

ANALIZA KLINICZNA



TIRZEPATYD (MOUNJARO) W LECZENIU DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2

Wersja 2.00



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 8 stycznia 2025 r.

W dniu 2 września 2025 r. dokument podlegał aktualizacji w zakresie danych dotyczących bezpieczeństwa pochodzących z bazy www.vigiaccess.org.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTM i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

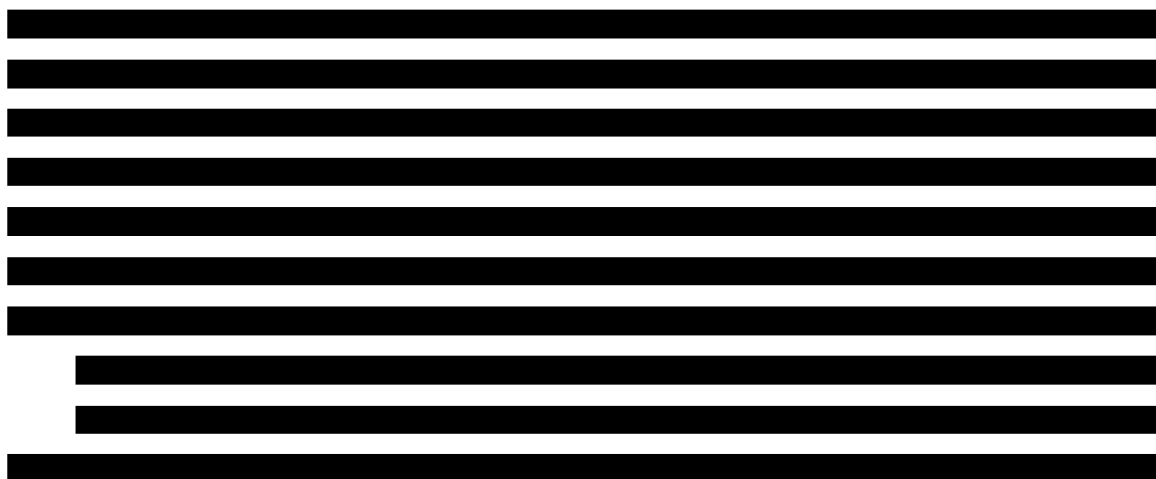
Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

[REDACTED]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. PROBLEM ZDROWOTNY	15
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	16
3.1. Schemat przeprowadzenia analizy	16
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	16
3.2.1. Kryteria włączenia	16
3.2.2. Kryteria wykluczenia	17
3.3. Wyszukiwanie badań	18
3.3.1. Strategia wyszukiwania	18
3.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej	20
3.3.3. Selekcja odnalezionych publikacji	21
3.3.4. Ocena wiarygodności dowodów naukowych	22
3.3.5. Ekstrakcja danych	23
3.3.6. Analiza statystyczna	23
4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ	26
4.1. Przeszukanie dla interwencji	26
4.2. Przeszukanie dla komparatorów	29
5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ	30
5.1. Badania randomizowane dla ocenianej interwencji	30
5.1.1. TZP+OAD vs IGLar+OAD	30
5.1.2. TZP+MET vs SEM+MET	33
5.2. Badania w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD)	35
6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	
6.1. TZP+OAD vs IGLar+OAD	39
6.1.1. Analiza skuteczności	39
6.1.2. Analiza bezpieczeństwa	46
6.2. TZP+MET vs SEM+MET	53
6.2.1. Analiza skuteczności	53

6.2.2. Analiza bezpieczeństwa.....	60
6.3. TZP vs SEM w rzeczywistej praktyce klinicznej.....	63
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
[REDACTED]	
8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	71
8.1. Alerty bezpieczeństwa.....	71
8.2. Raportowane działania niepożądane.....	74
8.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych.....	75
9. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	77
10. OGRANICZENIA	80
11. DYSKUSJA	82
12. WNIOSKI	86
13. BIBLIOGRAFIA	88
14. SPIS TABEL I RYSUNKÓW	97
ANEKS A. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	102
ANEKS B. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ	104
B.1. Badania RCT	104
B.1.1. Badanie SURPASS-4.....	104
B.1.2. Badanie SURPASS-2.....	109
B.2. Badania RWD.....	113
ANEKS C. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ	116
C.1. Badania RCT	116
C.1.1. Badanie SURPASS-4.....	116
C.1.2. Badanie SURPASS-2.....	120
C.2. Badania RWD.....	124
C.3. Opracowania wtórne.....	124
ANEKS D. DODATKOWE WYNIKI DLA INTERWENCJI	126
D.1. TZP+OAD vs IGlir+OAD.....	126
D.2. TZP+MET vs SEM+MET	136
ANEKS E. DODATKOWE DANE DO PORÓWNIANIA POŚREDNIEGO	143



ANEKS F.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH	328
ANEKS G.	BADANIA WYKLUCZONE – PRZESZUKANIE DLA INTERWENCJI	330
ANEKS H.	FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ 340	
	H.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	340
	H.2. Formularz do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)	341
	H.3. Formularz do oceny wiarygodności badań kohortowych w skali Newcastle-Ottawa (NOS)	344
	H.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR.....	345
ANEKS I.	FORMULARZE DO EKSTRAKCJI DANYCH Z BADANIA	349
	I.1. Formularz do charakterystyki badań dla interwencji.....	349
	I.2. Formularz do charakterystyki badań dla komparatorów	351
	I.3. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych.....	352
	I.4. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	353

Indeks skrótów

AE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
NCCN	Amerykański panel ekspertów (<i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
CTCAE	Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DOR	Czas trwania odpowiedzi (<i>Duration of response</i>)
HR	Hazard względny (<i>Hazard Ratio</i>)
N	Liczebność grupy
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
NE	Nie do oszacowania (<i>Not estimable</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)

NNT	Liczba pacjentów, których w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego (<i>Number Needed to Treat</i>)
NR	Nie osiągnięto (<i>Not reached</i>)
OB	Okres obserwacji
ORR	Ogólna odpowiedź na leczenie (<i>Overall Response Rate</i>)
OS	Przeżycie całkowite (<i>Overall Survival</i>)
p	Istotność statystyczna
PFS	Przeżycie wolne od progresji (<i>Progression-free Survival</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial Response</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)

Streszczenie

- **Cel**

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Mounjaro (Tirzepatyd, TZP) w populacji dorosłych z cukrzycą typu 2 leczonych ≥ 2 lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowanym 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 głównych czynników ryzyka tj. wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

- **Metodyka**

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, który opracowano zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W ramach niniejszej analizy przeprowadzono dwa systematyczne przeszukania kluczowych baz informacji medycznej (m.in. MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library) oraz innych źródeł informacji medycznej. Pierwsze przeszukanie ukierunkowano na identyfikację dowodów naukowych dla ocenianej interwencji, [REDACTED]

- **Wyniki wyszukiwania badań**

Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TZP w uzupełnieniu do uprzedniej terapii hipoglikemizującej (OAD) w populacji pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną T2DM, definiowaną jako HbA1c 7,5-10,5% oraz z BMI ≥ 25 kg/m², w tym:

- 2 badania randomizowane:
 - **SURPASS-4** w populacji uprzednio leczonych od 1 do 3. OAD z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym dla porównania TZP w dawce 5, 10, 15 mg względem IGLar,
 - **SURPASS-2** w populacji uprzednio leczonych metforminą w monoterapii (MET) dla porównania TZP w dawce 5, 10, 15 mg względem SEM,
- oraz 1 badanie w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD, **Anson 2024**) obejmujące pacjentów z lub bez T2DM i porównujące TZP z SEM - na cele niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie populację z T2DM.

Ponadto odnaleziono 4 opracowania wtórne.

• Wyniki analizy skuteczności

TZP+OAD vs IGLar+OAD

Na podstawie badania SURPASS-4 stwierdzono, że TZP w porównaniu z IGLar w terapii dodanej do 1-3 OAD przyczyniał się do istotnej statystycznie:

- redukcji **poziomu HbA1c** (w %):
 - TZP 5 mg (+OAD): MD = -0,80 [-0,92; -0,68], $p < 0,0001$ w 52 tyg. i MD = -1,12 [bd] w 104 tyg.
 - TZP 10 mg (+OAD): MD = -0,99 [-1,11; -0,87], $p < 0,0001$ w 52 tyg. i MD = -1,40 [bd] w 104 tyg.
 - TZP 15 mg (+OAD): MD = -1,14 [-1,26; -1,02], $p < 0,0001$ w 52 tyg. i MD = -1,46 [bd] w 104 tyg.
- redukcji **poziomu glukozy na czczo** (w mg/dl):
 - TZP 15 mg (+OAD): MD = -8,0 [-12,6; -3,4], $p < 0,001$
- wzrostu **odsetka pacjentów z HbA1c <7% (<53 mmol/mol)**:
 - TZP 5 mg (+OAD): OR = 4,78 [3,47; 6,58], $p < 0,0001$ w 52 tyg.,
 - TZP 10 mg (+OAD): OR = 9,23 [6,31; 13,49] $p < 0,0001$ w 52 tyg.,
 - TZP 15 mg (+OAD): OR = 11,87 [7,88; 17,89] $p < 0,0001$ w 52 tyg.
- redukcji **poziomu całkowitej 7 punktowej SMBG** (w mg/dl):
 - TZP 5 mg (+OAD): MD = -12,4 [-16,1; -8,6], $p < 0,001$ w 52 tyg.,
 - TZP 10 mg (+OAD): MD = -15,0 [-18,8; -11,3], $p < 0,001$ w 52 tyg.,
 - TZP 15 mg (+OAD): MD = -20,0 [-23,7; -16,2], $p < 0,001$ w 52 tyg.
- redukcji względnej **średniej masy ciała** (w kg):
 - TZP 5 mg (+OAD): MD = -9,0 [-9,8; -8,3], $p < 0,0001$ w 52 tyg. i MD = -8,1 [bd] w 104 tyg.
 - TZP 10 mg (+OAD): MD = -10,6 [-11,4; -9,8], $p < 0,0001$ w 52 tyg. i MD = -12,7 [bd] w 104 tyg.
 - TZP 15 mg (+OAD): MD = -12,2 [-13,0; -11,5], $p < 0,0001$ w 52 tyg. i MD = -13,4 [bd] w 104 tyg.
- wzrostu odsetka pacjentów, u których zaobserwowano **zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$** :
 - TZP 5 mg (+OAD): OR = 21,42 [15,35; 29,89], $p < 0,0001$ w 52 tyg.,
 - TZP 10 mg (+OAD): OR = 46,14 [32,05; 66,42], $p < 0,0001$ w 52 tyg.,
 - TZP 15 mg (+OAD): OR = 76,93 [51,76; 114,35], $p < 0,0001$ w 52 tyg.
- redukcji poziomu **trójglicerydów** (w % dla 52 tyg. i w mg/dl dla 104 tyg.):
 - TZP 5 mg (+OAD): MD = -10,6 [-15,2; -5,7], $p < 0,0001$ w 52 tyg. i MD = -18,3 [bd] w 104 tyg.
 - TZP 10 mg (+OAD): MD = -14,6 [-19,0; -10,0], $p < 0,0001$ w 52 tyg. i MD = -35,6 [bd] w 104 tyg.
 - TZP 15 mg (+OAD): MD = -17,2 [-21,4; -12,8], $p < 0,0001$ w 52 tyg. i MD = -43,6 [bd] w 104 tyg.
- redukcji poziomu **cholesterolu LDL** (w % dla 52 tyg. i w mg/dl dla 104 tyg.):
 - TZP 5 mg (+OAD): MD = -8,0 [-12,3; -3,6], $p = 0,0005$ w 52 tyg. i MD = -5,0 [bd] w 104 tyg.
 - TZP 10 mg (+OAD): MD = -9,5 [-13,7; -5,2], $p < 0,0001$ w 52 tyg. i MD = -5,3 [bd] w 104 tyg.
 - TZP 15 mg (+OAD): MD = -9,2 [-13,3; -4,8], $p < 0,0001$ w 52 tyg. i MD = -9,0 [bd] w 104 tyg.

- wzrostu poziomu **cholesterolu HDL** (w %):
 - TZP 5 mg (+OAD): MD = 3,8 [1,6; 6,0], $p < 0,001$ w 52 tyg.
 - TZP 10 mg (+OAD): MD = 6,7 [4,4; 9,0], $p < 0,001$ w 52 tyg.
 - TZP 15 mg (+OAD): MD = 7,8 [5,5; 10,1], $p < 0,001$ w 52 tyg.
- poprawy **jakości życia w oparciu o kwestionariusz IW-SP**:
 - TZP 5 mg (+OAD): MD = 7,5 [4,7; 10,3], $p < 0,05$ w 52 tyg.
 - TZP 10 mg (+OAD): MD = 9,7 [6,9; 12,5], $p < 0,05$ w 52 tyg.
 - TZP 15 mg (+OAD): MD = 8,8 [6,0; 11,5], $p < 0,05$ w 52 tyg.
- poprawy **jakości życia w zakresie hipoglikemii (DTSQ)**:
 - TZP 5 mg (+OAD): MD = MD = -0,50 [-0,77; -0,23], $p < 0,05$ w 52 tyg.
 - TZP 10 mg (+OAD): MD = MD = -0,33 [-0,60; -0,06], $p < 0,05$ w 52 tyg.
 - TZP 15 mg (+OAD): MD = MD = -0,38 [-0,65; -0,12], $p < 0,05$ w 52 tyg.

W pierwszej kolejności prezentowano wyniki dla estymandu EE, a w przypadku ich braku dla estymandu TRE.

TZP+MET vs SEM+MET

Na podstawie badania SURPASS-2 stwierdzono, że TZP w porównaniu z SEM w terapii dodanej do MET przyczyniał się do istotnej statystycznie:

- redukcji **poziomu HbA1c** (w %):
 - TZP 5 mg (+MET): MD = -0,15 [-0,28; -0,03], $p = 0,02$,
 - TZP 10 mg (+MET): MD = -0,39 [-0,51; -0,26], $p < 0,001$,
 - TZP 15 mg (+MET): MD = -0,45 [-0,57; -0,32], $p < 0,001$.
- redukcji **poziomu glukozy na czczo** (w mg/dl):
 - TZP 5 mg (+MET): MD = -5,4 [-9,7; -1,1], $p < 0,05$,
 - TZP 10 mg (+MET): MD = -9,7 [-14,1; -5,2], $p < 0,001$,
 - TZP 15 mg (+MET): MD = -10,8 [-15,1; -6,5], $p < 0,001$.
- wzrostu **odsetka pacjentów z HbA1c <7% (<53 mmol/mol)**:
 - TZP 10 mg (+MET): RR = 1,08 [1,02; 1,15], NNT_{40tyg.} = 16 [9; 64], $p < 0,01$,
 - TZP 15 mg (+MET): RR = 1,09 [1,03; 1,16], NNT_{40tyg.} = 15 [9; 45], $p < 0,01$.
- redukcji **poziomu całkowitej 7 punktowej SMBG** (w mg/dl)*:
 - TZP 5 mg (+MET): MD = -4,0 [-6,9; -1,1], $p < 0,01$
 - TZP 10 mg (+MET): MD = -9,2 [-12,1; -6,3], $p < 0,001$,
 - TZP 15 mg (+MET): MD = -12,9 [-15,8; -10,0], $p < 0,001$.
- redukcji względnej **średniej masy ciała** (w kg):
 - TZP 5 mg (+MET): MD = -1,9 [-2,8; -1,0], $p < 0,001$
 - TZP 10 mg (+MET): MD = -3,6 [-4,5; -2,7], $p < 0,001$
 - TZP 15 mg (+MET): MD = -5,5 [-6,4; -4,6], $p < 0,001$.
- wzrostu odsetka pacjentów, u których zaobserwowano **zmniejszenie masy ciała o $\geq 5\%$** :
 - TZP 5 mg (+MET): RR = 1,21 [1,09; 1,34], NNT_{40tyg.} = 9 [6; 20], $p < 0,001$,
 - TZP 10 mg (+MET): RR = 1,41 [1,28; 1,55] NNT_{40tyg.} = 5 [4; 7], $p < 0,001$,
 - TZP 15 mg (+MET): RR = 1,48 [1,34; 1,62] NNT_{40tyg.} = 4 [4; 6], $p < 0,001$.

- redukcji poziomu **trójglicerydów** (w %)*:
 - TZP 5 mg (+MET): MD = -8,4 [-13,1; -3,5], p<0,001,
 - TZP 10 mg (+MET): MD = -14,2 [-18,6; -9,6], p<0,001,
 - TZP 15 mg (+MET): MD = -15,0 [-19,3; -10,4], p<0,001.
- wzrostu poziomu **cholesterolu HDL** (w %)*:
 - TZP 5 mg (+MET): MD = 2,3 [0,19; 4,41], p<0,05,
 - TZP 10 mg (+MET): MD = 3,3 [1,18; 5,47], p<0,01,
 - TZP 15 mg (+MET): MD = 2,5 [0,42; 4,67], p<0,05
- poprawy **jakości życia w oparciu o kwestionariusz IW-SP***:
 - TZP 15 mg (+MET): MD = 3,9 [1,1; 6,8], p <0,01
- poprawy **jakości życia w zakresie hiperglikemia (DTSQ)***:
 - TZP 15 mg (+MET): MD = MD = -0,39 [-0,66; -0,12], p <0,01
- poprawy **jakości życia w zakresie funkcjonalności fizycznej (IWQOL-Lite-CT)***:
 - TZP 5 mg (+MET): MD = 2,6 [0,2; 5,0], p<0,05
 - TZP 10 mg (+MET): MD = 2,8 [0,4; 5,2], p<0,05
 - TZP 15 mg (+MET): MD = 4,4 [1,9; 6,8], p<0,01.

W pierwszej kolejności prezentowano wyniki dla estymandu TRE, a w przypadku ich braku dla estymandu EE.

Wyniki dla estymandu EE zostały oznaczone gwiazdką

Rzeczywista praktyka kliniczna

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej stosowanie terapii TZP w porównaniu do SEM u pacjentów z cukrzycą typu 2 wiązało się z istotnie statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia:

- neuropatii cukrzycowej: HR = 1,14 [1,02; 1,29], p=0,024
- udaru mózgu: HR = 0,45 [0,24; 0,84], p=0,01
- złożonego punktu końcowego MACE: HR = 0,54 [0,38; 0,76], p<0,001
- oraz zgonu z dowolnej przyczyny: HR = 0,33 [0,15; 0,73] .

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki analizy bezpieczeństwa

Terapia TZP w porównaniu do terapii insuliną glargine wiązała się z istotną statystycznie poprawą w zakresie redukcji ryzyka epizodów hipoglikemii i poważnych hipoglikemii oraz redukcją częstości występowania hipoglikemii niezależnie od zastosowanej dawki. Z kolei w przypadku porównania z SEM nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji epizodów hipoglikemii. Ponadto stosowanie TZP miało porównywalny do insuliny glargine i SEM wpływ na parametry związane z układem sercowo-naczyniowym (ciśnienie krwi, tętno).

Najczęściej zgłaszanymi szczegółowymi zdarzeniami niepożądanymi były dolegliwości związane z układem pokarmowym, w tym nudności, biegunki, zaparcia, wymioty, zmniejszenie apetytu, czy ból brzucha. Zgłaszane przez pacjentów dolegliwości miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i występowały głównie w okresie eskalacji dawki. Zdarzenia raportowano istotnie statystycznie częściej w grupie tirzepatyd niż w insuliny glargine oraz ze zbliżoną częstością do analogów GLP-1. W odniesieniu do pojedynczych zdarzeń ryzyko w grupie tirzepatyd było znamienne wyższe niż dla analogów GLP-1. Ponadto ryzyko zaprzestania terapii oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych było znamienne wyższe niż w przypadku analogów GLP-1.

- **Wnioski końcowe**

Tirzepatyd stanowi skuteczną opcję leczenia w populacji pacjentów z T2DM, której towarzyszy choroba otyłościowa ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) oraz podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe. W dawkach od 5 do 15 mg w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych przyczynia się do poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, wykazuje również korzystny wpływ na ciśnienie tętnicze krwi, profil lipidowy oraz jakość życia, co zostało potwierdzone zarówno wynikami porównań bezpośrednich jak i pośrednich. Ponadto dostępne dane sugerują korzystny wpływ tirzepatyd na ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym istotne obniżenie ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Profil bezpieczeństwa tirzepatyd cechuje się podwyższonym ryzykiem zdarzeń związanych z układem pokarmowym tj. nudności, biegunki, zaparcia, wymioty, zmniejszenie apetytu i ból brzucha, przy czym zdarzenia te są charakterystyczne dla analogów GLP-1, co potwierdzono w niniejszej analizie.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Mounjaro (tirzepatyd, TZP) w populacji dorosłych z cukrzycą typu 2 (T2DM, *type 2 diabetes*) leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z hemoglobiną glikowaną (HbA1c) $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowanym jako:

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

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Obszar	Definicja
Populacja	• Dorośli pacjenci z T2DM uprzednio leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowaną 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: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.
Interwencja	• Tirzepatyd podawany podskórnie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy w dawkowaniu zgodnym z ChPL
Komparatory	• Semaglutyd podawany podskórnie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy w dawkowaniu zgodnym z ChPL • Dulaglutyd podawany podskórnie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy w dawkowaniu zgodnym z ChPL

Obszar	Definicja
Punkty końcowe	• Kontrola glikemii: HbA1c, poziom glukozy na czczo, samodzielna kontrola stężenia glukozy (SMBG) • Kontrola masy ciała: masa ciała, BMI, obwód talii; • Profil lipidowy; • Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych; • Jakość życia (np. EQ-5D-5L, APPADL, IW-SP, DTSQ); • Bezpieczeństwo (hipoglikemia, ciśnienie krwi, tętno, ogólny profil bezpieczeństwa i szczegółowe zdarzenia niepożądane)
Metodyka	• Badania eksperymentalne z randomizacją; • Badania obserwacyjne (RWD, <i>real world data</i>) oceniające efektywność rzeczywistą tirzepatydu względem zdefiniowanych komparatorów; • Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono Tirzepatyd;

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w APD, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Mounjaro [1].

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzenia analizy

Analiza efektywności klinicznej została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych do/z analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, potencjalnie przydatnych w analizie efektywności klinicznej,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- przedstawienie wyników oraz opracowanie wniosków końcowych.

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

3.2.1. Kryteria włączenia

POPULACJA

- Dorośli pacjenci z T2DM uprzednio leczeni co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym definiowaną 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: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu.

Na każdym poziomie wiarygodności w pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji możliwie jak najbardziej zbliżonej do populacji docelowej.

INTERWENCJA

- Tirzepatyd (TZP) podawany podskórnie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

KOMPARATORY

- Semaglutyd podawany podskórnie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy w dawkowaniu zgodnym z ChPL,
- Dulaglutyd podawany podskórnie w połączeniu z innymi lekami stosowanymi w leczeniu cukrzycy w dawkowaniu zgodnym z ChPL;

PUNKTY KOŃCOWE

- Kontrola glikemii: HbA1c, poziom glukozy na czczo, samodzielna kontrola stężenia glukozy
- Parametry antropometryczne: zmiana masy ciała, BMI, obwód talii;
- Profil lipidowy;
- Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych;
- Jakość życia (EQ-5D-5L, APPADL, IW-SP, DTSQ, IWQOL-Lite-CT);
- Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane ogółem i szczegółowe, w tym hipoglikemia oraz ciśnienie tętnicze krwi).

METODYKA BADAŃ KLINICZNYCH

- Badania eksperymentalne z randomizacją,
- Badania obserwacyjne oceniające efektywność rzeczywistą tirzepatydu względem zdefiniowanych komparatorów,
- Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono tirzepatyd oraz które przeprowadzono w oparciu o przeszukanie co najmniej dwóch kluczowych baz informacji medycznych (MEDLINE, Embase, The Cochrane Library).

