2023.
3	Garcia-Casares 2023	García-Casares N., González-González G., de la Cruz-Cosme C., Garzón-Maldonado F. J. i in., Effects of GLP-1 receptor agonists on neurological complications of diabetes, <i>Rev Endocr Metab Disord</i> , 24 (4): 655-672, 2023
4	Giugliano 2019	Giugliano D., Maiorino M. I., Bellastella G., Longo M., Chiodini P., & Esposito, K. (2019). 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, Obesity and Metabolism</i> , 21(11), 2576-2580.
5	Giugliano 2021	Giugliano D., Scappaticcio L., Longo M., Caruso P. i in., GLP-1 receptor agonists and cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs, <i>Cardiovasc Diabetol</i> , 20 (1): 189, 2021.
6	Kan 2023	Kan M., Fu H., Xu Y., Yue Z. i in., Effects of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists on type 2 diabetes mellitus complicated with coronary artery disease: Potential role of the renin-angiotensin system, <i>Diabetes Obes Metab</i> , 25 (11): 3223-3234, 2023.
7	Kugler 2018	Kugler, A. J., & Thiman, M. L. (2018). Efficacy and safety profile of once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a report on the emerging new data. <i>Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy</i> , 11, 187.
8	Kristensen 2019	Kristensen, S. L., Rørth, R., Jhund, P. S., Docherty, K. F., Sattar, N., Preiss, D., & McMurray, J. J. (2019). Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. <i>The lancet Diabetes & endocrinology</i> , 7(10), 776-785.
9	Nreu 2020	Nreu B., Dicembrini I., Tinti F., Sesti G., Mannucci E., & Monami M. (2020). 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>Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases</i> , 30(7), 1106-1114.
10	Qin 2022	Qin J., Song L., Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials, <i>BMC Endocr Disord</i> , 22 (1): 125, 2022.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
11	Tsapas 2020	Tsapas A., Avgerinos I., Karagiannis T., Malandris K., Manolopoulos A., Andreadi, P., ... & Bekiari E. (2020). Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. <i>Annals of Internal Medicine</i> , 173(4), 278-286.
12	Wei 2021	Wei, X. B., Wei, W., Ding, L. L., & Liu, S. Y. (2021). 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>Primary Care Diabetes</i> , 15(2), 208-211.
13	Wu 2022	Wu S., Lu W., Chen Z., Dai Y. i in., Association of glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiac arrhythmias in patients with type 2 diabetes or obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Diabetol Metab Syndr</i> , 14 (1): 195, 2022.
14	Yoshida 2022	Yoshida Y., Joshi P., Barri S., Wang J. i in., Progression of retinopathy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists with cardiovascular benefits in type 2 diabetes - A systematic review and meta-analysis, <i>J Diabetes Complications</i> , 36 (8): 108255, 2022.
15	Zhu 2019	Zhu Y.; Long X.; Wang Z.; Cheng K.; Chen Y.; Tang F.; Feng W., <i>International Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> (2019) 12:8 (9670-9687). Date of Publication: 2019, Effects of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular risks and rare events: A meta-analysis of randomized clinical trials
16	Zhu 2020	Zhu J., Yu X., Zheng Y., Li J., Wang Y., Lin, Y., ... & Wu, J. (2020). Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. <i>The Lancet Diabetes & Endocrinology</i> , 8(3), 192-205.
17	Zhuo 2021	Zhuo C., Lin C., Zhou C., Gao X. i in., Comparative Cardio-Renal Outcomes of Type 2 Diabetes Patients Administered Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A Network Meta-Analysis, <i>Front Pharmacol</i> , 12 759262, 2021.

15.4 Badania pierwotne – wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 112).

Tab. 112. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Branch 2022	REWIND	Branch K. R. H., Dagenais G. R., Avezum A., Basile J. i in., Dulaglutide and cardiovascular and heart failure outcomes in patients with and without heart failure: a post-hoc analysis from the REWIND randomized trial, <i>Eur J Heart Fail</i> , 24 (10): 1805-1812, 2022.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
2	Colhoun 2020		Colhoun H., Malik R., Botros F., Atisso C., & Gerstein, H. (2020). Cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and reduced eGFR and albuminuria: a REWIND post hoc subgroup analysis, <i>Diabetologia</i> , VI 63, Suppl 1, S282-
3	Cukierman-Yaffe 2020		Cukierman-Yaffe T., Gerstein H. C., Colhoun H. M., Diaz R., García-Pérez L. E., Lakshmanan M., ... & Temelkova-Kurktschiev T. (2020). Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial. <i>The Lancet Neurology</i> , 19(7), 582-590.
4	Dagenais 2020		Dagenais G. R., Rydén L., Leiter L. A., Lakshmanan M., Dyal L., Probstfield J. L., ... & Gerstein H. C. (2020). Total cardiovascular or fatal events in people with type 2 diabetes and cardiovascular risk factors treated with dulaglutide in the REWIND trial: a post hoc analysis. <i>Cardiovascular Diabetology</i> , 19(1), 1-8.
5	Dagenais 2020b		Dagenais G., Lakshmanan M. C., Dyal L., Atisso C. M., Colhoun H., Ryden, L. E., & Gerstein, H. C. (2020). Burden of Cardiovascular or Fatal Outcomes in People With Type 2 Diabetes and Cardiovascular Risk Factors Treated With Dulaglutide a Post Hoc Analysis From the Rewind Trial. <i>Circulation</i> , 142(Suppl_3), A15586-A15586.
6	Doupis 2019		Doupis J. (2019). Once-weekly Dulaglutide and Major Cardiovascular Events—Results of the REWIND Trial. <i>US Endocrinology</i>
7	EUCTR2010-023799-21-ES		EUCTR2010-023799-21-ES, The Effect the Study Drug has on the Heart in Patients with Type 2 Diabetes
8	Ferrannini 2020		Ferrannini G., Gerstein H., Colhoun H. M., Dagenais G. R., Diaz R., Dyal L., ... & Rydén, L. (2020). Similar cardiovascular outcomes in patients with diabetes and established or high risk for coronary vascular disease treated with dulaglutide with and without baseline metformin. <i>European Heart Journal</i> .
9	Ferrannini 2020b		Ferrannini G., Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R., Diaz, R., Dyal, L., ... & Ryden, L. (2020, September). Cardio protection with dulaglutide is not depending on baseline therapy with metformin: a subgroup analysis of the REWIND trial. In <i>DIABETOLOGIA</i> (Vol. 63, No. SUPPL 1, pp. S282-S282).
10	Franek 2022		Franek E., Gerstein H. C., Riddle M. C., Nicolay C. i in., Efficacy and safety outcomes of dulaglutide by baseline HbA1c: A post hoc analysis of the REWIND trial, <i>Diabetes Obes Metab</i> , 24 (9): 1753-1761, 2022.
11	Gerstein 2017		Gerstein H. C., Colhoun H. M., Dagenais G. R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P., ... & REWIND Trial Investigators. (2018). Design and baseline characteristics of participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) trial on the cardiovascular effects of dulaglutide. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 20(1), 42-49.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
12	Gerstein 2019a		Gerstein H. C., Colhoun H. M., Dagenais G. R., Diaz R., Lakshmanan M., Pais P., ... & Zucchiatti, N. (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, 193 randomized placebo-controlled trial. <i>The Lancet</i> , 394(10193), 121-130.
13	Gerstein 2019b		Gerstein H. C., Colhoun H. M., Dagenais G. R., Diaz R., Lakshmanan M., Pai, P., ... & Zucchiatti, N. (2019). Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND 193 randomized, placebo-controlled trial. <i>The Lancet</i> , 394(10193), 131-138.
14	Gerstein 2020		Gerstein H., Colhoun H., Riddle M., Branch K., Konig M., Atisso C., Lakshmanan M., Mody R., Hasenour C. <i>Diabetologia</i> (2020) 63:SUPPL 1 (S74). Date of Publication: 2020, Exploring potential mediators of the cardiovascular benefit of dulaglutide in REWIND
15	Gerstein 2020b		Gerstein H. C., Hart R., Colhoun H. M., Diaz R., Lakshmanan M., Botros F. T., ... & Temelkova-Kurktschiev, T. (2020). The effect of dulaglutide on stroke: an exploratory analysis of the REWIND trial. <i>The Lancet Diabetes & Endocrinology</i> , 8(2), 106-114.
16	Kwan 2020		Kwan, Dulaglutide Reduces Hba1c Irrespective Of Antihyperglycemic Agents, Duration Of Diabetes, Bmi And Weight Loss: A Post Hoc Analysis From The Rewind Trial, <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2020, Vol 75, no 11, p: 1951-
17	NCT01394952		NCT01394952, Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND), https://clinicaltrials.gov/show/NCT01394952 ,
18	Rachman 2019		Rachman J, Cardiovascular outcomes with dulaglutide in type 2 diabetes: the REWIND trial...15 th National Conference of the Primary Care Diabetes Society, November 7-8, 2019, Birmingham, England, <i>Diabetes & primary care</i> , 2019, VI 21, no 5, p: 181-180, <i>Academic Journal</i>
19	Raubenheimer 2022		Raubenheimer P. J., Cushman W. C., Avezum A., Basile J. i in., Dulaglutide and incident atrial fibrillation or flutter in patients with type 2 diabetes: A post hoc analysis from the REWIND randomized trial, <i>Diabetes Obes Metab</i> , 24 (4): 704-712, 2022.
20	Riddle 2021		Riddle M. C., Gerstein H. C., Xavier D., Cushman W. C., Leiter L. A., Raubenheimer P. J., ... & Franek, E. (2021). Efficacy and Safety of Dulaglutide in Older Patients: A post hoc Analysis of the REWIND trial. <i>The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism</i> , 106(5), 1345-1351.
21	Shaw 2020		Shaw J.E., Botros F.T., Malik R., Atisso Ch., Colhoun H.M., Gerstein H.C., Effect of dulaglutide on kidney function-related outcomes in type 2 diabetes: post hoc analysis from the REWIND trial, <i>Diabetologia</i> , 2020

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
22	Shaw 2020b		Shaw J.E., Botros F.T., Malik R., Atisso Ch., Colhoun H.M and Gerstein H.C, Dulaglutide and kidney function-related outcomes in type 2 diabetes: post hoc analysis from the rewind trial, Journal of the American Society of Nephrology : JASN, 2020, Vol 31, P: 348-
23	Shaw 2020c		Shaw J.E., Botros F.T., Malik R., Atisso Ch., Colhoun H.M and Gerstein H.C, Effect of dulaglutide on kidney function-related outcomes in type 2 diabetes: post hoc analysis from the rewind trial, Diabetes, 2020, Vol 69
24	Xavier 2020		Xavier D., Kwan A., Gerstein H., Basile J., Maldonado J.M., Raha S., Konig M., Diabetologia (2020) 63:SUPPL 1 (S288). Date of Publication: 2020, Dulaglutide reduces HbA1c irrespective of antihyperglycaemic agents, duration of diabetes, BMI and weight loss: A post hoc analysis from the REWIND trial”

16 Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

16.1 Opracowania wtórne – kontrola glikemii

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 113.).

Tab. 113. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Al-Sadawi M. A., Aslam F. M., Tao M., Alsaiqali M. i in., Effects of GLP-1 Agonists on mortality and arrhythmias in patients with Type II diabetes, <i>Int J Cardiol Heart Vasc</i> , 47 101218, 2023.	Brak wyników dla dulaglutynu (wyniki przedstawione zbiorczo dla całej grupy leków agonistów GLP-1).
2	Bayona J.G.; Castañeda-Cardona C.; Restrepo P.; Baquero L.; Lasalvia P.; Rosselli D. Systematic Review Of Efficacy And Safety Of Dulaglutide Compared With Other Antidiabetic Drugs, <i>Value in Health</i> , 19(3), A199.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego - brak informacji o przeszukanych bazach.
3	Bellman S., Aromataris E. The effectiveness of GLP-1 analogues compared to DPP-4 inhibitors for beta cell function and diabetes related complications among adults with type 2 diabetes: A systematic review protocol. <i>JBI Database of Systematic Reviews and Implementation Reports</i> (2014) 12:10 (3-13).	Brak wyników (protokół do badania).
4	Bettge K., Kahle M., Abd El Aziz MS, Meier J.J., Nauck M.A. Occurrence of nausea, vomiting and diarrhoea reported as adverse events in clinical trials studying glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic analysis of published clinical trials.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
5	Caruso I., Di Gioia L., Di Molfetta S., Cignarelli A. i in., Glucometabolic outcomes of GLP-1 receptor agonist-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis, <i>EClinicalMedicine</i> , 64 102181, 2023.	Brak wyników dla dulaglutynu w dawce 0,75 lub 1,5 mg.
6	Chen H., Li X. Z., Chen J. Q., Ren T. S. i in., Comparative efficacy and safety of glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of type 2 diabetes: A network meta-analysis, <i>Medicine (Baltimore)</i> , 102 (27): e34122, 2023.	Niewłaściwy komparator.
7	Chun J.H., Butts A. Long-acting GLP-1Ras: An overview of efficacy, safety, and their role in type 2 diabetes management. <i>JAAPA</i> . 2020 Aug;33(S8 Suppl 1):3-18	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego - brak informacji o przeszukanych bazach.
8	Davies M.L., Pham D.Q., Drab S.R. GLP1-RA Add-on Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Currently on a Bolus Containing Insulin Regimen. <i>Pharmacotherapy</i> . 2016 Aug;36(8):893-905.	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
9	Fahrbach J. L., Fu H., Shurzinske L., Skrivanek Z., Martin S. Network meta-analysis accurately predicted the outcome of a subsequent 196 randomized trial comparing once weekly dulaglutide 1.5 mg and once daily liraglutide 1.8 mg <i>Int J Clin Pract.</i> 2016 Mar;70(3):218-21.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego - brak informacji o przeszukanych bazach.
10	Ferdinand K. C., Dunn J., Nicolay C., Sam F. i in., Weight-dependent and weight-independent effects of dulaglutide on blood pressure in patients with type 2 diabetes, <i>Cardiovasc Diabetol</i> , 22 (1): 49, 2023.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego - brak informacji o przeszukaniu baz danych.
11	Hemmingsen B., Sonne D. P., Metzendorf M. I., & Richter, B. (2017). Dipeptidyl-peptidase (DPP)-4 inhibitors and glucagon-like peptide (GLP)-1 analogues for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in people at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ,	Brak wyników dla dulaglutylidu.
12	Htike Z. Z., Zaccardi F., Papamargaritis D., Webb D. R., Khunti K., & Davies M. J. (2017). Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review and mixed-treatment comparison analysis. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 19(4), 524-536.	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.
13	Hu E. H., Tsai M. L., Lin Y., Chou T. S. i in., A Review and Meta-Analysis of the Safety and Efficacy of Using Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists, <i>Medicina (Kaunas)</i> , 60 (3): 2024.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego - brak informacji o przeszukaniu baz danych.
14	Inoue H., Tamaki Y., Kashihara Y., Muraki S., Kakara M., Hirota T., & Ieiri I. (2019). Efficacy of DPP-4 inhibitors, GLP-1 analogues, and SGLT2 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy in T2DM patients: a model-based meta-analysis. <i>British journal of clinical pharmacology</i> , 85(2), 393-402.	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.
15	Jiao B. L., Zhao J., Wang B., Liu B. Y. i in., Network meta-analysis of the risk of dyspepsia and anorexia in patients with type 2 diabetes mellitus induced by glucagon-like peptide 1 receptor agonist hypoglycemic drugs, <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> , 28 (8): 3073-3084, 2024.	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.
16	Dulaglutide - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1 Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2015 Apr 29. Extract of Dossier Assessment No. A15-07	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego - brak informacji o przeszukaniu baz danych.
17	Jimenez-Solem E., Rasmussen M.H., Christensen M., Knop F.K. Dulaglutide, a long-acting GLP-1 analog fused with an Fc antibody fragment for the potential treatment of type 2 diabetes. <i>Curr Opin Mol Ther.</i> 2010 Dec;12(6):790-7	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
18	Kakotrichi P., Karagiannis T., Avgerinos I., Mantsiou C., Tousinas G., Manolopoulos A., Liakos A., Dimitrakopoulos K., Malandris K., Tsapas A., Bekiari E. <i>Diabetologia</i> (2020) 63:SUPPL 1 (S257). Date of Publication: 2020 Comparative effects of medications for type 2 diabetes on body weight: A systematic review and network meta-analysis of 394 trials	Abstrakt konferencyjny.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
19	Kanie T., Mizuno A., Yoneoka D., Tam W.W.S, Morze J., Rynkiewicz A., Xin Y., Wu O., Kwong J.S.W. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis (Protocol) Cochrane Database of Systematic Reviews 2020	Brak wyników (protokół do badania).
20	Kanie T., Mizuno A., Takaoka Y., Suzuki T. i in., Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, glucagon-like peptide 1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors for people with cardiovascular disease: a network meta-analysis, Cochrane Database of Systematic Reviews, (10): 2021.	Przegląd nie obejmuje wnioskowanej interwencji.
21	Kanukula R., Likhar N., Mothe R.K., Dang A. Efficacy and safety of dulaglutide in the management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials Value in Health (2016) 19:3 (A198-A199).	Nie spełnia kryteriów włączenia- abstrakt konferencyjny.
22	Li Z., Zhang Y., Quan X., Yang Z., Zeng X., Ji L., Sun F., Zhan S. Efficacy and Acceptability of Glycemic Control of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists among Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. PloS One. 2016 May 9;11(5):e0154206.	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.
23	Li Y., Gong X., Găman M. A., Hernández-Wolters B. i in., The effect of subcutaneous dulaglutide on weight loss in patients with Type 2 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, Eur J Clin Invest, 54 (4): e14125, 2024.	Niewłaściwy komparator.
24	Liakos A., Karagiannis T., Bekiari E., Athanasiadou E., Paschos P., Vasilakou D., Mainou M., Rika M., Boura P., Matthews D.R., Tsapas A. Once weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis Diabetologia (2015) 58:1 SUPPL. 1 (S382-S383).	Abstrakt konferencyjny.
25	Lo C., Toyama T., Wang Y., Lin J., Hirakawa Y., Jun M., Cass A., Hawley C.M., Pilmore H., Badve S.V., Perkovic V., Zoungas S. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 9.	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.
26	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. Diabetes Res Clin Pract. 2014 Feb;103(2):269-75. Doi: 10.1016/j.diabres.2014.01.010. Epub 2014 Jan 14.	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.
27	Mustafa O. G., Whyte M. B. (2019). The use of GLP-1 receptor agonists in 197 randomized patients: An untapped potential. Diabetes/metabolism research and reviews, 35(8), e3191.	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.
28	Nauck M. A., Quast D. R., Wefers J., Meier J. J., GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art, Molecular Metabolism, 46 2021.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
29	Neal K.E.; Fulcher G.R. Dulaglutide A once-weekly GLP-1 receptor agonist for type 2 diabetes Medicine Today (2019) 20:5 (44-47).	Brak dostępu do pełnego tekstu.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
30	Nreu B., Dicembrini I., Tinti F., Mannucci E. i in., Pancreatitis and pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Minerva Endocrinol (Torino)</i> , 48 (2): 206-213, 2023.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
31	Orme M.E., Nguyen H., Lu J.Y. Glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly GLP-1RAS: Comparison of a network meta-analysis with a direct analysis of placebo-controlled trials <i>Value in Health (2016)</i> 19:3 (A197-A198).	Abstrakt konferencyjny.
32	Padhiar A., Thompson J., Eaton J., Hawkins N.S; Norrbacka K., Reaney M., Shaginian R., Boye K.S.; Varol N. A network meta-analysis to compare once weekly dulaglutide versus other GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes	Abstrakt konferencyjny.
33	Rayner C.K., Wu T., Aroda V.R., Whittington C, Kanters S, Guyot P, Shaunik A, Horowitz M. 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 Jan;23(1):136-146. Doi: 10.1111/dom.14202. Epub 2020	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.
34	Robinson S., Boye K.S., Mody R., Strizek A.A., Konig M., Malik R.E., Kennedy-Martin T. Real-World Effectiveness of Dulaglutide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Literature Review. <i>Diabetes Ther.</i> 2020 Jul;11(7):1437-1466.	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.
35	Saulsberry W.J., Coleman C.I., Mearns E.S., Zaccaro E., Doleh Y., Sobieraj D.M. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to stable and inadequate metformin and thiazolidinedione therapy in type 2 diabetes <i>International Journal of Clinical Practice (2015)</i> 69:11 (1221-1235).	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.
36	Shyangdan, D. S., Royle, P. L., Clar, C., Sharma, P., & Waugh, N. R. (2010). Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. <i>BMC endocrine disorders</i> , 10(1), 1-26.	Przegląd nie obejmuje wnioskowanej interwencji.
37	Shyangdan, D. S., Royle, P., Clar, C., Sharma, P., Waugh, N., & Snaith, A. (2011). Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> , (10).	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.
38	Silva C. H., Mund E., Watanabe J., José V. i in., Efficacy and Safety of Glucagon-like Peptide 1 Analogs and Agonists (aGLP1) In Overweight/Obese Patients: A Systematic Review and An Updated Network Meta-analysis, <i>Journal of the Endocrine Society</i> , 7 A42-A43, 2023.	Abstrakt konferencyjny.
39	Sun F., Yu K., Wu S., Zhang Y., Yang Z., Shi L., Ji L., Zhan S. Cardiovascular safety and glycemic control of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: A pairwise and network meta-analysis <i>Diabetes Research and Clinical Practice (2012)</i> 98:3 (386-395).	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
40	Sun, F., Chai, S., Yu, K., Quan, X., Yang, Z., Wu, S., ... & Shi, L. (2015). Gastrointestinal adverse events of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. <i>Diabetes technology & therapeutics</i> , 17(1), 35-42.	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.
41	Taheri S., Saffaei A., Amani B., Akbarzadeh A., Peiravian F., Yousefi N. Efficacy and Safety of Dulaglutide Compared to Liraglutide: A Systematic Review and Meta-analysis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. <i>Iran J Pharm Res</i> . 2019 Fall;18(4):2180-2190.	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.
42	Xie Z., Hu J., Gu H., Li M. i in., Comparison of the efficacy and safety of 10 glucagon-like peptide-1 receptor agonists as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a systematic review, <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> , 14 1244432, 2023.	Niewłaściwy komparator.
43	Xue X., Ren Z., Zhang A., Yang Q., Zhang W., Liu F. Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with exenatide and liraglutide in type 2 diabetes: a systemic review of 199 randomized controlled trials. <i>Int J Clin Pract</i> . 2016 Aug;70(8):649-56.	Przegląd nie obejmuje poszukiwanej populacji pacjentów.
44	Ye J.Y.; Chang K.C.; Chen H.Y. PDB5 Effectiveness of Dulaglutide and Liraglutide in Glycemic Control, Weight Loss and Blood Pressure Reduction: A Systematic Review and Meta-Analysis <i>Value in Health</i> (2020) 23 Supplement 2 (S506).	Abstrakt konferencyjny.
45	Yu M., Wang R., Pei L., Zhang X. i in., The relationship between the use of GLP-1 receptor agonists and the incidence of respiratory illness: a meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Diabetol Metab Syndr</i> , 15 (1): 164, 2023.	Niewłaściwy komparator.

16.2 Badania pierwotne – kontrola glikemii oraz wpływ dawek 3 mg oraz 4,5 mg

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 114.).

Tab. 114. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Berra, C. C., Resi, V., Mirani, M., Folini, L., Rossi, A., Solerte, S. B., & Fiorina, P. (2020). Clinical efficacy and predictors of response to dulaglutide in type-2 diabetes. <i>Pharmacological Research</i> , 159, 104996.	Brak komparatora.
2	Bonora E., Frias J. P., Malik R., Kwan A. i in., Higher doses of dulaglutide induce weight loss in patients with type 2 diabetes (t2d) regardless of baseline bmi: post-hoc analysis of award-11, <i>Diabetes</i> , 70 (SUPPL 1): 2021.	Abstrakt konferencyjny.
3	Bonora E., Frias J. P., Malik R., Kwan A. i in., Higher doses of dulaglutide induce weight loss in patients with type 2 diabetes regardless of baseline BMI: post hoc analysis of AWARD-11, <i>Diabetologia</i> , 64 S236, 2021	Abstrakt konferencyjny.

4	Bonora E., Frias J., Ruiz L. N., Yu Z. i in., Efficacy of investigational dulaglutide doses overall and by baseline HbA1c and Body Mass Index (BMI): exploratory subgroup analyses of the AWARD-11 trial, <i>Diabetologie und stoffwechsel</i> , 16 (SUPPL 1): S17, 2021.	Abstrakt konferencyjny.
5	Bonora E., Frias J., Malik R., Kwan A. i in., Higher doses of dulaglutide induce weight loss in patients with type 2 diabetes (T2D) regardless of baseline BMI: post hoc analysis of AWARD-11, <i>Diabetologie und stoffwechsel</i> , 17 S44, 2022.	Abstrakt konferencyjny.
6	Bossi, A. C., De Mori, V., Scaranna, C., Veronesi, G., & Lepore, G. (2020). ANDREW: A Multicenter, Prospective, Observational Study in Patients with Type 2 Diabetes on Persistent Treatment with Dulaglutide. <i>Diabetes Therapy</i> , 11(11), 2677-2690.	Brak komparatora.
7	Boye K.S., Mody R., Wu J., Lage M.J., Botros F.T., Woodward B. Effects of Dulaglutide and Insulin Glargine on Estimated Glomerular Filtration Rate in a Real-world Setting. <i>Clin Ther.</i> 2018 Aug;40(8):1396-1407.	Niewłaściwa populacja.
8	Boye K.S., Mody R., Wu J., Lage M.J., Botros F.T., Woodward B. Effects of Dulaglutide and Insulin Glargine on Estimated Glomerular Filtration Rate in a Real-world Setting. <i>Diabetes</i> 2018 Jul; 67(Supplement 1)	Niewłaściwa populacja.
9	Frias J. P., Bonora E., Cox D. A., Kwan A. i in., Efficacy of Dulaglutide Expanded Doses by Baseline A1C Categories: post Hoc Analysis of AWARD-11, <i>Journal of the Endocrine Society</i> , 5 A332, 2021.	Abstrakt konferencyjny.
10	Garcia-Perez L. E., Maldonado J. M., Ranta K. T., Raha S., Effect of once-weekly dulaglutide 3.0 and 4.5 mg in patients with different baseline renal function: post-hoc analysis from the award-11 trial, <i>Diabetes</i> , 70 (SUPPL 1): 2021.	Abstrakt konferencyjny.
11	Garcia-Perez L. E., Maldonado J. M., Ranta K. T., Raha S., Effect of once weekly dulaglutide 3.0 and 4.5 mg in patients with different baseline renal function: post hoc analysis from the AWARD-11 trial, <i>Diabetologia</i> , 64 S235, 2021	Abstrakt konferencyjny.
12	Ghosh A., Nair R.. Improved Clinical Outcomes with Dulaglutide as Add-on Medication to Oral Antidiabetic Drugs with or Without Insulin in Overweight Indian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Retrospective Study in a Real-World Setting. <i>Curr Diabetes Rev.</i> 2020;16(5):490-496.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
13	Hoog M., Paczkowski R., Huang A., Halpern R. i in., Glycemic and Economic Outcomes in Elderly Patients with Type 2 Diabetes Initiating Dulaglutide Versus Basal Insulin in a Real-World Setting in the United States: The DISPEL-Advance Study, <i>Diabetes Ther</i> , 14 (11): 1947-1958, 2023.	Niewłaściwa populacja.
14	Hoog M., Maldonado J., Wangia-Dixon R., Halpern R. i in., Glycemic And Cost Outcomes In Hispanic/Latino People With Type 2 Diabetes Initiating Dulaglutide Or Basal Insulin In The US, <i>Journal of the Endocrine Society</i> , 7 A460-A461, 2023.	Abstrakt konferencyjny.

15	Hoog M., Maldonado J. M., Wangia-Dixon R., Halpern R. i in., Glycemic and Cost Outcomes among Hispanic/Latino People with Type 2 Diabetes in the USA Initiating Dulaglutide versus Basal Insulin: a Real-World Study, <i>Diabetes Ther</i> , 15 (4): 855-867, 2024.	Niewłaściwa populacja.
16	Houssarini J. A., Brnabic A. J. M., Obaid M., Comparing Real-World Effectiveness of Dulaglutide and Insulin as the First Injectable for Patients with Type 2 Diabetes: An Australian Single-Site Retrospective Chart Review, <i>Diabetes Ther</i> , 13 (1): 131-144, 2022.	Niewłaściwa populacja.
17	Huang J., Hua F., Jiang X., Zhang X. i in., Effects of dulaglutide combined with insulin degludec on glucose fluctuations and appetite in type 2 diabetes, <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> , 14 1130470, 2023.	Niewłaściwa populacja (azjatycka).
18	JPRN-UMIN000020037 Comparison of the efficacy and safety of dulaglutide in combination with insulin compared with insulin alone in 201andomiz patients who are receiving high dose glucocorticoids therapy: a randomized, open-label trial	Niewłaściwa populacja.
19	Lee J., Cho Y.K., Kim H.S., Jung C.H., Park J.Y., Lee W.J. Dulaglutide as an Add-on to Insulin in Type 2 Diabetes; Clinical Efficacy and Parameters Affecting the Response in Real-World Practice. <i>Diabetes Metab Syndr Obes</i> . 2019 Dec 27;12:2745-2753.	Brak komparatora.
20	Li H., Xu X., Wang J., Kong X., Chen M., Jing T., Zhang Z., Yin G., Liu X., Hu Y., Ye L., Su X., Ma J.A. Randomized Study to Compare the Effects of Once-Weekly Dulaglutide Injection and Once-Daily Glimepiride on Glucose Fluctuation of Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A 26-Week Follow-Up <i>Journal of Diabetes Research Volume 2019</i>	Niewłaściwa populacja.
21	Madsbad S., Kielgast U., Asmar M., Deacon C.F., Torekov S.S., Holst J.J. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists-available efficacy and safety data and perspectives for the future. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2011 May;13(5):394-407.	Niewłaściwy typ publikacji.
22	Mirabelli M., Chiefari E., Tocci V., Caroleo P., Giuliano S., Greco E., Luque, R.M., Puccio L., Foti D.P., Aversa, A., et al. Clinical Effectiveness and Safety of Once-Weekly GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide as Add-On to Metformin or Metformin Plus Insulin Secretagogues in Obesity and Type 2 Diabetes. <i>J. Clin. Med</i> . 2021, 10, 985.	Niewłaściwy komparator.
23	Mody R., Yu M., Grabner M., Boye K., Teng C.C., Kwan A.Y.M. Dulaglutide Shows Sustained Reduction in Glycosylated Hemoglobin Values: 2-Year US Real-world Study Results. <i>Clin Ther</i> . 2020 Nov;42(11):2184-2195.	Brak komparatora.
24	Morieri M.L., Frison V., Rigato M., D'Ambrosio M., Tadiotto F., Paccagnella A., Simioni N., Lapolla A., Avogaro A., Fadini G.P. Effectiveness of Dulaglutide in the Real World and in Special Populations of Type 2 Diabetic Patients. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2020 Jul 1;105(7):dgaa204.	Brak komparatora.