POZOSTAŁE KRYTERIA WŁĄCZENIA

- Dowody naukowe opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim,
- Badania opublikowane w formie pełnego tekstu,
- Raporty z badań klinicznych,
- Dane opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych, wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej

3.2.2. Kryteria wykluczenia

Za niespełniające kryteriów włączenia do analizy uznano dodatkowo:

- badania przeprowadzone na populacji azjatyckiej - *W populacji azjatyckiej T2DM charakteryzuje się specyficznymi różnicami w patofizjologii i obrazie klinicznym, wynikającymi z unikalnych uwarunkowań genetycznych, kulturowych oraz stylu życia. Ponadto u pacjentów azjatyckich choroba często rozwija się w młodszy wiek i jest związana z wczesnym upośledzeniem funkcji komórek β z powodu insulinooporności [2]. Dodatkowo ze względu na różnice w klasyfikacji choroby otyłościowej w populacji tej przyjmuje się niższe wartości BMI jako kryterium diagnostyczne. Jest to związane z faktem, że zaburzenia metaboliczne u osób z populacji azjatyckiej rozwijają się przy mniejszej zawartości tkanki tłuszczowej w porównaniu z osobami rasy białej [3].*
- populacja pacjentów z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą ciążową,
- skumulowane dane z programu badań SURPASS, który obejmowały również populacje wykluczane z niniejszej analizy,
- przeglądy systematyczne, w których wyniki opisywano łącznie dla kilku interwencji, bez możliwości wyszczególnienia danych dla TZP,
- badania randomizowane, w których okres interwencji był krótszy niż 40 tyg. (z powodu długiego okresu eskalacji dawki wynoszącego do 20 tyg. krótszy okres obserwacji nie pozwala na wiarygodną ocenę skuteczności wysokich dawek TZP),
- dowody naukowe opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych,
- inne niż wskazane w kryteriach włączenia.

3.3. Wyszukiwanie badań

W ramach niniejszej analizy dokonano dwóch przeglądów systematycznych baz informacji medycznej. Pierwszą strategię ukierunkowano na identyfikację dowodów naukowych dla ocenianej interwencji (Przeszukanie 1) w populacji docelowej

[Redacted text block]

3.3.1. Strategia wyszukiwania

ETAP 1 (PRZESZUKANIE DLA OCENIANEJ INTERWENCJI)

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

Przeszukanie w elektronicznych bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk [REDAKTOWANE]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka [REDAKTOWANE]. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Aneks, Aneks A).

ETAP 2 (PRZESZUKANIE DLA KOMPARATORÓW)

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

3.3.2. Przeszukane źródła informacji medycznej

ETAP 1

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [6].

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- stron agencji regulatorowych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- *The Cochrane Library*, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- rejestry badań klinicznych (*Clinicaltrials.gov*, *Clinicaltrialsregister.eu*),
- strony internetowe towarzystw naukowych:
 - *American Diabetes Association (ADA)*, <https://diabetes.org/>,
 - *European Association for the Study of Diabetes (EASD)*, <https://www.easd.org/index.html>,
 - *International Diabetes federation / International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (IDF oraz ISPAD)*, <https://www.ispad.org/>,
- strony internetowe wybranych agencji rządowych (FDA, EMA)
- stronę internetową producenta leku (trials.lilly.com).

Ostatnie przeszukanie głównych źródeł informacji medycznej miało miejsce 16.12.2024. Szczegółowe wyniki wyszukiwania w poszczególnych źródłach informacji medycznej dla interwencji przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez co najmniej dwóch z trzech analityków [REDACTED]. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów, tych samych trzech analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka [REDACTED].

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona 21

3.3.4. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

3.3.4.1. BADANIA PIERWOTNE

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB 2, Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.3)* przez *The Cochrane Collaboration* [7]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena wiarygodności metodologicznej całego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [7].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie (Aneks, Rozdz. F.2). Oceny dokonało niezależnie dwóch z trzech analityków [REDACTED] a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowość doboru grup (0–4 pkt), w ramach której uwagę zwraca się na:
 - reprezentatywność kohorty narażonej,
 - sposób doboru kohorty bez narażenia,
 - rodzaj danych pozwalających na stwierdzenie narażenia,
 - występowanie ocenianych punktów końcowych na początku badania,
- porównywalność obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt).

Formularze skali NOS przedstawiono w Aneksie (Aneks, Rozdz. H.3)

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczba pacjentów, wiek, płeć, rasa, pochodzenie, HbA1c, FPG, BMI, masa ciała, ciśnienie tętnicze krwi, profil lipidowy, wcześniejsza terapia OAD i powikłania sercowo-naczyniowe),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor),
- typu i podtypu badania zgodnie z wytycznymi AOTMiT (sposób klasyfikacji badań przedstawiono w Aneksie (Aneks, Rozdz. H.1)

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneksie (Aneks, Rozdz. I.1)

3.3.4.2. OPRACOWANIA WTÓRNE

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie (Aneks, Rozdz. H.4) [8].

3.3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden z dwóch analityków [REDACTED] według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks I). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka [REDACTED]

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych. W przypadku dostępności kilku źródeł (np. publikacji pełnotekstowych) dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych.

3.3.6. Analiza statystyczna

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

PORÓWNIANIA BEZPOŚREDNIE

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR lub OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD. Dla punktów końcowych o charakterze ciągłym w pierwszej kolejności podawano wyniki raportowane przez autorów badania w postaci średniej różnicy (MD, *mean difference*) wraz z ich miarą rozrzutu, a w przypadku ich braku korzystano z innych miar np. średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (LSM, *least-square means*) i błędu standardowego (SE, *standard error*) (LSM $\pm$ SE). Priorytetowo traktowano wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p i/lub parametrów względnych. W przypadku braku raportowania wyników analizy statystycznej w badaniach wartości parametrów względnych i bezwzględnych zostały oszacowane dla potrzeb niniejszej analizy klinicznej. Każdorazowo źródło pochodzenia wyników analizy statystycznej było odpowiednio opisywane w tabelach. We wszystkich przypadkach wyniki dla różnic pomiędzy grupami przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

W niniejszej analizie, analogicznie do analizy przeprowadzonej przez autorów włączonych badań, wyniki efektywności klinicznej prezentowano w dwóch podejściach statystycznych, wykorzystując dwa estymandy tj.:

- **estymand skuteczności (EE, *efficacy estimand*)** – oceniający efekt terapeutyczny u pacjentów, którzy stosowali się do schematu leczenia przez cały okres badania (niezależnie od faktycznego przebiegu leczenia). Celem tego podejścia było oszacowanie maksymalnej efektywności terapii, jaką można osiągnąć, gdy pacjent nie przerywa leczenia, nie zmienia dawki ani nie rozpoczyna ratunkowego leczenia hipoglikemizującego. Analiza obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (mITT) z wyłączeniem danych po zaprzestaniu przyjmowania badanej interwencji (data ostatniej dawki + 7 dni) lub rozpoczęcia terapii ratunkowej (EAS, *efficacy analysis set*). Dane ciągle raportowano przy użyciu modeli mieszanych dla powtarzanych pomiarów (MMRM, *mixed model for repeated measures*).
- **estymand zgodności leczenia (TRE, *treatment regimen estimand*)** – oceniający średni efekt terapeutyczny w całej populacji badanej, niezależnie od przestrzegania schematu leczenia i stosowania ratunkowego leczenia hipoglikemizującego. Podejście to odzwierciedla rzeczywisty efekt w populacji. Analiza obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku (zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia, mITT, *modified intention-to-treat*), niezależnie od przestrzegania zaleceń dotyczących interwencji badanej lub stosowania terapii ratunkowej (FAS, *full analysis set*). Dane ciągle raportowano przy użyciu modelu analizy kowariancji (ANCOVA) z wielokrotną imputacją brakujących danych.

Dla części danych nie określono zastosowanego estymandu oraz nie przedstawiono opisu metodyki prezentowanych wartości. W takich sytuacjach do analizy ekstrahowano dane bez przypisania do konkretnego estymandu z adnotacją „Brak danych”. W przypadku gdy w publikacji źródłowej prezentowano opis metodyki dotyczący wykorzystanego zestawu danych np. jako analiza EAS wartości takie uznawano za oszacowanie dla estymandu EE. Każdorazowo oznaczano takie przypadki w analizie.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.2 (program do meta-analiz opracowany przez zespół HTA Consulting).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

4. Wyniki wyszukiwania badań

4.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 2573 pozycji bibliograficznych, a po usunięciu duplikatów pozostało 1760 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w wyniku której do analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 169 publikacji.

Kryteria włączenia spełniło 7 badań (43 publikacje), w tym:

- 2 badania randomizowane (opisane w 37 publikacjach),
- 1 badanie opisujące rzeczywistą praktykę kliniczną (1 publikacja),
- 4 przeglądy systematyczne (opisane w 5 publikacjach).

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) obrazujący proces selekcji publikacji (ysunek 1) oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 2). Badania wykluczone wraz z przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (**Aneks G, Tabela 82**).

Tabela 2.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej dla interwencji

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Badania eksperymentalne			
SURPASS-4	Boye 2022	Abstrakt do badania SURPASS-4	[9]
	Del Prato 2021	Publikacja główna do badania SURPASS-4	[10]
	Del Prato 2022	Abstrakt do badania SURPASS-4	[11]
	Heerspink 2022	Abstrakt do badania SURPASS-4	[12]
	Heerspink 2022a	Abstrakt do badania SURPASS-4	[13]
	Heerspink 2022b	Analiza post-hoc do badania SURPASS-4	[14]
	Heerspink 2023	Analiza post-hoc do badania SURPASS-4	[15]
	Heerspink 2022c	Abstrakt do badania SURPASS-4	[16]
	Kahn 2023	Abstrakt do badania SURPASS-4	[17]
	Kahn 2023a	Abstrakt do badania SURPASS-4	[18]
	Kahn 2022	Abstrakt do badania SURPASS-4	[19]
	Nicholls 2023	Abstrakt do badania SURPASS-4	[20]
	Pearson 2022	Abstrakt do badania SURPASS-4	[21]
	Pirro 2023	Abstrakt do badania SURPASS-4	[22]
	Singh 2022	Abstrakt do badania SURPASS-4	[23]
	Varkonyi 2022	Abstrakt do badania SURPASS-4	[24]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
	NCT03730662	Raport ze strony clinicaltrials.gov dla badania SURPASS-4	[25]
	EU-CTR 2018-002618-11	Raport ze strony clinicaltrialsregister.eu dla badania SURPASS-4	[26]
SURPASS-2	Benneyworth 2022	Abstrakt do badania SURPASS-2	[27]
	Bergman 2023	Abstrakt do badania SURPASS-2	[28]
	Boye 2022	Abstrakt do badania SURPASS-2	[29]
	Brown 2023	Abstrakt do badania SURPASS-2	[30]
	Brown 2024	Abstrakt do badania SURPASS-2	[31]
	Brown 2022	Abstrakt do badania SURPASS-2	[32]
	Brown 2022a	Abstrakt do badania SURPASS-2	[33]
	Davies 2021	Abstrakt do badania SURPASS-2	[34]
	Frias 2021	Publikacja główna do badania SURPASS-2	[35]
	Frias 2024	Publikacja główna do analizy post-hoc badania SURPASS-2	[36]
	Frias 2021a	Abstrakt do badania SURPASS-2	[37]
	Frias 2022	Abstrakt do badania SURPASS-2	[38]
	Gandhi 2021	Abstrakt do badania SURPASS-2	[39]
	NCT03987919	Raport ze strony clinicaltrials.gov dla badania SURPASS-2	[40]
	EU-CTR 2018-004422-29	Raport ze strony clinicaltrialsregister.eu dla badania SURPASS-2	[41]
SURPASS-2, -4	EMA 2022	Raport EMA zawierający wyniki badania SURPASS-2 i -4	[42]
	EMA 2023	Raport EMA zawierający wyniki badania SURPASS-2 i -4	[43]
	FDA 2022	Raport FDA zawierający wyniki badania SURPASS-2 i -4	[44]
Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej			
Anson 2024	Anson 2024	Badanie z rzeczywistej praktyki klinicznej oceniające ryzyko zgonów, w tym z przyczyn sercowo-naczyniowych u pacjentów leczonych TZP	[45]
Opracowania wtórne			
Przeglądy systematyczne	Ayesh 2024	Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową	[46]
	Caruso 2023	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[47]
	Karagiannis 2023	Przegląd systematyczny z meta-analizą	[48]

[Redacted text]

[Redacted text]

Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne zostało przeprowadzone 16.12.2024 r., w którym nie odnaleziono nowych publikacji spełniających kryteria włączenia do niniejszej Analizy Klinicznej.

4.2. Przeszukanie dla komparatorów

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

5. Charakterystyka badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania TZP w uzupełnieniu do uprzedniej terapii hipoglikemizującej (OAD) w populacji pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną T2DM, definiowaną jako HbA1c 7,5-10,5% oraz z BMI ≥ 25 kg/m² (populacja zbliżona do wnioskowanej), w tym:

- **1 badanie RCT w populacji z T2DM uprzednio leczonych 1-3 OAD** – porównujące analizowaną interwencję (TZP w dawkach 5, 10 i 15 mg) z IGLar (badanie SURPASS-4),
- **1 badanie RCT w populacji z T2DM uprzednio leczonych metforminą (MET)** – porównujące TZP 5, 10 i 15 mg z SEM (badanie SURPASS-2),
- **1 badanie RWD w populacji z lub bez T2DM** – porównujące TZP z SEM wyłącznie w populacji T2DM;

Skróconą charakterystykę oraz ocenę wiarygodności odnalezionych badań przedstawiono poniżej (Tabela 3 i Tabela 4). Szczegółowa charakterystyka badań i ocena wiarygodności znajduje się w Aneksie (Aneks B, Aneks C).

5.1. Badania randomizowane dla ocenianej interwencji

5.1.1. TZP+OAD vs IGLar+OAD

Badanie SURPASS-4 zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TZP względem IGLar u dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną T2DM uprzednio leczonych 1–3 OAD (metformina, SGLT-2 i/lub sulfonilomocznik), u których występuje wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe. W badaniu zastosowano randomizację w układzie 1:1:1:3 ze stratyfikacją ze względu na kraj, wyjściowy poziom HbA1c oraz obecność lub brak wcześniejszej terapii inhibitorem SGLT2. Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu IWRS, a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. W badaniu nie zastosowano zaślepienia. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie.

Populację badania stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z niedostatecznie kontrolowaną T2DM definiowaną jako HbA1c 7,5-10,5% (58-91 mmol/mol) przy zastosowaniu 1-3 OAD, takich jak metformina, inhibitor SGLT2 lub sulfonilomocznik. Ponadto kryteria włączenia spełniali pacjenci z BMI ≥ 25 kg/m² oraz ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, u których odnotowano chorobę wieńcową, tętnic obwodowych lub naczyń mózgowych, lub którzy mieli co najmniej 50 lat i przewlekłą chorobę nerek z szacowanym współczynnikiem filtracji kłębuszkowej (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² lub zastoinową niewydolność serca w wywiadzie (klasa II lub III według NYHA). Kryteria wykluczenia obejmowały głównie T1DM i obecność zapalenia trzustki w wywiadzie. Z uwagi na możliwość kwalifikacji osób uprzednio leczonych tylko jednym lekiem hipoglikemizującym oraz o wskaźniku BMI < 30 kg/m² populacja badania SURPASS-4 stanowi populację nieco szerszą od wnioskowanej. Należy zaznaczyć, iż w badaniu dostępne były analizy w podgrupach odpowiadających definicji populacji docelowej, w szczególności w zależności od kategorii BMI (m.in. BMI ≥ 30 i < 35 kg/m², BMI ≥ 35 kg/m²) oraz uprzedniej terapii OAD. Szczegółowe definicje analizowanych subpopulacji wraz z uzyskanymi wynikami zamieszczono w Rozdz. 6.

W badaniu uczestniczyło 1 995 osób, w większości osoby rasy białej (82%) i płci męskiej (62%). Średni wiek w badaniu wynosił 63,6 lat. U wszystkich pacjentów odnotowano T2DM ze średnią wartością HbA1c wynoszącą 8,52% i uprzednią terapią 1-3. Lekami hipoglikemizującymi takimi jak: metformina (95%), sulfonilomocznik (54%) i/lub SGLT2 (25%), z czego około dwie trzecie pacjentów stosowało 2-3 OAD. Średni czas trwania T2DM wynosił 11,78 lat. Pacjenci z chorobą otyłościową (BMI > 30 kg/m²) stanowili 64% populacji badanej, a około 90% pacjentów miało chorobę sercowo-naczyniową w wywiadzie, z czego największy odsetek stanowiła udokumentowana choroba tętnic wieńcowych (44%).

Badanie składało się z czterech okresów: 3-tygodniowego przesiewowego (wprowadzającego), randomizowanego, obejmującego okres leczenia, dodatkowy okres leczenia (trwający nie dłużej niż 12 mies.) oraz okres obserwacji. W ramach okresu randomizowanego pacjenci zostali losowo przydzieleni do interwencji obejmującej TZP w dawkach 5, 10 lub 15 mg podawany we wstrzyknięciach podskórnych (s.c., *subcutaneous injection*) raz w tygodniu (QW, *once weekly*), z kolei osoby przydzielone do grupy kontrolnej przyjmowały IGlax s.c. raz dziennie (QD). We wszystkich grupach terapia stanowiła uzupełnienie (*add-on*) do zindywidualizowanych schematów złożonych z metforminy, pochodnej sulfonilomocznika i SGLT2. W grupach TZP terapię rozpoczynano od dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg QW, którą zwiększano co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej. Z kolei w grupie IGlax dawka początkowa wynosiła 10 IU/dzień przed snem i była stopniowo zwiększana do osiągnięcia stężenia glukozy we krwi na czczo (FBG) < 100 mg/dl, zgodnie z algorytmem „*treat-to-target*”. Leczenie prowadzono przez 52 tyg. (w tym okres eskalacji dawki) z możliwością kontynuacji maksymalnie do 104 tyg. Kluczowymi kryteriami zakończenia badania było wystąpienie jednego z poniższych kryteriów:

- osiągnięcie przez wszystkich pacjentów okresu 52 tygodni,
- osiągnięcie przez ≥ 300 pacjentów leczonych TZP okresu 78 tygodni,

- osiągnięcie u około 110 pacjentów co najmniej jednego pozytywnie ocenionego składnika złożonego punktu końcowego sercowo-naczyniowego (MACE).

Pacjenci, którzy ukończyli okres fazy randomizowanej, w tym leczenia i dodatkowego okresu leczenia zostali włączeni do 4-tygodniowego okresu obserwacji. W ramach okresu obserwacji pacjenci przerywali terapię i otrzymywali inną interwencję hipoglikemiczną zgodną z wyborem badacza (Rysunek 2). Stosowana w grupie kontrolnej IGlar nie stanowi komparatora w świetle zakresu niniejszej analizy, jednakże z uwagi na bardzo dużą zbieżność w zakresie charakterystyki populacji badanie to zostało uwzględnione w niniejszej analizie.

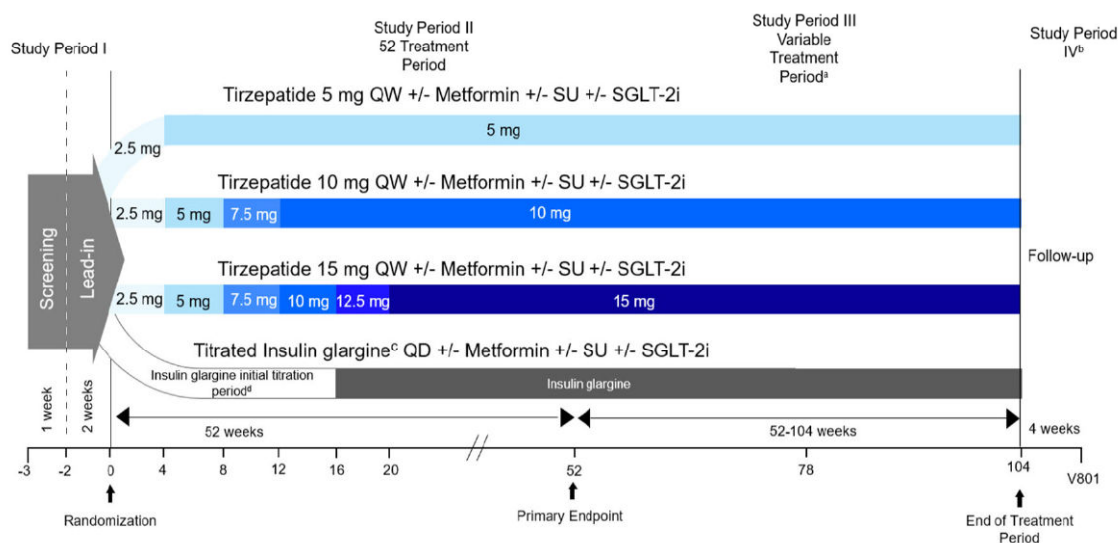
Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu SURPASS-4 była zmiana HbA1c po 52 tyg. względem wartości wyjściowej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zmianę masy ciała po 52 tyg. względem wartości wyjściowej oraz odsetek pacjentów z docelową wartością HbA1c <7,0% (<53 mmol/mol), ≤6,5% (≤48 mmol/mol) i <5,7% (<39 mmol/mol) w 52 tyg. Ponadto, w badaniu oceniano odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o ≥5%, ≥10% i ≥15%, zmianę parametrów antropometrycznych (BMI, obwód talii), kardiometabolicznych (ciśnienie krwi, lipidy, glukoza na czczo, 7-punktowa samodzielna kontrola glikemii – SMBG), ryzyko sercowo-naczyniowe (złożony czteroskładnikowy punkt końcowy obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, udar i hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej - MACE), jakość życia (EQ-5D-5L, APPADL, IW-SP, DTSQ) oraz profil bezpieczeństwa. Podstawowym celem w badaniu było wykazanie, że TZP jest nie gorszy (*non-inferiority*) od IGlar w zakresie kontroli glikemii (HbA1c). W przypadku osiągnięcia założonego celu testowano hipotezę wyższości (*superiority*) TZP nad IGlar w odniesieniu do zmiany masy ciała i w kolejnym kroku zmiany HbA1c. Pomimo, iż głównym celem badania jest wykazanie *non-inferiority* badanie zaprojektowano w celu wykazania *superiority* każdej dawki TZP nad IGlar. Sponsorem badania była firma Eli Lilly.

Analiza statystyczna w badaniu obejmowała wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT). Zastosowano dwa estymandy dla oceny skuteczności z różnych perspektyw tj.:

- Estymand skuteczności (EE)** – oceniający efekt terapeutyczny u pacjentów, którzy przestrzegali schematu leczenia przez cały okres badania (z wyłączeniem danych po zaprzestaniu przyjmowania badanej interwencji (ostatnia dawka + 7 dni) lub rozpoczęcia ratunkowego leczenia hipoglikemizującego) – analiza EAS. Dane ciągle raportowano przy użyciu MMRM.
- Estymand zgodności leczenia (TRE)** – oceniający średni efekt terapeutyczny w całej populacji badanej, niezależnie od przestrzegania schematu leczenia i stosowania ratunkowego leczenia hipoglikemizującego – analiza FAS. Wyniki raportowano z wykorzystaniem wielokrotnych imputacji, a wnioskowanie statystyczne oparto na metodzie Rubina. Dane ciągle analizowano za pomocą analizy modelu kowariancji lub regresji logistycznej.

Estymand EE został wskazany przez autorów badania jako główna metoda oszacowania, natomiast estymand TRE - jako analiza wrażliwości.

Rysunek 2.
Schemat badania SURPASS-4 [10]



QD – raz dziennie; QW – raz w tygodniu; SGLT-2i - inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego-2 (*sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor*); SU – sulfonilomocznik;

a) uczestnicy badania przyjmowali leki badane przez co najmniej 12 mies. i nie otrzymywali leczenia dłużej niż 24 mies.;

b) 4 tyg. po ostatniej wizycie wszyscy uczestnicy obywli wizytę 801 i wizytę kontrolną dotyczącą bezpieczeństwa po odstawieniu leków;

c) dawka początkowa IGlar wynosiła 10 IU/dzień przed snem, stopniowo zwiększana do osiągnięcia stężenia glukozy we krwi na czczo <100 mg/dl, zgodnie z algorytmem „*treat-to-target*”;

d) uczestnicy stopniowo zwiększali dawkę IGlar co tydzień i podejmowali decyzję o dawce z badaczem przez pierwsze osiem tygodni (telefonicznie lub podczas wizyty w klinice). Od 8. do 16. tygodnia uczestnicy kontynuowali zwiększanie dawki poprzez konsultację telefoniczną lub wizytę w klinice co dwa tygodnie, z trzema tygodniami przerwy między wizytą 13. i 14.

5.1.2. TZP+MET vs SEM+MET

Badanie SURPASS-2 zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne III fazy, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TZP względem SEM u dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną T2DM uprzednio leczonych metforminą w monoterapii (≥ 1500 mg/dzień). W badaniu zastosowano randomizację w układzie 1:1:1:1 ze stratyfikacją ze względu na kraj oraz wyjściowy poziom HbA1c. Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu IWRS, a ukrycie kodu alokacji było prawidłowe. W badaniu nie zastosowano zaślepienia w zakresie przydziału do terapii TZP lub SEM, jednakże w przypadku przydziału do poszczególnych dawek TZP zastosowano zaślepienie pacjentów, personelu medycznego, badaczy oraz monitorów klinicznych. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie.

Populację badania stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z niedostatecznie kontrolowaną T2DM definiowaną jako HbA1c 7,5-10,5% (58-91 mmol/mol) przy zastosowaniu metforminy w minimalnej dawce 1500 mg/dzień. Ponadto kryteria włączenia spełniali pacjenci z BMI ≥ 25 kg/m² i stabilną masą ciała w ciągu ostatnich 3 miesięcy. Kryteria wykluczenia obejmowały głównie T1DM, eGFR <45 ml/min/1,73m², obecność zapalenia trzustki w wywiadzie oraz dodatnią historię któregośkolwiek z następujących schorzeń: nieproliferacyjna retinopatia cukrzycowa wymagająca pilnego leczenia, proliferacyjna retinopatii cukrzycowa lub makulopatia cukrzycowa. Z uwagi na przyjęte kryteria włączenia populacja badania SURPASS-2 jest nieco szersza niż populacja

wnioskowana. Należy zaznaczyć, iż w badaniu dostępne były analizy w podgrupach odpowiadających definicji populacji docelowej, w szczególności w zależności od kategorii BMI (m.in. BMI $\geq$ 30 i <35 kg/m², BMI $\geq$ 35 kg/m²) oraz wartości eGFR (<60 i >60 ml/min/1,73m²). Szczegółowe definicje analizowanych subpopulacji wraz z uzyskanymi wynikami zamieszczono w Rozdz. 6.

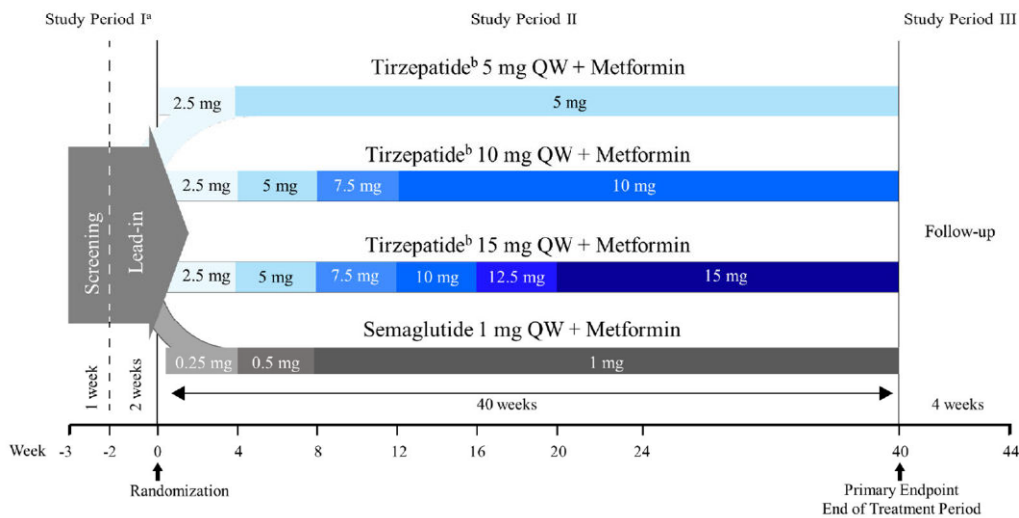
W badaniu uczestniczyło 1 878 osób, w większości należących do rasy białej (83%), nieco ponad połowę (53%) stanowiły kobiety. Średni wiek w badaniu wynosił 56,6 lat. U wszystkich pacjentów odnotowano T2DM ze średnią wartością HbA1c wynoszącą 8,28% i średnim czasem trwania T2DM wynoszącym 8,6 lat. Pacjenci z chorobą otyłościową (BMI>30 kg/m²) stanowili 71% populacji badanej. Nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów z chorobami serowo-naczyniowymi, z kolei odsetki z eGFR<60 ml/min/1,73m² (upośledzenie czynności nerek) oraz UACR >300 (makroalbuminuria) były niewielkie i wynosiły 3% i 5% odpowiednio.

Badanie składało się z trzech okresów: 3-tygodniowego wstępnego (obejmującego przesiew oraz wprowadzenie), okresu randomizowanego, podczas którego stosowano przypisane leczenie oraz okresu obserwacyjnego. W ramach okresu randomizowanego pacjenci zostali losowo przydzieleni do interwencji obejmującej TZP w dawkach 5, 10 lub 15 mg s.c. QW, z kolei osoby przydzielone do grupy kontrolnej przyjmowały SEM w dawce docelowej 1 mg s.c. QW. Ponadto we wszystkich grupach stosowano metforminę w dawce $\geq$ 1500 mg/dzień. Terapię TZP rozpoczynano od dawki początkowej wynoszącej 2,5 mg QW, którą zwiększano co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej. Z kolei w grupie SEM dawka początkowa wynosiła 0,25 mg QW i była podwajana co 4 tyg. aż do osiągnięcia dawki docelowej wynoszącej 1 mg. Leczenie prowadzono przez 40 tyg. (w tym okres eskalacji dawki). Następnie pacjenci zostali włączeni do 4-tygodniowego okresu obserwacji. W ramach okresu obserwacji pacjenci przerywali terapię przypisaną w drodze randomizacji i otrzymywali inną interwencję hipoglikemiczną zgodną z wyborem badacza (Rysunek 3).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu SURPASS-2 była zmiana HbA1c po 40 tyg. względem wartości wyjściowej. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zmianę masy ciała po 40 tyg. względem wartości wyjściowej oraz odsetek pacjentów z docelową wartością HbA1c <7,0% (<53 mmol/mol), $\leq$ 6,5% ($\leq$ 48 mmol/mol) i <5,7% (<39 mmol/mol) w 40 tyg. Ponadto, w badaniu oceniano odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq$ 5%, $\geq$ 10% i $\geq$ 15%, zmianę parametrów antropometrycznych (BMI, obwód talii), kardiometabolicznych (ciśnienie krwi, lipidy, glukoza na czczo, 7-punktowa samodzielna kontrola glikemii – SMBG), jakość życia (EQ-5D-5L, APPADL, IW-SP, DTSQ) oraz profil bezpieczeństwa. Podstawowym celem w badaniu było wykazanie, że TZP jest nie gorszy (*non-inferiority*) od SEM w zakresie kontroli glikemii (HbA1c). W przypadku osiągnięcia założonego celu testowano hipotezę zakładającą przewagę (*superiority*) TZP nad SEM w odniesieniu do zmiany HbA1c i w kolejnych krokach zmiany masy ciała, odsetka pacjentów osiągających HbA1c <7% oraz HbA1c <5,7%. Sponsorem badania była firma Eli Lilly.

Analiza statystyczna została przeprowadzona zgodnie z opisem przedstawionym w Rozdz. 3.3.6, przy czym jako główną metodę oszacowania autorzy wskazali estymand TRE.

Rysunek 3.
Schemat badania SURPASS-2 [35]



QW – raz w tygodniu; uczestnicy samodzielnie wstrzykiwali lek tego samego dnia tygodnia w udo lub brzuch (opiekun mógł podać zastrzyk w górną część ramienia uczestnika). Uczestników zachęcano do używania innego miejsca wstrzyknięcia co tydzień, jeśli badany lek miał być wstrzykiwany zawsze w tę samą okolicę ciała;

a) stabilne dawki metforminy ≥ 1500 mg/dzień przez co najmniej 3 miesiące przed wizytą 1 i w okresie przesiewowym/wprowadzającym;

b) wszystkie dawki tirzepatyd były podwójnie zaślepione

Tabela 3.
Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2)

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Podsumowanie
SURPASS-4	N	N	N	N	N	N
SURPASS-2	N	N	N	N	N	N

W – wysokie, N – niskie, PZ – pewnie zastrzeżenia, brak możliwości oceny

Domena 1 – Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji;

Domena 2 – Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji;

Domena 3 – Kompletność danych;

Domena 4 – Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego;

Domena 5 – Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

5.2. Badania w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD)

Badanie **Anson 2024** zostało zaprojektowane jako retrospektywne badanie kohortowe, w ramach którego wyodrębniono dwie kohorty pacjentów stosujących TZP lub SEM. Pierwsza kohorta obejmowała pacjentów z T2DM, u których badano wpływ terapii na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. W drugiej kohorcie znajdowali się pacjenci bez T2DM, u których oceniano zapadalność na T2DM. Dane w badaniu zbierano w sposób zanonimizowany przy użyciu rekordów pozyskanych z dużej międzynarodowej bazy danych – platforma TriNetX – skupiającej elektroniczne dokumentacje medyczne pacjentów z całego świata.

W badaniu analizowano dwie kohorty: pacjentów bez T2DM i z T2DM, w ramach których wyszczególniono podgrupy w zależności od stosowania TZP lub SEM. Kryteria kwalifikacji do

niniejszej analizy spełnia wyłącznie kohorta z T2DM, dlatego poniżej przedstawiono opis dotyczący wyłącznie tej kohorty.

Populację uwzględnioną w niniejszej analizie stanowili pacjenci w wieku co najmniej 18 lat z T2DM, którzy przez 6 miesięcy stosowali TZP lub SEM. Kryteria wykluczenia obejmowały wcześniejsze stosowanie innych analogów GLP-1, TZP lub pramlintydu.

W bazie danych zidentyfikowano 50 456 pacjentów z T2DM, z czego 4225 (8%) otrzymywało TZP a 46 231 (92%) SEM. Po przeprowadzeniu dopasowania (1:1) w badaniu uwzględniono 4223 pacjentów w każdej z grup, w większości osoby rasy białej (69%) i płci żeńskiej (60%). Średni wiek w badaniu wynosił 54 lata. Około dwie trzecie pacjentów miało HbA1c >7,5% (59%). Średnia masa w badaniu wynosiła 106,1 kg. Nie podano informacji odnośnie odsetka pacjentów z chorobą otyłościową (BMI>30 kg/m²). Najczęściej raportowaną chorobą sercowo-naczyniową było nadciśnienie tętnicze obecne u 71% pacjentów.

Czas trwania terapii wynosił 6 miesięcy, natomiast okres obserwacji obejmował 12 miesięcy (średnio 328 dni dla TZP i 339 dni dla SEM) po zakończeniu terapii SEM lub TZP. Jakość badania uznano za dobrą (7/9 punktów wg kwestionariusza NOS).

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu był czas do wystąpienia pierwszego złożonego zdarzenia obejmującego zgon z jakiegokolwiek przyczyny, udar mózgu, ostry zespół wieńcowy i niewydolność serca. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, częstość występowania powikłań makronaczyniowych, takich jak choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca i udar mózgu, a także częstość występowania powikłań mikronaczyniowych, obejmujących retinopatię cukrzycową, nefropatię oraz neuropatię. Dodatkowo oceniano częstość występowania myśli samobójczych i/lub prób samobójczych. Analiza statystyczna w badaniu została przeprowadzona w ramach platformy TriNetX z wykorzystaniem pakietu R „survival”. Analiza czasu do zdarzenia została przeprowadzona w okresie, w którym pacjenci nie stosowali terapii (tj. po zakończeniu 6-miesięcznego leczenia terapią TZP lub SEM) oraz przy dopasowaniu podgrup pod względem: wieku w momencie wystąpienia zdarzenia, płci, grupy etnicznej, zakresu HbA1c, masy ciała, eGFR, poziomu lipidów, skurczowego ciśnienia krwi, palenia tytoniu, uwarunkowań społeczno-ekonomicznych i psychospołecznych, chorób sercowo-naczyniowych, nowotworów w wywiadzie, przewlekłych chorób dolnych dróg oddechowych i stosowania leków hipoglikemizujących, insuliny oraz innych leków stosowanych w schorzeniach współistniejących.

Tabela 4.
Skrócona charakterystyka badań dla tirzepatydu

Badanie	Metodyka	Schemat badania	OI [tyg.]	Liczebność badanej próby	Średni wiek [lata]	Średnie HbA1c [%]	Średnie BMI [kg/m ²]	% kobiet	% BMI≥30	% wcześniejsza terapia ≥2 OAD	% choroby sercowo-naczyniowej	Ocena AOTMiT
TZP+OAD vs IGlar+OAD												
SURPASS-4	RCT, OL, FIII	TZP 5 mg vs TZP 10 mg vs TZP 15 mg vs IGlar	52	329 vs 328 vs 338 vs 1000	62,9 vs 63,7 vs 63,7 vs 63,8	8,52 vs 8,59 vs 8,52 vs 8,50	32,6 vs 32,8 vs 32,5 vs 32,5	40 vs 36 vs 40 vs 36	76 vs 78 vs 79 vs 74	bd	84 vs 90 vs 87 vs 87	IIA
TZP+MET vs IGlar+MET												
SURP5ASS-2	RCT, OL, FIII	TZP 5 mg vs TZP 10 mg vs TZP 15 mg vs SEM	40	470 vs 469 vs 470 vs 469	56,3 vs 57,2 vs 55,9 vs 56,9	8,32 vs 8,30 vs 8,26 vs 8,25	33,8 vs 34,3 vs 34,5 vs 34,2	56 vs 49 vs 55 vs 52	30 vs 72 vs 71 vs 69	0	bd	IIA
TZP vs SEM w rzeczywistej praktyce klinicznej												
Anson 2024	RWD	TZP vs SEM	12	4223 vs 4223	53,9 vs 54,0	bd	bd	60 vs 60	bd	bd	71 vs 71 ^a	IIID

OI – okres interwencji ; OL – otwartej próby (*open label*);

a) dotyczy nadciśnienia tętniczego – najczęstsze, dodatkowo w badaniu raportowano chorobę niedokrwienną serca (10% vs 11%), choroba naczyń mózgowych (2% vs 2%), niewydolność serca (5% vs 6%), migotanie i trzepotanie przedsionków (4% vs 4%).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Wyniki analizy klinicznej

6.1. TZP+OAD vs IGlár+OAD

6.1.1. Analiza skuteczności

6.1.1.1. KONTROLA GLIKEMII

W badaniu SURPASS-4 po 52 tygodniach zaobserwowano **redukcję poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych** we wszystkich grupach, przy czym **poprawa w ramionach TZP była znamienne większa niż w ramieniu kontrolnym**, a różnica pomiędzy poszczególnymi dawkami TZP a IGlár mieściła się w przedziale od 0,72% do 1,02% (estymand TRE). **Uzyskana poprawa kontrola glikemii w grupach TZP utrzymywała się na zbliżonym poziomie również w dłuższym okresie leczenia** tj. po 88 i 104 tygodniach (Tabela 5).

W grupach leczonych TZP wartości HbA1c < 7,0% uzyskało od 75% do 85% pacjentów (w zależności od dawki) w porównaniu do 49% w ramieniu IGlár (estymand TRE), a różnice pomiędzy poszczególnymi dawkami TZP a IGlár były znamienne statystycznie. **Istotne statystycznie różnice odnotowano również dla bardziej restrykcyjnych wartości docelowych** tj. HbA1c <6,5% oraz HbA1c <5,7% (Tabela 6).

Ponadto, **istotną statystycznie poprawę glikemii odnotowano również dla pozostałych wskaźników, w tym dla poziomu glikemii na czczo oraz dla 7-punktowej samodzielnej kontroli glikemii** (Tabela 7, Tabela 8).

Wyniki analizy w podgrupach wskazują, że **korzyści w zakresie redukcji HbA1c dotyczyły wszystkich analizowanych subpopulacji** niezależnie od charakterystyki wyjściowej, przy czym zaobserwowano, że w populacji zgodnej z kryteriami refundacyjnymi tj. BMI ≥ 30 kg/m² różnica była większa niż w grupie z BMI < 30 kg/m².

Tabela 5.
Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z IGlár w badaniu SURPASS-4

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD			IGlár + OAD		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
			Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana HbA1c względem wartości	52	TRE	5	328	-2,11 (bd)	998	-1,39 (bd)	-0,72 [-0,86; -0,58]	<0,001	[10, 42]
			10	326	-2,30 (bd)			-0,91 [-1,05; -0,77]	<0,001	
			15	337	-2,41 (bd)			-1,02 [-1,15; -0,89]	<0,001	

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
			Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
wyjściowych [%]	52	EE	5	326	-2,24 (0,053)			-0,80 [-0,92; -0,68]	<0,0001	[10]
			10	321	-2,43 (0,053)	978	-1,44 (0,030)	-0,99 [-1,11; -0,87]	<0,0001	
			15	334	-2,58 (0,053)			-1,14 [-1,26; -1,02]	<0,0001	
	88	bd	5		-2,31 (0,1)			-0,92 [bd] ^b	bd	[10]
			10	bd	-2,42 (0,1)	bd	-1,39 (0,06)	-1,03 [bd] ^b	bd	
			15		-2,49 (0,1)			-1,10 [bd] ^b	bd	
	104	EE	5		-2,21 (bd)			-1,12 [bd] ^b	bd	[10]
			10	981	-2,49 (bd)	978	-1,09 (bd)	-1,40 [bd] ^b	bd	
			15		-2,55 (bd)			-1,46 [bd] ^b	bd	
Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych [mmol/mol]	52	TRE	5	328	-23,1 (bd)			-7,8 [-9,4; -6,3]	<0,001	[10, 42]
			10	326	-25,2 (bd)	998	-15,2 (bd)	-10,0 [-11,5; -8,4]	<0,001	
			15	337	-26,4 (bd)			-11,2 [-12,5; -9,8]	<0,001	
	52	EE	5	326	-24,5 (0,59)			-8,8 [-10,1; -7,4]	<0,0001	[10]
			10	321	-26,6 (0,59)	978	-15,7 (0,34)	-10,9 [-12,3; -9,6]	<0,0001	
			15	334	-28,2 (0,59)			-12,5 [-13,8; -11,2]	<0,0001	

a) raportowane przez autorów;

b) obliczenia własne

Tabela 6.

Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c dla porównania TZP z IGlar w badaniu SURPASS-4

OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD		IGlar + OAD		RR ^a / OR ^b [95% CI]	NNT [95% CI] ^a	p ^b	Ref.
		Dawka [mg]	n/N (%)						
Odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (<53 mmol/mol)									
52	TRE	5	246 ^a /328 (75)	487 ^a /998 (49)	OR	3,5 [2,5; 4,8]	nd	<0,001	[42, 44]
		10	270 ^a /326 (83)			6,0 [4,2; 8,7]	nd	<0,001	
		15	286 ^a /337 (85)			6,8 [4,8; 9,7]	nd	<0,001	
52	EE	5	264/326 (81)	496/978 (51)	OR	4,78 [3,47; 6,58]	nd	<0,0001	[10]
		10	283/321 (88)			9,23 [6,31; 13,49]	nd	<0,0001	
		15	303/334 (91)			11,87 [7,88; 17,89]	nd	<0,0001	
Odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5% (≤48 mmol/mol)									
52	TRE	5	203 ^a /328 (62)	309 ^a /998 (31)	RR	2,00 [1,76; 2,27]	4 [3; 5]	bd	[10, 42]
		10	228 ^a /326 (70)			2,26 [2,01; 2,54]	3 [3; 4]	bd	
		15	249 ^a /337 (74)			2,39 [2,13; 2,67]	3 [3; 3]	bd	
52	EE	5	215/326 (66)	310/978 (32)	OR	4,86 [3,66; 6,45]	nd	<0,0001	[10]
		10	244/321 (76)			8,93 [6,53; 12,21]	nd	<0,0001	
		15	271/334 (81)			11,84 [8,52; 16,45]	nd	<0,0001	
Odsetek pacjentów z HbA1c <5,7% (<39 mmol/mol)									
52	TRE	5	71 ^a /328 (22)	35 ^a /998 (4)	RR	6,17 [4,20; 9,07]	6 [5; 8]	bd	[10, 42]
		10	101 ^a /326 (31)			8,83 [6,14; 12,71]	4 [4; 5]	bd	
		15	128 ^a /337 (38)			10,83 [7,61; 15,41]	3 [3; 4]	bd	

OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD		IGlar + OAD		RR ^a / OR ^b [95% CI]	NNT [95% CI] ^a	p ^b	Ref.
52	EE	5	75/326 (23)	33/978 (3)	OR	9,57 [6,16; 14,86]	nd	<0,0001	[10]
		10	105/321 (33)			17,11 [11,12; 26,35]	nd	<0,0001	
		15	144/334 (43)			26,35 [17,35; 40,56]	nd	<0,0001	
Odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (<53 mmol/mol) po 52 tyg. obserwacji / z ≥1 pomiarem HbA1c po 52 tyg.									
>52	bd	5	167/221 (76)	289/438 (66)	RR	1,15 [1,04; 1,27]	11 [6; 42]	bd	[17]
		10	191/241 (79)			1,20 [1,09; 1,32]	8 [5; 16]	bd	
		15	204/255 (80)			1,21 [1,11; 1,33]	8 [5; 14]	bd	
Odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5% (≤48 mmol/mol) po 52 tyg. obserwacji / z ≥1 pomiarem HbA1c po 52 tyg.									
>52	bd	5	138/183 (75)	186/280 (66)	RR	1,14 [1,01; 1,28]	12 [6; 156]	bd	[17]
		10	165/206 (80)			1,21 [1,08; 1,34]	8 [5; 17]	bd	
		15	190/230 (83)			1,24 [1,12; 1,38]	7 [5; 12]	bd	
Odsetek pacjentów z HbA1c <5,7% (<39 mmol/mol) po 52 tyg. obserwacji / z ≥1 pomiarem HbA1c po 52 tyg.									
>52	bd	5	49/65 (75)	15/29 (52)	RR	1,46 [1,00; 2,13]	5 [3; 38]	bd	[17]
		10	73/94 (78)			1,50 [1,04; 2,17]	4 [3; 17]	bd	
		15	101/120 (84)			1,63 [1,14; 2,33]	4 [2; 8]	bd	
Odsetek pacjentów z HbA1c <7,0%, którzy zwiększyli masę ciała o <0,1 kg i bez klinicznie istotnych (stężenie glukozy we krwi <54 mg/dl) lub ciężkich zdarzeń hipoglikemii									
52	EE	5	241 ^a /326 (74)	127 ^a /978 (13)	RR	5,69 [4,78; 6,78]	2 [2; 2]	bd	[10]
		10	276 ^a /321 (86)			6,62 [5,60; 7,83]	2 [2; 2]	bd	
		15	294 ^a /334 (88)			6,78 [5,74; 8,01]	2 [2; 2]	bd	

nd – nie dotyczy

a) obliczenia własne;

b) raportowane przez autorów

Tabela 7.