25	NCT00791479 Effects of LY2189265 on Glycemic Control in Participants With Type 2 Diabetes	Niewłaściwa populacja.
26	NCT01064687 A Study in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (AWARD-1)	Niewłaściwy komparator.
27	Obregón F. M., Miramontes-González J. P., Guajardo-Fajardo C. R., Nieto-Sánchez Á., López-Suárez J. M., Martín-Vallejo J., & León-Jiménez, D. (2019). Real-life experience with Dulaglutide: Analysis of clinical effectiveness to 24 months. <i>Diabetes research and clinical practice</i> , 158, 107916.	Brak komparatora.
28	Pasternak B., Wintzell, V., Eliasson, B., Svensson, A. M., Franzén, S., Gudbjörnsdóttir, S., ... & Ueda, P. (2020). Use of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. <i>Diabetes Care</i> , 43(6), 1326-1335.	Wyniki przedstawione zbiorczo dla całej grupy leków agonistów GLP-1.
29	Tuttolomondo A., Cirrincione A., Casuccio A., Del Cuore A., Daidone M., Di Chiara T., Di Raimondo D., Corte V.D., Maida C., Simonetta I., Scaglione S., Pinto A. Efficacy of dulaglutide on vascular health indexes in subjects with type 2 diabetes: a randomized trial <i>Cardiovasc Diabetol</i> (2021) 20:1	Niewłaściwa populacja.
30	Umpierrez G.E., Blevins T., Rosenstock J., Cheng C., Anderson J.H., Bastyr E.J.; EGO Study Group. The effects of LY2189265, a long-acting glucagon-like peptide-1 analogue, in a randomized, placebo-controlled, double-blind study of overweight/obese patients with type 2 diabetes: the EGO study <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2011 May;13(5):418-25.	Niewłaściwy komparator.
31	Wang W., Nevárez L., Filippova E., Song K.H., Tao B., Gu L., Wang F., Li P., Yang J. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in mainly Asian patients with type 2 diabetes mellitus on metformin and/or a sulphonylurea: A 52-week open-label, randomized phase III trial <i>Diabetes, obesity & metabolism</i> 2019 vol 21 NO: 2 234-243	Niewłaściwa populacja (głównie azjatycka)
32	Wang J., Li H.Q., Xu X.H., Kong X.C., Sun R., Jing T., Ye L., Su X.F, Ma J.H. The Effects of Once-Weekly Dulaglutide and Insulin Glargine on Glucose Fluctuation in Poorly Oral-Antidiabetic Controlled Patients with Type 2 Diabetes Mellitus <i>Biomed Res Int.</i> 2019 Dec 24;2019:2682657.	Niewłaściwa populacja (azjatycka)
33	Van J., Frias J. P., Bonora E., Raha S. i in., Incidence and prevalence of gastrointestinal tolerability in once weekly dulaglutide (3 and 4.5 mg): a posthoc analysis, <i>Diabetologia</i> , 64 S224, 2021.	Abstrakt konferencyjny.
34	Van J., Frias J. P., Bonora E., Raha S. i in., Once-weekly dulaglutide 3 mg and 4.5 mg gastrointestinal tolerability: post-hoc analysis of incidence and prevalence in award-11, <i>Diabetes</i> , 70 (SUPPL 1): 2021.	Abstrakt konferencyjny.
35	Yu M., Van Brunt K., Varnado O.J., Boye K.S. Patient-reported outcome results in patients with type 2 diabetes treated with once-weekly dulaglutide: data from the AWARD phase III clinical trial programme. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2016 Apr;18(4):419-24.	Niewłaściwy typ publikacji.

16.3 Opracowania wtórne – wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 115.).

Tab. 115. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Albert S., Wood E., Abstract #1181499: Glucagon-like peptide 1-receptor agonists and A1c: Good for the heart but less so for the eyes?, <i>Endocrine practice</i> , 28 (5): S35, 2022.	Abstrakt konferencyjny
2	Albert S. G., Wood E. M., Ahir V., Glucagon-like peptide 1-receptor agonists and A1c: Good for the heart but less so for the eyes?, <i>Diabetes Metab Syndr</i> , 17 (1): 102696, 2023.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
3	Alfayez O. M., Almohammed O. A., Alkhezi O. S., Almutairi A. R., & Al Yami M. S. (2020). 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>Cardiovascular diabetology</i> , 19(1), 1-14.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
4	Alfayez O., Almohammed O. A., Alkhezi O., & Al Yami, M. S. (2020). 974-P: Network Meta-analysis of Once Weekly Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A Focus on Cardiovascular Safety and Mortality.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
5	Bellman, S., & Aromataris, E. (2014). The effectiveness of GLP-1 analogues compared to DPP-4 inhibitors for beta cell function and diabetes related complications among adults with type 2 diabetes: a systematic review protocol. <i>JBI Evidence Synthesis</i> , 12(10), 3-13.	Brak wyników (publikacja stanowi opis założeń do przeprowadzenia przeglądu systematycznego).
6	Bilal A., Yi F., Gonzalez G. R., Ali M. i in., Effects of newer antidiabetic agents on cardiovascular outcomes in older adults: systematic review and meta-analysis, <i>Postgraduate Medicine</i> , 135 7-8, 2023.	Abstrakt konferencyjny.
7	Burness, C. B., & Scott, L. J. (2015). Dulaglutide: a review in type 2 diabetes. <i>BioDrugs</i> , 29(6), 407-418.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.
8	Cazorla-Morallon, D., Cordero, A., Pomares Varo, A., Torroba Balmori, G., Moreno Garcia, M. J., Martinez Rey-Ranal, E., ... & Zuazola, P. (2020). Stroke and myocardial infarction prevention with GLP1 analogues in high or very-high cardiovascular risk diabetic patients. <i>European Heart Journal</i> , 41(Supplement_2), ehaa946-2967.	Abstrakt konferencyjny.
9	Cheng, J. W., Badreldin, H. A., Patel, D. K., & Bhatt, S. H. (2017). Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases. <i>Current medical research and opinion</i> , 33(6), 985-992.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.

10	Cheng, J. W., Badreldin, H. A., Patel, D. K., & Bhatt, S. H. (2017). Antidiabetic agents and cardiovascular outcomes in patients with heart diseases. <i>Current medical research and opinion</i> , 33(6), 985-992.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
11	Cheng, J. W., Colucci, V. J., Kalus, J. S., & Spinler, S. A. (2019). Managing diabetes and preventing heart disease: have we found a safe and effective agent?. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 53(5), 510-522.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
12	Coke L. A., Deedwania P. C., Hinnen D., Magwire M. i in., GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes: Clinical evidence and best practice, <i>J Am Assoc Nurse Pract</i> , 34 (2): 418-440, 2022.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
13	Chun, J. H., & Butts, A. (2020). Long-acting GLP-1Ras: An overview of efficacy, safety, and their role in type 2 diabetes management. <i>Journal of the American Academy of Pas</i> , 33(8), 3-18.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
14	Dicembrini, I., Nreu, B., Scatena, A., Andreozzi, F., Sesti, G., Mannucci, E., & Monami, M. (2017). Microvascular effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Acta diabetologica</i> , 54(10), 933-941.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
15	Evans, L. M., Mellbin, L., Johansen, P., Lawson, J., Paine, A., & Sandberg, A. (2020). PDB16 A Population-Adjusted Indirect Comparison Of Cardiovascular Benefits Between Once-Weekly Semaglutide And Dulaglutide In Patients With Type 2 Diabetes And High Cardiovascular Risk. <i>Value in Health</i> , 23, S110.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
16	Evans L. M., Mellbin L., Johansen P., Lawson J. i in., A population-adjusted indirect comparison of cardiovascular benefits of once-weekly subcutaneous semaglutide and dulaglutide in the treatment of patients with type 2 diabetes, with or without established cardiovascular disease, <i>Endocrinol Diabetes Metab</i> , 4 (3): e00259, 2021.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
17	Ferdinand K.C.; Sager P.; Atisso C.M.; Botros F.T. <i>Diabetologia</i> (2015) 58:1 SUPPL. 1 (S38-S39). Date of Publication: September 2015, Once weekly dulaglutide does not increase the risk for cardiovascular (CV) events in type 2 diabetes: A prespecified meta-analysis of prospectively adjudicated CV events	Abstrakt konferencyjny.
18	Ferdinand K.C.; Sager P.T.; Atisso C.M.; Butros F.T., <i>Diabetes</i> (2015) 64 SUPPL. 1 (A289). Date of Publication: June 2015, Once-weekly dulaglutide does not increase the risk for CV events in type 2 diabetes: A prespecified CV meta-analysis of prospectively adjudicated CV events	Abstrakt konferencyjny.
19	Ferdinand, K. C., Botros, F. T., Atisso, C. M., & Sager, P. T. (2016). Cardiovascular safety for once-weekly dulaglutide in type 2 diabetes: a pre-specified meta-analysis of prospectively adjudicated cardiovascular events. <i>Cardiovascular diabetology</i> , 15(1), 1-12.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.

20	Garg, A., & Kumar, A. (2018). Risk and benefit profile of dulaglutide in established therapeutic indication. <i>Current Drug Safety</i> , 13(3), 165-170.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
21	Gurung, T., Shyangdan, D. S., O'Hare, J. P., & Waugh, N. (2015). A novel, long-acting glucagon-like peptide receptor-agonist: dulaglutide. <i>Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy</i> , 8, 363.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.
22	Honigberg, M. C., Chang, L. S., McGuire, D. K., Plutzky, J., Aroda, V. R., & Vaduganathan, M. (2020). Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a review. <i>JAMA cardiology</i> , 5(10), 1182-1190.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
23	Iorga R. A., Bacalbasa N., Carsote M., Bratu O. G. i in., <i>Metabolic and cardiovascular benefits of GLP-1 agonists, besides the hypoglycemic effect (Review)</i> , <i>Experimental and Therapeutic Medicine</i> , 20 (3): 2396-2400, 2020.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
24	Iqbal, A. M., Imamudeen, N., Basheer, A., Menon, S., Mohan, G., Sani, T. N., & Haroon, N. N. (2020). Efficacy and Cardiovascular Safety of GLP-1 Receptor Analogues. <i>Current Drug Safety</i> .	Brak dostępu do pełnego tekstu.
25	Iqbal A. M., Imamudeen N., Basheer A., Menon S. i in., <i>Efficacy and cardiovascular safety of glp-1 receptor analogues</i> , <i>Current Drug Safety</i> , 16 (2): 197-206, 2021.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
26	Janez A., Muzurovic E., Stoian A. P., Haluzik M. i in., <i>Translating results from the cardiovascular outcomes trials with glucagon-like peptide-1 receptor agonists into clinical practice: Recommendations from a Eastern and Southern Europe diabetes expert group</i> , <i>Int J Cardiol</i> , 365 8-18, 2022.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
27	Jiang, Y., Liu, J., Chen, X., Yang, W., Jia, W., & Wu, J. (2021). Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-analysis. <i>Advances in therapy</i> , 1-13.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.
28	Karagiannis, T., Liakos, A., Bekiari, E., Athanasiadou, E., Paschos, P., Vasilakou, D., ... & Tsapas, A. (2015). Efficacy and safety of once-weekly glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 17(11), 1065-1074.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.
29	Kuritzky, L., Umpierrez, G., Ekoé, J. M., Mancillas-Adame, L., & Landó, L. F. (2014). Safety and efficacy of dulaglutide, a once weekly GLP-1 receptor agonist, for the management of type 2 diabetes. <i>Postgraduate medicine</i> , 126(6), 60-71.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
30	Lee W.; Cho Y.; Lee J.; Kim H.; Kang J.; Park C.-Y.; Park J.-Y.; Jung C. <i>Diabetologia</i> (2020) 63:SUPPL 1 (S284). Date of Publication: 2020, Asian subpopulations may exhibit greater cardiovascular benefit from long-acting glucagon-like peptide i receptor agonists	Abstrakt konferencyjny

31	Levin, P. A., Nguyen, H., Wittbrodt, E. T., & Kim, S. C. (2017). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. <i>Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy</i> , 10, 123.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.
32	Lorenz, M., Lawson, F., Owens, D., Raccah, D., Roy-Duval, C., Lehmann, A., ... & Blonde, L. (2017). Differential effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on heart rate. <i>Cardiovascular diabetology</i> , 16(1), 1-10.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
33	Madsbad S., Holst J. J., Cardiovascular effects of incretins: focus on glucagon-like peptide-1 receptor agonists, <i>Cardiovasc Res</i> , 119 (4): 886-904, 2023.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
34	Maskery, M. P., Holscher, C., Jones, S. P., Price, C. I., Strain, W. D., Watkins, C. L., ... & Emsley, H. C. (2021). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists as neuroprotective agents for ischemic stroke: a systematic scoping review. <i>Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism</i> , 41(1), 14-30.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
35	Monami, M., Nreu, B., Scatena, A., Cresci, B., Andreozzi, F., Sesti, G., & Mannucci, E. (2017). Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 19(9), 1233-1241.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
36	Monami, M., Nreu, B., Scatena, A., Giannini, S., Andreozzi, F., Sesti, G., & Mannucci, E. (2017). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of 206 randomized controlled trials. <i>Journal of endocrinological investigation</i> , 40(11), 1251-1258.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
37	Monami, M., Zannoni, S., Pala, L., Silverii, A., Andreozzi, F., Sesti, G., & Mannucci, E. (2017). Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on mortality and cardiovascular events: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. <i>International journal of cardiology</i> , 240, 414-421.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
38	Morieri, M. L., Avogaro, A., & Fadini, G. P. (2020). Long-Acting Injectable GLP-1 Receptor Agonists for the Treatment of Adults with Type 2 Diabetes: Perspectives from Clinical Practice. <i>Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy</i> , 13, 4221.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
39	Nreu B., Dicembrini I., Tinti F., Mannucci E. i in., Pancreatitis and pancreatic cancer in patients with type 2 diabetes treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists: an updated meta-analysis of randomized controlled trials, <i>Minerva Endocrinol (Torino)</i> , 48 (2): 206-213, 2023	Brak dostępu do pełnego tekstu.
40	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). (2017). <i>New Drugs for Type 2 Diabetes: Second-Line Therapy—Science Report</i> . Ottawa, Ontario, Canada: CADTH.	Niewłaściwa populacja.

41	Pablo, A., Evelyn, B., Claudia, F., & Yanina, M. A. (2020). GLP-1RA and SGLT2i: Cardiovascular Impact on Diabetic Patients. <i>Current Hypertension Reviews</i> .	Brak dostępu do pełnego tekstu.
42	Prescrire Int. 2016 Oct;25(175):236-237., dulaglutide (Trulicity®) weekly in type 2 diabetes: Cardiovascular reactions should be better documented	Brak dostępu do pełnego tekstu.
43	Sharma, D., Verma, S., Vaidya, S., Kalia, K., & Tiwari, V. (2018). Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges. <i>Biomedicine & Pharmacotherapy</i> , 108, 952-962.	Nie spełnia kryteriów włączenia - jedna baza.
44	Sheahan, K. H., Wahlberg, E. A., & Gilbert, M. P. (2020). An overview of GLP-1 agonists and recent cardiovascular outcomes trials. <i>Postgraduate medical journal</i> , 96(1133), 156-161.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
45	Singh R. B., Moshiri M., Elmarghi O., Elkilany G. i in., Glucagon Like Peptide Agonists as Therapy for Treatment of Cardiometabolic Diseases, <i>World Heart Journal</i> , 14 (2): 145-156, 2022.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
46	Teague M., Martinez A., Walker E., El-Rifai M. i in., Use and Interchange of Incretin Mimetics in the Treatment of Metabolic Diseases: A Narrative Review, <i>Clin Ther</i> , 45 (3): 248-261, 2023.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
47	Thethi T. K., Bilal A., Pratley R. E., Cardiovascular Outcomes Trials of Incretin-Based Therapies, <i>Diabetes Spectr</i> , 34 (3): 217-224, 2021.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
48	Thethi T. K., Bilal A., Pratley R. E., Cardiovascular Outcome Trials with Glucose-Lowering Drugs, <i>Current Cardiology Reports</i> , 23 (7): 2021.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
49	Wittbrodt E.T.; Green J.; Latham K.; Enhoffer D.; Eudicone J.M.; Bell K.F., <i>Diabetes</i> (2017) 66 Supplement 1 (A405-A406). Date of Publication: 1 Jun 2017, Generalizability of GLP-1 RA cardiovascular outcomes trials enrollment criteria to the U.S. Type 2 diabetes population	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
50	Wroge, J., & Williams, N. T. (2016). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists in cardiac disorders. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> , 50(12), 1041-1050.	Niewłaściwa populacja.
51	Xie Z., Li J., Yang S., Deng W. i in., A Health Technology Assessment Based on Chinese Guidelines: Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist in the Treatment of Type 2 Diabetes Complicated with Cardiovascular Disease, <i>Ther Clin Risk Manag</i> , 18 889-900, 2022.	Nie spełnia cech przeglądu systematycznego.
52	Ye, J. Y., Chang, K. C., & Chen, H. Y. (2020). PDB5 Effectiveness of Dulaglutide and Liraglutide in Glycemic Control, Weight Loss and Blood Pressure Reduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Value in Health</i> , 23, S506.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.
53	Zaccardi, F., Htike, Z. Z., Webb, D. R., Khunti, K., & Davies, M. J. (2016). Benefits and harms of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatments: a systematic review and network meta-analysis. <i>Annals of internal medicine</i> , 164(2), 102-113.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.

16.4 Badania pierwotne – wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 116.).

Tab. 116. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Arnold, S. V., Inzucchi, S. E., Tang, F., McGuire, D. K., Mehta, S. N., Maddox, T. M., ... & Kosiborod, M. (2017). Using the Diabetes Collaborative Registry (DCR) to Estimate the Potential Real-world Impact of the Iris Trial on Improving Outcomes in Patients With Cerebrovascular Disease. <i>Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes</i> , 10(suppl_3), A013-A013.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.
2	Botros F. T., Gerstein H. C., Malik R., Nicolay C. i in., Dulaglutide and Kidney Function-Related Outcomes in Type 2 Diabetes: A REWIND Post Hoc Analysis, <i>Diabetes Care</i> , 46 (8): 1524-1530, 2023.	Brak dostępu do pełnego tekstu.
3	Boye, K. S., Riddle, M. C., Gerstein, H. C., Mody, R., Garcia-Perez, L. E., Karanikas, C. A., ... & Lakshmanan, M. C. (2019). Generalizability of glucagon-like peptide-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials to the overall type 2 diabetes population in the United States. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> , 21(6), 1299-1304.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.
4	Davies, M., Hazell, L., Dhanda, S., Osborne, V., Ali, A. K., Reinold, J., ... & Shakir, S. (2020, October). Incidence of arrhythmia and cardiac conduction disorder among dulaglutide initiators: Results from a multi-country post authorization safety study (PASS). In <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> (Vol. 29, pp. 470-471).	Brak komparatora.
5	Konig M., Gerstein H. C., Lakshmanan M. C., Xavier D. i in., Assessment of Dulaglutide Safety in Older Patient Populations in Rewind, <i>Journal of the Endocrine Society</i> , 4 A36, 2020.	Abstrakt konferencyjny.
6	Maroto, A., Marques Vidas, M., Sanz, I., López, P., & Portoles, J. M. (2020). P1009 Renal Outcomes In Diabetic Kidney Patients Treated with Glp1 Agonist Receptors Vs Sglt2 Inhibitors. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> , 35(Supplement_3)	Brak wyników dla interwencji.
7	Mody, R., Yu, M., Grabner, M., Boye, K., Teng, C. C., & Kwan, A. Y. (2020). Dulaglutide Shows Sustained Reduction in Glycosylated Hemoglobin Values: 2-Year US Real-world Study Results. <i>Clinical Therapeutics</i> , 42(11), 2184-2195.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.
8	Morieri, M. L., Frison, V., Rigato, M., D'Ambrosio, M., Tadiotto, F., Paccagnella, A., ... & Fadini, G. P. (2020). Effectiveness of dulaglutide in the real world and in special populations of type 2 diabetic patients. The	Niewłaściwy komparator.

	Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 105(7), e2617-e2625.	
9	NCT04255433, A Study of Tirzepatide (LY3298176) Compared With Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Participants With Type 2 Diabetes, 2020	Niewłaściwy komparator.
10	Pasternak, B., Wintzell, V., Eliasson, B., Svensson, A. M., Franzén, S., Gudbjörnsdóttir, S., ... & Ueda, P. (2020). Use of glucagon-like peptide 1 receptor agonists and risk of serious renal events: Scandinavian cohort study. Diabetes Care, 43(6), 1326-1335.	Brak wyników dla interwencji.
11	Pirro, V., Willency, J.A., Wilson, J.M., Roth, K.D., Lin, Y., Collins, K.A.L., Ruotolo, G., Haupt, A., Newgard, C.B., Duffin, K.L., Diabetologia (2020) 63:SUPPL 1 (S73). Date of Publication: 2020, Effects of tirzepatide, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, on metabolic profile in patients with type 2 diabetes.	Brak poszukiwanych punktów końcowych..
12	Shin H., Schneeweiss S., Glynn R., Paterno E., Cardiovascular outcomes of GLP-1 receptor agonists versus metformin as first-line treatment for type 2 diabetes, Pharmacoepidemiology and drug safety, 31 333, 2022.	Abstrakt konferencyjny.
13	Tuttolomondo, A., Cirrincione, A., Casuccio, A., Del Cuore, A., Daidone, M., Di Chiara, T., ... & Pinto, A. (2021). Efficacy of dulaglutide on vascular health indexes in subjects with type 2 diabetes: a randomized trial. Cardiovascular Diabetology, 20(1), 1-14.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.
14	EUCTR2019-002735-28-FR, The Effect of the drug Tirzepatide compared with the drug Dulaglutide on the Cardiovascular Risk in Patients with Type 2 Diabetes.	Niewłaściwy komparator.
15	Vencio, S., Alguwaihes, A., Arenas, Leon, J.L.; Bayram F., Darmon, P., Dieuzeide, G., Hettiarachchige, N., Hong, T., Kaltoft, M.S., Lengyel C., Mosenzon, O., Russo G.T., Shirabe S., Urbancova K., Davis T., Diabetologia (2020) 63:SUPPL 1 (S449-S450). Date of Publication: 2020, Contemporary use of diabetes medications with a cardiovascular indication in adults with type 2 diabetes: A secondary analysis of the multinational CAPTURE study	Brak poszukiwanych punktów końcowych.
16	Wasir, J. S., Mithal, A., Agarwal, P., & Mittal, A. (2018). Once weekly dulaglutide therapy in type 2 diabetic subjects, real-world evidence from a tertiary care diabetes center in India. Indian journal of endocrinology and metabolism, 22(6), 728.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.
17	Wilson, J. M., Nikooienejad, A., Robins, D. A., Roell, W. C., Riesmeyer, J. S., Haupt, A., ... & Ruotolo, G. (2020). The dual glucose-dependent insulinotropic peptide and glucagon-like peptide-1 receptor agonist, tirzepatide, improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. Diabetes, Obesity and Metabolism, 22(12), 2451-2459.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.

18	Wilson, J. M., Lin, Y., Considine, G., Cox, A. L., Bowsman, L. M., Robins, D. A., ... & Ruotolo, G. (2020). The Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Cardiovascular Risk Protein Biomarkers in Patients With Type 2 Diabetes. <i>Circulation</i> , 142(Suppl_3), A13426-A13426.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.
19	Wittbrodt, E. T., Eudicone, J. M., Bell, K. F., Enhoffer, D. M., Latham, K., & Green, J. B. (2018). Generalizability of glucagon-like peptide-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials enrollment criteria to the US type 2 diabetes population. <i>Am J Manag Care</i> , 24(8 Suppl), S146-S155.	Brak poszukiwanych punktów końcowych.

17 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 117. Przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 117. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT, ang. <i>randomised controlled trial</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i>).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (CCT, ang. <i>clinical controlled trail</i>).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT – kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT – pragmatyczna próba kliniczna; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

18 Aneks 5. Wyniki z opracowań wtórnych – wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe

18.1 Alhawayan 2020

Przegląd systematyczny miał na celu ocenę skuteczności agonistów GLP-1 w zapobieganiu udarom mózgu u pacjentów z cukrzycą. W celu odnalezienia badań RCT przeszukiwano bazy danych PubMed, Google Scholar, SCOPUS, ISI, *clinicaltrial.gov* oraz Cochrane Collaboration. Jakość włączonych badań oceniano z użyciem skali Cochrane Collaboration. Odnaleziono 7 badań RCT spełniających kryteria włączenia (PIONEER-6, REWIND, HARMONY, EXSCEL, SUSTAIN-6, LEADER oraz ELIXA) wszystkie oceniono jako obarczone niskim ryzykiem błędu systematycznego. Wiek uczestników w badaniach wahał się od 60,3 do 64,6 lat, a okres obserwacji wynosił od 1,3 do 5,4 lat. We wszystkich badaniach grupę kontrolną stanowiło placebo. W przeglądzie nie przeprowadzono metaanalizy, a jedynie opisano wyniki odnalezionych badań klinicznych.

Zapobieganie udarom

Dla dulaglutytu analiza w podgrupach wykazała zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru bez skutku śmiertelnego (ang. *non-fatal stroke*).

Nie wykazano, aby w badaniu HARMONY albiglutyd wpływał na zmniejszenie częstości występowania chorób naczyniowo-mózgowych wśród pacjentów z cukrzycą. Analiza w podgrupach nie wykazała różnic w częstości występowania udaru śmiertelnego i niezakończonego zgonem w grupie stosującej albiglutyd w porównaniu z placebo. Nie wykazano również, aby liksyzenatyd w badaniu ELIXA w istotny sposób zmniejszał ryzyko wystąpienia udaru u pacjentów z cukrzycą. Nie wykazano, aby liraglutyd, w badaniu LEADER, w istotny sposób zmniejszał ryzyko wystąpienia udaru śmiertelnego i niezakończonego zgonem u pacjentów z cukrzycą. W dwóch badaniach oceniających skuteczność semaglutytu (w badaniu SUSTAIN-6 semaglutyd podawano we wstrzyknięciu, a w badaniu PIONEER-6 doustnie) wykazano, że zmniejszał on ryzyko wystąpienia udaru bez skutku śmiertelnego (ang. *non-fatal stroke*). W badaniu EXSCEL, wykazano, że eksenatyd zmniejszał ryzyko udaru mózgu zarówno śmiertelnego (ang. *fatal stroke*), jak i niepowodującego zgonu (ang. *non-fatal stroke*) wśród pacjentów z cukrzycą.

Skuteczność agonistów GLP-1 w pozostałych punktach końcowych

Wyniki badania REWIND wykazały, że dulaglutyd może mieć działanie nefroprotecyjne, wśród pacjentów z makroalbuminurią oraz przewlekłą niewydolnością nerek.

Albiglutyd zmniejszał częstość występowania śmiertelnego zawału mięśnia sercowego (ang. *fatal myocardial infarction*) jak i niezakończonego zgonem (ang. *non-fatal myocardial infarction*). Liksyzsenatyd znacząco obniżał poziom HbA1C, co skutkowało większą częstością występowania hipoglikemii; jednak wynik był nieistotny statystycznie. Liraglutyd, podobnie jak dulaglutyd, wykazuje działanie nefroprotecyjne, wśród pacjentów z makroalbuminurią oraz przewlekłą niewydolnością nerek. Eksenatyd zmniejsza ryzyko zawału mięśnia sercowego zakończonym zgonem, jak i niepowodującego zgonu.

18.2 Banerjee 2023

W publikacji Banerjee 2023 analizowano wpływ agonistów GLP-1 na niepożądane zdarzenia naczyniowo-mózgowe u pacjentów z cukrzycą typu 2. W tym celu przeprowadzono przegląd systematyczny, w wyniku którego zidentyfikowano 28 badań RCT, zawierających dane dotyczące zdarzeń naczyniowo-mózgowych. 8 z nich było badaniami typu CVOT (AMPLITUDE-O, ELIXA, EXSCEL, HARMONY, LEADER, PIONEER 6, REWIND, SUSTAIN 6). Łączna liczba pacjentów w analizowanych badaniach wyniosła 74 148 - 57% stanowili mężczyźni, mediana wieku wynosiła 58 (52-67), BMI 32 (25,4-37,2), czasu trwania cukrzycy 9 (3,5-15,4) lat oraz czasu trwania leczenia 52 (24-259) tygodnie.

Stosowanie agonistów GLP-11 w leczeniu cukrzycy typu 2 było związane z istotnie obniżonym ryzykiem niepożądanych zdarzeń naczyniowo-mózgowych w porównaniu do placebo/aktywnych komparatorów (RR, 0,83; 95% CI, 0,76-0,91). Połączenie danych z badań typu CVOT (n = 8) wykazało, że leczenie agonistami GLP-1 w porównaniu z placebo wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem udaru niezakończonego zgonem (RR, 0,85; 95% CI, 0,76-0,94), natomiast nie miało wpływ na częstotliwość udarów śmiertelnych (RR, 0,80; 95% CI, 0,61-1,05). Ponadto, agoniści GLP-1 przyczyniali się do zmniejszonego ryzyka udaru niedokrwienego (RCT = 12; RR, 0,73; 95% CI, 0,60-0,89), zależności tej nie zaobserwowano w przypadku udaru krwotocznego (RCT = 3; RR, 0,92; 95% CI, 0,51-1,64). Istotne statystycznie korzyści w zakresie zdarzeń naczyniowo-mózgowych stwierdzono dla dulaglutytu i semaglutytu przyjmowanego doustnie lub podskórnie.

18.3 Garcia-Casares 2023

W opracowaniu wtórnym Garcia-Casares 2023 przeprowadzono przegląd systematyczny w celu zidentyfikowania dowodów dotyczących wpływu agonistów GLP-1 na neurologiczne powikłania cukrzycy (udar, zaburzenia poznawcze i neuropatia obwodowa). Do przeglądu włączono 26 badań, z czego 8 zawierało wyniki na temat udarów lub MACE (AMPLITUDE-0, ELIXA, EXSCEL, HARMONY, LEADER, SUSTAIN-6, REWIND, PIONEER-6). Wszystkie z nich były badaniami RCT w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Analiza wyników post-hoc dla badania REWIND wykazała, że dulaglutyd powodował istotny spadek udarów niezakończonych zgonem w porównaniu do placebo (p=0,017). W przypadku udarów śmiertelnych nie wykazano istotności statystycznej, jednak liczba ich była niższa dla dulaglutytu niż w grupie placebo (p=0,34). Ponadto, dulaglutyd powodował spadek liczby udarów niedokrwienych (p=0,012), udarów powodujących niepełnosprawność (p=0,042), wszystkich zdarzeń MACE lub zgonów innych niż sercowo-naczyniowe (p=0,022) oraz zdarzeń MACE o rozszerzonej definicji (p=0,028). Analiza wyników dla funkcji poznawczych pokazała, że dulaglutyd znacząco poprawiał zaburzenia w tym zakresie jedynie po uwzględnieniu indywidualnych wyników wyjściowych, co wskazuje na potrzebę dodatkowych dowodów.

18.4 Giugliano 2019

Celem opracowania wtórnego była ocena skuteczności agonistów GLP-1 w porównaniu do placebo, w prewencji powikłań sercowo-nerkowych w cukrzycy typu 2. W celu odnalezienia badań RCT przeszukiwano bazy PubMed, EMBASE, Cochrane i *ClinicalTrials.gov*, z datą odcięcia 15.06.2019 r.

W wyniku przeglądu zidentyfikowano trzy analizy wtórne i 7 badań RCT dla:

- albiglutylu (HARMONY),
- dulaglutylu (REWIND),
- eksenatylu (EXSCEL),
- liksysenatylu (ELIXA),
- liraglutylu (LEADER),
- semaglutylu w formie wstrzykiwacza (SUSTAIN-6) i doustnej (PIONEER 6).

Wielkość populacji w odnalezionych badaniach wahała się od 3 297 (SUSTAIN-6) do 14 752 (EXSCEL) i obejmowały pacjentów w podobnym wieku (zakres 60,3-66,2 lat), okres obserwacji w badaniach wynosił od 1,3 do 5,4 lat. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane oceniono na niskie we wszystkich włączonych badaniach.

Wyniki metaanalizy

W Tab. 118 przedstawiono wyniki metaanalizy przeprowadzonej przez autorów publikacji Giugliano 2019. W ogólnej analizie wszystkich włączonych badań, ryzyko wystąpienia MACE zmniejszyło się o 13% (HR = 0,87; 95% CI = [0,80; 0,96]; $p < 0,011$) w grupie agonistów GLP-1 w porównaniu z placebo. W podgrupie pacjentów z CVD w wywiadzie (metaanaliza badań LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, REWIND, PIONEER 6), odsetek pacjentów z CVD na początku badania wyniósł 68,9%; w porównaniu z placebo leczenie agonistami GLP-1 wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka MACE o 14% (HR = 0,86; 95% CI = [0,80; 0,92], $p < 0,001$) w porównaniu z placebo. W grupie pacjentów bez CVD w wywiadzie, stosowanie agonistów GLP-1 zmniejszyło ryzyko wystąpienia MACE o 6% w porównaniu do placebo (HR = 0,94; 95% CI = [0,83; 1,07], $p = 0,326$), wynik nie był jednak istotny statystycznie (por. Tab. 118.).

Metaanaliza wykazała, że stosowanie agonistów GLP-1, przyczynia się do zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 0,88; 95% CI = [0,78; 0,98], $p < 0,030$) oraz ryzyka wystąpienia udaru niezakończonego zgonem (HR = 0,84; 95% CI = [0,75; 0,99], $p < 0,015$). Metaanaliza nie wykazała istotnej statystycznie redukcji wystąpienia ryzyka zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem (HR = 0,92, 95% CI = [0,81; 1,04], $p = 0,130$).

Ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca zostało istotnie statystycznie zredukowane w grupie agonistów GLP-1 w porównaniu do placebo (HR = 0,91; 95% CI = [0,86; 0,97], $p = 0,013$).

Metaanaliza wykazała, że ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny zostało istotnie statystycznie zredukowane w grupie agonistów GLP-1 (HR = 0,89; 95% CI = [0,79; 0,99], $p < 0,034$) w porównaniu do placebo. Stosowanie agonistów GLP-1 wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka

wystąpienia złożonego nerkowego punktu końcowego o 17% (HR = 0,83; 95% CI = [0,69; 1,00], p <0,047).

Tab. 118. Wyniki metaanalizy – Giugliano 2019.

Punkt końcowy	Liczba badań	HR (95% CI), p	I ² (%), p
MACE	razem	0,87; 95% CI = [0,80; 0,96], p <0,011	46,6; p = 0,118
	pacjenci z CVD	0,86; 95% CI = [0,80; 0,92], p <0,001	0,0; p=0,574
	brak CVD w wywiadzie	0,94; 95% CI = [0,83; 1,07], p = 0,326	2,3; p = 0,389
	wyłączając badanie ELIXA*	0,86; 95% CI = [0,80; 0,93], p < 0,003	2,7; p = 0,399
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	7	0,88; 95% CI = [0,78; 0,98], p <0,030	13; p = 0,330
MI niezakończony zgonem	7	0,92; 95% CI = [0,81; 1,04], p = 0,130	40,9; p = 0,146
udar niezakończony zgonem	7	0,84; 95% CI = [0,75; 0,99], p <0,015	0,0; p = 0,470
HF	7	0,91; 95% CI = [0,86; 0,97], p=0,013	0,0; p = 0,901
zgon z dowolnej przyczyny	7	0,89; 95% CI = [0,79; 0,99], p <0,034	42,1; p = 0,304
powikłanie nerkowe	5	0,83; 95% CI = [0,69; 1,00], p <0,047	59,2; p = 0,200
nowa makroalbuminuria	5	0,76; 95% CI = [0,68; 0,86], p<0,003	0,0; p = 0,412

* odmienna populacja, pacjenci z ostrym zespołem wieńcowym.

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*); HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*); HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); I² – test na heterogeniczność; MACE – poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiovascular events*); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*);

18.5 Giugliano 2021

Celem opracowania Giugliano 2021 była ocena wpływu agonistów GLP-1 na czynności serca i nerek u pacjentów z cukrzycą typu 2. Publikacja stanowiła aktualizację metaanalizy Giugliano 2019. W 2021 opublikowano nowe badanie AMPLITUDE-O przedstawiające wyniki dla zdarzeń sercowo-naczyniowych dla kolejnego agonisty GLP-1 - efpeglenatydu. Oprócz tego do metaanalizy włączono badania: ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY, REWIND, PIONEER 6. Badane populacje liczyły od 3 297 (SUSTAIN-6) do 14 752 (EXSCEL) pacjentów, którzy byli w podobnym wieku (średni wiek wynosił 64,0 ± 1,97 lat), 37 117 pacjentów stanowili mężczyźni (62,8%), a mediana czasu trwania obserwacji wahała się od 1,3 do 5,4 roku.

W Tab. 119 przedstawiono wyniki metaanalizy Giugliano 2021. Agoniści GLP-1 zmniejszali ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) o 14% (HR=0,86, 95% CI 0,79-0,94, p=0,006) w porównaniu do placebo, przy nieistotnej statystycznie heterogeniczności pomiędzy podgrupami pacjentów z chorobami układu krążenia i bez nich (p = 0,127). Agoniści GLP-1 zmniejszali także ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 13% (p=0,016), udaru mózgu niezakończonym zgonem o 16% (p=0,007), hospitalizacji z powodu niewydolności serca o 10% (p=0,023), śmiertelności ogólnej o 12% (p=0,012), a złożonego wyniku nerkowego o 17% (p=0,012), co było spowodowane wyłącznie spadkiem makroalbuminurii (HR = 0,74, 0,67-0,82, p < 0,001).

Autorzy opracowania podsumowują, że agoniści GLP-1 przynoszą umiarkowane korzyści w zakresie MACE, a także zmniejszają liczbę hospitalizacji z powodu niewydolności serca i śmiertelność z jakiegokolwiek przyczyny. Co więcej, przyczyniają się także do znacznych korzyści w zakresie zmniejszania częstości występowania makroalbuminurii.

Tab. 119 Wyniki metaanalizy – Giugliano 2021.

Punkt końcowy		Liczba badań	HR (95% CI), p	I ² (%), p
MACE	razem	8	0,86; 95% CI = [0,79; 0,94], p = 0,006	50,0; p = 0,080
	pacjenci z CVD	6	0,84; 95% CI = [0,79; 0,90], p <0,001	6,1; p=0,370
	brak CVD w wywiadzie	6	0,94; 95% CI = [0,83; 1,06], p = 0,330	0,0; p = 0,420
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych		8	0,87; 95% CI = [0,78; 0,96], p = 0,016	18,7; p = 0,330
MI niezakończony zgonem		8	0,91; 95% CI = [0,81; 1,01], p = 0,078	34,6; p = 0,170
udar niezakończony zgonem		8	0,84; 95% CI = [0,76; 0,94], p = 0,007	0,0; p = 0,580
HF		8	0,90; 95% CI = [0,83; 0,98], p=0,023	0,0; p = 0,670
zgon z dowolnej przyczyny		8	0,88; 95% CI = [0,80; 0,96], p = 0,012	26,3; p = 0,350
powikłanie nerkowe		6	0,83; 95% CI = [0,73; 0,94], p <0,012	36,5; p = 0,280
nowa makroalbuminuria		6	0,74; 95% CI = [0,67; 0,82], p<0,001	11,0; p = 0,370

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*); HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*); HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); I² – test na heterogeniczność; MACE – poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiovascular events*); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*);

18.6 Kan 2023

W opracowaniu Kan 2023 celem była ocena skuteczności agonistów GLP-1 w leczeniu cukrzycy typu 2 z chorobą niedokrwienną serca. Jako punkty końcowe analizowano MACE i

czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego. Przeprowadzono przegląd systematyczny, w wyniku którego zidentyfikowano 13 badań, spełniających kryteria włączenia. Łącznie wzięło w nich udział 35 563 uczestników i dotyczyły one trzech agonistów GLP-1: dulaglutytu, semaglutytu i eksenatytu. 4 badania raportowały wyniki dotyczące MACE, a pozostałe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, np. zmiany w stężeniu glukozy we krwi lub w wadze.

Nie stwierdzono znaczących różnic w pierwotnych zbiorczych wynikach MACE między agonistami GLP-1 i placebo (RR = 0,91; 95% CI, 0,81-1,02, p = 0,12). Zaobserwowano jednak istotną różnicę w zmniejszeniu częstości występowania udarów niezakończonych zgonem w przypadku stosowania agonistów GLP-1 raz w tygodniu w porównaniu z placebo (RR = 0,81; 95% CI, 0,71-0,93, p < 0,00). Wyniki sugerują, że podawanie agonistów GLP-1 raz w tygodniu jest istotnie powiązane z mniejszą częstością występowania udarów niezakończonych zgonem u pacjentów z cukrzycą typu 2 i chorobą niedokrwienną serca. Ponadto, poziom czynników ryzyka sercowo-naczyniowego był istotnie obniżony w grupie otrzymującej agonistów GLP-1 raz w tygodniu w porównaniu z grupą leczoną konwencjonalnie. Wyniki sieciowej analizy farmakologicznej sugerują, że podawanie agonistów GLP-1 raz w tygodniu może mieć potencjalny wpływ ochronny na zdarzenia sercowo-naczyniowe u pacjentów z cukrzycą typu 2 w połączeniu z chorobą niedokrwienną serca, prawdopodobnie poprzez oddziaływanie na układ renina-angiotensyna.

18.7 Kristensen 2019

Celem opracowania wtórnego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa agonistów GLP-1 w prewencji CVD oraz bezpieczeństwa ich stosowania wśród pacjentów z cukrzycą typu 2. W tym celu przeszukano bazy MEDLINE (PubMed) oraz the Cochrane. Data ostatniego przeszukania to 15.06.2019 r. Odnaleziono 7 badań RCT spełniających kryteria włączenia do przeglądu (badanie ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, Harmony, REWIND, PIONEER 6). Wszystkie badania oceniono jako obarczone niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego z użyciem skali Cochrane.

Wyniki metaanalizy

Przeprowadzono metaanaliza wykazała, że stosowanie agonistów GLP-1 niweluje ryzyko wystąpienia MACE o 12% w porównaniu do placebo (HR = 0,88, 95% CI = [0,82; 0,94], p<0,0001) (por. Tab. 120.). Zmniejszyło się również ryzyko: zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR = 0,88, 95% CI = [0,81; 0,96], p<0,0001), udaru (ze skutkiem śmiertelnym i bez) (HR = 0,84, 95% CI = [0,76; 0,93], p<0,0001), zawału mięśnia sercowego (ze skutkiem śmiertelnym i bez) (HR = 0,91, 95% CI = [0,84; 1,00], p=0,043). Metaanaliza wykazała również, że agonisty GLP-1 redukują ryzyko MACE zarówno wśród pacjentów z występującymi CVD na początku badania (HR = 0,86; 95% CI = [0,79; 0,94]) jak i bez CVD w wywiadzie (HR = 0,95, 95% CI = [0,83; 1,08]) (wynik nie uzyskał istotności statystycznej).

Metaanaliza wykazała, że leczenie agonistami GLP-1 zmniejsza ryzyko śmierci z dowolnej przyczyny o 12% w porównaniu z placebo (HR = 0,88, 95% CI = [0,83; 0,95], p=0,001), ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca zostało zredukowane o 9% (HR = 0,91, 95% CI = [0,83; 0,99], p=0,028).

Dane dotyczące zdarzeń nerkowych nie były dostępne w badaniu Harmony i PIONEER 6, badania te zostały więc wykluczone z metaanalizy dla tego punktu końcowego. Wynik metaanalizy wskazuje, że leczenie za pomocą agonistów GLP-1 zredukowało wystąpienia złożonego punktu końcowego związanego z powikłaniami nerkowymi (na który składał się rozwój makroalbuminurii, pogorszenie czynności nerek tj. podwojenie kreatyniny w surowicy lub 40% lub większy spadek eGFR; schyłkowa niewydolność nerek i śmierć związana z chorobą nerek) o 17% (HR = 0,83, 95% CI = [0,78; 0,89]).

Zgodnie z wynikami metaanalizy ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii (HR = 0,90, 95% CI = [0,73; 1,12]), zapalenia trzustki (HR = 1,03, 95% CI = [0,74; 1,42]), czy raka trzustki (HR = 1,03, 95% CI = [0,67; 1,58]) było porównywalne między pacjentami w grupie leczonej agonistami GLP-1 i placebo. Podobnie nie wykazano różnic w kontekście występowania retinopatii (HR = 1,09, 95% CI = [0,92; 1,29]), jednak ten punkt końcowy był definiowany w badaniach w różny sposób.

Tab. 120. Wyniki metaanalizy – Kristensen 2019.

Punkt końcowy		HR (95% CI)
MACE*	razem	0,88; 95% CI = [0,82; 0,94]
	pacjenci z CVD	0,86; 95% CI = [0,79; 0,94]
	brak CVD w wywiadzie	0,95; 95% CI = [0,83; 1,08]
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych		0,88; 95% CI = [0,81; 0,96]
MI niezakończony zgonem		0,91; 95% CI = [0,84; 1,00]
udar niezakończony zgonem		0,84; 95% CI = [0,76; 0,93]
HF		0,91; 95% CI = [0,83; 0,99]
zgon z dowolnej przyczyny		0,88; 95% CI = (0,83; 0,95)
powikłanie nerkowe		0,83; 95% CI = [0,78; 0,89]
początkowa wartość HBA1c	wysoka [#]	0,84; 95% CI = (0,78; 0,91)
	niska	0,90; 95% CI = (0,84; 0,97)
okres obserwacji w badaniu	<3 lat	0,84; 95% CI = (0,71; 1,00)
	≥3 lat	0,89; 95% CI = (0,84; 0,94)
częstość przyjmowania leku	codziennie	0,92; 95% CI = (0,80; 1,05)
	tygodniowo	0,85; 95% CI = (0,78; 0,93)
homolog ludzkiego GLP-1	tak	0,84; 95% CI = (0,79; 0,90)
	nie	0,95; 95% CI = (0,85; 1,06)
BMI [§] , kg/m ²	<30	0,87; 95% CI = (0,77; 0,98)
	≥30	0,86; 95% CI = (0,81; 0,92)
wiek [¶]	<65	0,85; 95% CI = (0,72; 0,99)
	≥65	0,87; 95% CI = (0,81; 0,93)
Początkowa wartość eGFR, mL/min na m ²	<60	0,88; 95% CI = (0,76; 1,03)
	≥60	0,85; 95% CI = (0,76; 0,96)

Punkt końcowy	HR (95% CI)
---------------	-------------

* Obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego i udar.

Wysoką wyjściową wartość HbA1c zdefiniowano jako >7,5% w ELIXA, >8,3% w LEADER, >8,5% w SUSTAIN-6, >8,0% w EXSCEL, >8,0% w Harmony, >7,2% w REWIND i >8,5% w PIONEER 6.

§ W REWIND zastosowano podział BMI na: $\leq 32 \text{ kg/m}^2$ i $> 32 \text{ kg/m}^2$.

‡ W REWIND zastosowano podział na kategorie wiekowe < 66 i ≥ 66 lat.

BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*); eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*); HR – ryzyko względne (ang. *hazard ratio*); MACE – poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiovascular events*); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*);

18.8 Kugler 2018

Celem przeglądu była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania dulaglutylu w leczeniu cukrzycy typu 2. Przegląd objął bazy PubMed, Embase oraz Cochrane, nie podano daty ostatniego przeszukania baz.

W publikacji przytoczono wyniki odnalezionej metaanalizy dotyczącej skuteczności agonistów GLP-1 w prewencji chorób sercowo-naczyniowych, obejmującej 113 badań dla eksenatydu, liraglutylu, liksysenatydu, albiglutylu, dulaglutylu i semaglutylu. Metaanaliza wykazała, że ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny oraz ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych była istotnie statystycznie mniejsze wśród pacjentów leczonych agonistami GLP-1. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w punktach końcowych dotyczących zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca czy udaru. W metaanalizie uwzględniono cztery badania dla dulaglutylu, wykazano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka śmiertelności z dowolnej przyczyny.

W innej odnalezionej metaanalizie obejmującej dziewięć badań RCT dla dulaglutylu, dla złożonego punktu końcowego obejmującego zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego (niezakończony zgonem), udar (niezakończony zgonem) lub hospitalizację związaną z niestabilną dusznicą bolesną, wykazano istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka (HR = 0,57; p = 0,046) u pacjentów otrzymujących dulaglutyl w porównaniu z placebo lub aktywnym komparatorem. Nie zidentyfikowano różnic między grupami interwencji i kontroli analizując wspomniane punkty osobno.

Odnalezione w przeglądzie metaanalizy wskazują, że stosowanie dulaglutylu przez pacjentów z cukrzycą typu 2 przynosi krótkoterminowe korzyści związane z prewencją chorób sercowo-naczyniowych. Wpływ długotrwałego stosowania dulaglutylu w prewencji chorób sercowo-naczyniowych oceniano w badaniu REWIND, jednak wyniki tego badania zostały opublikowane po dacie publikacji opracowania Kugler 2018.

18.9 Nreu 2020

Przegląd systematyczny miał na celu ocenę skuteczności agonistów GLP-1 w prewencji: MACE, niewydolności serca, amputacji oraz zgonów w porównaniu z dowolnym komparatorem nie będącym agonistą GLP-1. W celu odnalezienia odpowiednich badań RCT w dniu 15.06.2019 r. przeszukano bazy MEDLINE oraz Cochrane.

Do przeglądu włączono 43 badania porównujące agonistów GLP-1 z placebo lub aktywnymi komparatorami, spośród włączonych publikacji, 7 badań (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCAL, HARMONY, REWIND, PIONEER-6, zwanych dalej „badaniami CVOT”) dotyczyło prewencji chorób sercowo-naczyniowych. Jakość wszystkich badań oceniono z użyciem skali Cochrane jako obarczone niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego, oprócz pozycji „zaślepienia uczestników i personelu” ze względu na dużą liczbę badań typu *open-label*.

Wyniki metaanalizy

Spośród 43 włączonych badań, 16 z nich nie zawierało informacji na temat MACE; w związku z tym analiza dla tego punktu końcowego została ograniczona do 27 badań RCT (wśród nich w 20 badaniach zgłoszono co najmniej jedno zdarzenie). Metaanaliza wykazała istotne zmniejszenie ryzyka MACE w grupie u pacjentów leczonych agonistami GLP-1 w porównaniu z grupą kontrolą (OR = 0,87, 95% CI = [0,83; 0,92]) (por. Tab. 121). Metaanaliza 7 badań dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych wykazała podobne wyniki (OR = 0,87, 95% CI = [0,81; 0,93]).

Wśród 43 włączonych do przeglądu badań, 8 nie zawierało informacji na temat punktu końcowego – zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem. U pacjentów leczonych agonistami GLP-1 zaobserwowano zmniejszenie ryzyka zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem (OR = 0,90, 95% CI = [0,84; 0,97]). Metaanaliza badań dla dulaglutytu również wykazała zmniejszenie ryzyka wystąpienia zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem

Metaanaliza 18 badań (7 badań CVOT i 11 badań *non*-CVOT) wykazała, że leczenie agonistami GLP-1 wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem udaru niezakończonego zgonem (OR = 0,83, 95% CI = [0,75, 0,93]). Metaanaliza badań dla dulaglutytu również wykazała zmniejszenie ryzyka wystąpienia udaru niezakończonego zgonem (OR = 0,78, 95% CI = [0,62; 0,97]).

Zgodnie z wynikami metaanalizy 18 badań (7 badań CVOT i 11 badań *non*-CVOT) dla zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, leczenie agonistami GLP-1 wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem zgonu (OR = 0,88, 95% CI = [0,81; 0,96]).

Metaanaliza wykazała, że leczenie agonistami GLP-1 wiąże się ze zmniejszonym ryzykiem zgonu z dowolnej przyczyny (OR = 0,89, 95% CI = [0,83, 0,96]). Podobnie metaanaliza badań dla dulaglutytu wykazała zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu z dowolnej przyczyny (OR = 0,88, 95% CI = [0,78; 1,00]).

Jak wykazała metaanaliza, agonisty GLP-1 nie zwiększają ryzyka niewydolności serca (OR = 0,93, 95% CI = [0,85; 1,01]), wynik nie uzyskał istotności statystycznej.

Zgodnie z wynikami metaanalizy agonisty GLP-1 nie zwiększają ryzyka migotania przedsionków (OR = 0,94, 95% CI = [0,84; 1,04]), wynik nie uzyskał istotności statystycznej.

Tab. 121. Wyniki metaanalizy badań dla GLP-1 – Nreu 2020.

		Punkt końcowy	OR (95% CI)
MACE		metaanaliza badań CVOT oraz <i>non</i> -CVOT	0,87, 95% CI = (0,83; 0,92)
		metaanaliza badań CVOT	0,87, 95% CI = (0,81; 0,93)
		metaanaliza badań <i>non</i> -CVOT	0,76, 95% CI = (0,47; 1,23)

	Punkt końcowy	OR (95% CI)
	metaanaliza badań vs inhibitory DPP-4	0,72, 95% CI = (0,31; 1,65)
	metaanaliza badań vs insulina	1,32, 95% CI = (0,49; 3,53)
	metaanaliza badań vs placebo	0,88, 95% CI = (0,83; 0,93)
	metaanaliza badań vs inhibitory SGLT-2	1,01, 95% CI = (0,25; 4,10)
	metaanaliza badań vs pochodne sulfonilomocznika	0,50, 95% CI = (0,14; 1,73)
MI niezakończony zgonem	metaanaliza badań CVOT oraz <i>non</i> -CVOT	0,90, 95% CI = (0,84; 0,97)
	metaanaliza badań CVOT	0,90, 95% CI = (0,80; 1,00)
	metaanaliza badań <i>non</i> -CVOT	0,53, 95% CI = (0,30; 0,94)
	albiglutyd	0,68, 95% CI = (0,55; 0,83)
	dulaglutyd	0,71, 95% CI = (0,33; 1,53)
	eksenatyd	0,35, 95% CI = (0,01; 9,00)
	eksenatyd LAR	0,67, 95% CI = (0,15; 2,97)
	liraglutyd	0,88, 95% CI = (0,75; 1,04)
	liksysenatyd	0,97, 95% CI = (0,80; 1,16)
	semaglutyd (wstrzykiwacz)	0,72, 95% CI = (0,49; 1,05)
	semaglutyd (doustny)	1,15, 95% CI = (0,72; 1,83)
udar niezakończony zgonem	metaanaliza badań CVOT oraz <i>non</i> -CVOT	0,83, 95% CI = (0,75; 0,93)
	metaanaliza badań CVOT	0,83, 95% CI = (0,75; 0,93)
	metaanaliza badań <i>non</i> -CVOT	0,83, 95% CI = (0,38; 1,78)
	albiglutyd	0,34, 95% CI = (0,07; 1,80)
	dulaglutyd	0,78, 95% CI = (0,62; 0,97)
	eksenatyd LAR	0,88, 95% CI = (0,72; 1,09)
	liraglutyd	0,90, 95% CI = (0,72; 1,12)
	liksysenatyd	0,91, 95% CI = (0,61; 1,34)
	semaglutyd (wstrzykiwacz)	0,59, 95% CI = (0,37; 0,94)
	semaglutyd (doustny)	1,18, 95% CI = (0,23; 6,08)
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	metaanaliza badań CVOT oraz <i>non</i> -CVOT	0,88; 95% CI = (0,81; 0,96)
	metaanaliza badań CVOT	0,88; 95% CI = (0,80; 0,97)
	metaanaliza badań <i>non</i> -CVOT	0,84; 95% CI = (0,43; 1,63)
	albiglutyd	0,94; 95% CI = (0,73; 1,20)
	dulaglutyd	0,90; 95% CI = (0,77; 1,06)
	eksenatyd LAR	0,89; 95% CI = (0,77; 1,03)
	liraglutyd	0,72; 95% CI = (0,27; 1,91)
	liksysenatyd	1,06; 95% CI = (0,79; 1,42)
	semaglutyd (wstrzykiwacz)	0,96; 95% CI = (0,63; 1,45)
	semaglutyd (doustny)	0,54; 95% CI = (0,18; 1,63)
zgon z dowolnej przyczyny	metaanaliza badań CVOT oraz <i>non</i> -CVOT	0,89; 95% CI = (0,83; 0,96)
	metaanaliza badań CVOT	0,90; 95% CI = (0,82; 0,98)
	metaanaliza badań <i>non</i> -CVOT	0,79; 95% CI = (0,52; 1,19)
	albiglutyd	0,87; 95% CI = (0,40; 1,87)

	Punkt końcowy	OR (95% CI)
	dulaglutyd	0,88; 95% CI = (0,78; 1,00)
	eksenatyd	1,15; 95% CI = (0,38; 3,47)
	eksenatyd LAR	0,87; 95% CI = (0,77; 0,98)
	liraglutyd	0,84; 95% CI = (0,73; 0,97)
	liksysenatyd	1,06; 95% CI = (0,87; 1,29)
	semaglutyd (wstrzykiwacz)	0,98; 95% CI = (0,69; 1,39)
	semaglutyd (doustny)	0,55; 95% CI = (0,34; 0,89)
HF	metaanaliza badań CVOT oraz <i>non</i> -CVOT	0,93; 95% CI = (0,85; 1,01)
	metaanaliza badań CVOT	0,93; 95% CI = (0,85; 1,02)
	metaanaliza badań <i>non</i> -CVOT	0,88; 95% CI = (0,52; 1,49)
	albiglutyd	0,72; 95% CI = (0,53; 0,99)
	dulaglutyd	0,94; 95% CI = (0,78; 1,13)
	eksenatyd	1,70; 95% CI = (0,20; 14,21)
	eksenatyd LAR	0,96; 95% CI = (0,79; 1,15)
	liraglutyd	0,88; 95% CI = (0,73; 1,06)
	liksysenatyd	1,04; 95% CI = (0,81; 1,34)
	semaglutyd (wstrzykiwacz)	1,11; 95% CI = (0,77; 1,61)
	semaglutyd (doustny)	0,82; 95% CI = (0,47; 1,41)
migotanie przedsionków	metaanaliza badań CVOT oraz <i>non</i> -CVOT	0,94; 95% CI = (0,84; 1,04)
	metaanaliza badań CVOT	0,93; 95% CI = (0,84; 1,04)
	metaanaliza badań <i>non</i> -CVOT	1,12; 95% CI = (0,57; 2,20)
	albiglutyd	0,86; 95% CI = (0,67; 1,11)
	dulaglutyd	0,62; 95% CI = (0,13; 3,00)
	eksenatyd	0,87; 95% CI = (0,20; 3,79)
	eksenatyd LAR	0,92; 95% CI = (0,79; 1,08)
	liraglutyd	1,02; 95% CI = (0,80; 1,30)
	liksysenatyd	1,35; 95% CI = (0,81; 2,25)
	semaglutyd (wstrzykiwacz)	0,85; 95% CI = (0,58; 1,23)
	semaglutyd (doustny)	1,68; 95% CI = (0,08; 34,95)

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); CVOT – badania przedstawiające wyniki dla zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *cardiovascular outcome trials*); HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*); LAR – o przedłużonym działaniu (ang. *long acting release*); MACE – poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiovascular events*); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*);

18.10 Qin 2022

W opracowaniu wtórnym Qin 2022 oceniano wpływ agonistów GLP-1 (albiglutynu, dulaglutynu, eksenatydu, liksysenatydu, liraglutynu, semaglutynu) na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z cukrzycą typu 2. W wyniku przeglądu systematycznego do metaanalizy włączono 6 badań RCT: HARMONY, EXSCEL, LEADER, SUSTAIN, ELIXA i REWIND. Wybrane badania opublikowano w latach 2015-2019. W metaanalizie do grupy otrzymującej

agonistę GLP-1 włączono łącznie 26386 pacjentów, a do grupy kontrolnej otrzymującej placebo - 26435 pacjentów. Do zdarzeń sercowo-naczyniowych zaliczano zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem oraz udar zakończony zgonem lub niezakończony zgonem.

Wyniki metaanalizy wykazały, że agoniści GLP-1 zmniejszają ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR: 0,90; 95% CI: 0,83-0,97; p = 0,004) oraz udaru mózgu zakończonego lub niezakończony zgonem (RR: 0,85; 95% CI: 0,77-0,94; p = 0,001) w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo. Jednak agoniści receptora GLP-1 nie wpływali znacząco na ryzyko zawału mięśnia sercowego zakończonego lub niezakończony zgonem w porównaniu z placebo (RR: 0,91; 95% CI: 0,82 - 1,01; p = 0,06).

18.11 Tsapas 2020

Część danych przedstawionych dla tego badania zaczerpnięto z suplementu, który został uzyskany od autora publikacji drogą mailową, ale bez zgody na przekazywanie dalej. Dla zainteresowanych istnieje możliwość uzyskania suplementu po kontakcie z autorem publikacji pod adresem e-mail: atsapas@auth.gr.

[Redacted content]



█												
█	█											
█	█	█										
█	█	█	█	█								
█	█	█	█	█	█							
█	█	█	█	█	█	█						
█	█	█	█	█	█	█	█					
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█			
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█		
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	

█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█



[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]

█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█



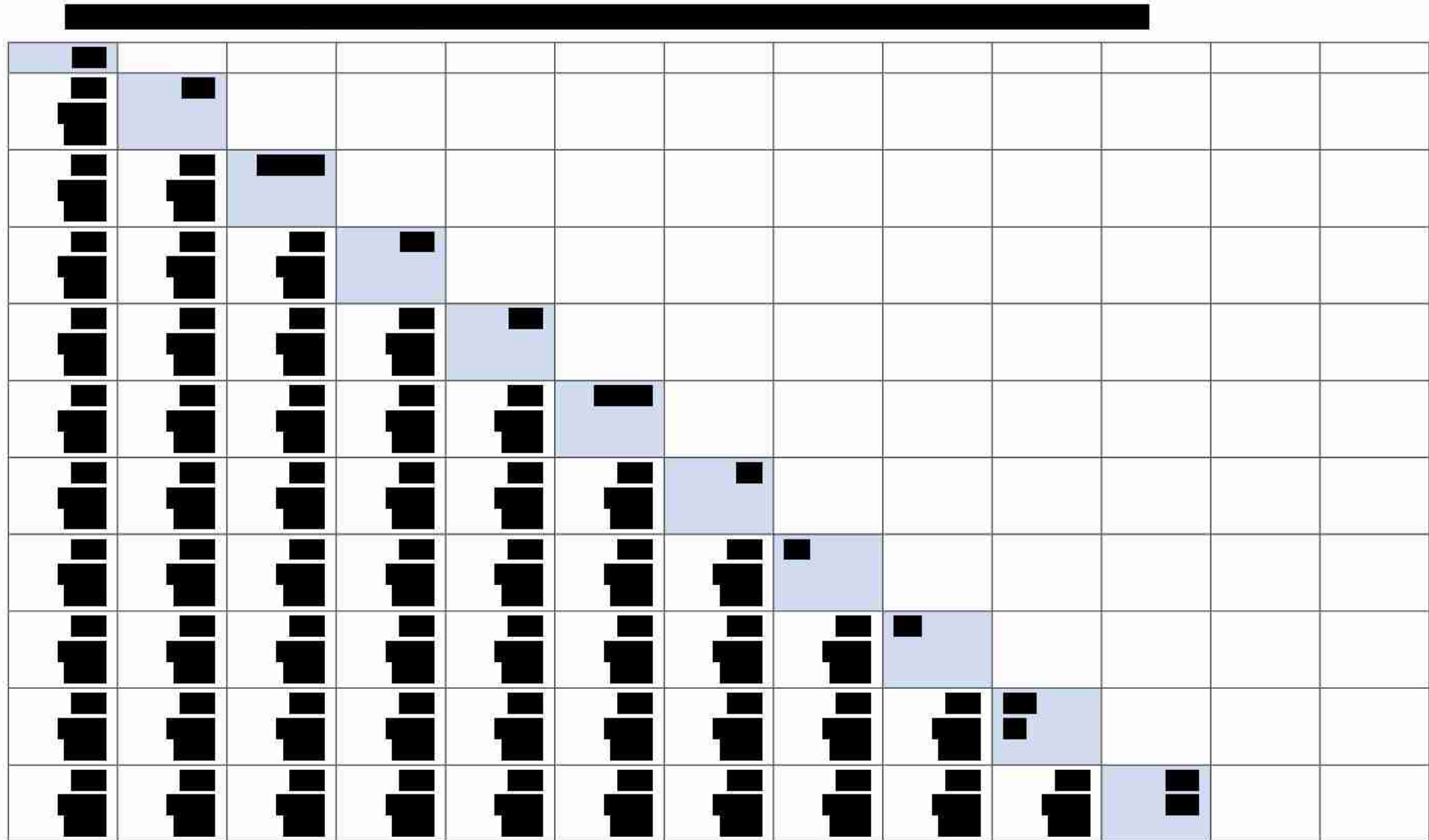
[REDACTED]

[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]

											█	█	█
											█	█	█
												█	█



18.12 Wei 2021

Celem przeglądu systematycznego była ocena skuteczności i bezpieczeństwa agonistów GLP-1 i inhibitorów SGLT-2 w prewencji chorób układu krążenia, śmiertelności i chorób nerek wśród pacjentów z cukrzycą typu 2. Data ostatniego przeszukania baz PubMed oraz Embase to 24.05.2020 r.