Zmiana poziomu glukozy w surowicy na czczo (FG) względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4

OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
		Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana FSG względem wartości wyjściowych [mg/dl]									
52	TRE	5	328	-44,3 (2,6)	998	-48,8 (1,7)	4,5 [-1,7; 10,8]	NS	[42, 44]
		10	326	-50,3 (2,4)			-1,5 [-7,3; 4,3]	NS	
		15	337	-54,5 (2,3)			-5,7 [-11,3; -0,1]	<0,05	
52	EE	5	326	-50,4 (2,07)	978	-51,4 (1,17)	1,0 [-3,7; 5,7]	NS	[10]
		10	321	-54,9 (2,06)			-3,6 [-8,2; 1,1]	NS	
		15	334	-59,3 (2,04)			-8,0 [-12,6; -3,4]	<0,001	
Zmiana FSG względem wartości wyjściowych [mmol/l]									
52	TRE	5	328	-2,46 (bd)	998	-2,71 (bd)	0,25 [-0,09; 0,60]	NS	[42]
		10	326	-2,79 (bd)			-0,08 [-0,40; 0,24]	NS	
		15	337	-3,02 (bd)			-0,32 [-0,63; 0,00]	<0,05	
52	EE	5	326	-2,80 (0,116)	978	-2,84 (0,066)	0,04 [-0,22; 0,30]	NS	[10]
		10	321	-3,06 (0,116)			-0,21 [-0,48; 0,05]	NS	
		15	334	-3,29 (0,115)			-0,44 [-0,71; -0,18]	<0,001	
Średni poziom FSG [mg/dl]									
104	EE	5	983	119,0 (bd)	982	129,1 (bd)	-10,1 [bd] ^b	bd	[10]
		10		113,7 (bd)			-15,4 [bd] ^b	bd	

OB	Estymand	TZP + OAD	IGlar + OAD	MD [95% CI]	p ^a	Ref.
	15	119,9 (bd)		-9,2 [bd] ^b	bd	

NS – wynik nieistotny statystycznie;

a) raportowane przez autorów;

b) obliczenia własne

Tabela 8.

Zmiana średniej 7-punktowej samodzielnej kontroli glikemii (SMBG) względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z IGlara w badaniu SURPASS-4

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
			Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana 7-punktowej SMBG względem wartości wyjściowych [mg/dl]										
Całkowita średnia dzienna	52	EE	5	326	-58,4 (1,65)	978	-46,1 (0,96)	-12,4 [-16,1; -8,6]	<0,001	[10, 26, 42]
			10	321	-61,1 (1,66)			-15,0 [-18,8; -11,3]	<0,001	
			15	334	-66,1 (1,66)			-20,0 [-23,7; -16,2]	<0,001	
Przedposiłkowa średnia dzienna	52	EE	5	326	-49,6 (bd)	978	-45,4 (bd)	-4,2 [-7,7; -0,8]	<0,05	[10, 42]
			10	321	-53,0 (bd)			-7,6 [-11,1; -4,1]	<0,001	
			15	334	-57,2 (bd)			-11,8 [-15,2; -8,3]	<0,001	
Średnia dzienna 2 h po posiłku	52	EE	5	326	-67,4 (bd)	978	-49,4 (bd)	-18,0 [-22,4; -13,6]	<0,001	[10, 42]
			10	321	-68,9 (bd)			-19,5 [-23,9; -15,1]	<0,001	
			15	334	-74,1 (bd)			-24,8 [-29,1; -20,4]	<0,001	
Zmiana 7-punktowej SMBG względem wartości wyjściowych [mmol/l]										
Całkowita średnia dzienna	52	EE	5	326	-3,24 (bd)	978	-2,56 (bd)	-0,69 [-0,89; -0,48]	<0,001	[10, 42]
			10	321	-3,39 (bd)			-0,83 [-1,04; -0,63]	<0,001	
			15	334	-3,67 (bd)			-1,11 [-1,32; -0,90]	<0,001	
Przedposiłkowa średnia dzienna	52	EE	5	326	-2,75 (bd)	978	-2,52 (bd)	-0,23 [-0,43; -0,04]	<0,05	[10, 42]
			10	321	-2,94 (bd)			-0,42 [-0,62; -0,23]	<0,001	
			15	334	-3,17 (bd)			-0,65 [-0,85; -0,46]	<0,001	
Średnia dzienna 2 h po posiłku	52	EE	5	326	-3,74 (bd)	978	-2,74 (bd)	-1,00 [-1,24; -0,76]	<0,001	[10, 42]
			10	321	-3,83 (bd)			-1,08 [-1,33; -0,84]	<0,001	
			15	334	-4,12 (bd)			-1,37 [-1,62; -1,13]	<0,001	

a) raportowane przez autorów

6.1.1.2. PARAMETRY ANTROPOMETRYCZNE

Stosowanie TZP w porównaniu do IGlara w populacji badania SURPASS-4 wiązało się z **istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała w 52 tyg. leczenia względem parametrów wyjściowych**. Efekt ten wykazano dla każdej ocenianej dawki TZP zarówno w analizie TRE, jak i EE. Korzyści utrzymywały się również w dłuższym horyzoncie czasowym tj. po 104 tygodniach. Spójne wyniki odnotowano również w zakresie pozostałych parametrów antropometrycznych tj. zmiany BMI oraz zmniejszenia obwodu talii (Tabela 9).

W grupach otrzymujących TZP **znamiennie wyższe niż ramieniu kontrolnym było prawdopodobieństwo uzyskania redukcji masy ciała o $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ oraz $\geq 15\%$** . Różnice względem IGlara dotyczyły wszystkich ocenianych dawek TZP (zarówno dla oszacowań TRE jak i EE).

Tabela 9.

Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej dla porównania TZP z IGlą w badaniu SURPASS-4

OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
		Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych [kg]									
52	TRE	5	328	-6,4 (0,4)	998	1,7 (0,2)	-8,1 [-8,9; -7,3]	<0,0001	[10, 42, 44]
		10	326	-8,9 (0,4)			-10,6 [-11,4; -9,8]	<0,0001	
		15	337	-10,6 (0,3)			-12,2 [-13,0; -11,5]	<0,0001	
52	EE	5	326	-7,1 (0,34)	978	1,9 (0,19)	-9,0 [-9,8; -8,3]	<0,0001	[10]
		10	321	-9,5 (0,34)			-11,4 [-12,1; -10,6]	<0,0001	
		15	334	-11,7 (0,33)			-13,5 [-14,3; -12,8]	<0,0001	
104	EE	5	981	-5,8 (bd)	978	2,3 (bd)	-8,1 [bd] ^b	bd	[10]
		10		-10,4 (bd)			-12,7 [bd] ^b	bd	
		15		-11,1 (bd)			-13,4 [bd] ^b	bd	
Średni poziom BMI u pacjentów leczonych TZP względem IGLar [kg/m ²]									
104	EE	5	326	30,0 (bd)	978	33,4 (bd)	-3,4 [bd] ^b	bd	[10]
		10	321	29,1(bd)			-4,3 [bd] ^b	bd	
		15	334	28,5(bd)			-4,9 [bd] ^b	bd	
Średnia wartość obwodu talii u pacjentów leczonych TZP względem IGLar [cm]									
104	EE	5	957	101,0 (bd)	973	110,3 (bd)	-9,3 [bd] ^b	bd	[10]
		10		99,1 (bd)			-11,2 [bd] ^b	bd	
		15		98,9 (bd)			-11,4 [bd] ^b	bd	

a) raportowane przez autorów;
b) obliczenia własne;

Tabela 10.

Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości parametrów antropometrycznych dla porównania TZP z IGlą w badaniu SURPASS-4

OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD		IGlar + OAD		RR / OR [95% CI]	NNT [95% CI]	p ^b	Ref.
		Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)					
Odsetek pacjentów z ≥5%utratą masy ciała									
52	TRE	5	188 ^a /328 (57)	92 ^a /998 (9)	RR	6,22 [5,01; 7,72]	3 [2; 3]	<0,001	[10, 42]
		10	242 ^a /326 (74)			8,05 [6,56; 9,88]	2 [2; 2]	<0,001	
		15	261 ^a /337 (77)			8,40 [6,86; 10,29]	2 [2; 2]	<0,001	
52	EE	5	205/326 (63)	78/978 (8)	OR	21,42 [15,35; 29,89]	nd	<0,0001	[10]
		10	249/321 (78)			46,14 [32,05; 66,42]	nd	<0,0001	
		15	285/334 (85)			76,93 [51,76; 114,35]	nd	<0,0001	
Odsetek pacjentów z ≥10% utratą masy ciała									
52	TRE	5	105 ^a /328 (32)	18 ^a /998 (2)	RR	17,75 [10,94; 28,80]	4 [3; 4]	<0,001	[10, 42]
		10	162 ^a /326 (50)			27,55 [17,21; 44,11]	3 [2; 3]	<0,001	
		15	200 ^a /337 (59)			32,90 [20,64; 52,45]	2 [2; 2]	<0,001	
52	EE	5	117/326 (36)	15/978 (2)	OR	35,61 [20,61; 61,55]	nd	<0,0001	[10]
		10	170/321 (53)			76,79 [44,42; 132,75]	nd	<0,0001	
		15	219/334 (66)			127,51 [73,52; 221,14]	nd	<0,0001	

OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD		IGlar + OAD		RR / OR [95% CI]	NNT [95% CI]	p ^b	Ref.
		Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)					
Odsetek pacjentów z ≥15% utratą masy ciała									
52	TRE	5	43 ^a /328 (13)	5 ^a /998 (<1)	RR	26,17 [10,45; 65,51]	8 [7; 12]	<0,001	[10, 42]
		10	74 ^a /326 (23)			45,31 [18,48; 111,10]	5 [4; 6]	<0,001	
		15	111 ^a /337 (33)			65,74 [27,07; 159,69]	4 [3; 4]	<0,001	
52	EE	5	45/326 (14)	5/978 (<1)	OR	28,58 [11,88; 68,75]	nd	<0,0001	[10]
		10	77/321 (24)			59,14 [25,01; 139,86]	nd	<0,0001	
		15	122/334 (37)			105,74 [45,11; 247,87]	nd	<0,0001	

nd – nie dotyczy;

a) obliczenia własne;

b) raportowane przez autorów;

c) dane dotyczą wyłącznie pacjentów z nadwagą lub otyłością

6.1.1.3. PROFIL LIPIDOWY

W badaniu SURPASS-4 w grupach stosujących TZP w porównaniu z IGLar po 52 tygodniach odnotowano **istotną statystycznie poprawę parametrów profilu lipidowego, w tym w szczególności redukcje poziomu trójglicerydów i cholesterolu LDL oraz wzrost poziomu cholesterolu HDL** (Tabela 11). Różnice na korzyść TZP utrzymywały się **również po 104 tygodniach** (Tabela 12).

Tabela 11.

Zmiana poziomu parametrów profilu lipidowego względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z IGLar w badaniu SURPASS-4

OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
		Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości wyjściowych [%]									
52	EE	5	326	-16,3 (bd)	978	-6,4 (bd)	-10,6 [-15,2; -5,7]	<0,0001	[10]
		10	321	-20,1 (bd)			-14,6 [-19,0; -10,0]	<0,0001	
		15	334	-22,5 (bd)			-17,2 [-21,4; -12,8]	<0,0001	
Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości wyjściowych [%]									
52	EE	5	326	-5,1 (bd)	978	0,0 (bd)	-5,0 [-7,6; -2,4]	<0,001	[10, 42]
		10	321	-5,5 (bd)			-5,6 [-8,1; -2,9]	<0,001	
		15	334	-5,6 (bd)			-5,6 [-8,2; -3,0]	<0,001	
Zmiana stężenia HDL-C względem wartości wyjściowych [%]									
52	EE	5	326	6,7 (bd)	978	2,9 (bd)	3,8 [1,6; 6,0]	<0,001	[10, 42]
		10	321	9,7(bd)			6,7 [4,4; 9,0]	<0,001	
		15	334	10,8(bd)			7,8 [5,5; 10,1]	<0,001	
Zmiana stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych [%]									
52	EE	5	326	-6,8 (bd)	978	1,4 (bd)	-8,0 [-12,3; -3,6]	0,0005	[10]
		10	321	-8,3 (bd)			-9,5 [-13,7; -5,2]	<0,0001	
		15	334	-7,9 (bd)			-9,2 [-13,3; -4,8]	<0,0001	
Zmiana stężenia VLDL-C względem wartości wyjściowych [%]									
52	EE	5	326	-15,7(bd)	978	-5,7(bd)	-10,6 [-15,0; -5,9]	<0,001	[10, 42]
		10	321	-19,5 (bd)			-14,7 [-18,8; -10,3]	<0,001	
		15	334	-21,8 (bd)			-17,1 [-21,1; -12,9]	<0,001	

OB [tyg.]		Estymand			TZP + OAD		IGlar + OAD		MD [95% CI]		p ^a		Ref.	
Zmiana stężenia nie-HDL-C względem wartości wyjściowych [%]														
52	EE	5	326	-9,9 (bd)	978	-1,0 (bd)	-9,0 [-12,4; -5,5]		<0,0001		[10]			
		10	321	-11,6 (bd)			-10,7 [-14,0; -7,3]		<0,0001					
		15	334	-12,0 (bd)			-11,1 [-14,3; -7,7]		<0,0001					

Wartości MD [95%] raportowano z EMA 2022, jeśli nie były raportowane przez autorów badania, przy czym w raporcie EMA 2022 zidentyfikowano różnice w wartościach LSM;

a) raportowane przez autorów;

b) obliczenia własne

Tabela 12.

Wartości końcowe parametrów profilu lipidowego dla porównania TZP z IGlą w badaniu SURPASS-4

OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD [95% CI] ^a	p ^b	Ref.
		Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Średni poziom trójglicerydów [mg/dl]									
104	EE	5	877	140,4 (bd)	907	158,7 (bd)	-18,3 [bd]	bd	[10]
		10		123,1 (bd)		-35,6 [bd]	bd		
		15		115,1 (bd)		-43,6 [bd]	bd		
Średni poziom cholesterolu nie-HDL [mg/dl]									
104	EE	5	876	104,4 (bd)	907	114,0 (bd)	-9,6 [bd]	bd	[10]
		10		101,3 (bd)		-12,7 [bd]	bd		
		15		93,6 (bd)		-20,4 [bd]	bd		
Średni poziom cholesterolu LDL [mg/dl]									
104	EE	5	877	71,8 (bd)	907	76,8 (bd)	-5,0 [bd]	bd	[10]
		10		71,5 (bd)		-5,3 [bd]	bd		
		15		67,8 (bd)		-9,0 [bd]	bd		

a) obliczenia własne;

b) raportowane przez autorów badania

6.1.1.4. JAKOŚĆ ŻYCIA

W badaniu SURPASS-4 ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o kwestionariusze IW-SP, APPADL, DTSQ, EQ VAS oraz EQ-5D-5L. Wyniki ogólne uzyskane za pomocą wszystkich ww. narzędzi wskazują na **istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia u pacjentów leczonych TZP w porównaniu do grupy otrzymującej IGlą**. Dodatkowo wyniki kwestionariusza DTSQ potwierdzają przewagę TZP nad IGlą zarówno w obszarze hipoglikemii jak i hiperglikemii. Korzystniejszy wpływ TZP niż IGlą na jakość życia został potwierdzony **dla każdej ocenianej dawki TZP** (Tabela 13).

Tabela 13.

Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z IGlą w badaniu SURPASS-4

OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD [95% CI]	p ^b	Ref.
		Dawka [mg]	n ^a	LSM (SE)	n ^a	LSM (SE)			
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg IW-SP (wyniki przekształcone)									
52	EE	5	285	10,4 (bd)	903	2,9 (bd)	7,5 [4,7; 10,3]	<0,05	[9, 42]

OB	Estymand	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD [95% CI]	p ^b	Ref.
		10	290	12,5 (bd)			9,7 [6,9; 12,5]	<0,05	
		15	295	11,6 (bd)			8,8 [6,0; 11,5]	<0,05	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg APPADL (wyniki przekształcone)									
		5	285	5,9 (bd)			7,0 [4,6; 9,4]	<0,05	
52	EE	10	291	5,6 (bd)	903	-1,1 (bd)	6,7 [4,3; 9,1]	<0,05	[9, 42]
		15	296	6,1 (bd)			7,2 [4,8; 9,5]	<0,05	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg DTSQs oraz DTSQc – ogółem									
		5	278	bd			1,63 [0,99; 2,26]	<0,05	
52	EE	10	286	bd	884	bd	1,98 [1,35; 2,62]	<0,05	[9, 42]
		15	290	bd			1,63 [1,00; 2,26]	<0,05	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg DTSQs oraz DTSQc – hiperglikemia									
		5	278	bd			-0,03 [-0,30; 0,25]	NS	
52	EE	10	287	bd	883	bd	-0,29 [-0,56; -0,02]	<0,05	[9, 42]
		15	291	bd			-0,62 [-0,89; -0,35]	<0,05	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg DTSQs oraz DTSQc – hipoglikemia									
		5	278	bd			-0,50 [-0,77; -0,23]	<0,05	
52	EE	10	286	bd	881	bd	-0,33 [-0,60; -0,06]	<0,05	[9, 42]
		15	290	bd			-0,38 [-0,65; -0,12]	<0,05	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg EQ-5D-5L (UK)									
		5	282	0,04 (bd)			0,04 [0,02; 0,07]	<0,05	
52	EE	10	289	0,04 (bd)	887	0,00 (bd)	0,04 [0,01; 0,06]	<0,5	[9, 42]
		15	295	0,04 (bd)			0,04 [0,01; 0,06]	<0,05	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg EQ VAS									
		5	284	8,1 (bd)			5,1 [3,3; 6,9]	<0,05	
52	EE	10	290	6,5 (bd)	897	3,0 (bd)	3,5 [1,7; 5,3]	<0,05	[9, 42]
		15	296	6,3 (bd)			3,3 [1,6; 5,1]	<0,05	

DTSQc - Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (change); DTSQs - Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (status)

NS – nieistotnie statystycznie,

a) n – liczba pacjentów z pomiarem na początku i w trakcie trwania badania;

b) raportowane przez autorów;

6.1.2. Analiza bezpieczeństwa

6.1.2.1. EPIZODY HIPOGLIKEMII

W badaniu SURPASS-4 **odsetek pacjentów doświadczających hipoglikemii w grupach leczonych TZP był zmiennie niższy niż w ramieniu IGLar**. Ryzyko w grupach TZP było niespełna **2-krotnie niższe niż w grupie IGLar w przypadku epizodów hipoglikemii ≤ 70 mg/dl oraz ponad 2-krotnie niższe dla bardziej restrykcyjnego punktu odcięcia tj. glikemii ≤ 54 mg/dl** (Tabela 14). Ponadto u pacjentów leczonych TZP **zmiennie niższa była średnia częstość występowania epizodów hipoglikemii niż u chorych leczonych IGLar** (Tabela 15). Przewaga TZP nad IGLar dotyczyła zarówno podgrupy leczonej pochodnymi sulfonilomocznika, jak również podgrupy, która nie stosowała tych leków (Tabela 15).

Tabela 14.
Ryzyko występowania hipoglikemii dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4

Punkt końcowy	TZP + OAD		IGlar + OAD		Porównanie		p ^a	Ref.
	Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]			
Pacjenci z hipoglikemią (glukoza ≤70 mg/dl lub poważna hipoglikemia)								
Ogółem	5	112/329 (34)	641/1000 (64)	0,53 [0,45; 0,62]	NNT = 4 [3; 5]	<0,0001	[10]	
	10	107/328 (33)		0,51 [0,43; 0,60]	NNT = 4 [3; 4]	<0,0001		
	15	127/338 (38)		0,59 [0,51; 0,68]	NNT = 4 [4; 5]	<0,0001		
Pacjenci leczeni sulfonilomocznikiem na początku badania	5	98/189 (52)	377/537 (70)	0,74 [0,64; 0,86]	NNT = 6 [4; 10]	<0,0001	[10]	
	10	90/181 (50)		0,71 [0,61; 0,83]	NNT = 5 [4; 9]	<0,0001		
	15	98/179 (55)		0,78 [0,68; 0,90]	NNT = 7 [5; 14]	0,0002		
Pacjenci nieleczeni sulfonilomocznikiem na początku badania	5	14/140 ^b (10)	264/463 ^b (57)	0,18 [0,11; 0,29]	NNT = 3 [2; 3]	<0,0001	[10]	
	10	17/147 ^b (12)		0,20 [0,13; 0,32]	NNT = 3 [2; 3]	<0,0001		
	15	29/159 ^b (18)		0,32 [0,23; 0,45]	NNT = 3 [3; 4]	<0,0001		
Pacjenci z hipoglikemią (glukoza <54 mg/dl lub poważna hipoglikemia)								
Ogółem	5	29/329 (9)	191/1000 (19)	0,46 [0,32; 0,67]	NNT = 10 [8; 16]	<0,0001	[10]	
	10	20/328 (6)		0,32 [0,20; 0,50]	NNT = 8 [7; 11]	<0,0001		
	15	27/338 (8)		0,42 [0,28; 0,61]	NNT = 9 [7; 14]	<0,0001		
Pacjenci leczeni sulfonilomocznikiem na początku badania	5	26/189 (14)	116/537 (22)	0,64 [0,43; 0,94]	NNT = 13 [8; 55]	0,0099	[10]	
	10	18/181 (10)		0,46 [0,29; 0,73]	NNT = 9 [6; 17]	0,0008		
	15	23/179 (13)		0,59 [0,39; 0,90]	NNT = 12 [7; 37]	0,0108		
Pacjenci nieleczeni sulfonilomocznikiem na początku badania	5	3/140 ^b (2)	75/463 ^b (16)	0,13 [0,04; 0,41]	NNT = 8 [6; 11]	0,0002	[10]	
	10	2/147 ^b (1)		0,08 [0,02; 0,34]	NNT = 7 [6; 10]	<0,0001		
	15	4/159 ^b (3)		0,16 [0,06; 0,42]	NNT = 8 [6; 11]	<0,0001		
Pacjenci z poważną hipoglikemią								
Ogółem	5	1/329 (<1)	11/1000 (1)	0,28 [0,04; 2,13]	-0,01 [-0,02; 0,01]	0,2079	[10]	
	10	0/328 (0)		0,13 [0,01; 2,24]	NNT = 91 [54; 316]	0,0928		
	15	3/338 (1)		0,81 [0,23; 2,88]	-0,002 [-0,01; 0,01]	0,8258		

Dane dla OB.: 52 tyg.

a) raportowane przez autorów

b) obliczenia własne

Tabela 15.
Częstość występowania hipoglikemii dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4 – wyniki dodatkowe

Punkt końcowy	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD [95% CI] ^a	p ^b	Ref.
	Dawka [mg]	N	Średnia liczba zdarzeń / rok (SE)	N	Średnia liczba zdarzeń / rok (SE)			
Pacjenci z hipoglikemią (glukoza ≤70 mg/dl lub poważna hipoglikemia)								
Ogółem	5	329	1,08 (0,153)	1000	5,40 (0,284)	-4,32 [-4,95; -3,69]	<0,0001	[10]
	10	328	1,33 (0,191)			-4,07 [-4,74; -3,40]	<0,0001	
	15	338	1,62 (0,222)			-3,78 [-4,49; -3,07]	<0,0001	
Pacjenci leczeni sulfonilomocznikiem na początku badania	5	189	1,84 (0,249)	537	6,95 (0,426)	-5,11 [-6,08; -4,14]	<0,0001	[10]
	10	181	2,27 (0,319)			-4,68 [-5,72; -3,64]	<0,0001	
	15	179	2,59 (0,365)			-4,36 [-5,46; -3,26]	<0,0001	
Pacjenci nieleczeni	5	140 ^b	0,10 (0,032)	463 ^b	3,84 (0,341)	-3,74 [-4,41; -3,07]	<0,0001	[10]

Punkt końcowy	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD [95% CI] ^a	p ^b	Ref.
	Dawka [mg]	N	Średnia liczba zdarzeń / rok (SE)	N	Średnia liczba zdarzeń / rok (SE)			
sulfonilomocznikiem na początku badania	10	147 ^b	0,23 (0,109)			-3,61 [-4,31; -2,91]	<0,0001	
	15	159 ^b	0,39 (0,117)			-3,45 [-4,16; -2,74]	<0,0001	
Pacjenci z hipoglikemią (glukoza <54 mg/dl lub poważna hipoglikemia)								
Ogółem	5	329	0,09 (0,020)			-0,25 [-0,33; -0,17]	<0,0001	
	10	328	0,07 (0,020)	1000	0,34 (0,036)	-0,27 [-0,35; -0,19]	<0,0001	[10]
	15	338	0,11 (0,029)			-0,23 [-0,32; -0,14]	<0,0001	
Pacjenci leczeni sulfonilomocznikiem na początku badania	5	189	0,13 (0,031)			-0,34 [-0,49; -0,19]	<0,0001	
	10	181	0,13 (0,038)	537	0,47 (0,068)	-0,34 [-0,49; -0,19]	<0,0001	[10]
	15	179	0,16 (0,045)			-0,31 [-0,47; -0,15]	0,0005	
Pacjenci nieleczeni sulfonilomocznikiem na początku badania	5	140 ^b	0,01 (0,008)			-0,22 [-0,28; -0,16]	<0,0001	
	10	147 ^b	0,01 (0,006)	463 ^b	0,23 (0,032)	-0,22 [-0,28; -0,16]	<0,0001	[10]
	15	159 ^b	0,04 (0,021)			-0,19 [-0,27; -0,11]	0,0017	

Dane dla OB: 52 tyg.

a) obliczenia własne

b) raportowane przez autorów

6.1.2.2. PARAMETRY ZWIĄZANE Z UKŁADEM SERCOWO-NACZYNIOWYM

W grupach leczonych TZP odnotowano redukcję ciśnienia tętniczego krwi zarówno skurczowego jak i rozkurczowego, podczas gdy w ramieniu IGlar obserwowano nieznaczny wzrost. Różnica między grupami mieściła się w przedziale od 4 do 6 mmHg i była znamienna statystycznie dla porównania każdej dawki TZP względem IGlar. W grupach TZP obserwowano natomiast nieznaczny wzrost tętna w porównaniu z grupą IGlar (Tabela 16).

Tabela 16.

Zmiana parametrów związanych z układem sercowo-naczyniowym względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z IGlar w badaniu SURPASS-4

OB [tyg.]	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD ^a [95% CI]	p dla Interakcji	p ^b	Ref.
	Dawka w mg	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)				
Zmiana ciśnienia skurczowego krwi względem wartości wyjściowych [mm Hg]									
52	5	329	-2,8 (0,77)	1000	1,3 (0,44)	-4,1 [-5,84; -2,36]	0,269	bd	[10]
	10	328	-3,7 (0,76)			-5,0 [-6,72; -3,28]		bd	
	15	338	-4,8 (0,74)			-6,1 [-7,79; -4,41]		bd	
Zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi względem wartości wyjściowych [mm Hg]									
52	5	329	-1,0 (0,45)	1000	0,7 (0,26)	-1,7 [-2,72; -0,68]	0,952	bd	[10]
	10	328	-0,8 (0,45)			-1,5 [-2,52; -0,48]		bd	
	15	338	-1,0 (0,44)			-1,7 [-2,70; -0,70]		bd	
Zmiana tętna względem wartości wyjściowych [uderzenia/min]									
52	5	329	2,9 (0,50)	1000	1,2 (0,29)	1,7 [0,57; 2,83]	0,297	bd	[10]
	10	328	3,2 (0,50)			2,0 [0,87; 3,13]		bd	
	15	338	4,1 (0,48)			2,9 [1,80; 4,00]		bd	

a) obliczenia własne;

b) raportowane przez autorów badania

Tabela 17.
Wartości końcowe parametrów związanych z układem sercowo-naczyniowym dla porównania TZP z IGlar w badaniu SURPASS-4

OB [tyg.]	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD ^a [95% CI]	p ^b	Ref.
	Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Średnia wartość ciśnienia skurczowego krwi u pacjentów leczonych TZP względem IGlar [mm Hg]								
104	5	994	132,7 (bd)	995	138,2 (bd)	-5,5 [bd]	bd	[10]
	10		129,1 (bd)			-9,1 [bd]	bd	
	15		131,1 (bd)			-7,1 [bd]	bd	
Średnia wartość ciśnienia rozkurczowego krwi u pacjentów leczonych TZP względem IGlar [mm Hg]								
104	5	994	77,4 (bd)	995	79,4 (bd)	-2,0 [bd]	bd	[10]
	10		77,2 (bd)			-2,2 [bd]	bd	
	15		77,0 (bd)			-2,4 [bd]	bd	
Średnie tętno u pacjentów leczonych TZP względem IGlar [uderzenia/min]								
104	5	994	74,8 (bd)	995	73,2 (bd)	1,6 [bd]	bd	[10]
	10		77,2 (bd)			4,0 [bd]	bd	
	15		77,5 (bd)			4,3 [bd]	bd	

a) obliczenia własne;

b) raportowane przez autorów badania

6.1.2.3. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W grupach leczonych TZP odsetek pacjentów doświadczających zdarzeń niepożądanych (TEAE), był zasadniczo porównywalny pomiędzy ocenianymi terapiami, przy czym istotne statystycznie różnice dotyczyły tylko porównania z najwyższą dawką TZP tj. 15 mg. **Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była niższa w grupie stosującej TZP niż IGlar**, niemniej istotność statystyczna została osiągnięta jedynie dla dawki TZP 5 mg i 15 mg. Z kolei ryzyko zdarzeń niepożądanych prowadzących do zaprzestania leczenia było wyższe u pacjentów leczonych TZP (niezależnie od dawki) niż u chorych w ramieniu kontrolnym. Wśród zdarzeń zakwalifikowanych jako TEAE najczęściej zgłaszano dolegliwości dotyczące układu pokarmowego (nudności, biegunka, zaparcia, wymioty i zmniejszenie apetytu), które istotnie częściej raportowano w grupie TZP (niezależnie od dawki) niż w grupie IGlar. Zgodnie z informacją podaną przez autorów badania zdarzenia te były **przemijające i miały łagodny lub umiarkowany przebieg, a co istotne występowały głównie w okresie eskalacji dawki**. Pozostałe rodzaje TEAE występowały u pojedynczych pacjentów, zasadniczo bez istotnych statystycznie różnic między grupami (Tabela 18).

W ramach analizy bezpieczeństwa przeprowadzono szczegółową **ocenę ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE)**. W grupie lezonej TZP w wyższych dawkach (10-15) odsetek pacjentów z MACE był niższy, a w grupie TZP 5 mg porównywalny do IGlar. Szczegółowa analiza wykazała istotnie statystycznie niższe ryzyko MACE dla TZP 15 mg w porównaniu do IGlar, natomiast dla pozostałych dawek TZP różnice względem IGlar nie przekroczyły progu istotności statystycznej (Tabela 19).

Tabela 18.
Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SURPASS-4

Punkt końcowy	TZP + OAD		IGlar + OAD	Porównanie		p ^a Ref.
	Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(T) [95% CI]	
TEAE	5	232/329 (71)	679/1000 (68)	1,04 [0,96; 1,13]	0,03 [-0,03; 0,08]	bd
	10	241/328 (74)		1,08 [1,00; 1,17]	0,06 [-0,0001; 0,1]	bd [10]
	15	259/338 (77)		1,13 [1,05; 1,21]	NNH = 11 [7; 29]	bd
SAE	5	48/329 (15)	193/1000 (19)	0,76 [0,57; 1,01]	NNT = 22 [11; 559]	bd
	10	54/328 (17)		0,85 [0,65; 1,12]	-0,3 [-0,08; 0,02]	bd [10]
	15	41/338 (12)		0,63 [0,46; 0,86]	NNT = 14 [9; 35]	bd
Zgony	5	15/329 (5)	35/1000 (4)	1,30 [0,72; 2,35]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd
	10	2/328 (<1)		0,17 [0,04; 0,72]	NNT = 35 [24; 68]	bd [10]
	15	8/338 (2)		0,68 [0,32; 1,44]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	5	37/329 (11)	54/1000 (5)	2,08 [1,40; 3,10]	NNH =17 [10; 46]	bd
	10	28/328 (9)		1,58 [1,02; 2,45]	0,03 [-0,002; 0,06]	bd [10]
	15	36/338 (11)		1,97 [1,32; 2,95]	NNH = 19 [11; 59]	bd
TEAE występujące u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek ramieniu						
Biegunka	5	41/329 (13)	44/1000 (4)	2,83 [1,89; 4,25]	NNH = 12 [8; 23]	bd
	10	65/328 (20)		4,50 [3,14; 6,47]	NNH = 6 [5; 9]	bd [10]
	15	74/338 (22)		4,98 [3,50; 7,08]	NNH = 5 [4; 7]	bd
Nudności	5	39/329 (12)	23/1000 (2)	5,15 [3,13; 8,50]	NNH = 10 [7; 16]	bd
	10	53/328 (16)		7,03 [4,38; 11,28]	NNH = 7 [5; 10]	bd [10]
	15	76/338 (23)		9,78 [6,23; 15,33]	NNH = 4 [4; 6]	bd
COVID-19	5	15/329 (5)	59/1000 (6)	0,77 [0,44; 1,34]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
	10	14/328 (4)		0,72 [0,41; 1,28]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd [10]
	15	19/338 (6)		0,95 [0,58; 1,57]	-0,003 [-0,03; 0,03]	bd
Zapalenie nosogarda	5	10/329 (3)	65/1000 (7)	0,47 [0,24; 0,90]	NNT = 29 [18; 95]	bd
	10	16/328 (5)		0,75 [0,44; 1,28]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd [10]
	15	16/338 (5)		0,73 [0,43; 1,24]	-0,02 [-0,04; 0,01]	bd
Zmniejszenie apetytu	5	29/329 (9)	5/1000 (<1)	17,63 [6,88; 45,17]	NNH = 12 [8; 19]	bd
	10	36/328 (11)		21,95 [8,69; 55,47]	NNH = 9 [7; 14]	bd [10]
	15	35/338 (10)		20,71 [8,18; 52,43]	NNH = 10 [7; 15]	bd
Wymioty	5	16/329 (5)	16/1000 (2)	3,04 [1,54; 6,01]	NNH = 30 [17; 123]	bd
	10	27/328 (8)		5,14 [2,81; 9,43]	NNH = 15 [10; 28]	bd [10]
	15	29/338 (9)		5,36 [2,95; 9,75]	NNH = 14 [9; 25]	bd
Niestrawność	5	18/329 (6)	13/1000 (1)	4,21 [2,08; 8,50]	NNH = 23 [14; 61]	bd
	10	27/328 (8)		6,33 [3,31; 12,13]	NNH = 14 [10; 25]	bd [10]
	15	26/338 (8)		5,92 [3,08; 11,38]	NNH = 15 [10; 28]	bd
Zwiększona aktywność lipazy	5	10/329 (3)	18/1000 (2)	1,69 [0,79; 3,62]	0,012 [-0,008; 0,033]	bd
	10	13/328 (4)		2,20 [1,09; 4,44]	0,02 [-0,001; 0,04]	bd [10]
	15	21/338 (6)		3,45 [1,86; 6,40]	NNH = 22 [14; 58]	bd
Zaparcia	5	17/329 (5)	5/1000 (<1)	10,33 [3,84; 27,79]	NNH = 21 [14; 44]	bd
	10	14/328 (4)		8,54 [3,10; 23,52]	NNH = 26 [16; 65]	bd [10]
	15	14/338 (4)		8,28 [3,01; 22,83]	NNH = 27 [17; 67]	bd

Punkt końcowy	TZP + OAD		IGlar + OAD	Porównanie		p ^a Ref.
	Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(T) [95% CI]	
	Inne TEAE					
Reakcja w miejscu wkłucia	5	1/329 (<1)	4/1000 (<1)	0,76 [0,09; 6,77]	-0,001 [-0,008; 0,006]	bd
	10	2/328 (<1)		1,52 [0,28; 8,28]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd [10]
	15	1/338 (<1)		0,74 [0,08; 6,59]	-0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Kamica żółciowa	5	3/329 (<1)	4/1000 (<1)	2,28 [0,51; 10,13]	0,01 [-0,1; 0,02]	bd
	10	1/328 (<1)		0,76 [0,09; 6,80]	-0,001 [-0,01; 0,01]	bd [10]
	15	1/338 (<1)		0,74 [0,08; 6,56]	-0,01 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	5	0/329 (0)	6/1000 (<1)	0,23 [0,01; 4,13]	-0,01 [-0,01; 0,001]	bd
	10	2/328 (<1)		1,02 [0,21; 5,01]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd [10]
	15	0/338 (0)		0,23 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,1; 0,0004]	bd
Zapalenie trzustki	5	3/329 (<1)	1/1000 (<1)	9,12 [0,95; 87,36]	0,01 [-0,002; 0,02]	bd
	10	2/328 (<1)		6,10 [0,55; 67,03]	0,01 [-0,004; 0,01]	bd [10]
	15	1/338 (<1)		2,96 [0,19; 47,17]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd
Powikłania retinopatii cukrzycowej	5	5/329 (2)	15/1000 (2)	1,01 [0,37; 2,77]	0,0002 [-0,02; 0,02]	bd
	10	5/328 (2)		1,02 [0,37; 2,77]	0,0002 [-0,02; 0,02]	bd [10]
	15	4/338 (1)		0,79 [0,26; 2,36]	-0,003 [-0,02; 0,01]	bd

AE – zdarzenia niepożądane; TEAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane;

Dane dla OB.: 52 tyg. lub do 2 lat (SAE);

a) raportowane przez autorów badania;

b) obliczenia własne

Tabela 19.

Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) oraz zgony w badaniu SURPASS-4

Punkt końcowy	TZP + OAD		IGlar + OAD		HR [95% CI]	p ^a	Ref.
	Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%), n/100-pacjentolat	n/N (%), n/100-pacjentolat			
MACE-4 ogółem ^b	5	19/329 (6)	47/995 (5), 2,97	62/1000 (6), 3,99	0,92 [0,55; 1,54]	bd	[10]
	10	17/328 (5)			0,81 [0,48; 1,39]	bd	
	15	11/338 (3)			0,50 [0,26; 0,95]	bd	
MACE-4 szczegółowe	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych ^c	5	10/329 (3)	16/995 (2), 1,01	21/1000 (2), 1,35	bd	bd
		10	1/328 (<1)			bd	bd [10]
		15	5/338 (2)			bd	bd
	Zawał serca	5	7/329 (2)	19/995 (2), 1,20	26/1000 (3), 1,67	bd	bd
		10	9/328 (3)			bd	bd [10]
		15	3/338 (<1)			bd	bd
	Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	5	0/329 (0)	4/995 (<1), 0,25	8/1000 (1), 0,51	bd	bd
		10	2/328 (<1)			bd	bd [10]
		15	2/338 (<1)			bd	bd
	Udar	5	5/329 (2)	11/995 (1), 0,70	13/1000 (1), 0,84	bd	bd
		10	5/328 (2)			bd	bd [10]
		15	1/338 (<1)			bd	bd
Pozostałe MACE	Interwencje wieńcowe	5	10/329 (3)	29/995 (3), 1,83	37/1000 (4), 2,38	bd	bd
		10	11/328 (3)			bd	bd [10]
		15	8/338 (2)			bd	bd
	Przejściowy atak	5	0/329 (0)	3/995 (<1), 0,19	0/1000 (0), nd	bd	bd [2]

Punkt końcowy	TZP + OAD			IGlar + OAD		HR [95% CI]	p ^a	Ref.
	Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%), n/100-pacjentolat	n/N (%), n/100-pacjentolat				
niedokrwienno	10	2/328 (<1)					bd	
	15	1/338 (<1)					bd	
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	5	1/329 (<1)					bd	
	10	1/328 (<1)	4/995 (<1), 0,25	6/1000 (1), 0,39	bd		bd	[2]
	15	2/338 (<1)					bd	
Zgony ogółem	5	15/329 (5)					bd	
	10	2/328 (<1)	25/995 (3), 1,58	35/1000 (4), 2,25	0,70 [0,42; 1,17]		bd	[10]
	15	8/338 (2)					bd	
Zgony szczegółowe	5	4/329 (1)					bd	
	10	0/328 (0)	6/995 (<1), 0,38	9/1000 (1), 0,58	bd		bd	[10]
	15	2/338 (<1)					bd	
	5	6/329 (2)					bd	
	10	1/328 (<1)	10/995 (1), 0,63	12/1000 (1), 0,77	bd		bd	[10]
	15	3/338 (<1)					bd	
	5	5/329 (2)					bd	
	10	1/328 (<1)	9/995 (<1), 0,57	14/1000 (1), 0,90	bd		bd	[10]
	15	3/338 (<1)					bd	

nd – nie dotyczy;

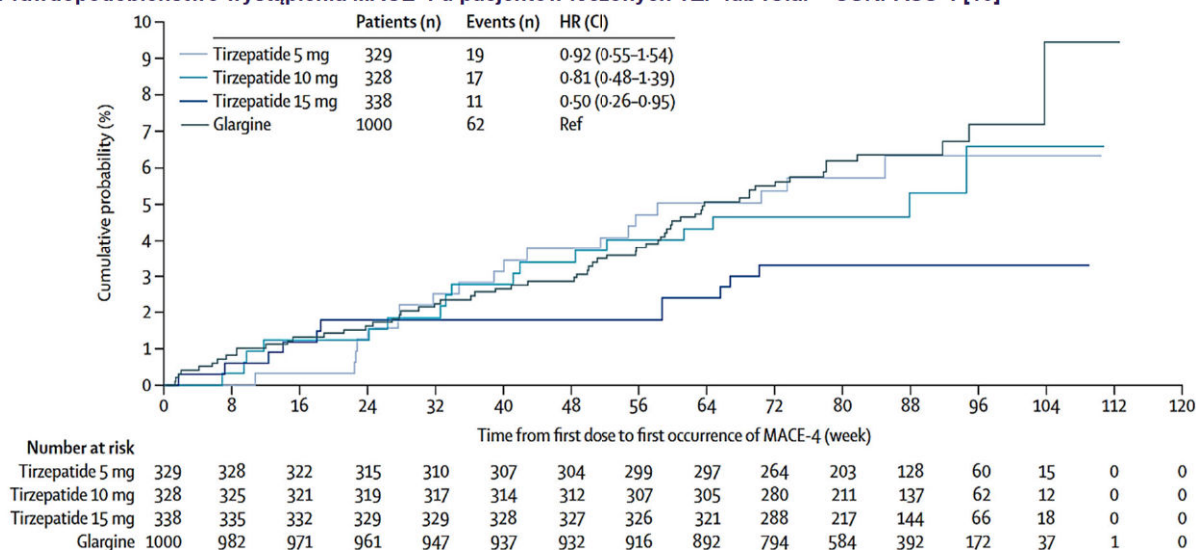
a) raportowane przez autorów badania;

b) Dla porównania wszystkich dawek TZP łącznie vs IGlar nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w tym zakresie.

c) zgony z nieustaloną przyczyną zaliczono do zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych

Rysunek 4.

Prawdopodobieństwo wystąpienia MACE-4 u pacjentów leczonych TZP lub IGlar – SURPASS-4 [10]



6.2. TZP+MET vs SEM+MET

6.2.1. Analiza skuteczności

6.2.1.1. KONTROLA GLIKEMII

W badaniu SURPASS-2 po 40 tygodniach zaobserwowano **redukcję poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych we wszystkich grupach, przy czym w ramionach otrzymujących TZP była istotnie statystycznie większa niż w grupie leczonej SEM**, a różnica pomiędzy poszczególnymi dawkami TZP a SEM mieściła się w przedziale od 0,15% do 0,45% (estymand TRE) (Tabela 20).

W grupach leczonych TZP odsetek pacjentów z HbA1c < 7,0% był wyższy niż w grupie SEM, przy czym istotne statystycznie różnice odnotowano dla wyższych dawek TZP (10-15 mg), różnica pomiędzy TZP 5 mg a SEM nie przekroczyła progu istotności statystycznej. Analogiczne wyniki uzyskano w odniesieniu do odsetka pacjentów z HbA1c < 6,5%, natomiast odsetek pacjentów z HbA1c < 5,7% był znamienne wyższy we wszystkich grupach leczonych TZP w porównaniu z grupą SEM (Tabela 21).

Ponadto, istotną statystycznie poprawę glikemii odnotowano również dla pozostałych wskaźników, w tym dla poziomu glikemii na czczo oraz dla 7-punktowej samodzielnej kontroli glikemii (Tabela 22, Tabela 23).

Wyniki analizy w podgrupach wskazują, że **korzyści w zakresie redukcji HbA1c dotyczyły wszystkich analizowanych subpopulacji niezależnie od charakterystyki wyjściowej**.

Tabela 20.
Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
		Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych [%]									
40	TRE	5	470	-2,01 (bd)	468	-1,86 (bd)	-0,15 [-0,28; -0,03]	0,02	[35, 42]
		10	469	-2,24 (bd)			-0,39 [-0,51; -0,26]	<0,001	
		15	469	-2,30 (bd)			-0,45 [-0,57; -0,32]	<0,001	
40	EE	5	470	-2,09 (0,047)	468	-1,86 (0,048)	-0,23 [-0,36; -0,10]	<0,001	[35]
		10	469	-2,37 (0,048)			-0,51 [-0,64; -0,38]	<0,001	
		15	469	-2,46 (0,048)			-0,60 [-0,73; -0,47]	<0,001	
Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych [mmol/mol]									
40	TRE	5	470	-22,0 (bd)	468	-20,3 (bd)	-1,6 [-3,0; -0,3]	<0,05	[42]
		10	469	-24,5 (bd)			-4,2 [-5,6; -2,8]	<0,001	
		15	469	-25,2 (bd)			-4,9 [-6,3; -3,5]	<0,001	
40	EE	5	470	-22,8 (0,52)	468	-20,3 (0,52)	-2,5 [-3,9; -1,1]	<0,001	[35]
		10	469	-25,9 (0,52)			-5,6 [-7,0; -4,1]	<0,001	

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
		Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
		15	469	-26,9 (0,52)			-6,6 [-8,0; -5,1]	<0,001	
Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych w grupie pacjentów z początkowym HbA1c ≤8,5% [%]									
40	TRE	5	284	-1,53 (bd)	287	-1,38 (bd)	-0,15 [-0,30; -0,01]	bd	[35]
		10	278	-1,73 (bd)			-0,35 [-0,50; -0,20]	bd	
		15	286	-1,78 (bd)			-0,40 [-0,54; -0,25]	bd	
Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych w grupie pacjentów z początkowym HbA1c >8,5% [%]									
40	TRE	5	167	-2,83 (bd)	156	-2,68 (bd)	-0,16 [-0,39; 0,08]	bd	[35]
		10	167	-3,14 (bd)			-0,46 [-0,70; -0,23]	bd	
		15	161	-3,22 (bd)			-0,55 [-0,78; -0,31]	bd	

a) raportowane przez autorów

Tabela 21.

Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina		SEM + Metformina	RR ^a / OR ^b [95% CI]	RD / NNT [95% CI] ^a	p ^b	Ref.	
		Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)					
Odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (<53 mmol/mol)									
40	TRE	5	385 ^a /470 (82)	370 ^a /468 (79)	RR	1,04 [0,97; 1,10]	RD = 0,03 [-0,02; 0,08]	NS	
		10	401 ^a /469 (86)			1,08 [1,02; 1,15]	16 [9; 64]	<0,01	[42]
		15	404 ^a /469 (86)			1,09 [1,03; 1,16]	15 [9; 45]	<0,01	
40	EE	5	394/470 (85)	374/468 (81)	OR	1,54 [1,06; 2,23]	nd	0,023	
		10	408/469 (89)			2,14 [1,44; 3,17]	nd	<0,001	[35]
		15	428/469 (92)			3,03 [1,97; 4,66]	nd	<0,001	
Odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5% (≤48 mmol/mol)									
40	TRE	5	324 ^a /470 (69)	298 ^a /468 (64)	RR	1,08 [0,99; 1,19]	RD = 0,05 [-0,01; 0,11]	NS	
		10	362 ^a /469 (77)			1,21 [1,11; 1,32]	8 [6; 13]	<0,001	[42]
		15	374 ^a /469 (80)			1,25 [1,15; 1,36]	7 [5; 10]	<0,001	
40	EE	5	341/470 (74)	305/468 (66)	OR	1,63 [1,20; 2,21]	nd	<0,01	
		10	377/469 (82)			2,75 [1,98; 3,82]	nd	<0,001	[35, 42]
		15	404/469 (87)			3,95 [2,78; 5,61]	nd	<0,001	
Odsetek pacjentów z HbA1c <5,7% (<39 mmol/mol)									
40	TRE	5	127 ^a /470 (27)	88 ^a /468 (19)	RR	1,44 [1,13; 1,83]	13 [8; 35]	<0,001	
		10	187 ^a /469 (40)			2,12 [1,70; 2,64]	5 [4; 7]	<0,001	[42]
		15	214 ^a /469 (46)			2,43 [1,96; 3,00]	4 [4; 5]	<0,001	
40	EE	5	135/470 (29)	91/468 (20)	OR	1,86 [1,35; 2,57]	nd	NS	
		10	205/469 (45)			3,94 [2,88; 5,39]	nd	<0,001	[35]
		15	236/469 (51)			5,10 [3,73; 6,97]	nd	<0,001	
Złożony punkt końcowy: odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5%, ≥10% redukcja masy ciała bez klinicznie istotnego (stężenie glukozy we krwi <54 mg/dl) lub poważnego epizodu hipoglikemii									
40	EE	5	148/470 (32)	101/468 (22)	OR	1,76 [1,30; 2,39]	nd	bd	
		10	233/469 (51)			4,12 [3,06; 5,55]	nd	bd	[35]
		15	279/469 (60)			5,97 [4,43; 8,06]	nd	bd	
Złożony punkt końcowy: odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5% oraz z ≥5% redukcją masy ciała									

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina		SEM + Metformina	RR ^a / OR ^b [95% CI]	RD / NNT [95% CI] ^a	p ^b	Ref.
40	EE	5	312 ^a /470 (66)	253 ^a /468 (54)	RR	1,23 [1,11; 1,36]	NNT = 9 [6; 17]	<0,001
		10	374 ^a /469 (80)			1,48 [1,34; 1,62]	NNT = 4 [4; 6]	<0,001
		15	396 ^a /469 (85)			1,56 [1,42; 1,71]	NNT = 4 [3; 5]	<0,001

nd – nie dotyczy; NS – nieistotne statystycznie;

a) obliczenia własne;

b) raportowane przez autorów

Tabela 22.