Do przeglądu włączono 11 badań RCT spełniających kryteria włączenia (por. Tab. 127.). Odnaleziono 4 badania dla inhibitorów SGLT-2 (kanagliflozyny (dwa badania RCT), empagliflozyny i dapagliflozyny) oraz 7 badań dla agonistów GLP-1 (dla dulaglutynu, semaglutynu doustnego, semaglutynu podskórnego, eksenatydu, albiglutynu, liraglutynu i liksysenatydu). Ryzyko popełnienia błędu systematycznego wg skali Cochrane we wszystkich włączonych badaniach oceniona jako niskie.

Tab. 127. Badania włączone w przeglądzie Wei 2021.

LP	Identyfikator badania	Interwencja
inhibitory SGLT-2		
1.	DECLARE-TIMI 58	dapagliflozyna
2.	EMPA-REG OUTCOME	empagliflozyna
3.	CREDENCE	kanagliflozyna
4.	CANVAS Program	kanagliflozyna
agonisty GLP-1		
5.	Harmony Outcomes	albiglutyd
6.	REWIND	dulaglutyd
7.	EXSCEL	eksenatyd
8.	ELIXA	liksysenatyd
9.	LEADER	liraglutyd
10.	SUSTAIN-6	podskórny semaglutyd
11.	PIONEER 6	semaglutynu doustny

18.12.1 Wyniki metaanalizy

18.12.1.1 MACE

W Tab. 128. Przedstawiono wyniki metaanalizy dla punktu końcowego MACE w postaci miary HR z 95% CI.

Wyniki metaanaliz wskazują, że:

- albiglutyd (HR = 0,78, 95% CI = [0,68, 0,9]),
- kanagliflozyna (HR = 0,84, 95% CI = [0,76, 0,93]),
- **dulaglutyd (HR = 0,88, 95% CI = [0,79, 0,99]),**

- empagliflozyna (HR = 0,86, 95% CI = [0,74, 0,99]),
- liraglutyd (HR = 0,87, 95% CI = [0,78, 0,97]),
- semaglutyd podawany podskórnice (HR = 0,74, 95% CI = [0,58, 0,95])

istotnie statystycznie redukują ryzyko wystąpienia MACE w porównaniu z placebo.

Metaanaliza wykazała, że kanagliflozyna istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia MACE w porównaniu z liksyzenatydem (HR = 0,82, 95% CI = [0,69, 0,98]).

Wyniki metaanalizy wskazują również, że semaglutyd podawany podskórnice istotnie statystycznie redukuje ryzyko wystąpienia MACE w porównaniu z liksyzenatydem (HR = 0,73, 95% CI = [0,55, 0,96]).

Tab. 128. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej punktu końcowego MACE. Wyniki przedstawiono w postaci miary HR (95% CI).

ALB	1,07 (0,9, 1,28)	1,19 (1, 1,42)	1,13 (0,94, 1,35)	1,1 (0,9, 1,35)	1,17 (0,98, 1,38)	1,11 (0,93, 1,33)	1,31 (1,08, 1,59)	1,01 (0,71, 1,45)	1,28 (1,11, 1,47)	0,95 (0,72, 1,26)
0,93 (0,78, 1,11)	CAN	1,11 (0,96, 1,28)	1,05 (0,9, 1,22)	1,03 (0,86, 1,23)	1,09 (0,94, 1,25)	1,04 (0,89, 1,21)	1,22 (1,03, 1,44)	0,94 (0,67, 1,33)	1,19 (1,08, 1,32)	0,88 (0,68, 1,15)
0,84 (0,71, 1)	0,9 (0,78, 1,04)	DAP	0,95 (0,81, 1,1)	0,92 (0,77, 1,11)	0,98 (0,85, 1,12)	0,94 (0,81, 1,09)	1,1 (0,92, 1,3)	0,85 (0,6, 1,21)	1,08 (0,97, 1,19)	0,8 (0,61, 1,04)
0,89 (0,74, 1,06)	0,95 (0,82, 1,11)	1,06 (0,91, 1,23)	DUL	0,98 (0,81, 1,17)	1,03 (0,89, 1,2)	0,99 (0,85, 1,16)	1,16 (0,97, 1,38)	0,9 (0,63, 1,27)	1,14 (1,02, 1,27)	0,84 (0,64, 1,1)
0,91 (0,74, 1,11)	0,98 (0,82, 1,17)	1,08 (0,9, 1,29)	1,02 (0,85, 1,23)	EMP	1,06 (0,89, 1,26)	1,01 (0,84, 1,21)	1,19 (0,97, 1,45)	0,92 (0,64, 1,32)	1,16 (1,01, 1,35)	0,86 (0,65, 1,15)
0,86 (0,73, 1,02)	0,92 (0,8, 1,06)	1,02 (0,89, 1,17)	0,97 (0,84, 1,12)	0,94 (0,79, 1,12)	EXE	0,96 (0,83, 1,1)	1,12 (0,95, 1,32)	0,87 (0,62, 1,23)	1,1 (1, 1,21)	0,81 (0,63, 1,06)
0,9 (0,75, 1,07)	0,96 (0,83, 1,12)	1,07 (0,92, 1,24)	1,01 (0,86, 1,18)	0,99 (0,82, 1,18)	1,05 (0,91, 1,21)	LIR	1,17 (0,98, 1,4)	0,91 (0,64, 1,29)	1,15 (1,03, 1,28)	0,85 (0,65, 1,11)
0,76 (0,63, 0,93)	0,82 (0,69, 0,98)	0,91 (0,77, 1,08)	0,86 (0,72, 1,03)	0,84 (0,69, 1,03)	0,89 (0,76, 1,05)	0,85 (0,72, 1,02)	LIX	0,77 (0,54, 1,11)	0,98 (0,85, 1,12)	0,73 (0,55, 0,96)
0,99 (0,69, 1,42)	1,06 (0,75, 1,5)	1,18 (0,83, 1,67)	1,11 (0,78, 1,58)	1,09 (0,76, 1,56)	1,15 (0,81, 1,62)	1,1 (0,78, 1,56)	1,29 (0,9, 1,85)	SEM PO	1,27 (0,91, 1,76)	0,94 (0,62, 1,42)
0,78 (0,68, 0,9)	0,84 (0,76, 0,93)	0,93 (0,84, 1,03)	0,88 (0,79, 0,99)	0,86 (0,74, 0,99)	0,91 (0,83, 1)	0,87 (0,78, 0,97)	1,02 (0,89, 1,17)	0,79 (0,57, 1,1)	PLA	0,74 (0,58, 0,95)
1,05 (0,79, 1,4)	1,13 (0,87, 1,48)	1,26 (0,96, 1,64)	1,19 (0,91, 1,56)	1,16 (0,87, 1,55)	1,23 (0,94, 1,6)	1,17 (0,9, 1,54)	1,38 (1,04, 1,82)	1,07 (0,71, 1,61)	1,35 (1,06, 1,73)	SEM S.C.

ALB – albiglutyd (ang. *albiglutide*); CAN – kanagliflozyna (ang. *canagliflozin*); DAP – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*); DUL – dulaglutyd (ang. *dulaglutide*); EMP – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*); EXE – eksenatyd (ang. *exenatide*); LIR – liraglutyd (ang. *liraglutide*); LIX – liksysenatyd (ang. *lixisenatide*); MACE – poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiovascular events*); PLA – placebo; PO – doustnie (ang. *per os*); S.C. – podskórnie (ang. *subcutaneous*); SEM – semaglutyd (ang. *semaglutide*);

18.12.1.2 Udar

W Tab. 129. Przedstawiono wyniki metaanalizy dla punktu końcowego udar w postaci miary HR z 95% CI.

Wyniki metaanaliz wskazują, że dulaolutyd istotnie statystycznie redukuje ryzyko udaru w porównaniu z:

- empagliflozyną (HR = 0,64, 95% CI = [0,46, 0,92]),
- dapagliflozyną (HR = 0,75, 95% CI = [0,57, 0,99]),
- placebo (HR = 0,76, 95% CI = [0,62, 0,94]).

Podskórny semaglutyd istotnie statystycznie redukuje udar mózgu w porównaniu z empagliflozyną (HR = 0,55, 95% CI = [0,32, 0,94]).

Kanagliflozyna istotnie statystycznie redukuje udar mózgu w porównaniu z empagliflozyną (HR = 0,71, 95% CI = [0,51, 0,99]).

Tab. 129. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej punktu końcowego udar. Wyniki przedstawiono w postaci miary HR (95% CI).

ALB	0,97 (0,7, 1,36)	1,18 (0,84, 1,63)	0,88 (0,63, 1,25)	1,37 (0,93, 2,03)	0,99 (0,71, 1,38)	1 (0,71, 1,4)	1,3 (0,84, 2,03)	0,86 (0,39, 1,91)	1,16 (0,89, 1,53)	0,76 (0,45, 1,29)
1,03 (0,74, 1,43)	CAN	1,21 (0,93, 1,57)	0,91 (0,69, 1,2)	1,41 (1,01, 1,97)	1,02 (0,78, 1,33)	1,03 (0,78, 1,35)	1,34 (0,9, 1,99)	0,88 (0,41, 1,91)	1,2 (0,99, 1,44)	0,78 (0,47, 1,28)
0,85 (0,61, 1,18)	0,83 (0,64, 1,08)	DAP	0,75 (0,57, 0,99)	1,17 (0,84, 1,63)	0,84 (0,64, 1,1)	0,85 (0,65, 1,12)	1,11 (0,75, 1,64)	0,73 (0,34, 1,59)	0,99 (0,82, 1,19)	0,64 (0,39, 1,06)
1,13 (0,8, 1,6)	1,1 (0,83, 1,46)	1,33 (1,01, 1,75)	DUL	1,55 (1,09, 2,2)	1,12 (0,84, 1,48)	1,13 (0,85, 1,51)	1,47 (0,98, 2,21)	0,97 (0,45, 2,11)	1,32 (1,07, 1,62)	0,86 (0,52, 1,42)
0,73 (0,49, 1,08)	0,71 (0,51, 0,99)	0,86 (0,61, 1,2)	0,64 (0,46, 0,92)	EMP	0,72 (0,51, 1,02)	0,73 (0,52, 1,03)	0,95 (0,61, 1,48)	0,63 (0,28, 1,4)	0,85 (0,64, 1,12)	0,55 (0,32, 0,94)
1,01 (0,72, 1,41)	0,98 (0,75, 1,29)	1,19 (0,91, 1,55)	0,89 (0,67, 1,19)	1,39 (0,98, 1,95)	EXE	1,01 (0,77, 1,34)	1,32 (0,89, 1,96)	0,87 (0,4, 1,89)	1,18 (0,97, 1,43)	0,76 (0,46, 1,26)
1 (0,71, 1,4)	0,97 (0,74, 1,28)	1,17 (0,9, 1,54)	0,88 (0,66, 1,18)	1,37 (0,97, 1,93)	0,99 (0,75, 1,3)	LIR	1,3 (0,87, 1,94)	0,86 (0,4, 1,86)	1,16 (0,95, 1,42)	0,76 (0,46, 1,25)
0,77 (0,49, 1,19)	0,75 (0,5, 1,11)	0,9 (0,61, 1,33)	0,68 (0,45, 1,02)	1,05 (0,67, 1,64)	0,76 (0,51, 1,13)	0,77 (0,52, 1,14)	LIX	0,66 (0,29, 1,51)	0,89 (0,63, 1,26)	0,58 (0,33, 1,03)
1,16 (0,52, 2,59)	1,13 (0,52, 2,46)	1,37 (0,63, 2,96)	1,03 (0,47, 2,25)	1,59 (0,72, 3,55)	1,15 (0,53, 2,5)	1,16 (0,54, 2,53)	1,51 (0,66, 3,45)	SEM PO	1,35 (0,64, 2,87)	0,88 (0,36, 2,12)
0,86 (0,65, 1,13)	0,84 (0,69, 1,01)	1,01 (0,84, 1,21)	0,76 (0,62, 0,94)	1,18 (0,89, 1,56)	0,85 (0,7, 1,03)	0,86 (0,7, 1,05)	1,12 (0,79, 1,58)	0,74 (0,35, 1,57)	PLA	0,65 (0,41, 1,03)
1,32 (0,77, 2,24)	1,29 (0,78, 2,11)	1,55 (0,95, 2,55)	1,17 (0,7, 1,93)	1,81 (1,06, 3,12)	1,31 (0,79, 2,15)	1,32 (0,8, 2,17)	1,72 (0,97, 3,07)	1,14 (0,47, 2,74)	1,54 (0,97, 2,42)	SEM S.C.

ALB – albiglutyd (ang. *albiglutide*); CAN – kanagliflozyna (ang. *canagliflozin*); DAP – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*); DUL – dulaglutyd (ang. *dulaglutide*); EMP – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*); EXE – eksenatyd (ang. *exenatide*); LIR – liraglutyd (ang. *liraglutide*); LIX – liksysenatyd (ang. *lixisenatide*); PLA – placebo; PO – doustnie (ang. *per os*); S.C. – podskórnie (ang. *subcutaneous*); SEM – semaglutyd (ang. *semaglutide*);

18.12.1.3 Ryzyko hospitalizacji związanej z niewydolnością serca

W Tab. 130. Przedstawiono wyniki metaanalizy dla punktu końcowego ryzyko hospitalizacji związanej z niewydolnością serca w postaci miary HR z 95% CI.

Wyniki metaanaliz wskazują, że:

- albiglutyd (HR = 0,71, 95% CI = [0,53, 0,94]),
- kanagliflozyna (HR = 0,64, 95% CI = [0,53, 0,77]),
- dapagliflozyna (HR = 0,73, 95% CI = [0,61, 0,88]),
- empagliflozyna (HR = 0,65, 95% CI = [0,5, 0,85]),

istotnie statystycznie redukuje ryzyko hospitalizacji związanej z niewydolnością serca w porównaniu z placebo.

Metaanaliza wykazała, że dulaglutyd również redukuje ryzyko hospitalizacji związanej z niewydolnością serca w porównaniu z placebo (HR = 0,93, 95% CI = [0,77, 1,12]), wynik nie był istotny statystycznie.

Zgodnie z wynikami metaanalizy:

- kanagliflozyna istotnie statystycznie redukuje ryzyko hospitalizacji związanej z niewydolnością serca w porównaniu z dulaglutydem (HR = 0,69, 95% CI = [0,53, 0,89]), ekksenatydem (HR = 0,68, 95% CI = [0,52, 0,89]), liraglutydem (HR = 0,74, 95% CI = [0,57, 0,95]), liksysenatydem (HR = 0,67, 95% CI = [0,49, 0,91]) i semaglutydem podawanym podskórnym (HR = 0,58, 95% CI = [0,38, 0,87]),
- dapagliflozyna istotnie statystycznie redukuje ryzyko hospitalizacji związanej z niewydolnością serca w porównaniu z semaglutydem podawanym podskórnym (HR = 0,66, 95% CI = [0,44, 0,99]),
- empagliflozyna istotnie statystycznie redukuje ryzyko hospitalizacji związanej z niewydolnością serca w porównaniu z dulaglutydem (HR = 0,7, 95% CI = [0,51, 0,97]), ekksenatydem (HR = 0,69, 95% CI = [0,5, 0,96]), liksysenatydem (HR = 0,68, 95% CI = [0,47, 0,97]) oraz semaglutydem podawanym podskórnym (HR = 0,59, 95% CI = [0,37, 0,92]).

Tab. 130. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej punktu końcowego ryzyko hospitalizacji związanej z niewydolnością serca. Wyniki przedstawiono w postaci miary HR (95% CI).

ALB	0,9 (0,64, 1,27)	1,03 (0,73, 1,44)	1,31 (0,93, 1,84)	0,92 (0,62, 1,35)	1,32 (0,94, 1,86)	1,22 (0,88, 1,72)	1,35 (0,93, 1,98)	1,21 (0,65, 2,25)	1,41 (1,06, 1,87)	1,56 (0,98, 2,49)
1,11 (0,79, 1,56)	CAN	1,14 (0,88, 1,48)	1,45 (1,12, 1,89)	1,02 (0,74, 1,41)	1,47 (1,13, 1,91)	1,36 (1,05, 1,76)	1,5 (1,1, 2,04)	1,34 (0,75, 2,4)	1,56 (1,3, 1,88)	1,73 (1,15, 2,62)
0,97 (0,69, 1,37)	0,88 (0,68, 1,14)	DAP	1,27 (0,98, 1,65)	0,89 (0,65, 1,23)	1,29 (0,99, 1,67)	1,19 (0,92, 1,54)	1,32 (0,97, 1,79)	1,18 (0,66, 2,1)	1,37 (1,14, 1,64)	1,52 (1,01, 2,29)
0,76 (0,54, 1,07)	0,69 (0,53, 0,89)	0,79 (0,6, 1,02)	DUL	0,7 (0,51, 0,97)	1,01 (0,78, 1,31)	0,94 (0,72, 1,21)	1,03 (0,75, 1,41)	0,93 (0,52, 1,65)	1,08 (0,89, 1,29)	1,19 (0,79, 1,8)
1,09 (0,74, 1,61)	0,98 (0,71, 1,36)	1,12 (0,81, 1,55)	1,43 (1,04, 1,98)	EMP	1,45 (1,05, 2)	1,34 (0,97, 1,84)	1,48 (1,03, 2,12)	1,32 (0,72, 2,44)	1,54 (1,18, 2)	1,7 (1,08, 2,69)
0,76 (0,54, 1,06)	0,68 (0,52, 0,89)	0,78 (0,6, 1,01)	0,99 (0,76, 1,29)	0,69 (0,5, 0,96)	EXE	0,93 (0,71, 1,2)	1,02 (0,75, 1,39)	0,91 (0,51, 1,63)	1,06 (0,88, 1,28)	1,18 (0,78, 1,78)
0,82 (0,58, 1,14)	0,74 (0,57, 0,95)	0,84 (0,65, 1,09)	1,07 (0,83, 1,39)	0,75 (0,54, 1,03)	1,08 (0,83, 1,4)	LIR	1,1 (0,81, 1,5)	0,99 (0,56, 1,76)	1,15 (0,96, 1,38)	1,27 (0,85, 1,92)
0,74 (0,51, 1,08)	0,67 (0,49, 0,91)	0,76 (0,56, 1,03)	0,97 (0,71, 1,33)	0,68 (0,47, 0,97)	0,98 (0,72, 1,33)	0,91 (0,67, 1,23)	LIX	0,9 (0,49, 1,63)	1,04 (0,81, 1,33)	1,15 (0,74, 1,8)
0,82 (0,44, 1,53)	0,74 (0,42, 1,33)	0,85 (0,48, 1,51)	1,08 (0,61, 1,93)	0,76 (0,41, 1,39)	1,09 (0,61, 1,95)	1,01 (0,57, 1,8)	1,12 (0,61, 2,03)	SEM PO	1,16 (0,67, 2,02)	1,29 (0,67, 2,48)
0,71 (0,53, 0,94)	0,64 (0,53, 0,77)	0,73 (0,61, 0,88)	0,93 (0,77, 1,12)	0,65 (0,5, 0,85)	0,94 (0,78, 1,13)	0,87 (0,73, 1,04)	0,96 (0,75, 1,23)	0,86 (0,5, 1,49)	PLA	1,11 (0,77, 1,61)
0,64 (0,4, 1,02)	0,58 (0,38, 0,87)	0,66 (0,44, 0,99)	0,84 (0,56, 1,27)	0,59 (0,37, 0,92)	0,85 (0,56, 1,28)	0,78 (0,52, 1,18)	0,87 (0,56, 1,35)	0,78 (0,4, 1,5)	0,9 (0,62, 1,3)	SEM S.C.

ALB – albiglutyd (ang. *albiglutide*); CAN – kanagliflozyna (ang. *canagliflozin*); DAP – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*); DUL – dulaglutyd (ang. *dulaglutide*); EMP – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*); EXE – eksenatyd (ang. *exenatide*); LIR – liraglutyd (ang. *liraglutide*); LIX – liksysenatyd (ang. *lixisenatide*); PLA – placebo; PO – doustnie (ang. *per os*); S.C. – podskórnie (ang. *subcutaneous*); SEM – semaglutyd (ang. *semaglutide*);

18.12.1.4 Powikłania nerkowe

W Tab. 131. Przedstawiono wyniki metaanalizy dla punktu końcowego powikłania nerkowe w postaci miary HR z 95% CI.

Wyniki metaanaliz wskazują, że:

- kanagliflozyna (HR = 0,64, 95% CI = [0,52, 0,77]),
- dapagliflozyna (HR = 0,53, 95% CI = [0,43, 0,66]),
- **dulaglutyd (HR = 0,85, 95% CI = 0,77, 0,93]),**
- empagliflozyna (HR = 0,54, 95% CI = [0,39, 0,74]),
- liraglutyd (HR = 0,78, 95% CI = [0,67, 0,91]),
- semaglutyd podawany podskórnym (HR = 0,64, 95% CI = [0,46, 0,88]).

Istotnie statystycznie redukują ryzyko powikłań nerkowych w porównaniu z placebo.

Kanagliflozyna istotnie statystycznie redukuje ryzyko powikłań nerkowych w porównaniu z dulaglutydem (HR = 0,75, 95% CI = [0,6, 0,93]) oraz eksenatydem (HR = 0,72, 95% CI = [0,57, 0,92]).

Dapagliflozyna istotnie statystycznie redukuje ryzyko powikłań nerkowych w porównaniu z dulaglutydem (HR = 0,62, 95% CI = [0,49, 0,79]), eksenatydem (HR = 0,6, 95% CI = [0,47, 0,78]), liraglutydem (HR = 0,68, 95% CI = [0,52, 0,89]) oraz liksysenatydem (HR = 0,63, 95% CI = [0,47, 0,85]).

Empagliflozyna istotnie statystycznie redukuje ryzyko powikłań nerkowych w porównaniu z dulaglutydem (HR = 0,64, 95% CI = [0,46, 0,88]), eksenatydem (HR = 0,61, 95% CI = [0,43, 0,87]), liraglutydem (HR = 0,69, 95% CI = [0,49, 0,98]) oraz liksysenatydem (HR = 0,64, 95% CI = [0,44, 0,93]).

Tab. 131. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej punktu końcowego powikłania nerkowe. Wyniki przedstawiono w postaci miary HR (95% CI).

CAN	0,83 (0,63, 1,11)	1,34 (1,08, 1,66)	0,85 (0,59, 1,22)	1,38 (1,09, 1,76)	1,23 (0,96, 1,57)	1,32 (1, 1,75)	1,57 (1,3, 1,91)	1,01 (0,69, 1,47)
1,2 (0,9, 1,6)	DAP	1,6 (1,27, 2,02)	1,02 (0,7, 1,49)	1,66 (1,28, 2,15)	1,47 (1,12, 1,92)	1,58 (1,18, 2,13)	1,89 (1,52, 2,34)	1,21 (0,82, 1,78)
0,75 (0,6, 0,93)	0,62 (0,49, 0,79)	DUL	0,64 (0,46, 0,88)	1,04 (0,87, 1,23)	0,92 (0,76, 1,11)	0,99 (0,79, 1,24)	1,18 (1,07, 1,29)	0,75 (0,54, 1,05)
1,18 (0,82, 1,7)	0,98 (0,67, 1,44)	1,57 (1,14, 2,19)	EMP	1,63 (1,16, 2,3)	1,45 (1,02, 2,06)	1,55 (1,07, 2,26)	1,85 (1,36, 2,54)	1,19 (0,75, 1,87)
0,72 (0,57, 0,92)	0,6 (0,47, 0,78)	0,97 (0,81, 1,15)	0,61 (0,43, 0,87)	EXE	0,89 (0,72, 1,1)	0,95 (0,75, 1,22)	1,14 (0,99, 1,31)	0,73 (0,51, 1,04)
0,81 (0,64, 1,05)	0,68 (0,52, 0,89)	1,09 (0,9, 1,31)	0,69 (0,49, 0,98)	1,13 (0,91, 1,4)	LIR	1,08 (0,83, 1,39)	1,28 (1,09, 1,5)	0,82 (0,57, 1,18)
0,76 (0,57, 1)	0,63 (0,47, 0,85)	1,01 (0,81, 1,27)	0,64 (0,44, 0,93)	1,05 (0,82, 1,34)	0,93 (0,72, 1,2)	LIX	1,19 (0,97, 1,46)	0,76 (0,52, 1,12)
0,64 (0,52, 0,77)	0,53 (0,43, 0,66)	0,85 (0,77, 0,93)	0,54 (0,39, 0,74)	0,88 (0,76, 1,01)	0,78 (0,67, 0,91)	0,84 (0,69, 1,03)	PLA	0,64 (0,46, 0,88)
0,99 (0,68, 1,45)	0,83 (0,56, 1,22)	1,33 (0,95, 1,86)	0,84 (0,54, 1,33)	1,38 (0,96, 1,96)	1,22 (0,85, 1,75)	1,31 (0,9, 1,92)	1,56 (1,13, 2,16)	SEM S.C.

ALB – albiglutyd (ang. *albiglutide*); CAN – kanagliflozyna (ang. *canagliflozin*); DAP – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*); DUL – dulaglutyd (ang. *dulaglutide*); EMP – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*); EXE – eksenatyd (ang. *exenatide*); LIR – liraglutyd (ang. *liraglutide*); LIX – liksysenatyd (ang. *lixisenatide*); PLA – placebo; S.C. – podskórnice (ang. *subcutaneous*); SEM – semaglutyd (ang. *semaglutide*);

18.12.1.5 Zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej

W Tab. 132 przedstawiono wyniki metaanalizy dla punktu końcowego zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej w postaci miary HR z 95% CI.

Wyniki metaanaliz wskazują, że:

- empagliflozyna (HR = 0,62, 95% CI = [0,49, 0,78]),
- semaglutyd doustny (HR = 0,49, 95% CI = [0,26, 0,9]),
- kanagliflozyna (HR = 0,83, 95% CI = [0,72, 0,97]),
- liraglutyd (HR = 0,78, 95% CI = [0,66, 0,93]).

Empagliflozyna istotnie statystycznie redukuje ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej w porównaniu z eksenatydem (HR = 0,7, 95% CI = [0,54, 0,92]), liksysenatydem (HR = 0,63, 95% CI = [0,46, 0,87]), dapagliflozyną (HR = 0,63, 95% CI = [0,47, 0,84]), kanagliflozyną (HR = 0,74, 95% CI = [0,57, 0,98]), dulaglutydem (HR = 0,68, 95% CI = [0,52, 0,9]), albiglutydem (HR = 0,67, 95% CI = [0,48, 0,93]).

Semaglutyd doustny istotnie statystycznie redukuje ryzyko zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej w porównaniu z dapagliflozyną (HR = 0,5, 95% CI = [0,26, 0,94]) i liksysenatydem (HR = 0,5, 95% CI = [0,26, 0,96]).

Tab. 132. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej punktu zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej. Wyniki przedstawiono w postaci miary HR (95% CI).

ALB	0,9 (0,67, 1,2)	1,05 (0,78, 1,43)	0,98 (0,73, 1,31)	0,67 (0,48, 0,93)	0,95 (0,71, 1,26)	0,84 (0,62, 1,13)	1,05 (0,76, 1,47)	0,53 (0,27, 1,02)	1,08 (0,84, 1,37)	1,06 (0,65, 1,71)
1,11 (0,84, 1,49)	CAN	1,18 (0,93, 1,48)	1,09 (0,88, 1,35)	0,74 (0,57, 0,98)	1,05 (0,85, 1,3)	0,93 (0,74, 1,18)	1,17 (0,89, 1,54)	0,59 (0,31, 1,1)	1,2 (1,03, 1,39)	1,18 (0,76, 1,83)
0,95 (0,7, 1,28)	0,85 (0,67, 1,07)	DAP	0,93 (0,73, 1,17)	0,63 (0,47, 0,84)	0,9 (0,71, 1,13)	0,8 (0,62, 1,02)	1 (0,75, 1,33)	0,5 (0,26, 0,94)	1,02 (0,85, 1,22)	1 (0,64, 1,57)
1,02 (0,77, 1,37)	0,92 (0,74, 1,14)	1,08 (0,85, 1,36)	DUL	0,68 (0,52, 0,9)	0,97 (0,78, 1,2)	0,86 (0,68, 1,08)	1,08 (0,82, 1,41)	0,54 (0,29, 1,01)	1,1 (0,94, 1,28)	1,08 (0,7, 1,68)
1,5 (1,08, 2,09)	1,35 (1,02, 1,77)	1,58 (1,18, 2,11)	1,47 (1,12, 1,93)	EMP	1,42 (1,08, 1,86)	1,26 (0,95, 1,67)	1,58 (1,15, 2,17)	0,79 (0,41, 1,51)	1,61 (1,29, 2,02)	1,58 (0,99, 2,53)
1,06 (0,79, 1,4)	0,95 (0,77, 1,17)	1,11 (0,88, 1,4)	1,03 (0,83, 1,28)	0,7 (0,54, 0,92)	EXE	0,89 (0,71, 1,11)	1,11 (0,85, 1,45)	0,56 (0,3, 1,04)	1,14 (0,98, 1,32)	1,12 (0,72, 1,73)
1,19 (0,88, 1,6)	1,07 (0,85, 1,34)	1,26 (0,98, 1,61)	1,17 (0,93, 1,47)	0,79 (0,6, 1,06)	1,13 (0,9, 1,42)	LIR	1,26 (0,95, 1,67)	0,63 (0,33, 1,18)	1,28 (1,08, 1,52)	1,26 (0,81, 1,97)
0,95 (0,68, 1,32)	0,85 (0,65, 1,12)	1 (0,75, 1,33)	0,93 (0,71, 1,22)	0,63 (0,46, 0,87)	0,9 (0,69, 1,17)	0,8 (0,6, 1,05)	LIX	0,5 (0,26, 0,96)	1,02 (0,82, 1,27)	1 (0,63, 1,61)
1,9 (0,98, 3,67)	1,7 (0,91, 3,2)	2 (1,06, 3,79)	1,86 (0,99, 3,49)	1,27 (0,66, 2,43)	1,8 (0,96, 3,37)	1,59 (0,85, 3,01)	2 (1,05, 3,83)	SEM PO	2,04 (1,11, 3,78)	2,01 (0,96, 4,19)
0,93 (0,73, 1,19)	0,83 (0,72, 0,97)	0,98 (0,82, 1,17)	0,91 (0,78, 1,06)	0,62 (0,49, 0,78)	0,88 (0,76, 1,02)	0,78 (0,66, 0,93)	0,98 (0,79, 1,22)	0,49 (0,26, 0,9)	PLA	0,98 (0,65, 1,49)
0,95 (0,59, 1,53)	0,85 (0,55, 1,32)	1 (0,64, 1,56)	0,93 (0,6, 1,44)	0,63 (0,4, 1,01)	0,9 (0,58, 1,39)	0,79 (0,51, 1,24)	1 (0,62, 1,6)	0,5 (0,24, 1,04)	1,02 (0,67, 1,54)	SEM S.C.

ALB – albiglutyd (ang. *albiglutide*); CAN – kanagliflozyna (ang. *canagliflozin*); DAP – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*); DUL – dulaglutyd (ang. *dulaglutide*); EMP – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*); EXE – eksenatyd (ang. *exenatide*); LIR – liraglutyd (ang. *liraglutide*); LIX – liksysenatyd (ang. *lixisenatide*); PLA – placebo; PO – doustnie (ang. *per os*); S.C. – podskórnie (ang. *subcutaneous*); SEM – semaglutyd (ang. *semaglutide*);

18.12.1.6 Zawał mięśnia sercowego

W Tab. 133. Przedstawiono wyniki metaanalizy dla punktu końcowego zawał mięśnia sercowego w postaci miary HR z 95% CI.

Wyniki metaanaliz wskazują, że albiglutyd istotnie statystycznie redukuje ryzyko zawału mięśnia sercowego w porównaniu z eksenatydem (HR = 0,77, 95% CI = [0,61, 0,98]), liksyzenatydem (HR = 0,73, 95% CI = [0,56, 0,94]) i placebo (HR = 0,75, 95% CI = [0,62, 0,91]).

Tab. 133. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej punktu zawał mięśnia sercowego. Wyniki przedstawiono w postaci miary HR (95% CI).