Zmiana poziomu glukozy w surowicy na czczo (FG) względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
		Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana FSG względem wartości wyjściowych [mg/dl]									
40	TRE	5	470	-54,8 (bd)	468	-49,4 (bd)	-5,4 [-9,7; -1,1]	<0,05	[42]
		10	469	-59,1 (bd)			-9,7 [-14,1; -5,2]	<0,001	
		15	469	-60,2 (bd)			-10,8 [-15,1; -6,5]	<0,001	
40	EE	5	470	-56,0 (bd)	468	-48,6 (bd)	-7,3 [-11,7; -3,0]	<0,01	[35, 42]
		10	469	-61,6 (bd)			-13,0 [-17,4; -8,6]	<0,001	
		15	469	-63,4 (bd)			-14,7 [-19,1; -10,3]	<0,001	
Zmiana FSG względem wartości wyjściowych [mmol/l]									
40	TRE	5	470	-3,04 (bd)	468	-2,74 (bd)	-0,30 [-0,54; -0,06]	<0,05	[42]
		10	469	-3,28 (bd)			-0,54 [-0,78; -0,29]	<0,001	
		15	469	-3,34 (bd)			-0,60 [-0,84; -0,36]	<0,001	
40	EE	5	470	-3,11 (bd)	468	-2,70 (bd)	-0,41 [-0,65; -0,16]	<0,01	[37]
		10	469	-3,42 (bd)			-0,72 [-0,97; -0,48]	<0,001	
		15	469	-3,52 (bd)			-0,82 [-1,06; -0,57]	<0,001	

NS – wynik nieistotny statystycznie;

a) raportowane przez autorów

Tabela 23.

Zmiana średniej 7-punktowej samodzielnej kontroli glikemii (SMBG) względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
			Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana 7-punktowej SMBG względem wartości wyjściowych [mg/ml]										
Całkowita średnia dzienna	40	EE	5	470	-65,4 (bd)	468	-61,4 (bd)	-4,0 [-6,9; -1,1]	<0,01	[35, 42]
			10	469	-70,6 (bd)			-9,2 [-12,1; -6,3]	<0,001	
			15	469	-74,3 (bd)			-12,9 [-15,8; -10,0]	<0,001	
Przedposiłkowa średnia dzienna	40	EE	5	470	-57,5 (bd)	468	-54,2 (bd)	-3,3 [-6,1; -0,5]	<0,05	[35, 42]
			10	469	-61,6 (bd)			-7,4 [-10,2; -4,6]	<0,001	
			15	469	-64,8 (bd)			-10,6 [-13,4; -7,9]	<0,001	
Średnia dzienna 2 h po posiłku	40	EE	5	470	-71,6 (bd)	468	-67,2 (bd)	-4,4 [-7,7; -1,1]	<0,01	[35, 42]
			10	469	-78,2 (bd)			-10,9 [-14,2; -7,6]	<0,001	
			15	469	-81,9 (bd)			-14,7 [-18,0; -11,4]	<0,001	
Zmiana 7-punktowej SMBG względem wartości wyjściowych [mmol/l]										
Całkowita średnia	40	EE	5	470	-3,63 (bd)	468	-3,41 (bd)	-0,22 [-0,38; -0,06]	<0,01	[42]

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
dzienna			10	469	-3,92 (bd)			-0,51 [-0,67; -0,35]	<0,001	
			15	469	-4,12 (bd)			-0,71 [-0,87; -0,55]	<0,001	
Przedposiłkowa średnia dzienna	40	EE	5	470	-3,19 (bd)	468	-3,01 (bd)	-0,18 [-0,34; -0,03]	<0,05	[42]
			10	469	-3,42 (bd)			-0,41 [-0,56; -0,26]	<0,001	
			15	469	-3,60 (bd)			-0,59 [-0,74; -0,44]	<0,001	
Średnia dzienna 2 h po posiłku	40	EE	5	470	-3,98 (bd)	468	-3,73 (bd)	-0,24 [-0,43; -0,06]	<0,01	[42]
			10	469	-4,34 (bd)			-0,61 [-0,79; -0,42]	<0,001	
			15	469	-4,55 (bd)			-0,81 [-1,00; -0,63]	<0,001	

a) raportowane przez autorów

6.2.1.2. PARAMETRY ANTROPOMETRYCZNE

Stosowanie TZP w porównaniu do SEM w populacji badania SURPASS-2 wiązało się z **istotnie statystycznie większą redukcją masy ciała w 40 tyg. leczenia względem parametrów wyjściowych**. Efekt ten wykazano dla **każdej ocenianej dawki TZP** zarówno w analizie TRE, jak i EE. Spójne wyniki odnotowano również w zakresie pozostałych parametrów antropometrycznych tj. zmiany BMI oraz zmniejszenia obwodu talii (Tabela 24).

W grupach otrzymujących TZP **znamiennie wyższe niż ramieniu SEM** było **prawdopodobieństwo uzyskania redukcji masy ciała o $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ oraz $\geq 15\%$** . Różnice względem SEM dotyczyły wszystkich ocenianych dawek TZP (zarówno dla oszacowań TRE jak i EE) (Tabela 25).

Tabela 24.
Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
		Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych [kg]									
40	TRE	5	470	-7,6 (bd)	468	-5,7 (bd)	-1,9 [-2,8; -1,0]	<0,001	[35]
		10	469	-9,3 (bd)			-3,6 [-4,5; -2,7]	<0,001	
		15	469	-11,2 (bd)			-5,5 [-6,4; -4,6]	<0,001	
40	EE	5	470	-7,8 (0,33)	468	-6,2 (0,33)	-1,7 [-2,6; -0,7]	<0,001	[35]
		10	469	-10,3 (0,34)			-4,1 [-5,0; -3,2]	<0,001	
		15	469	-12,4 (0,34)			-6,2 [-7,1; -5,3]	<0,001	
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych [%]									
40	EE	5	470	-8,5 (bd)	468	-6,7 (bd)	-1,8 [bd] ^b	bd	[35]
		10	469	-11,0 (bd)			-4,3 [bd] ^b	bd	
		15	469	-13,1 (bd)			-6,4 [bd] ^b	bd	
Zmiana BMI względem wartości wyjściowych [kg/m ²]									
40	EE	5	470	-2,9 (bd)	468	-2,3 (bd)	-0,6 [bd] ^b	bd	[35]
		10	469	-3,8 (bd)			-1,5 [bd] ^b	bd	
		15	469	-4,6 (bd)			-2,3 [bd] ^b	bd	

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
Zmiana obwodu talii względem wartości wyjściowych [cm]									
40	EE	5	470	-6,9 (bd)	468	-5,6 (bd)	-1,3 [bd] ^b	bd	[35]
		10	469	-9,6 (bd)			-4,0 [bd] ^b	bd	
		15	469	-9,9 (bd)			-4,3 [bd] ^b	bd	
Średni poziom BMI u pacjentów leczonych TZP względem IGlár [kg/m ²]									
40	EE	5	470	31,3 (bd)	468	32,0 (bd)	-0,7 [bd] ^b	bd	[35]
		10	469	30,5 (bd)			-1,5 [bd] ^b	bd	
		15	469	29,7 (bd)			-2,3 [bd] ^b	bd	
Średnia wartość obwodu talii u pacjentów leczonych TZP względem IGlár [cm]									
40	EE	5	470	102,4 (bd)	468	103,7 (bd)	-1,3 [bd] ^b	bd	[35]
		10	469	99,8 (bd)			-3,9 [bd] ^b	bd	
		15	469	99,4 (bd)			4,3 [bd] ^b	bd	

a) raportowane przez autorów

b) obliczenia własne

Tabela 25.

Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości parametrów antropometrycznych dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina		SEM + Metformina	RR ^a / OR ^b [95% CI]	NNT [95% CI] ^a	p ^b	Ref.
		Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)				
Odsetek pacjentów z ≥5% utratą masy ciała								
40	TRE	5	307 ^a /470 (65)	253 ^a /468 (54)	RR	1,21 [1,09; 1,34]	9 [6; 20]	<0,001
		10	357 ^a /469 (76)			1,41 [1,28; 1,55]	5 [4; 7]	<0,001
		15	374 ^a /469 (80)			1,48 [1,34; 1,62]	4 [4; 6]	<0,001
40	EE	5	316/470 (69)	270/468 (58)	OR	1,58 [1,20; 2,08]	nd	<0,01
		10	378/469 (82)			3,49 [2,57; 4,75]	nd	<0,001
		15	400/469 (86)			4,60 [3,32; 6,38]	nd	<0,001
Odsetek pacjentów z ≥10% utratą masy ciała								
40	TRE	5	162 ^a /470 (34)	112 ^a /468 (24)	RR	1,44 [1,17; 1,77]	9 [7; 22]	<0,001
		10	219 ^a /469 (47)			1,95 [1,62; 2,36]	5 [4; 6]	<0,001
		15	267 ^a /469 (57)			2,38 [1,99; 2,85]	4 [3; 6]	<0,001
40	EE	5	165/470 (36)	117/468 (25)	OR	1,68 [1,26; 2,25]	nd	<0,001
		10	243/469 (53)			3,58 [2,69; 4,77]	nd	<0,001
		15	301/469 (65)			5,85 [4,37; 7,82]	nd	<0,001
Odsetek pacjentów z ≥15% utratą masy ciała								
40	TRE	5	69 ^a /470 (15)	37 ^a /468 (8)	RR	1,86 [1,27; 2,71]	15 [10; 37]	<0,01
		10	112 ^a /469 (24)			3,02 [2,13; 4,28]	7 [5; 9]	<0,001
		15	168 ^a /469 (36)			4,53 [3,25; 6,32]	4 [4; 5]	<0,001
40	EE	5	70/470 (15)	40/468 (9)	OR	1,92 [1,27; 2,90]	nd	<0,01
		10	127/469 (28)			4,27 [2,90; 6,29]	nd	<0,001
		15	185/469 (40)			7,44 [5,09; 10,87]	nd	<0,001

nd – nie dotyczy;

a) obliczenia własne;

b) raportowane przez autorów

6.2.1.3. PROFIL LIPIDOWY

W badaniu SURPASS-4 w grupach stosujących TZP w porównaniu z SEM po 40 tygodniach odnotowano **poprawę w zakresie profilu lipidowego manifestującą się istotną statystycznie redukcją poziomu trójglicerydów oraz wzrostem poziomu cholesterolu HDL, przy braku różnic w poziomie cholesterolu LDL** (Tabela 26).

Tabela 26.

Zmiana poziomu parametrów profilu lipidowego względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
		Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości wyjściowych [%]									
40	EE	5	470	-19,0 (1,52)	468	-11,5 (1,67)	-8,4 [-13,1; -3,5]	<0,001	[35, 42]
		10	469	-24,1 (1,45)			-14,2 [-18,6; -9,6]	<0,001	
		15	469	-24,8 (1,43)			-15,0 [-19,3; -10,4]	<0,001	
Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego względem wartości wyjściowych [%]									
40	EE	5	470	-5,49 (0,83)	468	-4,78 (0,84)	-0,74 [-3,15; 1,72]	NS	[35, 42]
		10	469	-5,96 (0,84)			-1,24 [-3,65; 1,23]	NS	
		15	469	-6,26 (0,84)			-1,55 [-3,95; 0,91]	NS	
Zmiana stężenia HDL-C względem wartości wyjściowych [%]									
40	EE	5	470	6,82 (0,79)	468	4,44 (0,78)	2,3 [0,19; 4,41]	<0,05	[35, 42]
		10	469	7,89 (0,81)			3,3 [1,18; 5,47]	<0,01	
		15	469	7,07 (0,80)			2,5 [0,42; 4,67]	<0,05	
Zmiana stężenia LDL-C względem wartości wyjściowych [%]									
40	EE	5	470	-7,68 (1,45)	468	-6,39 (1,48)	-1,4 [-5,59; 3,02]	NS	[35, 42]
		10	469	-5,59 (1,51)			0,9 [-3,5; 5,39]	NS	
		15	469	-5,15 (1,51)			1,3 [-3,04; 5,87]	NS	
Zmiana stężenia VLDL-C względem wartości wyjściowych [%]									
40	EE	5	470	-17,5 (1,51)	468	-11,1 (1,64)	-7,2 [-11,8; -2,4]	<0,01	[35, 42]
		10	469	-23,1 (1,44)			-13,5 [-17,9; -9,0]	<0,001	
		15	469	-23,7 (1,42)			-14,2 [-18,5; -9,6]	<0,001	

NS – nieistotnie statystycznie

a) raportowane przez autorów;

6.2.1.4. JAKOŚĆ ŻYCIA

W badaniu SURPASS-2 ocenę jakości życia przeprowadzono w oparciu o kwestionariusze IW-SP, APPADL, DTSQ, EQ VAS oraz EQ-5D-5L. **Istotną statystycznie różnicę w jakości życia odnotowano wyłącznie dla porównania TZP w dawce 15 mg względem SEM w wybranych kwestionariuszach IW-SP, APPADL, a także DTSQ w obszarze hiperglikemii**, natomiast dla pozostałych porównań różnice pomiędzy grupami nie przekroczyły progu istotności statystycznej (Tabela 28).

Dodatkowo oceniono również jakość życia zależną od masy ciała korzystając z narzędzia IWQOL-Lite-CT i wykazując **istotną statystycznie różnicę pomiędzy poszczególnymi dawkami TZP**

a SEM w zakresie funkcjonalności fizycznej. W domenie psychospołecznej istotne statystycznie różnice uzyskano dla TZP w dawce 15 mg, a dla wyniku łącznego dla TZP w dawkach 10 mg i 15 mg (Tabela 27).

Tabela 27.

Zmiana jakości życia zależnej od masy ciała względem wartości wyjściowych wg IWQOL-Lite-CT dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD [95% CI]	p ^b	Ref.
		Dawka [mg]	n ^a	LSM (SE)	n ^a	LSM (SE)			
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w domenie fizycznej									
40	EE	5	417	9,4 (bd)	414	7,3 (bd)	2,1 [-0,1; 4,4]	NS	[42]
		10	401	9,9 (bd)			2,6 [0,4; 4,9]	<0,05	
		15	395	11,3 (bd)			4,0 [1,8; 6,3]	<0,001	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w domenie funkcjonalności fizycznej									
40	EE	5	417	10,4 (bd)	414	7,9 (bd)	2,6 [0,2; 5,0]	<0,05	[42]
		10	401	10,6 (bd)			2,8 [0,4; 5,2]	<0,05	
		15	395	12,2 (bd)			4,4 [1,9; 6,8]	<0,001	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych w domenie psychospołecznej									
40	EE	5	417	9,0 (bd)	414	7,6 (bd)	1,5 [-0,5; 3,5]	NS	[42]
		10	401	9,2 (bd)			1,6 [-0,4; 3,7]	NS	
		15	395	10,2 (bd)			2,7 [0,6; 4,7]	<0,05	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg IWQOL-Lite-CT – wynik całkowity									
40	EE	5	417	9,2 (bd)	414	7,4 (bd)	1,7 [-0,2; 3,6]	NS	[42]
		10	401	9,4 (bd)			2,0 [0,0; 3,9]	<0,05	
		15	394	10,6 (bd)			3,1 [1,2; 5,1]	<0,01	

NS – nieistotne statystycznie,

a) n – liczba pacjentów z pomiarem na początku i w trakcie trwania badania;

b) raportowane przez autorów

Tabela 28.

Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD [95% CI]	p ^b	Ref.
		Dawka [mg]	n ^a	LSM (SE)	n ^a	LSM (SE)			
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg IW-SP (wyniki przekształcone)									
40	EE	5	422	11,5 (bd)	416	8,7 (bd)	2,8 [0,0; 5,7]	NS	[42]
		10	405	11,2 (bd)			2,6 [-0,3; 5,4]	NS	
		15	400	12,6 (bd)			3,9 [1,1; 6,8]	<0,01	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg APPADL (wyniki przekształcone)									
40	EE	5	422	5,7 (bd)	416	5,4 (bd)	0,3 [-1,9; 2,4]	NS	[42]
		10	403	6,6 (bd)			1,2 [-1,0; 3,4]	NS	
		15	400	7,9 (bd)			2,6 [0,4; 4,7]	<0,05	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg DTSQs oraz DTSQc – ogółem									
40	EE	5	419	bd	411	bd	-0,10 [-0,62; 0,41]	NS	[42]
		10	399	bd			-0,25 [-0,78; 0,27]	NS	
		15	398	bd			0,26 [-0,26; 0,79]	NS	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg DTSQs oraz DTSQc – hiperglikemia									
40	EE	5	418	bd	411	bd	-0,24 [-0,50; 0,03]	NS	[42]

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD [95% CI]	p ^b	Ref.
		Dawka [mg]	n ^a	LSM (SE)	n ^a	LSM (SE)			
		10	399	bd			-0,27 [-0,54; 0,00]	NS	
		15	398	bd			-0,39 [-0,66; -0,12]	<0,01	
		Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg DTSQs oraz DTSQc – hipoglikemia							
40	EE	5	416	bd	412	bd	-0,06 [-0,33; 0,22]	NS	[42]
		10	398	bd			-0,02 [-0,29; 0,26]	NS	
		15	398	bd			-0,13 [-0,40; 0,15]	NS	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg EQ-5D-5L (UK)									
40	EE	5	415	0,04 (bd)	413	0,04 (bd)	0,00 [-0,02; 0,02]	NS	[42]
		10	401	0,04 (bd)			0,01 [-0,01; 0,03]	NS	
		15	395	0,04 (bd)			0,00 [-0,02; 0,02]	NS	
Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych wg EQ VAS									
40	EE	5	418	8,3 (bd)	414	7,8 (bd)	0,5 [-1,2; 2,2]	NS	[42]
		10	402	8,8 (bd)			1,1 [-0,7; 2,8]	NS	
		15	395	8,7 (bd)			1,0 [-0,8; 2,7]	NS	

DTSQc - Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (change); DTSQs - Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (status)

NS – nieistotnie statystycznie

a) n – liczba pacjentów z pomiarem na początku i w trakcie trwania badania;

b) raportowane przez autorów

6.2.2. Analiza bezpieczeństwa

6.2.2.1. EPIZODY HIPOGLIKEMII

W badaniu SURPASS-2 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy poszczególnymi dawkami TZP a SEM pod względem ryzyka oraz częstości występowania epizodów hipoglikemii (Tabela 29, Tabela 30).

Tabela 29.

Ryzyko występowania hipoglikemii dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2

Punkt końcowy	TZP + Metformina		IGlar + Metformina	Porównanie		p ^a	Ref.
	Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]		
Hipoglikemia (poziom glukozy we krwi <54 mg/dl)	5	3/470 (1)	2/469 (<1)	1,50 [0,25; 8,92]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd	[35]
	10	1/469 (<1)		0,50 [0,05; 5,50]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd	
	15	8/470 (2)		3,99 [0,85; 18,70]	0,01 [-0,0003; 0,03]	bd	
Poważna hipoglikemia	5	1/470 (<1)	0/469 (0)	2,99 [0,12; 73,30]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd	[35]
	10	0/469 (0)		1,00 [0,02; 50,29]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd	
	15	1/470 (<1) ^b		2,99 [0,12; 73,30]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd	

Dane dla OB: do 44 tyg.

a) raportowane przez autorów;

b) u pacjenta wystąpił incydent hipoglikemiczny, który według badacza nie został uznany za poważny, ale został zgłoszony jako poważne zdarzenie niepożądane

Tabela 30.
Częstość występowania epizodów hipoglikemii dla porównania TPZ vs SEM w badaniu SURPASS-2

Punkt końcowy	TPZ + Metformina			IGlar + Metformina			p ^b Ref.
	Dawka [mg]	N	Średnia liczba zdarzeń / rok (SE)	N	Średnia liczba zdarzeń / rok (SE)		
Pacjenci z hipoglikemią (glukoza <54 mg/dl lub poważna hipoglikemia)	5	470	0,0102 (0,00423)	469	0,0046 (0,00340)		bd
	10	469	0,0046 (0,00488)				bd [40]
	15	470	0,0202 (0,00840)				bd

Dane dla OB: do 44 tyg.

a) obliczenia własne

b) raportowane przez autorów

6.2.2.2. PARAMETRY ZWIĄZANE Z UKŁADEM SERCOWO-NACZYNIOWYM

W badaniu SURPASS-2 redukcja ciśnienia tętniczego w grupach leczonych TZP była numerycznie większa niż w ramieniu SEM, z kolei wzrost tętna był porównywalny w grupach TZP i SEM. Dostępne w publikacjach dane nie były wystarczające do wnioskowania na temat istotności statystycznej zaobserwowanych różnic w zakresie ciśnienia tętniczego krwi i tętna (Tabela 31, Tabela 32).

Tabela 31.
Zmiana parametrów związanych z układem sercowo-naczyniowym względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-

OB [tyg.]	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD ^a [95% CI]	p ^b	Ref.
	Dawka w mg	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana ciśnienia skurczowego krwi względem wartości wyjściowych [mm Hg]								
40	5	470	-4,8 (bd)	469	-3,6 (bd)	-1,2 [bd]	bd	[35]
	10	469	-5,3 (bd)			-1,7 [bd]	bd	
	15	470	-6,5 (bd)			-2,9 [bd]	bd	
Zmiana ciśnienia rozkurczowego krwi względem wartości wyjściowych [mm Hg]								
40	5	470	-1,9 (bd)	469	-1,0 (bd)	-0,9 (bd)	bd	[35]
	10	469	-2,5 (bd)			-1,5 (bd)	bd	
	15	470	-2,9 (bd)			-1,9 (bd)	bd	
Zmiana tętna względem wartości wyjściowych [uderzenia/min]								
40	5	470	2,3 (bd)	469	2,6 (bd)	-0,3 [bd]	bd	[35]
	10	469	2,2 (bd)			-0,4 [bd]	bd	
	15	470	2,5 (bd)			-0,1 [bd]	bd	

a) obliczenia własne;

b) raportowane przez autorów badania

6.2.2.3. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

W badaniu SURPASS-2 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy TZP a SEM w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, a także zdarzeń niepożądanych związanych z przewodem pokarmowym, natomiast w porównaniu z SEM u pacjentów leczonych TZP istotnie statystycznie wyższy był odsetek pacjentów z SAE (dot. wszystkich dawek TZP) oraz AE prowadzących do zaprzestania leczenia (dot. TZP w dawkach 10-15 mg).

Szczegółowa analiza profilu zdarzeń niepożądanych wskazuje, że najczęściej zgłaszano dolegliwości dotyczące układu pokarmowego (nudności, biegunka, zaparcia, wymioty, zmniejszenie apetytu i ból brzucha), których ryzyko w odniesieniu do większości porównań nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy TZP a SEM. Istotnie statystycznie wyższe ryzyko odnotowano tylko odnośnie biegunki (dla porównania TZP 10 mg vs SEM) oraz zmniejszenia apetytu (dla porównania TZP 15 mg vs SEM). Ponadto w grupach otrzymujących TZP zmiennie wyższe było ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu wkłucia (Tabela 32).

Tabela 32.
Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SURPASS-2

Punkt końcowy	TZP + Metformina		SEM + Metformina	Porównanie		p ^a	Ref.
	Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]		
AE	5	299/470 (64)	301/469 (64)	0,99 [0,90; 1,09]	-0,01 [-0,07; 0,06]	bd	[35]
	10	322/469 (69)		1,07 [0,98; 1,17]	0,04 [-0,02; 0,11]	bd	
	15	324/470 (69)		1,07 [0,98;1,18]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd	
SAE	5	33/470 (7)	13/469 (3)	2,53 [1,35; 4,75]	NNH = 23 [14; 66]	bd	[35]
	10	25/469 (5)		1,92 [1,00; 3,71]	NNH = 39 [19; 2466]	bd	
	15	27/470 (6)		2,07 [1,08; 3,97]	NNH = 33 [18; 251]	bd	
Zgony ^b	5	4/470 (1)	1/469 (<1)	3,99 [0,45; 35,58]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd	[35]
	10	4/469 (1)		4,00 [0,45; 35,65]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd	
	15	4/470 (1)		3,99 [0,45; 35,58]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd	
AE prowadzące do zaprzestania leczenia	5	28/470 (6)	19/469 (4)	1,47 [0,83; 2,60]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	[35]
	10	40/469 (9)		2,11 [1,24; 3,58]	NNH = 22 [13; 72]	bd	
	15	40/470 (9)		2,10 [1,24; 3,57]	NNH = 22 [13; 73]	bd	
AE związane z przewodem pokarmowym ogółem	5	188/470 (40)	193/469 (41)	0,97 [0,83; 1,13]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd	[35]
	10	216/469 (46)		1,12 [0,97; 1,30]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd	
	15	211/470 (45)		1,09 [0,94; 1,26]	0,04 [-0,03; 0,10]	bd	
AE występujące u co najmniej 5% pacjentów w którymkolwiek ramieniu							
Nudności	5	82/470 (17)	84/469 (18)	0,97 [0,74; 1,28]	-0,005 [-0,05; 0,04]	bd	[35]
	10	90/469 (19)		1,07 [0,82; 1,40]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd	
	15	104/470 (22)		1,24 [0,95; 1,60]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd	
Biegunka	5	62/470 (13)	54/469 (12)	1,15 [0,81; 1,61]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd	[35]
	10	77/469 (16)		1,43 [1,03; 1,97]	NNH = 20 [10; 208]	bd	
	15	65/470 (14)		1,20 [0,86; 1,68]	0,02 [-0,02; 0,07]	bd	
Wymioty	5	27/470 (6)	39/469 (8)	0,69 [0,43; 1,11]	-0,03 [-0,06; 0,01]	bd	[35]
	10	40/469 (9)		1,03 [0,67; 1,56]	0,002 [-0,03; 0,04]	bd	
	15	46/470 (10)		1,18 [0,78; 1,77]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd	
Niestrawność	5	34/470 (7)	31/469 (7)	1,09 [0,68; 1,75]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd	[35]
	10	29/469 (6)		0,94 [0,57; 1,53]	-0,004 [-0,04; 0,03]	bd	
	15	43/470 (9)		1,38 [0,89; 2,16]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd	
Zmniejszenie apetytu	5	35/470 (7)	25/469 (5)	1,40 [0,85; 2,30]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	[35]
	10	34/469 (7)		1,36 [0,82; 2,24]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	
	15	42/470 (9)		1,68 [1,04; 2,70]	NNH = 27 [14; 310]	bd	

Punkt końcowy	TZP + Metformina		SEM + Metformina	Porównanie		p ^a	Ref.
	Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]		
Zaparcia	5	32/470 (7)	27/469 (6)	1,18 [0,72; 1,94]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd	[35]
	10	21/469 (4)		0,78 [0,45; 1,36]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	
	15	21/470 (4)		0,78 [0,45; 1,35]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd	
Ból brzucha	5	14/470 (3)	24/469 (5)	0,58 [0,30; 1,11]	-0,02 [-0,05; 0,004]	bd	[35]
	10	21/469 (4)		0,88 [0,49; 1,55]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd	
	15	24/470 (5)		1,00 [0,58; 1,73]	-0,0001 [-0,03; 0,03]	bd	
Inne AE							
Reakcje w miejscu wkłucia	5	9/470 (2)	1/469 (<1)	8,98 [1,14; 70,61]	NNH = 58 [33; 253]	bd	[35]
	10	13/469 (3)		13,00 [1,71; 98,98]	NNH = 39 [24; 98]	bd	
	15	21/470 (4)		20,69 [2,83; 155,15]	NNH = 23 [16; 42]	bd	
Zapalenie trzustki	5	0/470 (0)	3/469 (1)	0,14 [0,01; 2,75]	-0,01 [-0,01; 0,002]	bd	[35]
	10	2/469 (<1)		0,67 [0,11; 3,97]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd	
	15	2/470 (<1)		0,67 [0,11; 3,96]	-0,002 [-0,01; 0,01]	bd	
Kamica żółciowa	5	4/470 (1)	2/469 (<1)	2,00 [0,37; 10,84]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd	[35]
	10	4/469 (1)		2,00 [0,37; 10,87]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd	
	15	4/470 (1)		2,00 [0,37; 10,84]	0,004 [-0,01; 0,01]	bd	
Nadwrażliwość ^c	5	9/470 (2)	11/469 (2)	0,82 [0,34; 1,95]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd	[35]
	10	13/469 (3)		1,18 [0,53; 2,61]	0,004 [-0,02; 0,02]	bd	
	15	8/470 (2)		0,73 [0,29; 1,79]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd	
Retinopatia cukrzycowa ^d	5	0/470 (0)	0/469 (0)	1,00 [0,02; 50,19]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd	[35]
	10	2/469 (<1)		5,00 [0,24; 103,87]	0,004 [-0,003; 0,01]	bd	
	15	0/470 (0)		1,00 [0,02; 50,19]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd	

AE – zdarzenia niepożądane; TEAE – zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane
Dane dla OB: do 44 tyg.

a) raportowane przez autorów badania;

b) zgony również uwzględniane jako poważne zdarzenia niepożądane i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Żaden ze zgonów nie został uznany przez badaczy za związany z tirzepatydem lub semaglutylem. Wszystkie zgony zostały rozstrzygnięte przez zewnętrzną komisję lekarzy z doświadczeniem kardiologicznym;

c) obejmuje natychmiastowe (<24 h po podaniu leku w badaniu) i nienatychmiastowe (>24 h po podaniu leku w badaniu) zdarzenia nadwrażliwości. Jedno natychmiastowe zdarzenie zgłoszono w grupie tirzepatytu 15 mg;

d) retinopatia cukrzycowa została potwierdzona badaniem dna oka.

6.3. TZP vs SEM w rzeczywistej praktyce klinicznej

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej pacjenci z cukrzycą typu 2 zostali poddani 6-miesięcznej terapii TZP lub SEM. Po 12 miesiącach od zakończenia leczenia w grupie TZP w porównaniu do grupy SEM **odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia neuropatii, a także udaru mózgu oraz złożonego punktu końcowego obejmującego: niewydolność serca, ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny mózgu i zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Ponadto w grupie TZP znamienne niższe było zgonu z dowolnej przyczyny.**

Tabela 33.

Wyniki analizy skuteczności raportowane w 12 tyg. obserwacji w badaniu Anson 2024

Punkt końcowy	TZP	SEM	HR [95% CI] ^c	p ^c	Ref.
	n/N (%)	n/N (%)			
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	8/4223 (<1)	25/4223 (1)	0,33 [0,15; 0,73]	0,004	[45]
Powikłania makronaczyniowe					
Choroba niedokrwienna serca	96/3503 (3)	99/3467 (3)	0,99 [0,75; 1,31]	0,923	[45]
Udar mózgu	14/4108 (<1)	32/4113 (1)	0,45 [0,24; 0,84]	0,010	[45]
Niewydolność serca	32/3892 (1)	46/3869 (1)	0,71 [0,45; 1,12]	0,140	[45]
Ostry zespół wieńcowy	55/4025 (1)	59/4041 (1)	0,96 [0,67; 1,39]	0,840	[45]
Złożony punkt końcowy ^{a,b}	50/3668 (1)	94/3623 (3)	0,54 [0,38; 0,76]	<0,001	[45]
Powikłania mikronaczyniowe					
Retinopatia cukrzycowa	239/3853 (6)	216/3867 (6)	1,12 [0,93; 1,35]	0,225	[45]
Nefropatia cukrzycowa	157/3925 (4)	135/3969 (3)	1,18 [0,94; 1,49]	0,151	[45]
Neuropatia cukrzycowa	592/3314 (18)	528/3379 (16)	1,14 [1,02; 1,29]	0,024	[45]
Inne					
Wystąpienie myśli samobójczych i/lub prób samobójczych	7/4223 (<1)	13/4223 (<1)	0,55 [0,22; 1,37]	0,192	[45]

a) punkt obejmował: niewydolność serca, ostry zespół wieńcowy, udar niedokrwienny mózgu, zgon z jakiegokolwiek przyczyny;

b) całkowita liczba osób doświadczających złożonego wyniku była mniejsza niż suma poszczególnych zdarzeń, ponieważ w celu lepszego ustalenia pierwotnego działania zapobiegawczego TZP na czas do pierwszego poważnego niekorzystnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE), osoby z historią któregośkolwiek ze składowych zdarzeń zostały wyłączone z analizy złożonego wyniku.

c) raportowane przez autorów badania

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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]

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W celu poszerzenia danych z zakresu profilu bezpieczeństwa tirzepatydu oraz wybranych na potrzeby analiz HTA komparatorów (semaglutyd, dulaglutyd) dokonano przeszukania stron internetowych agencji ds. leków, które na bieżąco monitorują bezpieczeństwo produktów leczniczych. Poszukiwano alertów i komunikaty bezpieczeństwa, analizowano liczbę zgłoszonych działań niepożądanych w bazie WHO, a także opisano ostrzeżenia zawarte w ChPL. Ostatniego przeszukania dokonano 2.09.2025 r.

8.1. Alerty bezpieczeństwa

W ramach niniejszego rozdziału przeszukano alerty i komunikaty dotyczące bezpieczeństwa stosowania tirzepatydu, semaglutydu oraz dulaglutydu opublikowane na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA).

URPL

Na stronie URPL nie zidentyfikowano dokumentów, które dotyczyłyby wyłącznie bezpieczeństwa stosowania tirzepatydu.

Zidentyfikowano natomiast komunikat wydany przez Ministra Zdrowia dotyczący ograniczonej dostępności dulaglutydu i semaglutydu, wynikający ze stosowania tych leków „*off-label*” w leczeniu choroby otyłościowej. Pomimo realizacji przez producentów rocznych wielkości dostaw, sytuacja ta skutkuje niedostateczną dostępnością tych preparatów dla pacjentów z cukrzycą [49, 50]. Ponadto zidentyfikowano dokument Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego (GIF) zawierający ostrzeżenie o pojawieniu się, w legalnym łańcuchu dystrybucji na terenie Unii Europejskiej, wstrzykiwaczy fałszywie oznaczonych jako produkt leczniczy Ozempic (semaglutyd). W ostrzeżeniu tym GIF zwrócił się z apelem, zarówno do pacjentów, jak i wszystkich ogniw łańcucha dystrybucji o zachowanie szczególnej ostrożności, pomimo iż na terenie Polski nie zidentyfikowano wspomnianych sfałszowanych produktów [51]. Dodatkowo na stronach URPL pojawił się komunikat, w którym informowano o rozpoczęciu przez EMA oceny związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy próbami samobójczymi i samookaleczeniami a terapią z wykorzystaniem leków z grupy GLP-1 (szczegóły opisano w akapicie poniżej) [52].

EMA

Na stronie EMA nie zidentyfikowano dokumentów, które dotyczyłyby wyłącznie bezpieczeństwa stosowania tirzepatyd.

EMA przedstawiła dokument, w którym podczas rutynowych działań zidentyfikowała przypadki aspiracji treści żołądkowej oraz zachłystowego zapalenia płuc podczas terapii lekami z grupy GLP-1 (w tym tirzepatyd, semaglutyd i dulaglutyd) [53]. Dodatkowo, zgłoszono przypadki, ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów stosujących dulaglutyd [54]. Na stronie EMA odnaleziono również ostrzeżenie dla pacjentów oraz pracowników służby zdrowia w Unii Europejskiej i Wielkiej Brytanii dotyczące sfalszowanych wstrzykiwaczy Ozempic (semaglutyd) analogiczne jak na stronach URPL [55].

Dodatkowo, EMA opublikowała informację o przeglądzie danych przeprowadzonym przez Komitet PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), który dotyczył oceny potencjalnego związku przyczynowo-skutkowego między terapią agonistami receptora GLP-1 (w tym semaglutydem, dulaglutydem, liraglutydem i innymi) a występowaniem myśli samobójczych i samookaleczeń. Przegląd ten został przeprowadzony na wniosek irlandzkiej agencji ds. leków **ze względu na zgłoszenia dotyczące tych zdarzeń podczas terapii semaglutydem i liraglutydem** [56]. **Wyniki przeprowadzonej przez PRAC EMA oceny nie potwierdziły związku przyczynowo-skutkowego między analizowanymi zdarzeniami a terapią z zastosowaniem agonistów receptora GLP-1.** Niemniej jednak, podmioty odpowiedzialne zostały zobowiązane do szczegółowego monitorowania tego aspektu bezpieczeństwa [57].

FDA

FDA informuje o aktualizacji w lipcu 2023 r. charakterystyki produktu leczniczego Mounjaro, którą uzupełniono treść dotyczącą możliwości wystąpienia poważnych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji i obrzęku naczynioruchowego. Zaznaczono, iż wpis ten został sformułowany na podstawie dobrowolnie zgłaszanych zdarzeń, o niepewnej liczebności, co utrudnia wiarygodną ocenę częstości wymienionych działań niepożądanych, bądź ocenę ich związku z ekspozycją na lek [58].

W materiałach odnalezionych na stronie FDA wymieniono tirzepatyd, semaglutyd oraz dulaglutyd jako jedne z leków zgłoszonych w systemie FAERS (*FDA Adverse Reporting System*) z powodu potencjalnej możliwości wywoływania niedrożności jelit, łysienia, aspiracji, myśli samobójczych oraz dysytezji [59–61]. Przy czym zgodnie z komunikatem FDA z 2024 r., w przypadku wystąpienia myśli samobójczych w pierwszej kolejności rekomendowany jest kontakt ze specjalistą, nie jest zalecane przerywanie terapii analogami GLP-1, gdyż może to spowodować pogorszenie się stanu pacjenta [62]. Oprócz powyższego, na stronie FDA opublikowano podsumowanie z międzyrządowego spotkania, podczas którego FDA przedstawiła pisma informujące podmioty odpowiedzialne o zidentyfikowanych na rynku produktach zawierających, m.in. tirzepatyd, semaglutyd, które nie zostały zatwierdzone do obrotu lub były błędnie oznaczone [63]. Ponadto FDA na swoich stronach opublikowała także listy

ostrzegawcze skierowane do podmiotów oferujących sprzedaż m.in. tirzepatytu, semaglutydu (innych niż podmiot odpowiedzialny leku), które dotyczyły m.in. przekazywania nieprawdziwych informacji o leku, nieprawidłowego oznakowania, a także nieprawidłowości związanych z obrotem tym lekiem [64–66]. Zidentyfikowano również informację dotyczącą sfałszowanych produktów leczniczych semaglutydu oraz igieł dołączonych do wstrzykiwacza, które wykryto na terenie USA [67], a także problemów ze wstrzykiwaczem przeznaczonym do podawania dulaglutydu [68]. Odnaleziono również dokumenty dotyczące semaglutydu i dulaglutydu, w których FDA informuje o potencjalnym ryzyku wystąpienia polekowego uszkodzenia wątroby oraz zaburzeń związanych z pęcherzykiem żółciowym, podczas stosowania tych produktów leczniczych [69, 70].

Poniżej zamieszczono szczegółowe zestawienie odnalezionych alertów i komunikatów bezpieczeństwa dla interwencji oraz komparatorów (Tabela 42).

Tabela 42.
Informacje dotyczące bezpieczeństwa dla tirzepatytu, semaglutydu oraz dulaglutydu

Substancja czynna	Komunikat	Instytucja	Rok	Ref.
Tirzepatyd Semaglutyd Dulaglutyd	Zgłoszenie przypadków aspiracji i zachłystowego zapalenia płuc	EMA	2023	[53]
	Ryzyko zwężenia i niedrożności przewodu pokarmowego, w tym niedrożność jelit (ciężka postać zaparcia z dodatkowymi objawami tj. ból brzucha, wzdęcia lub wymioty), niemechaniczna niedrożność jelit, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Zalecenie aktualizacji informacji o produkcie w powyższym zakresie	FDA	2022	[59]
	Ryzyko dysestezji	FDA	2024	[61]
	Ryzyko wystąpienia łysienia, aspiracji oraz myśli samobójczych	FDA	2023, 2024	[60, 62]
Semaglutyd Dulaglutyd	Komunikat dotyczący ograniczonej dostępności semaglutydu	URPL	2024	[49, 50]
	Zgłoszenie przypadków myśli samobójczych i myśli o samookaleczeniu podczas stosowania leków znanych jako agonści receptora GLP-1	URPL/EMA	2023	[52, 56, 57]
	Ryzyko uszkodzenia wątroby wywołane lekami	FDA	2021	[70]
	Zaburzenia związane z pęcherzykiem żółciowym	FDA	2021	[69]
Tirzepatyd Semaglutyd	Błędnie oznaczone lub niedopuszczone do obrotu produkty lecznicze zawierające tirzepatyd, semaglutyd i inne podobne substancje lecznicze	FDA	2023	[63]
	Nieprawdziwe informacje o leku, nieprawidłowe oznakowanie oraz nieprawidłowości związane z obrotem	FDA	2024	[64–66]
Tirzepatyd	Ryzyko wystąpienia nadwrażliwości, w tym anafilaksji i obrzęku naczynioruchowego	FDA	2023	[58]
Semaglutyd	Sfałszowany lek Ozempic oraz igły / wstrzykiwacz w UE / UK / USA	URPL/EMA/FDA	2023/2024	[51, 55, 67]
Dulaglutyd	Problemy z nieprawidłowym działaniem wstrzykiwacza	FDA	2016	[68]
	Ryzyko ostrego uszkodzenia nerek	EMA	2018	[54]

Stan na: 25 listopada 2024 r.

8.2. Raportowane działania niepożądane

W poniższej tabeli (Tabela 43) szczegółowo przedstawiono zgłoszone do bazy WHO (VigiAccess) działania niepożądane (ADR; *adverse drug reaction*) związane ze stosowaniem tirzepatydu, semaglutyny oraz dulaglutyny.

Według informacji podanej na stronie internetowej WHO (VigiAccess) dla rozważanych substancji czynnych odnotowano 95 583 ADR dla tirzepatydu (lata 2019–2025), 78 454 ADR dla semaglutyny (lata 2011–2025) oraz 81 022 ADR dla dulaglutyny (lata 2011–2025) do dnia przeszukania [71].

Tabela 43.
Działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 02.09.2025 r.)

Kategoria	TZP (2019–2025)	SEM (2011–2025)	DUL (2011–2025)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	299	330	227
Zaburzenia sercowe	1 195	1 940	1 482
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	24	88	32
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	412	636	728
Zaburzenia endokrynologiczne	256	379	280
Choroby oczu	1 598	3 523	2 890
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	32 905	40 363	25 019
Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania	31 342	18 582	30 771
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	1 152	1 561	702
Zaburzenia układu odporności	909	680	1 005
Zakażenia i zarażenia	2 290	3 196	2 951
Urazy, zatrucia, komplikacje proceduralne	35 004	16 171	21 523
Badania laboratoryjne	7 466	11 290	18 814
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	4 838	10 072	7 056
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2 600	3 684	2 990
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	452	1 230	1 223
Zaburzenia układu nerwowego	8 128	12 251	7 450
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	122	208	30
Problemy z produktem	566	2 519	126
Zaburzenia psychiczne	3 140	4 877	2 775
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	1 030	1 917	1 563
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	915	1 025	287
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1 626	2 285	1 916
Choroby skóry i tkanki podskórnej	3 937	5 456	3 620
Okoliczności społeczne	93	611	62

Kategoria	TZP (2019–2025)	SEM (2011–2025)	DUL (2011–2025)
Procedury chirurgiczne i medyczne	324	2 334	119
Choroby naczyniowe	888	1 583	987

Stan na: 2 września 2025 r.

8.3. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Tabela 44.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla poszczególnych interwencji ocenianych w ramach analizy klinicznej

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	Tirzepatyd
Mounjaro [72]	Ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia trzustki: należy poinformować pacjentów jakie są objawy ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia należy zaprzestać stosowania tirzepatydu a w razie potwierdzenia rozpoznania zapalenia trzustki nie należy wznawiać podawania. Ryzyko hipoglikemii: u pacjentów przyjmujących tirzepatyd w skojarzeniu z lekiem pobudzającym wydzielanie insuliny (np. pochodne sulfonilomocznika) lub z insuliną; ryzyko można obniżyć zmniejszając dawkę insuliny lub leku pobudzającego wydzielanie insuliny. Działania dotyczące układu pokarmowego: pacjentów leczonych tirzepatydem należy poinformować o możliwym ryzyku wystąpienia odwodnienia, z powodu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, oraz zastosować środki ostrożności mające na celu uniknięcie nadmiernej utraty płynów i zaburzeń elektrolitowych. Kwestię tą w szczególności należy wziąć pod uwagę u osób starszych, które mogą być bardziej podatne na takie powikłania. Ryzyko pogorszenia czynności nerek: występowanie działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (np. nudności, wymioty, biegunki) mogą prowadzić do odwodnienia, które może spowodować pogorszenie czynności nerek, z ostrą niewydolnością nerek włącznie. Należy zachować szczególną ostrożność u osób starszych i zastosować środki ostrożności mające na celu uniknięcie nadmiernej utraty płynów i zaburzeń elektrolitowych. Ryzyko ciężkiej choroby układu pokarmowego: należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkim porażeniem żołądka. Ryzyko retinopatii cukrzycowej: należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z retinopatią cukrzycową wymagającą natychmiastowego leczenia, retinopatią proliferacyjną lub cukrzycowym obrzękiem plamki. Lek uznawany za wolny od sodu. Produkt leczniczy Mounjaro zawiera 5,4 mg alkoholu benzylowego w 0,6 ml Mounjaro KwikPen.
	Semaglutyd
Ozempic [73]	Identyfikowalność: należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Nie zaleca się stosowania semaglutynu u pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według NYHA. Semaglutyd nie jest zamiennikiem insuliny. Ryzyko pogorszenia czynności nerek: stosowanie leku wiąże się z reakcjami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego. Nudności i biegunka mogą spowodować odwodnienie, które może być przyczyną pogorszenia czynności nerek. Ryzyko ostrego zapalenia trzustki: pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki, przy podejrzeniu zaprzestać stosowania, po rozpoznaniu leczenie semaglutynem nie powinno być wznawiane. Ryzyko hipoglikemii: u pacjentów leczonych semaglutynem w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić zwiększone ryzyko hipoglikemii. Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, obniżając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny podczas rozpoczynania leczenia semaglutynem. Ryzyko powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej: u pacjentów z retinopatią cukrzycową zaobserwowano zwiększone ryzyko powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej przy jednoczesnym leczeniu semaglutynem. Pacjentów należy ściśle monitorować i prowadzić leczenie zgodnie z wytycznymi. Produkt leczniczy Ozempic uznawany jest za wolny od sodu.