ALB	1,17 (0,91, 1,51)	1,19 (0,94, 1,5)	1,28 (0,98, 1,67)	1,16 (0,87, 1,55)	1,29 (1,03, 1,63)	1,15 (0,89, 1,47)	1,37 (1,06, 1,78)	1,57 (0,94, 2,64)	1,33 (1,1, 1,62)	1,08 (0,72, 1,62)
0,85 (0,66, 1,1)	CAN	1,01 (0,82, 1,25)	1,09 (0,85, 1,41)	0,99 (0,75, 1,31)	1,1 (0,89, 1,36)	0,98 (0,78, 1,23)	1,17 (0,92, 1,49)	1,34 (0,81, 2,23)	1,14 (0,96, 1,34)	0,92 (0,62, 1,36)
0,84 (0,66, 1,07)	0,99 (0,8, 1,23)	DAP	1,08 (0,86, 1,36)	0,98 (0,75, 1,27)	1,09 (0,9, 1,31)	0,97 (0,78, 1,19)	1,16 (0,93, 1,44)	1,32 (0,81, 2,18)	1,12 (0,98, 1,29)	0,91 (0,62, 1,33)
0,78 (0,6, 1,02)	0,92 (0,71, 1,18)	0,93 (0,73, 1,17)	DUL	0,91 (0,68, 1,21)	1,01 (0,8, 1,27)	0,9 (0,7, 1,14)	1,07 (0,83, 1,38)	1,23 (0,74, 2,06)	1,04 (0,86, 1,26)	0,84 (0,56, 1,26)
0,86 (0,64, 1,16)	1,01 (0,77, 1,34)	1,02 (0,79, 1,33)	1,1 (0,83, 1,48)	EMP	1,11 (0,86, 1,44)	0,99 (0,75, 1,3)	1,18 (0,9, 1,56)	1,35 (0,8, 2,29)	1,15 (0,92, 1,43)	0,93 (0,61, 1,41)
0,77 (0,61, 0,98)	0,91 (0,74, 1,12)	0,92 (0,76, 1,11)	0,99 (0,79, 1,24)	0,9 (0,69, 1,16)	EXE	0,89 (0,72, 1,09)	1,06 (0,86, 1,32)	1,21 (0,74, 2)	1,03 (0,91, 1,17)	0,83 (0,57, 1,22)
0,87 (0,68, 1,12)	1,02 (0,81, 1,29)	1,03 (0,84, 1,27)	1,12 (0,87, 1,43)	1,01 (0,77, 1,33)	1,13 (0,92, 1,38)	LIR	1,2 (0,95, 1,51)	1,37 (0,83, 2,27)	1,16 (0,99, 1,36)	0,94 (0,64, 1,39)
0,73 (0,56, 0,94)	0,85 (0,67, 1,08)	0,86 (0,69, 1,07)	0,93 (0,72, 1,2)	0,84 (0,64, 1,12)	0,94 (0,76, 1,16)	0,84 (0,66, 1,05)	LIX	1,14 (0,69, 1,9)	0,97 (0,82, 1,15)	0,79 (0,53, 1,17)
0,64 (0,38, 1,06)	0,75 (0,45, 1,23)	0,76 (0,46, 1,23)	0,82 (0,49, 1,36)	0,74 (0,44, 1,25)	0,82 (0,5, 1,35)	0,73 (0,44, 1,21)	0,87 (0,53, 1,45)	SEM PO	0,85 (0,53, 1,37)	0,69 (0,38, 1,25)
0,75 (0,62, 0,91)	0,88 (0,74, 1,04)	0,89 (0,78, 1,02)	0,96 (0,8, 1,16)	0,87 (0,7, 1,09)	0,97 (0,85, 1,1)	0,86 (0,73, 1,01)	1,03 (0,87, 1,22)	1,18 (0,73, 1,9)	PLA	0,81 (0,57, 1,15)
0,93 (0,62, 1,39)	1,09 (0,74, 1,61)	1,1 (0,75, 1,61)	1,19 (0,79, 1,77)	1,08 (0,71, 1,63)	1,2 (0,82, 1,75)	1,06 (0,72, 1,56)	1,27 (0,86, 1,89)	1,45 (0,8, 2,65)	1,24 (0,87, 1,76)	SEM S.C.

ALB – albiglutyd (ang. *albiglutide*); CAN – kanagliflozyna (ang. *canagliflozin*); DAP – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*); DUL – dulaglutyd (ang. *dulaglutide*); EMP – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*); EXE – eksenatyd (ang. *exenatide*); LIR – liraglutyd (ang. *liraglutide*); LIX – liksysenatyd (ang. *lixisenatide*); PLA – placebo; PO – doustnie (ang. *per os*); S.C. – podskórnie (ang. *subcutaneous*); SEM – semaglutyd (ang. *semaglutide*);

18.12.1.7 Zgon z dowolnej przyczyny

W Tab. 134. Przedstawiono wyniki metaanalizy dla punktu końcowego zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej w postaci miary HR z 95% CI.

Wyniki metaanaliz wskazują, że semaglutyd doustny istotnie statystycznie redukuje ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu z:

- albiglutylem (HR = 0,54, 95% CI = [0,31, 0,92]),
- dapagliflozyna (HR = 0,55, 95% CI = [0,33, 0,92]),
- dulaglutylem (HR = 0,57, 95% CI = [0,34, 0,95]),
- eksenatylem (HR = 0,59, 95% CI = [0,35, 0,99]),
- liksysenatylem (HR = 0,54, 95% CI = [0,32, 0,93]),
- placebo (HR = 0,51, 95% CI = [0,31, 0,84]),
- semaglutylem podskórnym (HR = 0,49, 95% CI = [0,26, 0,89]).

Empagliflozyna istotnie statystycznie redukuje ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu z:

- albiglutylem (HR = 0,72, 95% CI = [0,55,0,93]),
- dapagliflozyna (HR = 0,73, 95% CI = [0,59, 0,91]),
- dulaglutylem (HR = 0,76, 95% CI = [0,61, 0,94]),
- eksenatylem (HR = 0,79, 95% CI = [0,64, 0,98]),
- kanagliflozyna (HR = 0,8, 95% CI = [0,64, 0,99]),
- liksysenatylem (HR = 0,72, 95% CI = [0,56, 0,94]),
- placebo (HR = 0,68, 95% CI = [0,57, 0,82]),
- semaglutylem podskórnym (HR = 0,65, 95% CI = [0,44, 0,96]).

Kanagliflozyna (HR = 0,86, 95% CI = [0,75, 0,97]), eksenatyd (HR = 0,86, 95% CI = [0,77, 0,97]), liraglutyd (HR = 0,85, 95% CI = [0,74, 0,97]) istotnie statystycznie redukuje ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu z placebo.

Tab. 134. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej punktu zgon z dowolnej przyczyny. Wyniki przedstawiono w postaci miary HR (95% CI).

ALB	0,9 (0,72, 1,13)	0,98 (0,78, 1,23)	0,95 (0,76, 1,19)	0,72 (0,55, 0,93)	0,91 (0,72, 1,13)	0,89 (0,71, 1,13)	0,99 (0,76, 1,29)	0,54 (0,31, 0,92)	1,05 (0,87, 1,27)	1,1 (0,74, 1,65)
1,11 (0,88, 1,4)	CAN	1,09 (0,92, 1,29)	1,05 (0,89, 1,25)	0,8 (0,64, 0,99)	1,01 (0,85, 1,19)	0,99 (0,83, 1,19)	1,1 (0,88, 1,37)	0,6 (0,36, 1)	1,17 (1,03, 1,32)	1,23 (0,85, 1,79)
1,02 (0,82, 1,28)	0,92 (0,77, 1,09)	DAP	0,97 (0,82, 1,14)	0,73 (0,59, 0,91)	0,92 (0,78, 1,09)	0,91 (0,76, 1,09)	1,01 (0,81, 1,26)	0,55 (0,33, 0,92)	1,08 (0,95, 1,21)	1,13 (0,78, 1,64)
1,06 (0,84, 1,32)	0,95 (0,8, 1,13)	1,03 (0,87, 1,22)	DUL	0,76 (0,61, 0,94)	0,96 (0,81, 1,13)	0,94 (0,79, 1,13)	1,04 (0,84, 1,3)	0,57 (0,34, 0,95)	1,11 (0,99, 1,25)	1,17 (0,8, 1,69)
1,4 (1,07, 1,82)	1,26 (1,01, 1,57)	1,37 (1,1, 1,7)	1,32 (1,06, 1,64)	EMP	1,26 (1,02, 1,57)	1,25 (1, 1,57)	1,38 (1,06, 1,79)	0,75 (0,44, 1,28)	1,47 (1,23, 1,76)	1,54 (1,04, 2,29)
1,1 (0,88, 1,38)	0,99 (0,84, 1,18)	1,08 (0,92, 1,28)	1,05 (0,89, 1,23)	0,79 (0,64, 0,98)	EXE	0,99 (0,83, 1,18)	1,09 (0,88, 1,36)	0,59 (0,35, 0,99)	1,16 (1,04, 1,31)	1,22 (0,84, 1,77)
1,12 (0,88, 1,41)	1,01 (0,84, 1,21)	1,09 (0,91, 1,31)	1,06 (0,89, 1,27)	0,8 (0,64, 1)	1,01 (0,85, 1,21)	LIR	1,11 (0,88, 1,39)	0,6 (0,36, 1,01)	1,18 (1,03, 1,35)	1,23 (0,85, 1,8)
1,01 (0,78, 1,32)	0,91 (0,73, 1,14)	0,99 (0,79, 1,24)	0,96 (0,77, 1,19)	0,72 (0,56, 0,94)	0,91 (0,74, 1,14)	0,9 (0,72, 1,14)	LIX	0,54 (0,32, 0,93)	1,06 (0,89, 1,28)	1,12 (0,75, 1,66)
1,86 (1,09, 3,18)	1,68 (1, 2,8)	1,82 (1,09, 3,04)	1,77 (1,06, 2,94)	1,33 (0,78, 2,27)	1,68 (1,01, 2,82)	1,67 (0,99, 2,8)	1,84 (1,08, 3,13)	SEM PO	1,96 (1,19, 3,23)	2,06 (1,12, 3,78)
0,95 (0,79, 1,15)	0,86 (0,75, 0,97)	0,93 (0,83, 1,05)	0,9 (0,8, 1,01)	0,68 (0,57, 0,82)	0,86 (0,77, 0,97)	0,85 (0,74, 0,97)	0,94 (0,78, 1,13)	0,51 (0,31, 0,84)	PLA	1,05 (0,74, 1,49)
0,91 (0,6, 1,35)	0,82 (0,56, 1,18)	0,89 (0,61, 1,28)	0,86 (0,59, 1,24)	0,65 (0,44, 0,96)	0,82 (0,57, 1,19)	0,81 (0,55, 1,18)	0,9 (0,6, 1,33)	0,49 (0,26, 0,89)	0,95 (0,67, 1,35)	SEM S.C.

ALB – albiglutyd (ang. *albiglutide*); CAN – kanagliflozyna (ang. *canagliflozin*); DAP – dapagliflozyna (ang. *dapagliflozin*); DUL – dulaglutyd (ang. *dulaglutide*); EMP – empagliflozyna (ang. *empagliflozin*); EXE – eksenatyd (ang. *exenatide*); LIR – liraglutyd (ang. *liraglutide*); LIX – liksysenatyd (ang. *lixisenatide*); PLA – placebo; PO – doustnie (ang. *per os*); S.C. – podskórnie (ang. *subcutaneous*); SEM – semaglutyd (ang. *semaglutide*);

18.13 Wu 2022

Przegląd miał na celu ocenę wpływu agonistów GLP-1 na występowanie arytmii u pacjentów z cukrzycą i otyłością. Przeszukano bazy PubMed, Embase, Cochrane library oraz rejestr badań klinicznych *clinicaltrials.gov* z datą odcięcia 25.05.2022 r. Do analizy włączano badania RCT, w których raportowano wyniki na temat migotania przedsionków, trzepotania przedsionków, komorowego zaburzenia rytmu serca lub nagłej śmierci sercowej. Ostatecznie zakwalifikowano 56 badań RCT. 10 dotyczyło dulaglutylu, z czego 1 badanie REWIND obejmowało populację pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Wyniki uzyskane dla dulaglutylu w zakresie badanych punktów końcowych zebrano w Tab. 2 w rodz. 2.1.2.2. Zaobserwowano niewielką tendencję w kierunku zwiększonego ryzyka migotania przedsionków w porównaniu do kontroli, tendencja ta jednak nie było widoczna przy pominięciu w analizie badania REWIND. Dla pozostałych punktów nie uzyskano wyników istotnych statystycznie. Autorzy opracowania podsumowują, że terapia agonistami GLP-1 nie była powiązana z ogólnie większym ryzykiem wystąpienia arytmii, co świadczy o dobrym profilu bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego tych leków. Konieczne są dalsze badania w celu ustalenia, czy potencjalne działania przeciwarytmiczne lub arytmogenne agonistów GLP-1 są specyficzne dla poszczególnych leków i różnią się w zależności od dawki lub wyjściowego BMI.

18.14 Yoshida 2022

Celem opracowania Yoshida 2022 była ocena wpływu agonistów GLP-1 na retinopatię cukrzycową w przebiegu cukrzycy typu 2 w badaniach RCT z korzyściami sercowo-naczyniowymi lub bez nich. Do metaanalizy włączono 13 badań badających wpływ agonistów GLP-1 na wyniki zdrowotne/zdarzenia niepożądane, w tym retinopatię cukrzycową lub powikłania z nią związane. Spośród 13 RCT, 10 skupiało się na działaniu semaglutylu (6 doustny, 2 podskórny), 2 na liraglutylu (podskórny) i 1 na dulaglutylu (podskórny). W pięciu RCT porównywano agonistów GLP-1 z placebo, a w 8 z innymi lekami przeciw cukrzycowymi. Średnia wielkość próby w RCT wyniosła 2519 (od 308 do 9901). Średnia czasu w obserwacji w badaniach wynosiła 20 miesięcy (od 7,5 do 46). W 4 badaniach RCT donoszono o włączeniu niewielkiej części pacjentów z istniejącą wcześniej retinopatią cukrzycową (od 2% do 28%).

Metaanaliza wykazała, że stosowanie agonistów GLP-1 wiązało się z podwyższonym ryzykiem szybkiego pogorszenia retinopatii cukrzycowej w czterech głównych RCT (LEADER, PIONEER-6, REWIND, SUSTAIN-6) z korzyściami sercowo-naczyniowymi w cukrzycy typu 2 (OR 1,23, 95% CI 1,05-1,44). Związek pomiędzy agonistami GLP-1, a retinopatią cukrzycową był istotny w podgrupach RCT trwających ponad 52 tygodnie (1,2; 1,00-1,43), przy użyciu placebo jako komparatora (1,22; 1,05-1,42). W podgrupach pacjentów z cukrzycą typu 2 trwająca ≥ 10 lat (1,19; 0,99-1,42) lub pacjentów włączonych do badania z wielu krajów (1,2; 0,99-1,46) związek wydawał się oczywisty, ale nie osiągnął poziomu istotności statystycznej.

Podsumowując, metaanaliza oparta na 4 głównych RCT pokazuje, że stosowanie agonistów GLP-1, które mają korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy, w tym liraglutylu, semaglutylu (zarówno podskórnego, jak i doustnego) i dulaglutylu, może wiązać się ze

zwiększonym ryzykiem progresji retinopatii cukrzycowej. Jednakże, biorąc pod uwagę, że głównym celem tych badań nie była ocena retinopatii i że brakowało w nich systematycznych pomiarów retinopatii cukrzycowej, potrzebne są dodatkowe dane z dobrze zaprojektowanych badań klinicznych na dużą skalę, obejmujących systematyczną ocenę retinopatii. Do tego czasu leki te należy stosować ostrożnie u pacjentów ze stwierdzoną retinopatią lub jej wysokim ryzykiem.

18.15 Zhu 2019

Przegląd miał na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania agonistów GLP-1. Przeszukiwanie baz PubMed, Embase, Cochrane Library przeprowadzono w grudniu 2018 r. (przegląd nie obejmuje więc wyników badania REWIND). Odnaleziono 41 badań spełniających kryteria kwalifikacji do włączenia (13 badań dla dulaglutynu, 12 dla eksenatydu, 11 dla albiglutynu oraz 5 dla semaglutynu).

MACE

Punkt końcowy MACE odnaleziono w 39 badaniach. Metaanaliza badań dla agonistów GLP-1 wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka MACE (iloraz szans OR = 0,87, 95% CI = [0,82, 0,94]) w porównaniu z komparatorami.

Zgony

Dane dotyczące śmiertelności z dowolnej przyczyny odnaleziono w 22 badaniach. Do metaanalizy dla tego punktu końcowego włączono ostatecznie 14 badań. Metaanaliza badań dla agonistów GLP-1 wykazała istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny w porównaniu z komparatorami (OR= 0,90, 95% CI = [0,81, 0,99]).

Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych raportowano w 19 odnalezionych badaniach. Do metaanalizy dla tego punktu końcowego włączono 6 badań (w każdym badaniu opisano co najmniej jeden zgon). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między agonistami GLP-1 a komparatorami (OR = 0,91, 95% CI = [0,80, 1,03]).

18.16 Zhu 2020

Przegląd miał na celu zidentyfikowania przeglądów systematycznych i metaanaliz randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe leków hipoglikemizujących. Przeszukiwano bazy PubMed, Embase i Cochrane Library oraz stronę *ClinicalTrials.gov* z datą odcięcia 5 grudnia 2019 r. Do badania włączono 36 przeglądów systematycznych i 31 badań klinicznych dotyczących sercowo-naczyniowych punktów końcowych obejmujących 232 metaanalizy. Interwencje oceniane w metaanalizach obejmowały dziesięć rodzajów leków przeciwcukrzycowych: inhibitory DPP-4, agonisty GLP-1, inhibitory SGLT-2, sulfonilomoczniki, inhibitory α -glukozydazy, meglitynidy, biguanidy, tiazolidynodiony, bromokryptynę i insulinę (por. Tab. 135.).

Tab. 135. Lista badań dotycząca prewencji chorób sercowo-naczyniowych włączonych w przeglądzie Zhu 2020.

Nazwa badania	Badane interwencje
inhibitory DPP-4	

Nazwa badania	Badane interwencje
EXAMINE	Alogliptin
	Placebo
CARMELINA	Linagliptin
	Placebo
CAROLINA	Linagliptin
	Glimepiride
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin
	Placebo
TECOS	Sitagliptin
	Placebo
OMNEON	Omarigliptin
	Placebo
antagonisty GLP-1	
Harmony	Albiglutyd
	Placebo
REWIND	Dulaglutyd
	Placebo
EXSCEL	Eksenatyd
	Placebo
LEADER	Liraglutyd
	Placebo
ELIXA	Liksysenatyd
	Placebo
SUSTAIN-6	Semaglutyd
	Placebo
PIONEER 6	Semaglutyd
	Placebo
inhibitory SGLT-2	
CANVAS	Kanagliflozyna
	Placebo
CREDENCE 1	Kanagliflozyna
	Placebo
CREDENCE 2	Kanagliflozyna
	Placebo
DECLARE-TIMI 58	Dapagliflozyna
	Placebo
DAPA-HF	Dapagliflozyna
	Placebo
EMPA-REG	Empagliflozyna

Nazwa badania	Badane interwencje
	Placebo
inhibitory α -glukozydazy	
ACE	Akarboza
	Placebo
STOP-NIDDM	Akarboza
	Placebo
DREAM	Rozyglitazon
	Placebo
RECORD	Rozyglitazon
	Metformina lub sulfonylomocznik
	Placebo
PROactive	Pioglitazon
	Placebo
TOSCA.IT	Pioglitazon
	Sulfonylomocznik
UKPDS	Insulina
	Chlorpropamid
	Glibenklamid
	Dieta
	Metformina
	Dieta
NAVIGATOR	Nateglinid
	Placebo
Bromokryptyna	
Cycloset Safety Trial	Bromokryptyna QR
	Placebo
Insulina	
ORIGIN	Insulina bazalna
	Leczenie standardowe
DEVOTE	Insulina degludec
	Insulina glargine
HEART2D	Insulina lispro
	NPH/glargine

Wyniki metaanalizy

Inhibitory DPP-4 nie wykazały wpływu: na ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, MACE, zawał mięśnia sercowego, udar, niewydolność serca oraz niestabilną dusznicę bolesną w porównaniu do komparatorów i placebo (por. Tab. 136.).

Agonisty GLP-1 wykazały zmniejszenie ryzyka MACE (RR = 0,88; 95% CI = [0,84; 0,92]), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (RR = 0,87; 95% CI = [0,81; 0,94]), zawału mięśnia sercowego (RR = 0,92; 95% CI = [0,86; 0,99]), udaru (RR = 0,84; 95% CI = [0,77; 0,93]),

niewydolności serca (RR = 0,90; 95% CI = [0,83; 0,99]) i migotania przedsionków (RR = 0,85; 0,73-0,99) w porównaniu do komparatorów i placebo.

Wyniki metaanalizy wykazały, że dulaglutyd zmniejsza ryzyko udaru (RR = 0,78; 95% CI = [0,64; 0,96]) w porównaniu do komparatorów. Albiglutyd wykazał zmniejszenie ryzyka MACE (RR = 0,81; 95% CI = [0,68; 0,96]), zawału mięśnia sercowego (RR = 0,77; 95% CI = [0,64; 0,92]) oraz niewydolności serca (RR = 0,71; 95% CI = [0,55; 0,93]) w porównaniu do komparatorów. Liraglutyd wykazał zmniejszenie ryzyka MACE (RR = 0,86; 95% CI = [0,77; 0,96]). Semaglutyd wykazał zmniejszenie ryzyka MACE (RR = 0,76; 95% CI = [0,62; 0,92]).

Inhibitory SGLT-2 wykazały zmniejszenie ryzyka MACE (RR = 0,87; 95% CI = [0,82; 0,93]), zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych (RR = 0,82; 95% CI = [0,75; 0,90]), zawału mięśnia sercowego (RR = 0,86; 95% CI = [0,78; 0,94]) i niewydolności serca (RR = 0,68; 95% CI = [0,63; 0,73]) w porównaniu do komparatorów i placebo.

Kanagliflozyna wykazała zmniejszenie ryzyka poważnych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (RR = 0,84; 95% CI = [0,75; 0,93]), zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych (RR = 0,82; 95% CI = [0,71; 0,96]) i niewydolności serca (RR = 0,65; 95% CI = [0,54; 0,78]). Dapagliflozyna wykazała zmniejszenie ryzyka niewydolności serca (RR = 0,70; 95% CI = [0,60; 0,82]). Empagliflozyna wykazała zmniejszenie ryzyka MACE (RR = 0,85; 95% CI = [0,77; 0,94]), zgonu z powodu choroby sercowo-naczyniowej (RR = 0,62; 95% CI = [0,50; 0,78]) i niewydolności serca (RR = 0,64; 95% CI = [0,53; 0,77]).

Pochodne sulfonilomocznika nie wykazały wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe. Glipizyd wykazał zwiększenie ryzyka zgonu z powodu chorób układu krążenia (RR = 1,87; 95% CI = [1,01; 3,45]), a glimepiryd wykazał zwiększenie ryzyka udaru mózgu (RR = 2,01; 95% CI = [1,02; 3,98]).

Rozyglitazon wykazał zwiększenie ryzyka zawału mięśnia sercowego (RR = 1,28; 95% CI = [1,02; 1,62]) i niewydolności serca (RR = 1,72; 95% CI = [1,31; 2,27]) w porównaniu do komparatorów. Jak również zwiększenie ryzyka niewydolności serca w porównaniu do placebo (RR = 2,50; 95% CI = [1,42; 4,41]).

Pioglitazon wykazał zmniejszenie ryzyka MACE (RR = 0,84; 95% CI = [0,74; 0,96]), zawału mięśnia sercowego (RR = 0,80; 95% CI = [0,67; 0,95]) i udaru mózgu (RR = 0,79; 95% CI = [0,65; 0,95]), ale zwiększał ryzyko wystąpienia niewydolności serca (RR = 1,40; 95% CI = [1,16; 1,69]) w porównaniu do komparatorów i placebo.

Metformina, akarboza, nateglinid, bromokryptyna oraz insulina nie wykazały wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe.

Tab. 136. Wyniki metaanalizy Zhu 2020.

Punkt końcowy	RR (95% CI)	Efekt
Inhibitory DDP-4 vs dowolny komparator		
MACE	0,98 (0,92; 1,03)	Brak różnic
Zgon z powodu CVD	0,99 (0,91; 1,07)	Brak różnic
MI	0,97 (0,90; 1,05)	Brak różnic
Udar mózgu	0,93 (0,83; 1,04)	Brak różnic
HF	1,03 (0,89; 1,18)	Brak różnic
UA	0,94 (0,82; 1,09)	Brak różnic
Inhibitory DDP-4 vs placebo		
MACE	0,99 (0,93; 1,05)	Brak różnic
Zgon z powodu CVD	1,00 (0,92; 1,09)	Brak różnic
MI	1,00 (0,92; 1,08)	Brak różnic
Udar mózgu	0,97 (0,86; 1,10)	Brak różnic
HF	1,03 (0,93; 1,14)	Brak różnic
UA	0,93 (0,79; 1,09)	Brak różnic
Agonisty receptora GLP-1 vs dowolny komparator		
MACE	0,88 (0,84; 0,92)	Zmniejszenie ryzyka
Zgon z powodu CVD	0,87 (0,81; 0,94)	Zmniejszenie ryzyka
MI	0,92 (0,86; 0,99)	Zmniejszenie ryzyka
Udar mózgu	0,84 (0,77; 0,93)	Zmniejszenie ryzyka
HF	0,90 (0,83; 0,99)	Zmniejszenie ryzyka
UA	1,06 (0,93; 1,21)	Brak różnic
Migotanie przedsionków	0,85 (0,73; 0,99)	Zmniejszenie ryzyka

Punkt końcowy	RR (95% CI)	Efekt
Agonisty receptora GLP-1 vs placebo		
MACE	0,88 (0,83; 0,92)	Zmniejszenie ryzyka
Zgon z powodu CVD	0,87 (0,81; 0,94)	Zmniejszenie ryzyka
MI	0,92 (0,86; 0,99)	Zmniejszenie ryzyka
Udar mózgu	0,84 (0,76; 0,92)	Zmniejszenie ryzyka
HF	0,90 (0,83; 0,99)	Zmniejszenie ryzyka
UA	1,06 (0,93; 1,21)	Brak różnic
Migotanie przedsionków	0,84 (0,72; 0,98)	Zmniejszenie ryzyka
Albiglutyd		
MACE	0,81 (0,68; 0,96)	Zmniejszenie ryzyka
Zgon z powodu CVD	0,94 (0,75; 1,19)	Brak różnic
MI	0,77 (0,64; 0,92)	Zmniejszenie ryzyka
Udar mózgu	0,87 (0,67; 1,13)	Brak różnic
HF	0,71 (0,55; 0,93)	Zmniejszenie ryzyka
UA	0,86 (0,57; 1,31)	Brak różnic
Migotanie przedsionków	0,87 (0,68; 1,11)	Brak różnic
Dulaglutyd		
MACE	0,82 (0,60; 1,10)	Brak różnic
Zgon z powodu CVD	0,81 (0,44; 1,49)	Brak różnic
MI	0,66 (0,25; 1,71)	Brak różnic
Udar mózgu	0,78 (0,64; 0,96)	Zmniejszenie ryzyka
HF	0,82 (0,58; 1,16)	Brak różnic
UA	0,73 (0,20; 2,63)	Brak różnic
Migotanie przedsionków	0,61 (0,18; 2,07)	Brak różnic

Punkt końcowy	RR (95% CI)	Efekt
Eksenatyd		
MACE	0,91 (0,83; 1,00)	Brak różnic
Zgon z powodu CVD	0,88 (0,76; 1,02)	Brak różnic
MI	0,97 (0,85; 1,10)	Brak różnic
Udar mózgu	0,86 (0,71; 1,04)	Brak różnic
HF	0,94 (0,78; 1,13)	Brak różnic
UA	1,13 (0,92; 1,40)	Brak różnic
Migotanie przedsionków	0,77 (0,25; 2,42)	Brak różnic
Liraglutyd		
MACE	0,86 (0,77; 0,96)	Zmniejszenie ryzyka
Zgon z powodu CVD	0,41 (0,13; 1,29)	Brak różnic
MI	0,87 (0,75; 1,01)	Brak różnic
Udar mózgu	0,85 (0,70; 1,04)	Brak różnic
HF	0,89 (0,74; 1,06)	Brak różnic
UA	0,98 (0,76; 1,26)	Brak różnic
Migotanie przedsionków	0,89 (0,68; 1,17)	Brak różnic
Liksyesenatyd		
MACE	1,02 (0,89; 1,17)	Brak różnic
Zgon z powodu CVD	0,97 (0,78; 1,21)	Brak różnic
MI	1,01 (0,86; 1,20)	Brak różnic
Udar mózgu	1,14 (0,82; 1,60)	Brak różnic
HF	0,96 (0,75; 1,23)	Brak różnic
UA	1,11 (0,47; 2,62)	Brak różnic
Migotanie przedsionków	0,71 (0,43; 1,17)	Brak różnic

Punkt końcowy	RR (95% CI)	Efekt
Semaglutyd		
MACE	0,76 (0,62; 0,92)	Zmniejszenie ryzyka
Zgon z powodu CVD	0,72 (0,37; 1,41)	Brak różnic
MI	0,93 (0,70; 1,23)	Brak różnic
Udar mózgu	0,67 (0,45; 1,00)	Brak różnic
HF	1,03 (0,76; 1,41)	Brak różnic
UA	1,00 (0,56; 1,80)	Brak różnic
Migotanie przedsionków	0,86 (0,59; 1,25)	Brak różnic
Taspoglutyd		
MACE	0,97 (0,57; 1,66)	Brak różnic
MI	1,82 (0,28; 11,61)	Brak różnic
Udar mózgu	0,41 (0,04; 4,05)	Brak różnic
Inhibitory SGLT-2 vs dowolny komparator		
MACE	0,87 (0,82; 0,93)	Zmniejszenie ryzyka
Zgon z powodu CVD	0,82 (0,75; 0,90)	Zmniejszenie ryzyka
MI	0,86 (0,78; 0,94)	Zmniejszenie ryzyka
Udar mózgu	0,96 (0,85; 1,08)	Brak różnic
HF	0,68 (0,63; 0,73)	Zmniejszenie ryzyka
UA	0,95 (0,72; 1,25)	Brak różnic
Migotanie przedsionków	0,72 (0,36; 1,46)	Brak różnic
Inhibitory SGLT-2 vs placebo		
MACE	0,87 (0,82; 0,93)	Zmniejszenie ryzyka
Zgon z powodu CVD	0,83 (0,76; 0,90)	Zmniejszenie ryzyka
MI	0,88 (0,80; 0,96)	Zmniejszenie ryzyka
Udar mózgu	0,96 (0,85; 1,07)	Brak różnic

Punkt końcowy	RR (95% CI)	Efekt
HF	0,68 (0,63; 0,73)	Zmniejszenie ryzyka
UA	0,95 (0,72; 1,25)	Brak różnic
Migotanie przedsionków	0,72 (0,36; 1,46)	Brak różnic
Kanagliflozyna		
MACE	0,84 (0,75; 0,93)	Zmniejszenie ryzyka
Zgon z powodu CVD	0,82 (0,71; 0,96)	Zmniejszenie ryzyka
MI	0,86 (0,73; 1,02)	Brak różnic
Udar mózgu	0,86 (0,71; 1,03)	Brak różnic
HF	0,65 (0,54; 0,78)	Zmniejszenie ryzyka
UA	0,66 (0,17; 2,50)	Brak różnic
Migotanie przedsionków	1,18 (0,34; 4,11)	Brak różnic
Dapagliflozyna		
MACE	0,92 (0,83; 1,01)	Brak różnic
Zgon z powodu CVD	0,89 (0,77; 1,02)	Brak różnic
MI	0,77 (0,51; 1,16)	Brak różnic
Udar mózgu	1,01 (0,85; 1,20)	Brak różnic
HF	0,70 (0,60; 0,82)	Zmniejszenie ryzyka
UA	0,87 (0,47; 1,59)	Brak różnic
Migotanie przedsionków	0,55 (0,17; 1,79)	Brak różnic
Empagliflozyna		
MACE	0,85 (0,77; 0,94)	Zmniejszenie ryzyka
Zgon z powodu CVD	0,62 (0,50; 0,78)	Zmniejszenie ryzyka
MI	0,84 (0,68; 1,04)	Brak różnic
Udar mózgu	1,11 (0,86; 1,43)	Brak różnic
HF	0,64 (0,53; 0,77)	Zmniejszenie ryzyka

Punkt końcowy	RR (95% CI)	Efekt
UA	0,96 (0,78; 1,18)	Brak różnic
Migotanie przedsionków	0,60 (0,17; 2,09)	Brak różnic
Sulfonylomoczniki vs dowolny komparator		
MACE	1,00 (0,93; 1,08)	Brak różnic
Zgon z powodu CVD	1,03 (0,89; 1,21)	Brak różnic
MI	0,90 (0,79; 1,01)	Brak różnic
Udar mózgu	1,17 (0,98; 1,39)	Brak różnic
HF	0,92 (0,70; 1,21)	Brak różnic
UA	0,93 (0,65; 1,35)	Brak różnic
Sulfonylomoczniki vs placebo		
MACE	0,90 (0,77; 1,05)	Brak różnic
Zgon z powodu CVD	0,98 (0,68; 1,40)	Brak różnic
MI	0,85 (0,70; 1,03)	Brak różnic
Udar mózgu	1,22 (0,86; 1,73)	Brak różnic
HF	1,06 (0,64; 1,75)	Brak różnic
Chlorpropamid		
MACE	0,93 (0,79; 1,10)	Brak różnic
Zgon z powodu CVD	0,97 (0,75; 1,25)	Brak różnic
MI	0,94 (0,76; 1,15)	Brak różnic
Udar mózgu	1,08 (0,73; 1,60)	Brak różnic
Glibenklamid		
MACE	1,01 (0,87; 1,16)	Brak różnic
Zgon z powodu CVD	1,73 (0,72; 4,16)	Brak różnic
MI	0,85 (0,70; 1,03)	Brak różnic
Udar mózgu	1,21 (0,85; 1,72)	Brak różnic

Punkt końcowy		RR (95% CI)	Efekt
Glimepiryd			
	MACE	1,09 (0,92; 1,30)	Brak różnic
	Zgon z powodu CVD	0,98 (0,80; 1,20)	Brak różnic
	MI	1,01 (0,82; 1,25)	Brak różnic
	Udar mózgu	2,01 (1,02; 3,98)	Zwiększenie ryzyka
	HF	0,83 (0,63; 1,09)	Brak różnic
	UA	0,93 (0,65; 1,35)	Brak różnic
Gliklazyd			
	MACE	0,83 (0,40; 1,74)	Brak różnic
	MI	0,81 (0,15; 4,22)	Brak różnic
	Udar mózgu	0,84 (0,19; 3,60)	Brak różnic
Glipizid			
	MACE	0,96 (0,47; 1,96)	Brak różnic
	Zgon z powodu CVD	1,87 (1,01; 3,45)	Zwiększenie ryzyka
	MI	0,97 (0,39; 2,46)	Brak różnic
	Udar mózgu	0,58 (0,04; 7,99)	Brak różnic
Tolbutamid			
	MACE	1,00 (0,06; 15,53)	Brak różnic
Pochodne tiazolidynodiony			
Rozyglitazon vs dowolny komparator	MACE	1,07 (0,72; 1,60)	Brak różnic
	Zgon z powodu CVD	1,03 (0,78; 1,36)	Brak różnic
	MI	1,28 (1,02; 1,62)	Zwiększenie ryzyka
	Udar mózgu	0,77 (0,59; 1,01)	Brak różnic
	HF	1,72 (1,31; 2,27)	Zwiększenie ryzyka
	MACE	1,43 (0,84; 2,44)	Brak różnic

Punkt końcowy		RR (95% CI)	Efekt
Rozyglitazon vs placebo	Zgon z powodu CVD	1,44 (0,76; 2,73)	Brak różnic
	MI	1,66 (0,91; 3,01)	Brak różnic
	Udar mózgu	1,10 (0,47; 2,61)	Brak różnic
	HF	2,50 (1,42; 4,41)	Zwiększenie ryzyka
Pioglitazon vs dowolny komparator	MACE	0,84 (0,74; 0,96)	Zmniejszenie ryzyka
	Zgon z powodu CVD	0,90 (0,71; 1,13)	Brak różnic
	MI	0,80 (0,67; 0,95)	Brak różnic
	Udar mózgu	0,79 (0,65; 0,95)	Brak różnic
	HF	1,40 (1,16; 1,69)	Zwiększenie ryzyka
Pioglitazon vs placebo	MACE	0,81 (0,69; 0,95)	Zmniejszenie ryzyka
	Zgon z powodu CVD	0,93 (0,73; 1,17)	Brak różnic
	MI	0,78 (0,64; 0,95)	Zmniejszenie ryzyka
	Udar mózgu	0,81 (0,66; 1,00)	Brak różnic
	HF	1,43 (1,13; 1,80)	Zwiększenie ryzyka
Biguanidy			
Metformina vs dowolny komparator	MACE	0,95 (0,85; 1,06)	Brak różnic
	Zgon z powodu CVD	0,85 (0,69; 1,05)	Brak różnic
	MI	0,91 (0,74; 1,12)	Brak różnic
	Udar mózgu	0,92 (0,66; 1,28)	Brak różnic
	HF	1,07 (0,72; 1,59)	Brak różnic
Metformina vs placebo	MACE	0,84 (0,71; 1,00)	Brak różnic
	Zgon z powodu CVD	1,09 (0,75; 1,59)	Brak różnic
	MI	0,88 (0,74; 1,05)	Brak różnic
	Udar mózgu	1,03 (0,72; 1,48)	Brak różnic
	HF	0,94 (0,54; 1,64)	Brak różnic

Punkt końcowy		RR (95% CI)	Efekt
α-glukozydazy			
Akarboza vs dowolny komparator	MACE	0,75 (0,41; 1,35)	Brak różnic
	Zgon z powodu CVD	0,88 (0,71; 1,10)	Brak różnic
	MI	0,46 (0,14; 1,50)	Brak różnic
	Udar mózgu	0,93 (0,69; 1,25)	Brak różnic
	HF	0,87 (0,63; 1,12)	Brak różnic
	Dusznica	0,89 (0,64; 1,23)	Brak różnic
Nateglinid vs dowolny komparator			
	MACE	0,94 (0,82; 1,09)	Brak różnic
	Zgon z powodu CVD	1,07 (0,83; 1,38)	Brak różnic
	MI	0,95 (0,75; 1,20)	Brak różnic
	Udar mózgu	0,89 (0,69; 1,15)	Brak różnic
	HF	0,85 (0,64; 1,14)	Brak różnic
	UA	0,87 (0,73; 1,05)	Brak różnic
Bromokryptyna-QR vs placebo			
	MACE	0,48 (0,23; 1,00)	Brak różnic
	Zgon z powodu CVD	0,48 (0,07; 3,43)	Brak różnic
	MI	0,41 (0,15; 1,11)	Brak różnic
	Udar mózgu	0,44 (0,13; 1,43)	Brak różnic
	HF	0,77 (0,27; 2,16)	Brak różnic
	UA	0,52 (0,21; 1,30)	Brak różnic
Insulina vs dowolny komparator			
	MACE	1,02 (0,94-1,11)	Brak różnic
	Zgon z powodu CVD	1,00 (0,90-1,10)	Brak różnic
	MI	0,97 (0,85-1,10)	Brak różnic

Punkt końcowy	RR (95% CI)	Efekt
Udar mózgu	1,02 (0,88-1,17)	Brak różnic
HF	0,82 (0,62-1,08)	Brak różnic
Dusznica	0,98 (0,81-1,17)	Brak różnic
Insulina vs placebo/dieta		
Zgon z powodu CVD	0,95 (0,77; 1,18)	Brak różnic
MI	1,27 (0,62; 2,62)	Brak różnic
Udar mózgu	0,86 (0,57; 1,31)	Brak różnic
HF	0,78 (0,39;1,55)	Brak różnic

CVD – choroba układu sercowo-naczyniowego (ang. *cardiovascular disease*); HF – niewydolność serca (ang. *heart failure*); MACE – poważne zdarzenia niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiovascular events*); MI – zawał mięśnia sercowego (ang. *myocardial infarction*); RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*); UA – niestabilna dusznica bolesna (ang. *unstable angina*);

18.17 Zhou 2021

Celem opracowania Zhou 2021 było porównanie wyników sercowo-nerkowych u pacjentów z cukrzycą typu 2, którym podawano agonistów GLP-1. Przeprowadzono przegląd systematyczny, aby zidentyfikować badania typu CVOT w leczeniu cukrzycy typu 2 z zastosowaniem agonistów GLP-1. Zbadano następujące pierwszorzędowe punkty końcowe: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, MACE, zawał mięśnia sercowego, udar, śmiertelność, niewydolność serca, hipoglikemię, zapalenie trzustki i rak tarczycy. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: złożony wynik leczenia nerek, pogorszenie czynności nerek, makroalbuminurię i retinopatię.

Zidentyfikowano siedem badań z udziałem 56 004 pacjentów. W badaniach analizowano następujące interwencje:

- liksysentyd (ELIXA),
- liraglutyd (LEADER),
- semaglutyd podawany raz na tydzień (SUSTAIN-6),
- abligutyd (HARMONY)
- ekstenatyd (EXSCEL),
- semaglutyd doustny (PIONEER 6),
- dulaglutyd (REWIND).

Placebo wiązało się z większą liczbą MACE w porównaniu z albiglutydem (OR, 1,29; 95% CI: 1,11; 1,50), dulaglutydem (OR, 1,13; 95% CI: 1,01, 1,28), liraglutydem (OR, 1,16; 95% CI : 1,04, 1,31) i semaglutydem podawanym raz w tygodniu (OR, 1,39; 95% CI: 1,07, 1,79). Placebo wiązało się także z większą liczbą udarów zakończonych lub niezakończonych zgonem w porównaniu z dulaglutydem (OR, 1,31; 95% CI: 1,061, 1,62) i doustnym semaglutydem (OR, 1,65; 95% CI: 1,01, 2,67). Lepsze wyniki w zakresie śmiertelności wiązano z doustnym stosowaniem semaglutydu w porównaniu z semaglutydem, albiglutydem, dulaglutydem, ekstenatydem lub liksysenatydem podawanymi raz w tygodniu. Ryzyko niewydolności serca, raka tarczycy i zapalenia trzustki było podobne w przypadku wszystkich metod leczenia. Połączenie wyników dla dziewięciu pierwszorzędowych punktów końcowych pozwoliło zidentyfikować doustny semaglutyd jako najlepszy spośród ośmiu zbadanych terapii. W przypadku złożonej oceny trzech drugorzędowych punktów końcowych, na pierwszym miejscu znalazł się semaglutyd podawany raz w tygodniu. Lepszy złożony wynik leczenia nerek obserwowano w przypadku semaglutydu podawanego raz na tydzień w porównaniu z dulaglutydem lub ekstenatydem; podawanie semaglutydu raz na tydzień powodowało poprawę makroalbuminurii w porównaniu z ekstenatydem lub liksysenatydem; a albiglutyd, ekstenatyd i placebo wiązały się z mniejszą liczbą przypadków retinopatii w porównaniu z semaglutydem podawanym raz na tydzień. Tymczasem ryzyko pogorszenia czynności nerek w przypadku dulaglutydu było mniejsze niż w przypadku liksysenatydu lub placebo.

19 Aneks 6. Komunikaty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa, dotyczących dulaglutylu (Trulicity®) [URPL].

EMA / EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyl) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do dnia 23 czerwca 2024 roku odnotowano ogółem 13 767 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Trulicity. 38,2% zdarzeń wystąpiło u pacjentów w wieku 18-64 lata, 27,4% u pacjentów w przedziale wiekowym 65-85 lat, 1,1% u pacjentów powyżej 85 roku życia. W grupie poniżej 18. roku życia zarejestrowano 8 zdarzeń. Dla pozostałych pacjentów nie określono wieku.

Najczęściej występujące zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia ogólne i dolegliwości w miejscu podania, zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz zaburzenia układu nerwowego.

FDA/FEARES

Na stronie internetowej Food and Drug Administration (FDA) odnaleziono informacje o potencjalnych sygnałach poważnego ryzyka/nowych informacjach dotyczących bezpieczeństwa dulaglutylu, które zostały zidentyfikowane przez system zgłaszania zdarzeń niepożądanych (FDA Adverse Event Reporting System, FAERS). W latach 2014-2024, w systemie FEARS odnotowano 65 038 przypadków dotyczących zdarzeń niepożądanych preparatu Trulicity. Najwięcej zdarzeń odnotowano w grupie wiekowej 18-64 lata - 12 925 przypadków zdarzeń niepożądanych (19,9%). Dla 42 150 przypadków (64,8%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego, którego dotyczyły odnotowane zdarzenia niepożądane. W latach 2014-2024, wśród występujących zdarzeń niepożądanych, odnotowano najczęściej: bólu w miejscu podania (12,9%), podwyższonego poziomu glukozy we krwi (12,8%) oraz nudności (11,8%).

WHO/VigiBase

Informacje na temat bezpieczeństwa produktu leczniczego Trulicity (dulaglutyl) odnaleziono w bazie VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 131 państw członkowskich.

Od 2011 roku zgłoszono 74 208 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu dulaglutylu. Najczęściej występowały one w grupie wiekowej 45-64 lata

(19%). Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i dolegliwości w miejscu podania (23%), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (18%) oraz urazów, zatruc i powiktaniach po zabiegach (16%).

20 Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo Tak” oraz „Nie”.

Interpretacja wyniku:

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.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie⁵; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż

⁵ Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:

- populacje,
 - interwencje,
 - komparator,
 - efekty zdrowotne,
 - ramy czasowe – opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
- 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?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

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 (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać 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.

Nierandomizowane badania.

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

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

- czynników zakłócających oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na summaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

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?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

21 Aneks 8. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania – kontrola glikemii

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania (por. Tab. 137.) ocenionych w skali AMSTAR 2. Wyszarzeniem zaznaczono domeny krytyczne opisane przez autorów skali (por. rozdz.20.).

Tab. 137. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.

Pytanie	Odpowiedź																	
	Ayesh 2024	Burness 2015	Gurung 2015	Jiang 2021	Karagannis 2015	Kugler 2018	Levin 2017	Orme 2017	Qie 2020	Singh 2016	Tsapas 2020	Wu 2022	Xu 2021	Zaccardi 2015	Zhang 2016	Zhang 2018	Zhang 2021	Zhang 2023
Pytanie 1	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Pytanie 2	Częściowo tak	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	Częściowo tak	NIE	TAK	Częściowo tak	TAK	Częściowo tak	NIE	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 3	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Pytanie 4	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak	NIE	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 5	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
Pytanie 6	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Pytanie 7	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Pytanie 8	Częściowo tak	Częściowo tak	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	Częściowo tak	TAK	TAK	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 9a	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	Częściowo tak	TAK
Pytanie 9b	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 10	NIE	NIE	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE

Pytanie	Odpowiedź																		
	Ayesh 2024	Burness 2015	Gurung 2015	Jiang 2021	Karagannis 2015	Kugler 2018	Levin 2017	Orme 2017	Qie 2020	Singh 2016	Tsapas 2020	Wu 2022	Xu 2021	Zaccardi 2015	Zhang 2016	Zhang 2018	Zhang 2021	Zhang 2023	
Pytanie 11a	TAK	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	TAK	TAK	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	
Pytanie 11b	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	
Pytanie 12	TAK	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	TAK	TAK	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	
Pytanie 13	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	
Pytanie 14	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	
Pytanie 15	TAK	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	NIE	NIE	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	
Pytanie 16	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	
Podsumowanie wyników	Umiarkowana	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Niska	Niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Niska	Niska

22 Aneks 9. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania – wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania (por. Tab. 138.) ocenionych w skali AMSTAR 2. Wyszarzeniem zaznaczono domeny krytyczne opisane przez autorów skali (por. rozdz. 20.). Ocenę jakości przeglądów Kugler 2018 i Wu 2022 przedstawiono w Tab. 137 w rozdz. 21.

Tab. 138. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.

Pytanie	Odpowiedź														
	Alhawayan 2020	Banerjee 2023	Garcías-Casares 2023	Giugliano 2019	Giugliano 2021	Kan 2023	Kristensen 2019	Nreu 2020	Qin 2022	Tsapas 2020	Wei 2021	Yoshida 2022	Zhu 2019	Zhu 2020	Zhuo 2021
Pytanie 1	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
Pytanie 2	NIE	TAK	NIE	Częściowo tak	TAK	NIE	NIE	Częściowo tak	NIE	TAK	TAK	NIE	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 3	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE
Pytanie 4	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	NIE	NIE	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 5	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK
Pytanie 6	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE
Pytanie 7	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Pytanie 8	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak	TAK	Częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 9a	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Odpowiedź														
	Alhawayan 2020	Banerjee 2023	García-Casares 2023	Giugliano 2019	Giugliano 2021	Kan 2023	Kristensen 2019	Nreu 2020	Qin 2022	Tsapas 2020	Wei 2021	Yoshida 2022	Zhu 2019	Zhu 2020	Zhuo 2021
Pytanie 9b	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania.	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania
Pytanie 10	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE
Pytanie 11a	Nie przeprowadzono metaanalizy	TAK	Nie przeprowadzono metaanalizy.	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Pytanie 11b	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy.	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 12	Nie przeprowadzono metaanalizy.	TAK	Nie przeprowadzono metaanalizy.	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK

Pytanie	Odpowiedź														
	Alhawayan 2020	Banerjee 2023	García-Casares 2023	Giugliano 2019	Giugliano 2021	Kan 2023	Kristensen 2019	Nreu 2020	Qin 2022	Tsapas 2020	Wei 2021	Yoshida 2022	Zhu 2019	Zhu 2020	Zhuo 2021
Pytanie 13	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK
Pytanie 14	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Pytanie 15	Nie przeprowadzono metaanalizy.	TAK	Nie przeprowadzono metaanalizy.	NIE	TAK	NIE	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	NIE	NIE
Pytanie 16	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Podsumowanie wyników	Krytycznie niska	Niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Niska	Niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;
 Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.
 RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

23 Aneks 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego

- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego

Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

24 Aneks 11. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych

24.1 Kontrola glikemii

24.1.1 AWARD 2

24.1.1.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu AWARD 2

W Tab. 139. zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu AWARD 2.

Tab. 139. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu AWARD 2.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
AWARD 2	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby dorosłe z cukrzycą typu 2 oraz: <ul style="list-style-type: none"> ○ Osoby, u których cukrzyca nie była odpowiednio kontrolowana za pomocą jednego, dwóch lub trzech leków OAM (z których jednym musiała być metformina lub sulfonylomocznik) przez co najmniej 3 miesiące ○ Osoby z HbA1c $\geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol) i $\leq 11,0\%$ (≤ 97 mmol/mol) w przypadku stosowania jednego OAM ○ Osoby z HbA1c $\geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol) i $\leq 10,0\%$ (≤ 97 mmol/mol) w przypadku stosowania dwóch lub trzech OAM ○ Osoby z BMI ≥ 23 i ≤ 45 kg/m² oraz stabilną masą ciała przez co najmniej 3 miesiące • Osoby wyrażające zgodę na leczenie metforminą i glimepirydem przez cały okres badania, zgodnie z protokołem • Osoby wyrażające zgodę na przyjmowanie podskórnie leków raz w tygodniu w przypadku LY2189265 lub raz dziennie w przypadku insuliny glargine <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z cukrzycą typu I • Pacjenci z HbA1c $\leq 6,5\%$ w momencie randomizacji • Pacjenci zażywający leki wspomagające utratę wagi na receptę lub bez recepty • Pacjenci przyjmujący ogólnoustrojowe steroidy przez okres dłuższy niż 14 dni • Pacjenci z historią niewydolności serca z III lub IV klasą NYHA lub historią ostrego zawału mięśnia sercowego, lub udaru w ciągu 2 miesięcy od badania przesiewowego • Pacjenci z problemami żołądkowo-jelitowymi, takimi jak gastropareza, operacja bariatryczna lub przewlekle przyjmujący leki bezpośrednio wpływające na motorykę przewodu pokarmowego • Pacjenci z zapaleniem lub chorobą wątroby, lub poziomem ALT większym niż 3,0 górnej granicy normy • Pacjenci z chorobą nerek ze stężeniem kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dL dla mężczyzn lub $\geq 1,4$ mg/dL dla kobiet, lub klirens kreatyniny < 60 ml/min

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z historią (w tym rodzinną) przypadków mnogiej neopalazji endokrynnej typu 2A lub 2B lub rozrostu rdzeniastego komórek C, lub raka tarczycy • Pacjenci ze stężeniem kalcytoniny w surowicy ≥ 20 pcg/ml podczas badania przesiewowego • Pacjenci ze znaczącą, aktywną chorobą autoimmunologiczną, taką jak toczeń lub reumatoidalne zapalenie stawów • Pacjenci z historią lub aktywnym nowotworem złośliwym, z wyjątkiem raka skóry lub raka in situ szyjki macicy lub prostaty w ciągu ostatnich 5 lat • Pacjenci z anemią sierpowatokrwinkową, niedokrwistością hemolityczną lub inną chorobą hematologiczną, która może zakłócać badanie HbA1c • Pacjenci po przeszczepie narządu z wyjątkiem rogówki • Pacjenci, którzy brali udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni • Pacjenci z ostrym lub przewlekłym zapaleniem trzustki w dowolnej postaci • Pacjenci, którzy kiedykolwiek w przeszłości stosowali przewlektą insulinoterapię. • Pacjenci, którzy przyjmowali agonistów receptora GLP-1 w ciągu 3 miesięcy od badania przesiewowego.

OAM – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. *oral antihyperglycemic medication*);

24.1.1.2 Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu AWARD 2

Poniżej zestawiono charakterystykę początkową pacjentów włączonych do badania AWARD 2 (por. Tab. 140.).

Tab. 140. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania AWARD 2.

Charakterystyka		Dulaglutyd 1,5 mg (N=273)	Dulaglutyd 0,75 mg (N=272)	Insulina glargine (N=262)
Zmienna, n (%)				
Płeć	Męczyzna	144 (53%)	136 (50%)	134 (51%)
	Kobieta	129 (47%)	136 (50%)	128 (49%)
Wiek	Lata	56 ± 10	57 ± 9	57 ± 9
Rasa	Indian amerykańskich i rdzenni mieszkańcy Alaski	29 (11%)	31 (11%)	29 (11%)
	Azjatycka	48 (18%)	46 (17%)	43 (16%)
	Afroamerykańska	1 (<1%)	1 (<1%)	2 (1%)
	Mieszana	2 (1%)	1 (<1%)	4 (2%)
	Biała	193 (71%)	193 (71%)	184 (70%)
Pochodzenie etniczne	Latynoskie	98 (36%)	96 (35%)	97 (37%)

Charakterystyka		Dulaglutyd 1,5 mg (N=273)	Dulaglutyd 0,75 mg (N=272)	Insulina glargine (N=262)
Nie-latynoskie		175 (64%)	176 (65%)	165 (63%)
Waga (kg)		85 ± 18	86 ± 18	88 ± 20
BMI (kg/m ²)		31 ± 5	32 ± 5	32 ± 6
Czas trwania cukrzycy (lata)		9 ± 6	9 ± 6	9 ± 6
HbA _{1c} (%)		8,2 ± 1,0	8,1 ± 1,0	8,1 ± 1,0
HbA _{1c} (mmol/mol)		65,9 ± 11,3	65,4 ± 10,7	65,0 ± 10,4
Glukoza w surowicy na czczo (mg/dL)		165 ± 49	161 ± 49	163 ± 49
Dawka glimepirydu (mg/dzień)		6,3 ± 1,7	6,3 ± 1,6	6,2 ± 1,6
Dawka metforminy (mg/dzień)		2,379 ± 480	2,412 ± 495	2,419 ± 475
Leczenie przed badaniem	1 OAM	16,5%	15,4%	16,2%
	2 OAM	67,8%	65,4%	66,4%
	> 2 OAMs	15,8%	19,1%	17,4%

N – liczba badanych; OAM – doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. *oral antihyperglycemic medication*);

24.1.1.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji w badaniu AWARD 2

W Tab. 141. szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu AWARD 2.

Tab. 141. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu AWARD 2.

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
Dulaglutyd 1,5 mg (N=273)	Raz w tygodniu dulaglutyd 1,5 mg.	Badanie składało się z trzech okresów: <ul style="list-style-type: none"> okresu przesiewowego i wprowadzającego trwającego około 10-12 tygodni okresu leczenia trwającego 78 tygodni okresu obserwacji bezpieczeństwa trwającego 4 tygodnie.
Dulaglutyd 0,75 mg (N=272)	Raz w tygodniu dulaglutyd 0,75 mg.	
Insulina glargine (N=262)	Dawkowanie u pacjentów randomizowanych do insuliny glargine rozpoczynano od 10 jednostek raz na dobę. Pacjentów poinstruowano, aby dostosowywali dawki insuliny zgodnie ze standardowym algorytmem miareczkowania, przy czym docelowa wartość stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) wynosiła <100 mg/dl (<5,6 mmol/L), a zalecane dostosowanie dawki wynosiło od 0 do 2 jednostek dla FPG wynoszącej od 100 do 119 mg/dL (5,6-6,7 mmol/L).	

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
	Dostosowanie dawki insuliny glargine następowało co 3 do 4 dni przez pierwsze 4 tygodnie leczenia, a następnie raz w tygodniu przez tydzień 8. Po tygodniu 8 pacjenci mieli kontynuować dostosowywanie dawki insuliny glargine zgodnie z algorytmem miareczkowania; dawka insuliny glargine była również przeglądana i korygowana, w razie potrzeby, podczas kolejnych wizyt w gabinecie. Nie było centralnego nadzoru nad miareczkowaniem insuliny. We wszystkich grupach leczenia dawki glimepirydu, a następnie metforminy, mogły być zmniejszone lub przerwane, jeśli u pacjenta wystąpiła nawracająca hipoglikemia. Dodatkowa glikemiczna terapia ratunkowa była dozwolona u pacjentów, którzy spełniali wstępnie określone kryteria ciężkiej, utrzymującej się hiperglikemii.	W ciągu pierwszych 2 do 3 tygodni okresu wstępnego odstawiono wszelkie inne OAM, a rozpoczęto leczenie metforminą i glimepirydem i/lub dostosowano je do maksymalnie tolerowanych dawek, ale nie większych niż maksymalne zatwierdzone lokalnie dawek (wymagana minimalna dawka: 1500 mg/dobę dla metforminy i 4 mg/dobę dla glimepirydu). Dawki OAM u pacjentów były następnie stabilizowane przez około 6-8 tygodni przed randomizacją, po czym do dalszego kwalifikowania się do badania wymagana była kwalifikująca HbA1c > 6,5% (> 48 mmol/mol).

24.1.1.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania w badaniu AWARD 2

W Tab. 142. przedstawiono dane dotyczące pacjentów, którzy nie ukończyli badania AWARD 2.

Tab. 142. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania AWARD 2.

Parametr	Dulaglutyd 1,5	Dulaglutyd 0,75	Insulina glargine
Liczba randomizowanych pacjentów	273	272	262
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	25 (9,2%)	20 (7,4%)	22 (8,4%)
Przyczyny nieukończenia badania, n (%)			
utrata z obserwacji	3 (1,1%)	2 (7,4%)	3 (1,1%)
przerwanie leczenia	9 (3,3%)	4 (1,5%)	8 (3,1%)
zdarzenie niepożądane	8 (2,9%)	7 (2,6%)	4 (1,5%)
inne	5 (1,8%)	7 (2,6%)	7 (2,7%)

24.1.1.5 Opis punktów końcowych

W Tab. 143 przedstawiono szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonym badaniu.

Tab. 143. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
AWARD-2	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c od stanu wyjściowego do 52 tygodnia terapii <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c od stanu wyjściowego do 26 i 78 tygodnia terapii; • odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7,0% w 26, 52 i 78 tygodniu terapii; • odsetek pacjentów osiągających HbA1c <6,5% w 26, 52 i 78 tygodniu terapii; • zmiana poziomu średnich dziennych wartości stężenia glukozy we krwi według 8-punktowych profili samokontroli glikemii od stanu wyjściowego do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • zmiana w zakresie HOMA2-%B i HOMA2-%S od stanu wyjściowego do 52 i 78 tygodnia terapii; • zmiana stężenia glukagonu od stanu wyjściowego do 52 i 78 tygodnia terapii; • zmiana masy ciała od stanu wyjściowego do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • zmiana BMI od stanu wyjściowego do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • zmiana w zakresie EQ-5D od stanu wyjściowego do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • zmiana wpływu masy ciała na czynności dnia codziennego od stanu wyjściowego do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • zmiana wpływu masy ciała na samoocenę od stanu wyjściowego do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • zmiana w badaniu dotyczącym niskiego poziomu cukru we krwi (ang. <i>Low Blood Sugar Survey</i>) od stanu wyjściowego do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • odsetek pacjentów, którzy doświadczyli zdarzenia niepożądanego do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • liczba zgłoszonych przez pacjentów zdarzeń hipoglikemii do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • częstotliwość zgłoszonych przez pacjentów zdarzeń hipoglikemii do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • odsetek pacjentów, którzy wymagali dodatkowej interwencji w związku z hiperglikemią do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • zmiana stężenia enzymów trzustki od stanu wyjściowego do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • odsetek pacjentów ze stwierdzonym zapaleniem trzustki do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • zmiana stężenia kalcytoniny w surowicy od stanu wyjściowego do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • odsetek pacjentów ze stwierdzonym zdarzeniem sercowo-naczyniowym do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • zmiana tętna od stanu wyjściowego do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • zmiana ciśnienia krwi od stanu wyjściowego do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; • zmiana parametrów elektrokardiogramu i tętna od stanu wyjściowego do 26, 52 i 78 tygodnia terapii;

Badanie	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> zmiana parametrów elektrokardiogramu, skorygowanego odstępu QT Fridericia i odstępu PR od stanu wyjściowego do 26, 52 i 78 tygodnia terapii; odsetek pacjentów z przeciwciałami LY2189265 do 26, 52 i 78 tygodnia terapii i 4 tygodnie po ostatniej dawce badanego leku (max 83 tygodnie).

HbA1c – hemoglobina glikowana; HOMA2-%B - ang. *Updated Homeostasis Model Assessment of Beta-cell Function*; HOMA2-%S - ang. *Updated Homeostasis Model Assessment of Insulin Sensitivity*; EQ-5D - ang. *EuroQol- 5 Dimension*.

24.1.1.6 Randomizacja i zaślepienie w badaniu AWARD 2

W Tab. 144 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania AWARD 2.

Tab. 144. Randomizacja i zaślepienie badania AWARD 2.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
AWARD 2	Pacjenci byli randomizowani (1:1:1) do podskórnego wstrzykiwania raz w tygodniu dulaglutynu w dawce 1,5 mg, dulaglutynu w dawce 0,75 mg lub raz na dobę insuliny glargine zgodnie z wygenerowaną komputerowo losową sekwencją przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej. Randomizacja była stratyfikowana według kraju i wyjściowej wartości HbA1c ($\leq 8,5\%$, $> 8,5\%$ [≤ 69 , > 69 mmol/mol]).	Podwójnie zaślepienie.

24.1.1.7 Hipoteza zerowa i typ analizy w badaniu AWARD 2

W Tab. 145. przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania AWARD 2.

Tab. 145. Hipoteza zerowa i typ analizy badania AWARD 2.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
AWARD 2	Dulaglutyd 1,5 mg nie mniej skuteczny niż insulina glargine w zakresie zmiany HbA1c.	Analizy skuteczności i bezpieczeństwa były oparte na populacji ITT (<i>intent-to-treat</i>) składającej się ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia w ramach badania. Do oceny skuteczności, masy ciała i zdarzeń związanych z hipoglikemią wykorzystano wyłącznie dane uzyskane przed rozpoczęciem leczenia ratunkowego. Zmiany od linii podstawowej w HbA1c i masy ciała w 52 i 78 tygodniu analizowano przy użyciu metody ANCOVA z czynnikami dotyczącymi leczenia, kraju i wartości wyjściowej jako zmiennej.

24.1.1.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu AWARD 2

W Tab. 146. przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu AWARD 2.

Tab. 146. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu AWARD 2.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
AWARD 2	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana masy ciała • Zmiana poziomu HbA_{1c} • Zmiana poziomu FSG • Zmiana poziomu SMPG • Zmiana poziomu cholesterolu • Zmiana jakości życia 	W przypadku brakujących danych przenoszono ostatnią obserwację (LOCF).

24.1.2 AWARD 9

24.1.2.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu AWARD 9

W Tab. 147 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu AWARD 9.

Tab. 147. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu AWARD 9.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
AWARD 9	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osoby dorosłe z cukrzycą typu 2 oraz: <ul style="list-style-type: none"> ○ Osoby z wartością HbA_{1c} $\geq 7,0\%$ (≥ 53 mmol/mol) i $\leq 10,5\%$ ($\leq 91,3$ mmol/mol) ○ Osoby z BMI ≤ 45 kg/m² i stabilną masą ciała ○ Osoby, które były leczone stałą dawką insuliny glargine (z lub bez metforminy o dawce $\geq 1,500$ mg/dzień) przez przynajmniej 3 miesiące aż do pierwszej wizyty ○ Osoby, które wymagają dalszego zwiększenia dawki insuliny glargine w 3 tygodniu zgodnie z algorytmem <i>treat-to-target</i> w oparciu o dane SMPG zebrane w poprzednim tygodniu. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub między badaniem przesiewowym a 3. tygodniem leczenia stosowano jakiegokolwiek inne leki przeciwcukrzycowe, inne niż bazalna insulina glargine raz na dobę z metforminą lub bez niej • Wystąpienie w przeszłości ≥ 1 epizodu kwasicy ketonowej lub stanu hiperosmolarnego/śpiączki • W ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym w wywiadzie występowała nieświadomość hipoglikemii • W ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym lub między badaniem przesiewowym a 3. tygodniem stosowali leki powodujące utratę masy ciała.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Stosują przewlekłą (>14 dni) ogólnoustrojową terapię glikokortykoidami lub stosowali taką terapię w ciągu 4 tygodni przed badaniem lub między badaniem a tygodniem 3. • W ciągu 2 miesięcy poprzedzających badanie przesiewowe wystąpił którykolwiek z następujących stanów sercowo-naczyniowych: ostry zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca klasy III lub IV wg NYHA (<i>New York Heart Association</i>) lub udar mózgu. • Mają znane klinicznie istotne zaburzenia opróżniania żołądka lub przeszli operację omięcia żołądka lub restrykcyjną operację bariatryczną • Mają ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby, oznaki i objawy jakiegokolwiek innej choroby wątroby lub poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) >2,5-krotności górnej granicy zakresu referencyjnego, jak określono w centralnym laboratorium • U pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki lub ostrym idiopatycznym zapaleniem trzustki w wywiadzie lub u których zdiagnozowano jakiegokolwiek rodzaj ostrego zapalenia trzustki w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym • Szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR) <30 mililitrów/minutę/1,73 metra kwadratowego (mL/min/m²), obliczony według równania Chronic Kidney Disease-Epidemiology (CKD-EPI), określony przez centralne laboratorium; w przypadku uczestników przyjmujących metforminę, choroba nerek lub zaburzenia czynności nerek (np. stężenie kreatyniny w surowicy ≥1.5 mg/decylitr [dL] [mężczyźni] lub ≥1,4 mg/dL [kobiety] lub eGFR [CKD-EPI] <60 mL/min/1,73 m²) • Posiadają dowody znaczących, niekontrolowanych zaburzeń endokrynologicznych • U pacjenta lub w jego rodzinie występowała mnoga neoplazja wewnątrzwydzielnicza typu 2A lub 2B (MEN 2A lub 2B) przy braku potwierdzonego rozrostu komórek C • U pacjenta lub w jego rodzinie występował przerost rdzeniastych komórek C, przerost ogniskowy lub nowotwór (w tym sporadyczny, rodzinny lub będący częścią zespołu MEN 2A lub 2B) • Mają stężenie kalcytoninę w surowicy ≥20 pikogramów/mL, określone w laboratorium centralnym • Mają dowody znaczącej, aktywnej nieprawidłowości autoimmunologicznej • U pacjenta występuje jakiegokolwiek inny stan niewymieniony w tej sekcji, który stanowi przeciwwskazanie do stosowania insuliny glargine lub, w przypadku uczestników stosujących metforminę, występuje stan stanowiący przeciwwskazanie do stosowania metforminy i wymagający zaprzestania stosowania metforminy zgodnie ze wskazaniem • Mieli w przeszłości przeszczepiony narząd • W przeszłości występował aktywny lub nieleczony nowotwór złośliwy lub nastąpiła remisja klinicznie istotnego nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat poprzedzających badanie przesiewowe • W przeszłości występowały jakiegokolwiek inne schorzenia, które w opinii badacza mogą uniemożliwić uczestnikom przestrzeganie i wypełnienie protokołu • Cierpią na jakąkolwiek chorobę hematologiczną, która może zakłócać pomiar HbA1c (np. niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa)

24.1.2.2 Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu AWARD 9

Poniżej zestawiono charakterystykę początkową pacjentów włączonych do badania AWARD 9 (por. Tab. 148.).

Tab. 148. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania AWARD 9.

Charakterystyka		Dulaglutyd 1,5 mg (N=150)	Placebo (N=150)
Zmienna, n (%)			
Płeć	Mężczyzna	85 (56,7%)	88 (58,7%)
	Kobieta	65 (43,3%)	62 (41,3%)
Wiek (lata)		60,2 (9,5)	60,6 (10,1)
Wiek ≥65 lat		55 (36,7%)	58 (38,7%)
Rasa	Azjatycka	0 (0,0%)	1 (0,7%)
	Afroamerykańska	5 (3,3%)	6 (4,0%)
	Mieszana	1 (0,7%)	3 (2,0%)
	Biała	143 (95,3%)	138 (92,0%)
Pochodzenie etniczne	Hiszpańskie lub latynoskie	26 (17,3%)	25 (16,7%)
	Nie-hiszpańskie i nie-latynoskie	104 (69,3%)	104 (69,3%)
	Nie podano	20 (13,3%)	21 (14,0%)
Waga (kg)		93,3 (17,5)	92,6 (17,1)
BMI (kg/m ²)		32,8 (4,9)	32,6 (4,9)
Czas trwania cukrzycy (lata)		13,0 (7,5)	13,3 (7,7)
HbA _{1c} (%)		8,4 (0,9)	8,3 (0,8)
HbA _{1c} (mmol/mol)		68 (9,8)	67 (8,8)
FSG (mmol/L)		8,7 (2,6)	8,7 (2,6)
SBP (mm Hg)		135,0 (14,0)	137,7 (16,6)
DBP (mm Hg)		78,3 (9,0)	78,5 (8,7)
Dawka insuliny glargine (U)		40,7 (23,1)	36,6 (21,5)
Czas stosowania insuliny glargine (lata)		2,18 (0,2)	2,3 (0,3)
Pacjenci stosujący metforminę		134 (89,3%)	131 (87,3%)

N – liczba badanych;

24.1.2.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji w badaniu AWARD 9

W Tab. 149. szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu AWARD 9.

Tab. 149. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu AWARD 9.

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
Dulaglutyd 1,5 mg (N=150)	Raz w tygodniu dulaglutyd 1,5 mg.	<p>Badanie składało się z dwóch okresów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania przesiewowego (3 tygodnie od badania przesiewowego do randomizacji) i • okresu leczenia (28 tygodni od randomizacji do zakończenia badania, w tym 4-tygodniowa faza stabilizacji, a następnie 24-tygodniowa faza miareczkowania). <p>W okresie <i>lead-in</i> pacjenci byli zobowiązani do samodzielnego monitorowania stężenia glukozy w osoczu (SMPG); do badania kwalifikowano wyłącznie pacjentów, którzy wymagali zwiększenia dawki insuliny glargine w momencie randomizacji z powodu stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) powyżej wartości docelowej zgodnie z algorytmem TTT.</p>
Placebo (N=150)	<p>W okresie wstępnym dawkę insuliny oceniano raz w tygodniu, dawki dostosowywano zgodnie z algorytmem tylko wtedy, gdy było to konieczne, aby zapobiec wystąpieniu hipoglikemii lub ciężkiej hiperglikemii. Po randomizacji, w początkowej 4-tygodniowej fazie stabilizacji, dawkę insuliny oceniano dwa razy w tygodniu. Dawka insuliny glargine pozostała niezmienną, jeśli wyjściowa HbA1c wynosiła >8,0% lub została zmniejszona o 20%, jeśli ≤8,0% bezpośrednio po randomizacji, aby uniknąć hipoglikemii u pacjentów otrzymujących dulaglutyd. Dodatkowe dostosowanie dawki insuliny w tej fazie było wymagane jedynie w przypadku wystąpienia hipoglikemii lub ciężkiej hiperglikemii. Po zakończeniu fazy stabilizacji dawkę insuliny dostosowywano bez ograniczeń w obu ramionach aż do zakończenia badania. Wizyty w gabinecie w okresie leczenia odbywały się co tydzień lub co dwa tygodnie przez pierwsze dwa miesiące, a następnie co 4 do 6 tygodni.</p> <p>Zgodność ze schematem leczenia oceniano na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> • podawania leku podczas każdej wizyty; pacjenci byli uznawani za zgodnych, jeśli przyjmowali co najmniej 75% wymaganych dawek oraz 2) • zgodności z algorytmem TTT po 6, 8 i 12 tygodniach terapii, mierzonej na podstawie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Odsetek ocen wykonanych prawidłowo, 	

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
	<ul style="list-style-type: none"> ○ odsetek ocen, które wymagały zmiany dawki <p>odsetek ocen, w przypadku których prawidłowo zastosowano się do wymaganych zmian dawki.</p>	

24.1.2.4 Opis punktów końcowych

W Tab. 150 przedstawiono szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonym badaniu.

Tab. 150. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
AWARD-9	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c od stanu wyjściowego do 28 tygodnia terapii <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu glukozy w surowicy krwi na czczo od stanu wyjściowego do 28 tygodnia terapii; • zmiana w 7-punktowej skali samokontroli glukozy w osoczu od stanu wyjściowego do 28 tygodnia terapii; • odsetek pacjentów przerywających badanie ze względu na silną, utrzymującą się hiperglikemię do 28 tygodnia terapii; • odsetek pacjentów z guzami/zmianami nowotworowymi tarczycy (w tym rozrostem komórek C); • odsetek pacjentów osiagających HbA1c <7,0% do 28 tygodnia terapii; • odsetek pacjentów osiagających HbA1c ≤6,5% do 28 tygodnia terapii; • odsetek pacjentów, którzy osiagnęli docelową wartość HbA1c <7,0% i bez przyrostu masy ciała (<0,1 kilograma [kg]) po 28 tygodniach i bez udokumentowanej objawowej hipoglikemii w okresie leczenia podtrzymującego (12-28 tygodni) • odsetek pacjentów, którzy osiagnęli docelową wartość HbA1c <7,0% i bez udokumentowanej objawowej hipoglikemii w okresie leczenia podtrzymującego (12-28 tygodni) • odsetek pacjentów, którzy osiagnęli docelową wartość HbA1c <7,0% i bez przyrostu masy ciała (<0,1 kilograma [kg]) po 28 tygodniach • zmiana masy ciała od stanu wyjściowego 28 tygodnia terapii; • odsetek pacjentów, którzy zgłosili zdarzenie hipoglikemii do 28 tygodnia terapii; • częstotliwość zdarzeń hipoglikemii do 28 tygodnia terapii; • odsetek pacjentów ze stwierdzonym zapaleniem trzustki do 28 tygodnia terapii; • odsetek pacjentów ze stwierdzonym zdarzeniem sercowo-naczyniowym do 28 tygodnia terapii; • odsetek pacjentów z przeciwciałami LY2189265 do 12 i 28 tygodnia terapii.

Badanie	Punkty końcowe
HbA1c – hemoglobina glikowana; HOMA2-%B - ang. <i>Updated Homeostasis Model Assessment of Beta-cell Function</i> ; HOMA2-%S - ang. <i>Updated Homeostasis Model Assessment of Insulin Sensitivity</i> ; EQ-5D - ang. <i>EuroQol- 5 Dimension</i> .	

24.1.2.5 Chorzy, którzy nie ukończyli badania w badaniu AWARD 9

W Tab. 151. przedstawiono dane dotyczące pacjentów, którzy nie ukończyli badania AWARD 9.

Tab. 151. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania AWARD 9.

Parametr	Dulaglutyd 1,5	Placebo
Liczba randomizowanych pacjentów	150	150
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	12 (8,0%)	16 (10,7%)
Przyczyny nieukończenia badania, n (%)		
utrata z obserwacji	1 (0,67%)	Nd
przerwanie leczenia	3 (2%)	7 (4,6%)
zdarzenie niepożądane	6 (4%)	2 (1,33%)
inne	2 (1,33%)	7 (4,6%)

24.1.2.6 Randomizacja i zaślepienie w badaniu AWARD 9

W Tab. 152. przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania AWARD 9.

Tab. 152. Randomizacja i zaślepienie badania AWARD 9.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
AWARD 9	randomizowane 1:1 do wygenerowanej komputerowo losowej sekwencji przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej, do cotygodniowych wstrzyknięć podskórnych dulaglutylu w dawce 1,5 mg lub placebo, z metforminą lub bez metforminy. W obu ramionach wykorzystano algorytm <i>treat-to-target</i> (TTT).	Badanie podwójnie zaślepienie.

24.1.2.7 Hipoteza zerowa i typ analizy w badaniu AWARD 9

W Tab. 153. przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania AWARD 9.

Tab. 153. Hipoteza zerowa i typ analizy badania AWARD 9.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
AWARD 9	Pierwszorzędowym celem było wykazanie wyższości dodatku dulaglutynu w porównaniu z dodatkiem placebo do insuliny glargine miareczkowanej do wartości docelowej, pod względem zmiany HbA1c od wartości początkowej do tygodnia 28.	Analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie populacji ITT (intent-to-treat), zdefiniowanej jako wszyscy randomizowani pacjenci, którzy przyjęli ≥ 1 dawkę badanego leku. Jako model analizy pierwotnej zastosowano model mieszany dla miar powtarzanych (MMRM), w którym leczenie, kraj, w którym przeprowadzono randomizację, stosowanie metforminy, wizyta, leczenie po wizycie jako efekty stałe, linia podstawowa jako zmienna i pacjent jako efekt losowy. MMRM wykorzystano również do analiz innych pomiarów ciągłych. Test chi-kwadrat został użyty dla środków kategorycznych. Odsetek pacjentów osiągających HbA1c analizowano za pomocą modelu regresji logistycznej dla powtarzających się miar z czynnikami leczenia, kraju zbiorczego, wyjściowej HbA1c, stosowania metforminy, wizyty i interakcji między wizytą a leczeniem. Częstość występowania hipoglikemii analizowano za pomocą uogólnionego modelu liniowego o rozkładzie dwumianowym ujemnym. W celu kontroli błędu typu I do porównania metod leczenia w odniesieniu do wybranych drugorzędowych punktów końcowych (docelowa wartość HbA1c $< 7,0\%$, masa ciała i FSG) zastosowano schemat testowania graficznego. Eksploracyjne analizy kowariancji wyników zgłaszanych przez pacjentów obejmowały stałe efekty dla leczenia, warstwy HbA1c na linii podstawowej, połączony kraj, stosowanie metforminy i wynik na linii podstawowej jako zmienną. Ostatnia obserwacja przeniesiona do przodu (LOCF) została użyta do imputacji brakujących wartości po linii podstawowej, a kontrasty leczenia zostały obliczone. Wszystkie analizy wykonano przy użyciu wersji 9.1 SAS lub wyższej.

24.1.2.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu AWARD 9

W Tab. 154. przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu AWARD 9.

Tab. 154. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu AWARD 9.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
AWARD 9	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana masy ciała • Zmiana poziomu HbA1c • Zmiana poziomu FSG • Zmiana poziomu SMPG • Zmiana średnich dobowych dawek glargine • Zmiana jakości życia 	Pacjenci wymagający dodatkowej interwencji z powodu ciężkiej, utrzymującej się hiperglikemii mieli odstawić lek i przerwać badanie po wizycie przedwczesnego zakończenia badania. Pacjenci, którzy odstawiли lek badany z jakiegokolwiek innego powodu, również musieli przerwać badanie w tym samym czasie.

24.1.3 AWARD 11

24.1.3.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu AWARD-11 (por. Tab. 155).

Tab. 155. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu AWARD-11

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
AWARD-11	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mężczyźni i kobiety niebędące w ciąży w wieku ≥ 18 lat• Cukrzyca typu 2 przez ≥ 6 miesięcy• HbA1c $\geq 7,5\%$ (58 mmol/mol) i $\leq 11,0\%$ (97 mmol/mol)• Osoby leczone stabilnymi dawkami metforminy przez co najmniej 3 miesiące przed wizytą 1 oraz między wizytą 1 a wizytą 3:<ul style="list-style-type: none">• Dawkę metforminy uznawano za stabilną w tym okresie, jeśli wszystkie przepisane dawki dobowe mieściły się w zakresie od minimalnej wymaganej dawki (≥ 1500 mg / dobę) do maksymalnej zatwierdzonej dawki dla danego kraju.• Niższe dawki były dozwolone tylko w przypadku udokumentowanej nietolerancji ze strony przewodu pokarmowego w wymaganym zakresie dawek lub udokumentowanego eGFR (mierzonego za pomocą CKD EPI) lub innej miary czynności nerek, która wymaga niższych dawek zgodnie z oznaczeniem dla danego kraju.• Stabilna masa ciała przez co najmniej 3 miesiące przed wizytą 1 (niezmieniona o więcej niż 5% w ciągu ostatnich 3 miesięcy)• BMI ≥ 25 kg/m² <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• Cukrzyca typu 1• Stosowanie:<ul style="list-style-type: none">• jakiegokolwiek leku obniżającego poziom glukozy innego niż metformina na 3 miesiące przed przystąpieniem do badania lub w okresie badań przesiewowych i wstępnych, lub• dowolnego GLP-1 RA w dowolnym momencie w przeszłości lub• insuliny w leczeniu choroby przewlekłej (> 14 dni)• Leczenie lekami na receptę lub bez recepty, prowadzącymi do utraty wagi:<ul style="list-style-type: none">• w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym (wizyta 1) lub• między przystąpieniem do badania a randomizacją (wizyta 3) lub• oba; lub• obecne (lub w ciągu poprzednich 3 miesięcy) stosowanie lub planowanie rozpoczęcia w ramach czasowych badania, zorganizowanej diety i/lub programu redukcji masy ciała innego niż styl życia i środki dietetyczne w leczeniu cukrzycy;• Leczenie jakimkolwiek innym wykluczonym lekiem:<ul style="list-style-type: none">• w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym (wizyta 1) lub• między przystąpieniem do badania a randomizacją (wizyta 3) lub• oba;• wykluczone glukokortykoidy nie mogą być stosowane przez > 14 dni w ciągu 1 miesiąca przed wizytą 1 lub między wizytami 1 i 3;

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> • Przerwanie leczenia metforminą lub zmiana dawki bądź stosowanego preparatu z metforminą między wizytą 1 a wizytą 3; • ≥ 1 epizod ciężkiej hipoglikemii, ≥ 1 epizod nieświadomości hipoglikemii w ciągu 6 miesięcy lub oba; • Wystąpienie któregoś z poniższych zaburzeń układu sercowo-naczyniowego w ciągu 2 miesięcy przed Wizytą 1: <ul style="list-style-type: none"> • ostry zawał mięśnia sercowego lub • niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA lub • incydent naczyniowo-mózgowy (udar) • Występowanie klinicznie istotnej nieprawidłowości w opróżnianiu żołądka (np. ciężkiej gastroparezy cukrzycowej lub niedrożności ujścia żołądka), lub • Przebycie operacji pomostowania żołądka (bariatrycznej) lub restrykcyjnej operacji bariatrycznej lub • Przewlekłe przyjmowanie leków bezpośrednio zmniejszających motorykę przewodu pokarmowego; • Wystąpienie: <ul style="list-style-type: none"> • ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby lub • oznak i objawów jakiegokolwiek innej choroby wątroby z wykluczeniem NAFLD lub • poziomu ALT $> 2,5$-krotność górnej granicy zakresu odniesienia, określonego przez laboratorium centralne w momencie rozpoczęcia badania; • Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki w dowolnym czasie przed przystąpieniem do badania • Rozpoznana retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca doraźnego leczenia zgodnie z opinią badacza; • eGFR < 30 ml/min/1,73 m² (lub niższy niż krajowy próg zaprzestania leczenia metforminą zgodnie z lokalną etykietą), obliczony przez CKD-EPI, określony przez laboratorium centralne podczas wizyty 1 i potwierdzony podczas wizyty 2; • Osobista lub rodzinna historia rdzeniowego raka tarczycy lub osobista historia zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 • Kalcytonina w surowicy ≥ 20 ng/l, jak określono przez laboratorium centralne w momencie rozpoczęcia badania; • Dowody na znaczące, aktywne zaburzenia autoimmunologiczne (na przykład toczeń, reumatoidalne zapalenie stawów), które w opinii badacza prawdopodobnie wymagały jednoczesnego leczenia ogólnoustrojowymi glikokortykoidami w ciągu następnych 12 miesięcy; • Czynnny lub nieleczony nowotwór złośliwy lub remisja z klinicznie istotnego nowotworu złośliwego (innego niż rak podstawnokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry) przez mniej niż 5 lat; lub • Wszelkie schorzenia hematologiczne, które mogły wpływać na pomiar HbA1c (na przykład anemie hemolityczne, niedokrwistość sierpowata).

ALT – aminotransferaza alaninowa; BMI – wskaźnik masy ciała; CKD-EPI – równanie współpracy w zakresie przewlekłej choroby nerek i epidemiologii; eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; GLP-1 RA – agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1; HbA1c – hemoglobina glikowana; MI – zawał mięśnia sercowego; NAFLD – niealkoholowa tłuszczeniowa choroba wątroby; NYHA – *New York Heart Association*;

24.1.3.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystykę początkową pacjentów włączonych do badania AWARD-11 (por. Tab. 156.).

Tab. 156. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania AWARD-11.

Charakterystyka		DU 1,5 mg (N=612)	DU 3,0 mg (N=616)	DU 4,5 mg (N=614)	Łącznie (N=1,842)
Wiek, średnia		57,8 ± 9,7	56,9 ± 10,2	56,6 ± 10,2	57,1 ± 10,0
Wiek	≥65	156 (25,5)	150 (24,4)	132 (21,5)	438 (23,8)
	≥75	20 (3,3)	14 (2,3)	21 (3,4)	55 (3,0)
Czas trwania cukrzycy, lata		7,6 ± 5,8	7,6 ± 5,5	7,7 ± 5,8	7,6 ± 5,7
Płeć żeńska		314 (51,3)	288 (46,8)	296 (48,2)	898 (48,8)
Rasa					
Rdzenna amerykańska lub alaskańska		30 (4,9)	26 (4,2)	32 (5,2)	88 (4,8)
Azjatycka		13 (2,1)	18 (2,9)	14 (2,3)	45 (2,4)
Czarna		28 (4,6)	31 (5,0)	23 (3,7)	82 (4,5)
Rdzenny Hawajczyk lub mieszkaniec wysp Pacyfiku		1 (0,2)	1 (0,2)	3 (0,5)	5 (0,3)
Biała		529 (86,4)	521 (84,6)	530 (86,3)	1,580 (85,8)
Mieszana		11 (1,8)	19 (3,1)	12 (2,0)	42 (2,3)
HbA1c (%)					
HbA1c (%)		8,6 ± 0,9	8,6 ± 1,0	8,6 ± 0,9	8,6 ± 1,0
BMI (kg/m ²)					
BMI (kg/m ²)		34,4 ± 6,4	34,3 ± 6,2	34,0 ± 6,2	34,2 ± 6,3
Waga (kg)					
Waga (kg)		95,5 ± 20,2	96,3 ± 20,1	95,4 ± 20,6	95,7 ± 20,3
eGFR (mL/min/1,73 m ²)					
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	30-59	33 (5,4)	25 (4,1)	33 (5,4)	91 (4,9)
	60-89	171 (27,9)	198 (32,1)	184 (30,0)	553 (30,0)
	≥90	408 (66,7)	393 (63,8)	397 (64,7)	1,198 (65,0)
Ciśnienie skurczowe (mmHg)		132,1 ± 14,2	131,1 ± 14,1	132,1 ± 14,0	131,8 ± 14,1
Ciśnienie rozkurczowe (mmHg)		78,8 ± 9,3	78,4 ± 8,7	79,0 ± 9,0	78,7 ± 9,0
Tętno (uderzenia na minutę)		75,6 ± 10,1	75,3 ± 9,5	75,5 ± 10,3	75,5 ± 10,0
Glukoza we krwi na czczo (mg/dL)		185,0 ± 52,0	184,0 ± 54,4	183,4 ± 48,0	184,1 ± 51,5

Wszystkie wartości przedstawiono jako średnie ± odchylenie standardowe lub n (%).

DU – dulaglutyd; eGFR – szacowany współczynnik przesączania kłębuszkowego; HbA1c – hemoglobina glikowana;

24.1.3.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 157 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu AWARD-11. Leczenie rozpoczynano dawką 0,75 mg dulaglutydu raz w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę zwiększano co 4 tygodnie do randomizowanej dawki 1,5 mg, 3,0 mg lub 4,5 mg.

Tab. 157. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu AWARD-11.

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
DU 1,5 mg (N=612)	Jedno podskórne wstrzyknięcie dulaglutynu 1,5 mg raz w tygodniu o stałej porze	36 tygodni w celu oceny pierwszorzędownego punktu końcowego, 52 tygodnie w celu oceny bezpieczeństwa
DU 3,0 mg (N=616)	Jedno podskórne wstrzyknięcie dulaglutynu 3,0 mg raz w tygodniu o stałej porze	
DU 4,5 mg (N=614)	Jedno podskórne wstrzyknięcie dulaglutynu 4,5 mg raz w tygodniu o stałej porze	

N – liczba badanych; DU – dulaglutyn

24.1.3.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 158 przedstawiono dane dotyczące pacjentów, którzy nie ukończyli badania AWARD-11.

Tab. 158 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania AWARD-11

	DU 1,5 mg	DU 3,0 mg	DU 4,5 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	612	616	614
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania (36 tygodni), n (%)	44 (7,2)	45 (7,3)	36 (5,9)
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania (52 tygodnie), n (%)	56 (9,2)	67 (10,9)	54 (8,8)
Przyczyny nieukończenia badania (36 tygodni), n (%)			
Zdarzenie niepożądane	6 (13,6)	8 (17,8)	11 (30,6)
Utrata z obserwacji	11 (25,0)	10 (22,2)	9 (25,0)
Wycofanie się przez pacjenta	21 (47,7)	26 (57,8)	13 (36,1)
Inne	6 (13,6)	1 (2,2)	3 (8,3)
Przyczyny nieukończenia badania (52 tygodnie), n (%)			
Zdarzenie niepożądane	8 (14,3)	11 (16,4)	14 (25,9)
Utrata z obserwacji	15 (26,8)	16 (23,9)	17 (31,5)
Wycofanie się przez pacjenta	25 (44,6)	36 (53,7)	18 (33,3)
Inne	8 (14,3)	4 (6,0)	5 (9,3)

n – liczba zdarzeń DU – dulaglutyn

24.1.3.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonym badaniu przedstawiono w Tab. 159.

Tab. 159. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
AWARD-11	<p>Pierwszorzędowny punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana poziomu HbA1c od stanu wyjściowego do 36 tygodnia terapii <p>Drugorzędowne punkty końcowe:</p>

Badanie	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7,0% (<53 mmol/mol); • zmiana poziomu glukozy w surowicy na czczo (FSG) od stanu wyjściowego do 36 tygodnia terapii; • zmiana masy ciała od stanu wyjściowego do 36 tygodnia terapii; • częstość udokumentowanych objawowych epizodów hipoglikemii do 36 tygodnia terapii; • farmakokinetyka: Maksymalne stężenie w stanie ustalonym; • farmakokinetyka: Powierzchnia pod krzywą AUC (0-168)ss w stanie ustalonym.

HbA1c – hemoglobina glikowana

24.1.3.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 160. przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania AWARD-11.

Tab. 160 Randomizacja i zaślepienie badania AWARD-11.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
AWARD-11	Na poziomie kraju zastosowano randomizację blokową. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1:1 do grupy dulaglutynu w dawce 1,5 mg, 3,0 mg lub 4,5 mg podawanej raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym za pomocą wstrzykiwacza jednodawkowego. Randomizacja była stratyfikowana według HbA1c (<8,5% [69 mmol/mol] i ≥8,5% [69 mmol/mol]).	Badanie podwójnie zaślepienie

HbA1c – hemoglobina glikowana

24.1.3.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 161. przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badania AWARD-11.

Tab. 161. Hipoteza zerowa i typ analizy badania AWARD-11.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
AWARD-11	Dulaglutyn w dawkach 3,0 mg oraz 4,5 mg tygodniowo wykazuje przewagę nad dawką 1,5 mg tygodniowo w zakresie średniej zmiany wartości HbA1c w stosunku do wartości początkowej, średniej zmiany masy ciała i FSG w stosunku do wartości wyjściowej oraz odsetka pacjentów osiągających HbA1c <7,0%.	Analiza obejmowała pacjentów, u których nie brakowało danych o wartościach wyjściowych oraz znana była co najmniej jedna wartość zmiennej po ocenie w 36 tygodniu. Podstawowy model analizy był modelem mieszanym dla powtarzanych pomiarów, w tym połączonych danych dotyczących kraju, leczenia, wizyty, interakcji leczenie-wizyta jako stałych efektów i wartości wyjściowej jako współziennej. Do modelu dodano wyjściową warstwę HbA1c (≥8,5% i <8,5% [69 mmol/mol]) jako efekt stały, gdy HbA1c nie była zmienną odpowiedzi. Odsetki pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c analizowano przy użyciu modelu regresji logistycznej podłużnej dla powtarzanych pomiarów z połączonymi danymi o kraju, leczeniu, wizycie i interakcji leczenie-wizyta, które uwzględniono jako efekty stałe i wyjściową wartość HbA1c jako zmienną towarzyszącą.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
---------	-----------------	-------------

HbA1c – hemoglobina glikowana; FSG – poziom glukozy w surowicy na czczo;

24.1.3.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 162. przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu AWARD-11.

Tab. 162. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu AWARD-11.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
AWARD-11	wszystkie	W przypadku pacjentów, u których nie uzyskano danych o punktach końcowych w okresie 36 tygodni, zastosowano wartość przypisaną. Brakujące dane z 36. tygodnia zostały przypisane na podstawie odzyskanych danych, zdefiniowanych jako dane pacjentów, u których odpowiednie wartości zmierzono w 36. tygodniu w tej samej grupie leczenia i o tym samym binarnym statusie przedwczesnego przerwania leczenia (tak, nie). W związku z tym w przypadku pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali leczenie, brakujące dane zostały przypisane na podstawie pacjentów, którzy przedwcześnie przerwali leczenie, kontynuowali badanie i u których wykonano pomiary w 36. tygodniu. W przypadku pacjentów, którzy nie przerwali leczenia, ale nie uzyskano dla nich danych w 36. tygodniu (na przykład z powodu opuszczenia tej wizyty) i którzy kontynuowali badanie, brakujące dane zostały przypisane na podstawie pacjentów z wartościami zmierzonymi w 36. tygodniu leczenia. To samo podejście zastosowano do przypisania brakujących danych w tygodniu 52.

24.2 REWIND

24.2.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

W Tab. 163. zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu REWIND.

Tab. 163. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu REWIND.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
REWIND	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mężczyźni i kobiety: <ul style="list-style-type: none"> ○ z wcześniejszą diagnozą cukrzycy typu 2; lub ○ nowo postawioną diagnozą cukrzycy typu 2 na podstawie jednego z poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ▪ stężenie glukozy w osoczu na czczo 7,0 mmol/l (126 mg/dl); lub ▪ stężenie glukozy w osoczu 11,1 mmol/l (200 mg/dl) w ciągu 2 godzin po doustnym obciążeniu glukozą 75 g, lub • Wartość HbA1c \leq 9,5%. • Stosowana wcześniej terapia:

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ pacjenci nie stosujący wcześniej leczenia, ○ pacjenci stosujący wcześniej 1 lub 2 doustne leki obniżające stężenie glukozy; z lub bez insuliny bazalnej; przed włączeniem do badania pacjenci stosujący leczenie inhibitorem DPP-4 lub analogiem GLP-1 musieli je przerwać, ○ pacjenci stosujący wcześniej insulinę bazalną. ● Stosowanie stałej dawki leków przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania. ● Wiek ≥ 50 lat i rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego: <ul style="list-style-type: none"> ○ zawał mięśnia sercowego, ○ udaru niedokrwienno, ○ wcześniejsza rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych. Jeśli pacjent przeszedł zabieg pomostowania tętnic wieńcowych (CABG), od zabiegu do włączenia do badania powinno upłynąć > 2 lat, ○ hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej ze zmianami w EKG (nowe lub pogarszające się zmiany załamka ST lub T), niedokrwienie mięśnia sercowego w obrazowaniu lub konieczność przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI); lub ● Wiek ≥ 55 lat i rozpoznana choroba układu sercowo-naczyniowego: <ul style="list-style-type: none"> ○ historia niedokrwienia mięśnia sercowego w teście wysiłkowym lub w badaniu obrazowym serca, z lub bez duszniczy bolesnej wysiłkowej w wywiadzie, ○ $>50\%$ zwężenie naczyń z obrazowaniem tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych, z chromaniem przestankowym lub bez, ○ wskaźnik kostka-ramię $<0,9$ ○ eGFR <60 ml/min/1,73 m² ○ nadciśnienie tętnicze z udokumentowanym przerostem lewej komory serca w EKG lub echokardiogramie, ○ mikroalbuminuria lub makroalbuminuria. ● Wiek ≥ 60 lat i występowanie co najmniej 2 lub więcej z następujących czynników ryzyka choroby układu sercowo-naczyniowego: <ul style="list-style-type: none"> ○ aktualne zażywanie tytoniu (jakakolwiek forma tytoniu), ○ poziom LDL-C $\geq 3,4$ mmol/l (130 mg/dl) w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ○ udokumentowany HDL-C $<1,0$ mmol/l (40 mg/dl) dla mężczyzn i $<1,3$ mmol/l (50 mg/dl) dla kobiet lub poziom trójglicerydów $\geq 2,3$ mmol/l (200 mg/dl) w ciągu ostatnich 6 miesięcy, ○ stosowanie co najmniej 1 leku na ciśnienie krwi w leczeniu nadciśnienia lub nieleczone skurczowe ciśnienie krwi ≥ 140 mm Hg lub rozkurczowe ciśnienie krwi ≥ 95 mmHg

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> ○ zmierzony stosunek talii do bioder >1,0 dla mężczyzn i >0,8 dla kobiet. • Wskaźnik masy ciała $\geq 23 \text{ kg/m}^2$. • Przestrzeganie właściwego dawkowania badanego leku na początkowym etapie badania. • W opinii badacza pacjenci zmotywowani, zdolni i chętni do samodzielnego wstrzykiwania badanego leku raz w tygodniu, zgodnie z wymogami protokołu badania. • Udzielenie pisemnej świadomej zgody na udział w badaniu zgodnie z lokalnymi przepisami i komisją ds. oceny etycznej zarządzającą danym ośrodkiem badawczym. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niekontrolowana cukrzyca wymagająca natychmiastowego leczenia (np. cukrzycowa kwasica ketonowa). • Wystąpienie ciężkiej hipoglikemii w ciągu 1 roku przed włączeniem do badania. • Wystąpienie ostrego incydentu wieńcowego lub mózgowo-naczyniowego w ciągu 2 miesięcy przed randomizacją. • Planowany zabieg rewaskularyzacji tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych. • Rozpoznana przewlekła niewydolność nerek (zdefiniowana jako $\text{eGFR} < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$) lub przewlekła dializa. • Klinicznie istotne nieprawidłowości w opróżnianiu żołądka (na przykład ciężka gastropareza cukrzycowa lub niedrożność ujścia żołądka) lub przejście operacji bajpasu żołądka (np. bariatrycznej). • Przebyte przewlekłe, ostre lub idiopatyczne zapalenie trzustki lub objawy zapalenia trzustki. • Ciężkie zaburzenia czynności wątroby, takie jak nadciśnienie wrotne lub marskość wątroby, ostre lub przewlekłe zapalenie wątroby, oznaki lub objawy jakiegokolwiek innej choroby wątroby lub poziom transaminazy alaninowej (ALT) ≥ 3 razy wyższy od górnej granicy normy od wartości referencyjnej. • Występowanie u pacjenta lub w rodzinie hiperplazji okotopęcherzykowych komórek C, ogniskowej hiperplazji, raka (w tym sporadycznej, rodzinnej lub będącej częścią zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej MEN 2A lub 2B) lub mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2A lub 2B (MEN 2A lub 2B) przy braku stwierdzonych zmian okotopęcherzykowych komórek C, z wyjątkiem pacjentów, u których badanie genetyczne zostało wcześniej przeprowadzone i dało wynik negatywny dla mutacji protoonkogenu RET. Jeśli badanie genetyczne nie zostało wykonane z taką historią rodzinną lub wynik jest pozytywny bądź nieznan, wówczas pacjent zostaje wykluczony. • Wartość kalcytoniny $\geq 20 \text{ pg/ml}$. • Przejście przeszczepu narządu lub oczekiwanie na przeszczep narządu (dozwolone są przeszczepy rogówki). • Przyjmowanie leków odchudzających (dostępnych bez recepty lub na receptę) i brak zgody lub możliwości odstawienia leku w czasie badań

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	przesiewowych lub przyjmowanie pramlintydu w czasie badań przesiewowych.

ALT – aminotransferaza alaninowa; CABG – pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. *coronary artery bypass grafting*); eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); EKG – elektrokardiografia; HDL-C – stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o wysokiej gęstości (ang. *high-density*); LDL-C – stężenie cholesterolu frakcji lipoprotein o niskiej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*); PCI – przezskórna interwencja wieńcowa (ang. *percutaneous coronary intervention*)

24.2.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

W Tab. 164. przedstawiono charakterystykę początkową pacjentów w badaniu REWIND.

Tab. 164. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu REWIND.

Charakterystyka		Dulaglutyd (N=4949)	Placebo (N=4952)
Wiek, średnia		66,2	66,2
Płeć, n (%)	Kobiety	2306 (46,6%)	2283 (46,1%)
	Mężczyźni	2643 (53,4%)	2669 (53,9%)
Rasa, n (%)	Biała	3754 (75,9%)	3744 (75,6%)
Zażywanie tytoniu, n (%)		694 (14,0%)	713 (14,4%)
Choroby układu krążenia*, n (%)		1560 (31,5%)	1554 (31,4%)
Zdarzenie sercowo-naczyniowe [†] , n (%)		1028 (20,8%)	1007 (20,3%)
Nadciśnienie, n (%)		4605 (93,0%)	4619 (93,3%)
Historia niewydolności serca, n (%)		421 (8,5%)	432 (8,7%)
Cukrzyca			
Czas trwania cukrzycy, lata [‡]		10,5 (7,3); 9,5 (5,5-14,5)	10,6 (7,2); 9,5 (5,5-14,5)
Retinopatia cukrzycowa, n (%)		448 (9,1%)	443 (8,9%)
HbA1c (%)	średnia (SD)	7,3% (1,1)	7,4% (1,1)
	mediana (IQR)	7,2% (6,6; 8,1)	7,2% (6,6; 8,1)
eGFR <60 mL/min/1,73 m ² , n (%)		1081 (21,8%)	1118 (22,6%)
Albuminuria [§] , n (%)		1707 (34,5%)	1760 (35,5%)
Leki przeciwcukrzycowe			
Metformina, n (%)		4022 (81,3%)	4015 (81,1%)
Sulfonylomocznik, n (%)		2270 (45,9%)	2282 (46,1%)
Insulina, n (%)		1189 (24,0%)	1174 (23,7%)
Inhibitor DPP-4, n (%)		266 (5,4%)	298 (6,0%)
Tiazolidinedion, n (%)		100 (2,0%)	68 (1,4%)
Inne leki obniżające poziom glukozy, n (%)		14 (0,3%)	18 (0,4%)
Układ sercowo-naczyniowy			
BMI (kg/m ²)		32,3 (5,7)	32,3 (5,8)

Charakterystyka	Dulaglutyd (N=4949)	Placebo (N=4952)
Ciśnienie skurczowe (mm Hg)	137, 1 (16, 6)	137, 3 (17, 0)
Ciśnienie rozkurczowe (mm Hg)	78, 4 (9,8)	78, 5 (9,9)
Tętno (uderzenia na minutę)	71, 4 (10, 7)	71, 6 (11, 0)
Kreatynina w surowicy (μmol/L)	83, 7 (27, 4)	84, 5 (27, 3)
eGFR (mL/min/1,73 m ²)	75, 3 (61, 6-91, 8)	74, 7 (61, 2-90, 6)
UACR (mg/mmol)	1, 80 (0, 70-6, 60)	1, 88 (0, 70-7, 38)
Cholesterol (mmol/L)	4, 52 (1, 16)	4, 52 (1, 16)
Cholesterol LDL (mmol/L)	2, 56 (0, 98)	2, 56 (0, 98)
Cholesterol HDL (mmol/L)	1, 18 (0, 33)	1, 18 (0, 36)
Trójglicerydy (mmol/L)	1, 60 (1, 15-2, 20)	1, 60 (1, 20-2, 25)
Leki sercowo-naczyniowe		
inhibitor ACE lub ARB, n (%)	4009 (81, 0%)	4059 (82, 0%)
B-bloker, n (%)	2237 (45, 2%)	2274 (45, 9%)
Inny lek na ciśnienie, n (%)	2767 (55, 9%)	2833 (57, 2%)
Statyna, n (%)	3279 (66, 3%)	3268 (66, 0%)
Fibrat, n (%)	452 (9, 1%)	446 (9, 0%)

Dane przedstawiono jako n (%), średnią (SD) lub medianę (IQR), chyba że określono inaczej.

*Zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwieny, niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w elektrokardiogramie, niedokrwienie mięśnia sercowego w badaniu obrazowym lub teście wysiłkowym lub rewaskularyzacja wieńcowa, sztywna lub obwodowa.

†Zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwieny.

[‡]UACR 3,39 mg/mmol lub więcej.

ACE – enzym konwertujący angiotensynę; ARB – bloker receptora angiotensyny; BMI – wskaźnik masy ciała (ang. *Body Mass Index*); DPP-4 – dipeptydylopeptydaza-4; eGFR – szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); HbA1c – hemoglobina glikowana A1c; IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); SD – odchylenie standardowe; UACR – stosunek albuminy do kreatyniny w moczu;

24.2.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 165. szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu REWIND.

Tab. 165. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu REWIND.

Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
Dulaglutyd (N=4 949)	Jedno podskórne wstrzyknięcie dulaglutylu 1,5 mg raz w tygodniu o stałej porze	Minimum 6 miesięcy; Średnio 5,4 lat
Placebo (N=4 952)	Jedno podskórne wstrzyknięcie tej samej ilości płynu z identycznymi substancjami pomocniczymi bez dulaglutylu raz w tygodniu o stałej porze	

N – liczba badanych;

24.2.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 166. przedstawiono dane dotyczące pacjentów, którzy nie ukończyli badania REWIND.

Tab. 166. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania REWIND.

Parametr	Dulaglutyd	Placebo
Liczba randomizowanych pacjentów	4949	4952
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	17 (0,34%)	17 (0,34%)
Przyczyny nieukończenia badania, n (%)		
utrata z obserwacji	5 (29%)	-
przerwanie leczenia	12 (71%)	17 (100%)

24.2.5 Opis punktów końcowych

Opis punktów końcowych raportowanych w badaniu REWIND przedstawiono w Tab. 167.

Tab. 167. Punkty końcowe raportowane w badaniu REWIND (wraz z definicjami o ile były dostępne).

Badanie	Punkty końcowe
REWIND	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów, u których po raz pierwszy wystąpiło jakiekolwiek poważne zdarzenie niepożądane dotyczącego układu sercowo-naczyniowego (ang. <i>major adverse cardiovascular events</i>, MACE): zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem (złożony wynik sercowo-naczyniowy; okres obserwacji: od randomizacji do pierwszego wystąpienia lub śmierci z dowolnej przyczyny lub zakończenia badania) <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Liczba pacjentów, u których po raz pierwszy wystąpił zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem (indywidualnie; okres obserwacji: od randomizacji do pierwszego wystąpienia lub zakończenia badania) Liczba pacjentów, u których wystąpił zgon z dowolnej przyczyny (okres obserwacji: od randomizacji do zakończenia badania); Liczba pacjentów, u których wystąpił złożone kliniczne zdarzenie mikronaczyniowe (okres obserwacji: od randomizacji do pierwszego wystąpienia lub zakończenia badania); Liczba pacjentów, u których wystąpił zawał serca wymagający hospitalizacji lub pilna wizyta w klinice niewydolności serca (okres obserwacji: od randomizacji do pierwszego wystąpienia lub zakończenia badania); Liczba pacjentów, u których wystąpiła po raz pierwszy hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (okres obserwacji: od randomizacji do pierwszego wystąpienia lub zakończenia badania).

MACE – poważne zdarzenie niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiovascular events*)

24.2.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 168. przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badania REWIND.

Tab. 168. Randomizacja i zaślepienie badania REWIND.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
REWIND	Randomizacja została przeprowadzona za pomocą wygenerowanego komputerowo kodu losowego z interaktywnym systemem odpowiedzi sieciowej ze stratyfikacją według lokalizacji.	Pacjenci otrzymywali przygotowane wcześniej strzykawki o identycznym wyglądzie, zawierające dulaglutyd bądź placebo. Zaślepienie dotyczyło wszystkich badaczy i pacjentów. Niezależny komitet monitorujący dane i statystycy wspierający działania komitetu byli jedynymi osobami, które miały dostęp do niezaslepionych danych.

24.2.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 169. Przedstawiono opis hipotezy zerowej oraz typu analizy w badaniu REWIND.

Tab. 169. Hipoteza zerowa i typ analizy badania REWIND.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
REWIND	Badanie typu <i>superiority</i> testowało hipotezę czy podanie 1,5 mg dulaglutylidu raz w tygodniu zmniejsza występowanie złożonego pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem w porównaniu z placebo.	Wszystkie analizy skuteczności i bezpieczeństwa zostały przeprowadzone w populacji obejmującej wszystkich losowo przydzielonych uczestników (ITT). Dane o pacjentach były cenzurowane wg ostatnich dostępnych danych. Dane ciągle przedstawiono w postaci średniej i odchylenia standardowego lub mediany i IQR, a dane dotyczące liczebności przedstawiono jako liczby i odsetki. W analizie uwzględniono wszystkie wyniki występujące podczas lub po okresie randomizacji. Współczynniki zapadalności oszacowano jako liczbę pierwszych zdarzeń na 100 osobolat w ramach obserwacji zależnej od wyniku (tj. czas od randomizacji do pierwszego wystąpienia wyniku lub ostatniej obserwacji bez wyniku). Model Kaplana-Meiera zastosowano do oszacowania skumulowanego ryzyka, a modele ryzyka proporcjonalnego Coksa zastosowano do określenia wpływu interwencji na wynik oraz do oszacowania HR i 95% CI.

CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); HR – iloraz ryzyka (ang. *hazard ratio*); IQR – rozstęp ćwiartkowy (ang. *interquartile range*); ITT – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat analysis*)

24.2.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 170. przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu REWIND.

Tab. 170. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu REWIND.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
REWIND	wszystkie	<p>Dane dotyczące pacjentów, którzy ukończyli badanie, ale nie uzyskali punktu końcowego cenzurowano na dzień ostatniego kontaktu z pacjentem.</p> <p>Dane dotyczące pacjentów, którzy zrezygnują z udziału w badaniu, cenzurowano na dzień przerwania badania lub w dniu ostatniego kontaktu, w zależności od tego, co nastąpiło później.</p> <p>Dane dotyczące pacjentów, którzy zmarli w trakcie badania, cenzurowano od momentu zgonu pacjenta, dla wszystkich analiz czasu do zdarzenia (ang. <i>time-to-event analyses</i>).</p> <p>Pacjenci, którzy przedwcześnie przegrali przypisaną w badaniu leczenie, byli obserwowani do końca badania.</p> <p>Przeprowadzono 2 analizy wrażliwości w celu zbadania wpływu danych utraconych na ustalenia dotyczące pierwszorzędnego punktu końcowego. Pierwsza analiza zakładała, że wszyscy pacjenci w grupie dulaolutydu doświadczyli pierwszorzędnego punktu końcowego w momencie przerwania ich udziału w badaniu lub w momencie ostatniego kontaktu, jeśli zostali utraceni z obserwacji, podczas gdy tacy pacjenci przyjmujący placebo nie doświadczyli żadnego zdarzenia i dlatego są cenzurowani w odpowiednim czasie. Druga analiza, mniej skrajna, zakładała, że wszyscy ci pacjenci z obu grup leczenia doświadczyli zdarzeń związanych z pierwszorzędnym punktem końcowym w momencie przerwania udziału w badaniu lub w momencie ostatniego kontaktu, jeśli zostali utraceni z obserwacji.</p>

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.	16
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).	19
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – badania pierwotne (diagram PRISMA).	46
Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).	55
Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – badania pierwotne (diagram PRISMA).	69

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	12
Tab. 2. Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań wtórnych – kontrola glikemii.	21
Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	40
Tab. 4. Skrócona charakterystyka badań AWARD-2, AWARD-9 i AWARD-11.	48
Tab. 5. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu AWARD-2, AWARD-9 oraz AWARD-11.	50
Tab. 6. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	57
Tab. 7. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	64
Tab. 8. Skrócona charakterystyka badania REWIND.	71
Tab. 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu REWIND.	72
Tab. 10. Przegląd badań dostępnych na ClinicalTrials.gov – data ostatniego przeszukania: 24.06.2024 r.	73
Tab. 11. Przegląd badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu – data ostatniego przeszukania: 24.06.2024 r.	77
Tab. 12. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA oraz DUL 0,75 vs GLA - osiągnięcie poziomu HbA1c <7%.	81
Tab. 13. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA oraz DUL 0,75 vs GLA - osiągnięcie poziomu HbA1c ≤6,5%.	83
Tab. 14 Zmiana poziomu HbA1c - AWARD-2	84
Tab. 15 Zmiana poziomu FSG – AWARD-2	85
Tab. 16. Zmiana poziomu SMPG – AWARD-2	87
Tab. 17 Zmiana masy ciała – AWARD-2	89
Tab. 18 Zmiana poziomu insuliny na czczo - AWARD-2.	89
Tab. 19 Zmiana poziomu glukagonu na czczo - AWARD-2.	90
Tab. 20. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs GLA - jakość życia w okresie 52. Tyg. i 78 tyg. – AWARD 2.	91
Tab. 21. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs placebo - osiągnięcie poziomu FPG <6,7% – AWARD 9.	92
Tab. 22. Wyniki porównania skuteczności DUL 1,5 mg vs placebo - osiągnięcie poziomu FPG ≤5,6%	92
Tab. 23 Zmiana poziomu HbA1c – AWARD-9	93
Tab. 24 Zmiana masy ciała – AWARD-9	93
Tab. 25. Zmiana dawki insuliny glargine – AWARD 9.	94
Tab. 26. Osiągnięcie poziomu HbA1c ≤6,5% – AWARD-11.	94
Tab. 27. Osiągnięcie poziomu HbA1c <7%.	95
Tab. 28 Zmiana poziomu HbA1c – AWARD-11.	96

Tab. 29 Zmiana poziomu FSG – AWARD-11	96
Tab. 30 Zmiana ogólnego poziomu SMPG - AWARD-11	97
Tab. 31 Zmiana masy ciała – AWARD-11	98
Tab. 32. Zgony – AWARD 2.....	99
Tab. 33. Ciężkie zdarzenia niepożądane – AWARD 2.	99
Tab. 34. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem) – AWARD 2.	100
Tab. 35. Biegunka – AWARD 2.....	101
Tab. 36. Nudności – AWARD 2.....	101
Tab. 37. Niestrawność – AWARD 2.....	102
Tab. 38. Wymioty – AWARD 2.	103
Tab. 39. Ból brzucha – AWARD 2.....	103
Tab. 40. Zapalenie oskrzeli – AWARD 2.....	104
Tab. 41. Grypa – AWARD 2.....	104
Tab. 42. Zapalenie jamy nosowo-gardłowej – AWARD 2.	105
Tab. 43. Infekcja górnych dróg oddechowych – AWARD 2.	106
Tab. 44. Zakażenie dróg moczowych – AWARD 2.....	106
Tab. 45. Ból głowy – AWARD 2.	107
Tab. 46. Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych – AWARD 2.	107
Tab. 47. Zgony – AWARD 9.....	108
Tab. 48. Ciężkie zdarzenia niepożądane – AWARD 9.	108
Tab. 49. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia – AWARD 9.	109
Tab. 50. Nudności – AWARD 9.....	109
Tab. 51. Biegunka – AWARD 9.....	110
Tab. 52. Wymioty – AWARD 9.	110
Tab. 53. Niestrawność – AWARD 9.....	111
Tab. 54. Zapalenie jamy nosowo-gardłowej – AWARD 9.	111
Tab. 55. Ból głowy – AWARD 9.	111
Tab. 56. Zmniejszony apetyt – AWARD 9.	112
Tab. 57. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – AWARD 9.	112
Tab. 58. Hipoglikemia udokumentowana (<54 mg/dL) – AWARD 11.....	113
Tab. 59 Hipoglikemia ciężka – AWARD-11	114
Tab. 60. Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (pacjenci z ≥ 1 zdarzeniem) – AWARD 11.	115
Tab. 61. Nudności – AWARD 11.	116
Tab. 62. Biegunka – AWARD 11.	117
Tab. 63. Wymioty – AWARD 11.....	117

Tab. 64. Zapalenie nosogardzieli – AWARD 11.....	118
Tab. 65. Niestrawność – AWARD 11.	118
Tab. 66. Przerwanie stosowania leczenia z powodu działań niepożądanych lub zgonu – AWARD 11.....	119
Tab. 67. Przerwanie stosowania leku z powodu częstych zdarzeń żołądkowo-jelitowych – AWARD 11.	120
Tab. 68. Ciężkie zdarzenia niepożądane – AWARD 11.	121
Tab. 69. Zgony – AWARD 11.	121
Tab. 70. Ostre zapalenie trzustki – AWARD 11.	122
Tab. 71. Zdarzenia sercowo-naczyniowe – AWARD 11.....	123
Tab. 72. Zdarzenia związane z pęcherzykiem żółciowym – AWARD 11.	123
Tab. 73. Ostre zdarzenia nerkowe – AWARD 11.	124
Tab. 74. Poważne zdarzenie niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego – REWIND.	126
Tab. 75. Poważne zdarzenie niepożądane dotyczące układu sercowo-naczyniowego (analiza w podgrupach) – REWIND.	128
Tab. 76. Udar mózgu – REWIND.	130
Tab. 77. Udar mózgu niezakończony zgonem – REWIND.....	132
Tab. 78. Udar mózgu zakończony zgonem – REWIND.....	134
Tab. 79. Zawał mięśnia sercowego – REWIND.	136
Tab. 80. Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem – REWIND.	138
Tab. 81. Zawał mięśnia sercowego zakończony zgonem – REWIND.	140
Tab. 82. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych – REWIND.	142
Tab. 83. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe – REWIND.....	144
Tab. 84. Zgon z dowolnej przyczyny – REWIND.	146
Tab. 85. Hospitalizacja z powodu niewydolności serca – REWIND.	148
Tab. 86. Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej – REWIND.....	150
Tab. 87. Złożone zdarzenie mikronaczyniowe (w oku lub nerce) – REWIND.	152
Tab. 88. Złożone zdarzenie mikronaczyniowe w oku – REWIND.	154
Tab. 89. Złożone zdarzenie mikronaczyniowe w nerce – REWIND.....	156
Tab. 90. Przerwanie leczenia – REWIND.	157
Tab. 91. Ostre zapalenie trzustki – REWIND.....	157
Tab. 92. Rak dowolnego typu – REWIND.	158
Tab. 93. Rak rdzeniasty tarczycy lub przerost komórek C – REWIND.	158
Tab. 94. Rak tarczycy – REWIND.	159
Tab. 95. Rak trzustki – REWIND.	159
Tab. 96. Poważne zaburzenie czynności wątroby – REWIND.	160

Tab. 97. Poważne zdarzenie dotyczące nerek lub dróg moczowych – REWIND.....	160
Tab. 98. Reakcje immunologiczne – REWIND.....	161
Tab. 99. Poważne zdarzenie żołądkowo-jelitowe – REWIND.	161
Tab. 100. Częstoskurcz nadkomorowy lub zaburzenia przewodzenia sercowo-naczyniowego – REWIND.....	162
Tab. 101. Ciężka hipoglikemia – REWIND.	162
Tab. 102. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniach dotyczących prewencji chorób sercowo-naczyniowych dla inhibitorów SGLT-2 oraz agonistów GLP-1.	166
Tab. 103. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Medline (PubMed), 05.07.2024 r.....	181
Tab. 104. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Cochrane Library, 05.07.2024 r.....	181
Tab. 105. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych w bazie Embase, 05.07.2024 r....	182
Tab. 106. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Medline (PubMed), 26.06.2024 r.....	182
Tab. 107. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Cochrane Library, 26.06.2024 r.....	183
Tab. 108. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazie Embase, 26.06.2024 r.....	183
Tab. 109. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.	185
Tab. 110. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania. .	187
Tab. 111. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.	190
Tab. 112. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania. .	191
Tab. 113. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.	195
Tab. 114. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.	199
Tab. 115. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych.	203
Tab. 116. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.	208
Tab. 117. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.....	211
Tab. 118. Wyniki metaanalizy – Giugliano 2019.	215
Tab. 119 Wyniki metaanalizy – Giugliano 2021.	216
Tab. 120. Wyniki metaanalizy – Kristensen 2019.	218
Tab. 121. Wyniki metaanalizy badań dla GLP-1 – Nreu 2020.	220
[REDACTED]	224
[REDACTED]	227
[REDACTED]	230

[REDACTED]	233
[REDACTED]	236
Tab. 127. Badania włączone w przeglądzie Wei 2021.	238
Tab. 128. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej punktu końcowego MACE. Wyniki przedstawiono w postaci miary HR (95% CI).....	240
Tab. 129. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej punktu końcowego udar. Wyniki przedstawiono w postaci miary HR (95% CI).....	242
Tab. 130. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej punktu końcowego ryzyko hospitalizacji związanej z niewydolnością serca. Wyniki przedstawiono w postaci miary HR (95% CI).	244
Tab. 131. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej punktu końcowego powikłania nerkowe. Wyniki przedstawiono w postaci miary HR (95% CI).	246
Tab. 132. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej punktu zgon z powodu choroby sercowo-naczyniowej. Wyniki przedstawiono w postaci miary HR (95% CI).	248
Tab. 133. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej punktu zawał mięśnia sercowego. Wyniki przedstawiono w postaci miary HR (95% CI).	250
Tab. 134. Wyniki metaanalizy sieciowej dotyczącej punktu zgon z dowolnej przyczyny. Wyniki przedstawiono w postaci miary HR (95% CI).	252
Tab. 135. Lista badań dotycząca prewencji chorób sercowo-naczyniowych włączonych w przeglądzie Zhu 2020.	254
Tab. 136. Wyniki metaanalizy Zhu 2020.	258
Tab. 137. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.....	278
Tab. 138. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.....	281
Tab. 139. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu AWARD 2.	286
Tab. 140. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania AWARD 2.	287
Tab. 141. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu AWARD 2.	288
Tab. 142. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania AWARD 2.....	289
Tab. 143. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).	290
Tab. 144. Randomizacja i zaślepienie badania AWARD 2.	291
Tab. 145. Hipoteza zerowa i typ analizy badania AWARD 2.	291
Tab. 146. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu AWARD 2.	292
Tab. 147. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu AWARD 9.....	292
Tab. 148. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania AWARD 9.	294
Tab. 149. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu AWARD 9.....	295
Tab. 150. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).	296
Tab. 151. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania AWARD 9.....	297

Tab. 152. Randomizacja i zaślepienie badania AWARD 9.	297
Tab. 153. Hipoteza zerowa i typ analizy badania AWARD 9.	298
Tab. 154. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu AWARD 9.	298
Tab. 155. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu AWARD-11	299
Tab. 156. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania AWARD-11.....	301
Tab. 157. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu AWARD-11.	302
Tab. 158 Pacjenci, którzy nie ukończyli badania AWARD-11	302
Tab. 159. Punkty końcowe raportowane we włączonym badaniu (wraz z definicjami o ile były dostępne).....	302
Tab. 160 Randomizacja i zaślepienie badania AWARD-11.	303
Tab. 161. Hipoteza zerowa i typ analizy badania AWARD-11.	303
Tab. 162. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu AWARD-11.....	304
Tab. 163. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniu REWIND.....	304
Tab. 164. Charakterystyka początkowa pacjentów w badaniu REWIND.....	307
Tab. 165. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w badaniu REWIND.	308
Tab. 166. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania REWIND.....	309
Tab. 167. Punkty końcowe raportowane w badaniu REWIND (wraz z definicjami o ile były dostępne).....	309
Tab. 168. Randomizacja i zaślepienie badania REWIND.	310
Tab. 169. Hipoteza zerowa i typ analizy badania REWIND.	310
Tab. 170. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniu REWIND.	311

Bibliografia

- Altman 1998** Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*. 1998;317(7168):1309-1312.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. 2016 r.
- APD Trulicity** Będkowska A., Jakubczyk M, Niewada M. Trulicity (dulaglutyd) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Analiza problemu decyzyjnego. 2024.
- Boye 2019** Boye K. S., Riddle M. C., Gerstein H. C., Mody R., Garcia-Perez L. E., Karanikas C. A., & Lakshmanan M. C. Generalizability of glucagon-like peptide-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials to the overall type 2 diabetes population in the United States. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2019, 21(6), 1299-1304.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50:683-91.
- ChPL Trulicity** Charakterystyka Produktu Leczniczego Trulicity (dulaglutyd). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pl.pdf, ostatni dostęp: 25.06.2024
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 25.06.2024 r.
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, ostatni dostęp: 25.06.2024 r.
- FAERS** FDA Adverse Event Reporting System, FAERS <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> ostatni dostęp: 25.06.2024 r.
- Gerstein 2017** Gerstein H, Colhoun H, Dagenais G, Díaz R, & Lakshmanan M, Pais P, Probstfield J, Riddle M, Rydén L, Xavier D, Atisso C, Avezum A, Basile J, Chung N, Conget I, Cushman W, Franek E, Hancu N, Hanefeld M, Temelkova-Kurktschiev T. Design and Baseline Characteristics of Participants in the Researching cardiovascular Events with a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND) Trial of Dulaglutide's Cardiovascular Effects. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017; 20 (19)
- Gerstein 2019** Gerstein, H. C., Colhoun, H. M., Dagenais, G. R., Diaz, R., Lakshmanan, M., Pais, P., ... & Zucchiatti, N. (2019). Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *The Lancet*, 394(10193), 121-130.
- Marso 2016** Marso, S. P., Bain, S. C., Consoli, A., Eliaschewitz, F. G., Jódar, E., Leiter, L. A., ... & Vilsbøll, T. (2016). Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 375, 1834-1844.
- Neal 2017** Neal, B., Perkovic, V., Mahaffey, K. W., De Zeeuw, D., Fulcher, G., Erond, N., ... & Matthews, D. R. (2017). Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 644-657.
- Perkovic 2019** Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J., Charytan, D. M., ... & Mahaffey, K. W. (2019). Canagliflozin and renal

- outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 380(24), 2295-2306.
- Shea 2017** Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa, <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-0>, ostatni dostęp: 25.06.2024 r.
- VigiBase** <https://www.vigiaccess.org/> dostęp: 25.06.2024 r.
- Wiviott 2019** Wiviott, S. D., Raz, I., Bonaca, M. P., Mosenzon, O., Kato, E. T., Cahn, A., ... & Sabatine, M. S. (2019). Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 380(4), 347-357.
- Yabe 2015** Yabe, D., Seino, Y., Fukushima, M., & Seino, S. (2015). B cell dysfunction versus insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes in East Asians. *Current diabetes reports*, 15(6), 36.
- Zinman 2015** Zinman, B., Wanner, C., Lachin, J. M., Fitchett, D., Bluhmki, E., Hantel, S., ... & Inzucchi, S. E. (2015). Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*, 373(22), 2117-2128.