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	Dulaglutyd
Trulicity [74]	<u>Identyfikowalność</u>: należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. Nie należy stosować u chorych na cukrzycę typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej. Dulaglutyd nie jest zamiennikiem insuliny. Nie zaleca się stosować dulaglutylu u osób z ciężką postacią gastroparezy i innymi ciężkimi chorobami układu pokarmowego. <u>Ryzyko pogorszenia czynności nerek</u>: należy poinformować pacjentów o ryzyku odwodnienia, szczególnie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, co może prowadzić do zaburzenia czynności nerek lub ostrej niewydolności nerek. Zalecane są środki ostrożności w celu uniknięcia nadmiernej utraty płynów. <u>Ryzyko ostrego zapalenia trzustki</u>: należy poinformować pacjentów o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki, przy podejrzeniu zaprzestać stosowania, po potwierdzeniu nie należy wznowiać podawania dulaglutylu. <u>Ryzyko hipoglikemii</u>: u pacjentów w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną. Produkt leczniczy Trulicity uznaje się za wolny od sodu.

Stan na: 25 listopada 2024 r.

9. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł informacji naukowej zidentyfikowano łącznie 4 opracowania wtórne spełniające kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej, w tym 3 przeglądy systematyczne z meta-analizą sieciową opublikowane w czasopismach naukowych [REDACTED]

Charakterystykę zakwalifikowanych do analizy klinicznej opracowań wtórnych wraz z wnioskami autorów przedstawiono poniżej (Tabela 45), natomiast szczegółową ocenę wiarygodności wg skali AMSTAR II zaprezentowano w Aneksie (Tabela 55).

Tabela 45.
Charakterystyki przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową

Akronim	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II
Ayesh 2024 [46]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa agonistów GLP-1/GIP względem insuliny w leczeniu T2DM.	Populacja: Pacjenci z T2DM Oceniane interwencje: TZP, SEM, DUL, EXE, Icodec, BIF Przeszukane źródła danych (data przeszukania): Scopus, PubMed, Cochrane, Web of Science (5.04.2024 r.) Rodzaj analizy: Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 25 RCT (18 257 pacjentów) Wnioski autorów: Uzyskane wyniki wskazują, że agoniści GLP-1/GIP (podanie raz w tyg.) zapewniają lepszą kontrolę glikemii i masy ciała, podczas gdy insuliny (podanie raz w tyg.) stanowią dobą opcję terapeutyczną dla chorych którzy priorytetowo traktują mniejsze ryzyko działań niepożądanych oraz stabilność masy ciała. TZP w porównaniu do analizowanych opcji terapeutycznych charakteryzował się największą skutecznością w zakresie redukcji poziomu HbA1c oraz masy ciała.	Krytycznie niska
Caruso 2023 [47]	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa innowacyjnych terapii przeciwcukrzycowych.	Populacja: Pacjenci z T2DM Oceniane interwencje: TZP, GLP-1 RA + SGLT-2i, GLP-1 RA w wysokich dawkach, GLP-1-RA + insulina ludzka (iDegLira / iGlarLixi) w stałych dawkach, PLC Przeszukane źródła danych (data przeszukania): PubMed (MEDLINE), Web of Science (24.06.2023 r.) Rodzaj analizy: Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 40 RCT (26 490 pacjentów) Wnioski autorów: Meta-analiza sieciowa wykazała, że TZP w dawce 15 mg cechuje się największą skuteczność w obniżaniu poziomu HbA1c i masy ciała w porównaniu z innymi metodami leczenia opartymi na GLP-1 RA, bez zwiększania ryzyka wystąpienia hipoglikemii.	Krytycznie niska
Karagiannis 2024 [48]	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa TZP względem SEM u dorosłych z T2DM.	Populacja: Pacjenci z T2DM Oceniane interwencje: TZP (5, 10 15 mg), SEM (0,5, 1, 2 mg), PLC Przeszukane źródła danych (data przeszukania): PubMed, Cochrane Library (11.11.2023 r.) Rodzaj analizy: Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową	Liczba uwzględnionych badań (n pacjentów): 28 RCT (23 622 pacjentów) Wnioski autorów: TZP wywierał silniejszy wpływ na redukcję poziomu HbA1c i redukcję masy ciała w porównaniu z SEM u osób z T2DM. Oba leki, szczególnie w TZP w wyższych dawkach, zwiększały częstość występowania zdarzeń niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego względem placebo.	Krytycznie niska

Akronim	Cel przeglądu	Metodyka przeglądu	Wyniki przeglądu	AMSTAR II

BIF – insulina bazowa Fc; Icodec – analog insuliny podstawowej; , DUL – dulaglutyd, EXE – eksenatyd, , , ,

inhibitory SGLT2 – SGLT-2i, ,

a) obliczenia własne

10. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze istnienie poniżej wymienionych ograniczeń, które napotkano w czasie opracowywania analizy klinicznej.

1. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania zostały przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa. Najważniejsze rozbieżności dotyczyły liczby wcześniej stosowanych OAD, wyjściowego poziomu HbA1c oraz obecności powikłań sercowo-naczyniowych. Tym niemniej, **dostępne dane wskazują, że efekt terapeutyczny TZP w zakresie wpływu na kontrolę glikemii, a także na inne parametry, w tym antropometryczne i kardiometaboliczne jest niezależny od obecności dodatkowych czynników ryzyka** definiujących populację docelową niniejszej analizy. Ponadto w populacji pacjentów z T2DM i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym dostępne jest jedno badanie randomizowane (SURPASS-4) poświęcone ocenie parametrów odnoszących się do kontroli glikemii oraz jakości życia, a także jedno badanie z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej (Anson 2024) poświęcone ocenie ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych. Tym samym, pomimo pewnych różnic pomiędzy populacją docelową niniejszej analizy a populacją dostępnych badań, dostępne dane jednoznacznie wskazują korzyści ze stosowania TZP oraz jego przewagę względem analogów GLP-1.
2. Główne badania kliniczne dla TZP zakwalifikowane do analizy klinicznej (SURPASS-4 i SURPASS-2) to prace ukierunkowane na ocenę zastępczych punktów końcowych (surogatów), tj. zmianę poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych. Warto jednak zwrócić uwagę, że w licznych **doniesieniach naukowych wykazano związek tego parametru z istotnymi klinicznie punktami końcowymi**. Ponadto w ramach niniejszej analizy klinicznej oprócz zastępczych punktów końcowych oceniano również istotne klinicznie punkty końcowe, takie jak **jakość życia czy ryzyko wystąpienia hipoglikemii**. Ponadto, w ramach oceny profilu bezpieczeństwa nie tylko potwierdzono, że **TZP nie zwiększa ryzyka sercowo-naczyniowego, co jest koniecznym wymogiem przy dopuszczaniu leków do stosowania T2DM, ale obserwowano nawet korzystną tendencję, wskazującą potencjalnie na redukcję ryzyka sercowo-naczyniowego**. Ponadto, dostępne są także wyniki badań z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej (Anson 2024), w którym oceniano ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych.
3. Długość okresu leczenia w zakwalifikowanych badaniach oscylowała w zakresie 40-104 tyg., natomiast w praktyce terapia może być stosowana dłużej. Warto jednak zwrócić uwagę, że w opinii EMA był to okres wystarczający do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku w populacji pacjentów z T2DM.
4. W głównym badaniu klinicznym dla tirzepatydu, które zostało przeprowadzone w populacji o wysokim stopniu podobieństwa do populacji docelowej (SURPASS-4), pacjenci z grupy kontrolnej stosowali insulinę glarginę, która w warunkach polskich, w analizowanej grupie docelowej, nie jest odpowiednim komparatorem dla tirzepatydu. Z tego względu wnioskowanie w analizie klinicznej zostało oparte o wyniki porównania pośredniego TZP z analogami GLP-1 tj.

SEM, DUL. Ponadto, uwzględniono również wyniki badania SURPASS-2, w którym bezpośrednio porównano TZP z SEM w populacji mniej obciążonej niż populacja docelowa zarówno w zakresie liczby wcześniej stosowanych OAD, jak również ryzyka sercowo-naczyniowego.

5. W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności prezentowanych danych w poszczególnych dokumentach źródłowych. Każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych lub stosowano podejście konserwatywne w przypadku braku możliwości ustalenia prawidłowej wartości. Ponadto dla części wyników nie było możliwe określenie metodyki analizy danych (brak informacji o rodzaju zastosowanego estymandu).
6. W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników (np. liczby zdarzeń z % i N) podanych przez autorów badań na wartości imputowane do oszacowania względnych wartości parametrów. Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych. Ponadto w przypadku niektórych punktów końcowych, np. odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$, zdarzeń niepożądanych w przypadku braku analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania konieczne było wykonanie własnych obliczeń w oparciu o wartości surowe.

11. Dyskusja

Cukrzyca typu 2 (T2DM) jest przewlekłą chorobą metaboliczną, charakteryzującą się utrzymującym się wysokim stężeniem glukozy we krwi (hiperglikemia), wynikającym z postępującej utraty zdolności komórek β trzustki do prawidłowej sekrecji insuliny, często na tle insulinooporności i zespołu metabolicznego. Stan przewlekłej hiperglikemii wraz z upływem czasu prowadzi do rozwoju powikłań mikronaczyniowych, takich jak retinopatia, nefropatia, neuropatia, oraz powikłań makronaczyniowych, w tym w szczególności chorób sercowo-naczyniowych, które stanowią główną przyczynę zarówno skrócenia długości życia, jak i pogorszenia jego jakości [75, 76], dlatego podstawowym celem leczenia T2DM jest zmniejszenie rozwoju jej przewlekłych powikłań poprzez uzyskanie docelowych wartości w zakresie kontroli glikemii ($HbA1c \leq 7\%$), ciśnienia tętniczego, lipidogramu (LDL, HDL) i masy ciała [75, 77]. Obecny standard postępowania obejmuje modyfikację stylu życia oraz farmakoterapię. Według wytycznych PTD u pacjentów z T2DM i współistniejącą miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek lub bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, którzy otrzymali leczenie w schemacie jedno- lub dwulekowym zaleca się dodanie do obecnego schematu, inhibitora SGLT-2 lub agonisty receptora GLP-1, lub podwójnego agonisty receptora GIP/GLP-1. **U pacjentów z współistniejącą otyłością, preferowane jest leczenie z wykorzystaniem agonisty receptora GLP-1 lub podwójnego agonisty receptorów GIP/GLP-1** [75]. U pacjentów z T2DM, terapia analogami GLP-1 i podwójnym agonistą receptora GIP/GLP-1, jest preferowana nad insulinoterapią i powinna być wdrożona przed jej rozpoczęciem, o ile jest to tylko możliwe [76, 78].

Zgodnie z obowiązującą praktyką refundacyjną w Polsce, w przypadku chorób cywilizacyjnych, terapia w pierwszej kolejności powinna być udostępniona pacjentom cechującym się największą niezaspokojoną potrzebą zdrowotną, dlatego populację docelową ograniczono do chorych z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi, z hemoglobiną glikowaną ($HbA1c$) $\geq 7,5\%$, chorobą otyłościową 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: wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, dyslipidemia, nadciśnienie tętnicze, palenie tytoniu. Komparatorem dla ocenianej interwencji będą analogi GLP-1 (semaglutyd, dulaglutyd), podlegające refundacji w tak samo zdefiniowanej populacji docelowej, stosowane w ramach zindywidualizowanej terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych.

W ramach przeglądu systematycznego literatury odnaleziono 2 badania randomizowane, które włączono do analizy. Badanie SURPASS-4 obejmowało dorosłych pacjentów z T2DM uprzednio leczonych 1–3 OAD (metforminą, SGLT-2 i/lub sulfonilomocznik), z wysokim ryzykiem sercowo-

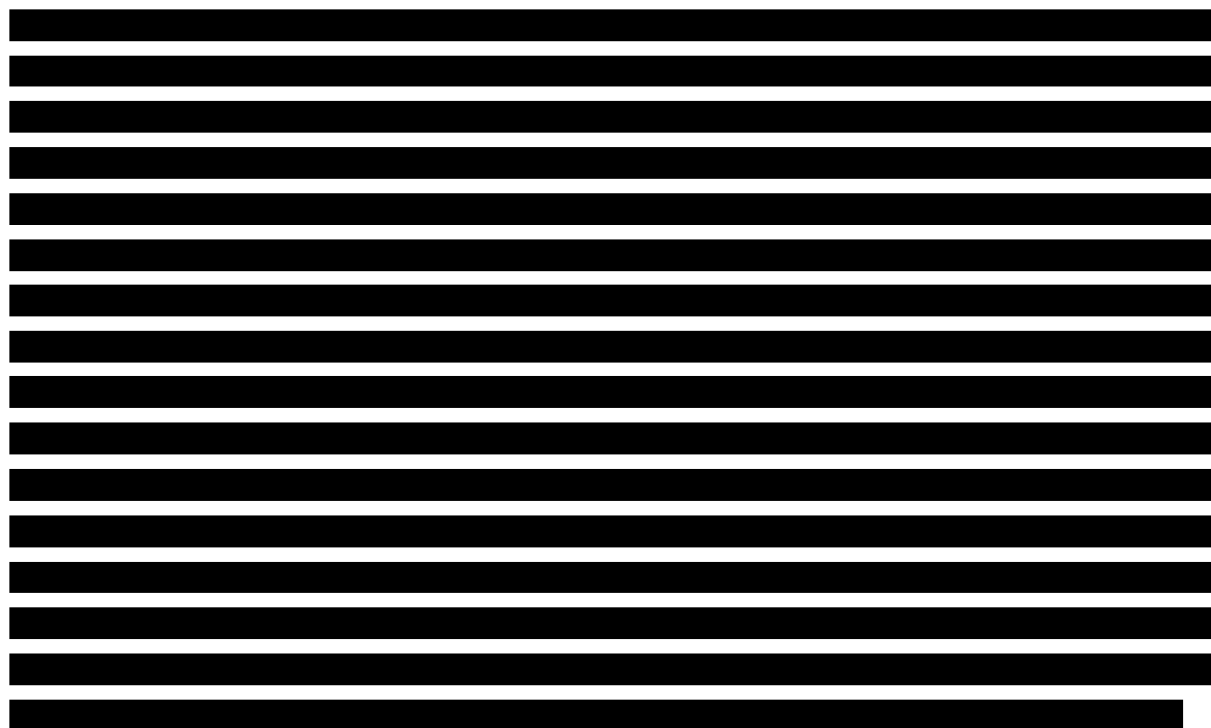
naczyniowym, co stanowiło populację zbliżoną do populacji docelowej. W grupie kontrolnej stosowano insulinę glargine (IGlar), która nie stanowi komparatora w niniejszej analizie, dlatego uzupełniając przedstawione zostały wyniki badania SURPASS-2, gdzie wprowadzono bezpośrednio porównywanie skuteczności i bezpieczeństwa tirzepatytu (TZP) z właściwym komparatorem tj. semaglutydem (SEM), natomiast u pacjentów po nieskuteczności 1 OAD (metforminy), niezależnie od ryzyka sercowo-naczyniowego, a więc w grupie mniej obciążonej niż populacji docelowa niniejszej analizy.

Włączone do analizy klinicznej badania wskazują, że TZP stosowany w T2DM należy do interwencji o potwierdzonej skuteczności w zakresie kontroli glikemii oraz masy ciała, a efekt terapeutyczny jest spójny i w dużej mierze niezależny od charakterystyki wyjściowej populacji. U pacjentów leczonych TZP zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych wynosiła od -2,11% do -2,41% w badaniu SURPASS-4 oraz od -2,01% do -2,3% w badaniu SURPASS-2, natomiast zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych od -6,4 kg do -10,6 kg oraz od -7,6 do -11,2 kg odpowiednio w badaniach SURPASS-4 i SURPASS-2. Powyższe zestawienie wskazuje, że **uzyskiwane korzyści z terapii TZP były bardzo podobne pomimo różnic pomiędzy badaniami w charakterystyce populacji. Jednocześnie analiza w warstwach wskazuje na spójny efekt terapeutyczny TZP niezależny od większości charakterystyk wyjściowych**, w tym od wyjściowego poziomu HbA1c, czy liczby stosowanych leków przeciwcukrzycowych. Zaobserwowano natomiast istotne statystycznie różnice w wielkości efektu terapeutycznego zależne od wartości BMI, przy czym **u pacjentów z populacji docelowej niniejszej analizy ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) redukcja poziomu HbA1c była większa niż u pozostałych pacjentów ($BMI < 30 \text{ kg/m}^2$)**. Można zatem przyjąć, że efekty terapeutyczne obserwowane w badaniach klinicznych włączonych do analizy będą również dotyczyć subpopulacji bardziej obciążonych, w tym zgodnych z kryteriami włączenia do niniejszej analizy.

Dostępne badania kliniczne wskazują, że korzyści ze stosowania TZP nie są ograniczone do redukcji glikemii i masy ciała, ale dotyczą również innych obszarów, w tym przede wszystkim parametrów kardiometabolicznych. W trakcie leczenia TZP odnotowano redukcję ciśnienia skurczowego (o ok. 4-6 mmHg) i rozkurczowego (o ok. 2-3 mmHg), a także korzystny wpływ na profil lipidowy obejmujący redukcję poziomu trójglicerydów (o ok. 20%) oraz cholesterolu LDL (o ok. 7-8%), przy jednoczesnym wzroście stężenia cholesterolu HDL (o 7-10%). Opisane **korzyści w zakresie parametrów kardiometabolicznych mają istotne znaczenie kliniczne i praktyczne, gdyż istnieje silna i dobrze udokumentowana zależność pomiędzy ich poprawą a zmniejszeniem ryzyka sercowo-naczyniowego. Obniżenie ciśnienia tętniczego krwi - skurczowego o 10 mmHg lub rozkurczowego o 5 mmHg - przekłada się na redukcję ryzyka chorób sercowo-naczyniowych o ponad 20% oraz udaru mózgu o ok. 40% [79]. Z kolei zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 1 mmol/l związane jest z redukcją śmiertelności ogólnej o 12% oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej o 19% [80]**.

W związku z tym, że TZP przyczynia się do poprawy istotnych wskaźników kardiometabolicznych można oczekiwać, że jego stosowanie będzie się przekładało również na długoterminowe rokowanie pacjentów. Pomimo że włączone do analizy badania kliniczne nie były zaprojektowane do wykazania

korzyści odnośnie redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego, pojawiły się już pierwsze doniesienia wskazujące na potencjalnie korzystny wpływ TZP w tym zakresie. W badaniu SURPASS-4 u chorych stosujących najwyższą dawkę TZP (15 mg) stwierdzono istotnie statystycznie niższe ryzyko poważnych incydentów sercowo-naczyniowych niż w grupie kontrolnej otrzymującej IGlir [10]. Z kolei u pacjentów leczonych TZP w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej obserwowano niższe ryzyko zdarzeń mikro- i makronaczyniowych, co przekładało się na redukcję ryzyka zgonów bez względu na przyczynę [45].



Terapia z wykorzystaniem TZP wiązała się głównie z występowaniem zdarzeń niepożądanych związanych z układem pokarmowym (nudności, biegunka, wymioty). W ChPL dulaglutytu i semaglutytu wśród często i bardzo często występujących zdarzeń niepożądanych wyróżnia się między innymi nudności, wymioty, biegunkę, zaparcia, ból w nadbrzuszu czy refluks żołądkowo-przelykowy [81, 82]. Profil bezpieczeństwa TZP wpisuje się więc w charakterystykę profilu bezpieczeństwa innych analogów GLP-1, które od wielu lat stosowane są w praktyce klinicznej i uznawane są za leki o akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. W grupie TZP znamienne wyższe niż dla SEM było ryzyko SAE, a ponadto TZP w dawkach 10-15 mg częściej prowadził do zaprzestania terapii niż SEM.

Przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa nie wykazała występowania żadnych nowych aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania TZP, a zidentyfikowane alerty zasadniczo potwierdziły profil bezpieczeństwa opisany w badaniach klinicznych.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej są również zgodne z odnalezionymi w wyniku przeszukania baz informacji medycznej opracowaniami wtórnymi. **Odnalezione przeglądy systematyczne wskazują na wysoką skuteczność TZP w zakresie obniżania HbA1c oraz zmniejszenia masy**

ciała, bez zwiększania ryzyka poważnych zdarzeń niepożądanych i hipoglikemii, przy podobnym wskaźniku działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, tak jak w przypadku stosowania analogów GLP-1 [46–48].

W świetle wyników analizy klinicznej oraz niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych, finansowanie TZP ze środków publicznych w Polsce w leczeniu T2DM może przyczynić się do poprawy jakości opieki zdrowotnej u pacjentów, gdyż pozwala on uzyskać korzystne efekty w zakresie obniżenia poziomu HbA1c, redukcji masy ciała, poprawy parametrów lipidowych i ciśnienia tętniczego krwi przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Dzięki wielowymiarowemu działaniu TZP pozwala na uzyskanie pełnego efektu terapeutycznego, co w konsekwencji może się przełożyć na zmniejszenie ryzyka odległych powikłań cukrzycy.

12. Wnioski

Tirzepatyd stanowi skuteczną opcję leczenia w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, której towarzyszy choroba otyłościowa ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) oraz podwyższone ryzyko sercowo-naczyniowe. W terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych przyczynia się do poprawy kontroli glikemii i redukcji masy ciała, wykazuje również korzystny wpływ na ciśnienie tętnicze krwi, profil lipidowy oraz jakość życia. Efekty zdrowotne dotyczyły szerokiego spektrum pacjentów, niezależne od liczby stosowanych leków przeciwcukrzycowych, ryzyka sercowo-naczyniowego oraz wartości wskaźnika BMI.

W randomizowanych badaniach klinicznych przewagę tirzepatydu potwierdzono zarówno w populacji zbliżonej do docelowej (nieskuteczność 1-3 OAD oraz wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe) względem IGl_{ar}, jak również w populacji nieco mniej obciążonej (po nieskuteczności metforminy) względem semaglutydu. Niezależnie od charakterystyki początkowej populacji, redukcja HbA_{1c} oraz poprawa parametrów kardiometabolicznych względem wartości wyjściowych była bardzo zbliżona i bardziej zależna od dawki tirzepatydu, niż od obecności lub braku określonych czynników ryzyka.

Leki z grupy analogów GLP-1 ze względu na swoją wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa stanowiły w ostatnich latach uznany standard nowoczesnego leczenia cukrzycy typu 2. Lek tirzepatyd, stanowiący kolejną generację nowoczesnych leków przeciwcukrzycowych, jako pierwszy i jedyny lek o takim mechanizmie działania – agonista receptora GIP oraz GLP-1, w bezpośrednich i pośrednich porównaniach jednoznacznie

[Redacted text block]

Należy również wskazać, że odmiennność mechanizmu działania tirzepatydu od klasy analogów GLP-1 zaowocowała nadaniem mu przez WHO odrębnego od tej klasy leków kodu ATC.

Dostępne dane wskazują, że tirzepatyd może cechować się korzystnym wpływem na ryzyko sercowo-naczyniowe. W ramach analizy bezpieczeństwa wykazano, że w grupie otrzymującej najwyższą dawkę TZP ryzyko wystąpienia poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego było znamienne niższe niż w grupie insuliny glargine. Z kolei analiza przeprowadzona na podstawie danych RWD wskazuje na niższe niż w grupie SEM ryzyko w zakresie wybranych powikłań mikro- i makronaczyniowych, a także niższe ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń w przebiegu leczenia tirzepatytu należały objawy związane z układem pokarmowym, w tym nudności, biegunki, zaparcia, wymioty, zmniejszenie apetytu, czy ból brzucha. Zgłaszane przez pacjentów dolegliwości miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i występowały głównie w okresie eskalacji dawki. Zdarzenia te raportowano istotnie statystycznie częściej niż w trakcie terapii insuliną glargine oraz ze zbliżoną częstością jak w przypadku analogów GLP-1, przy czym w odniesieniu do pojedynczych zdarzeń ryzyko w grupie tirzepatytu było znamienne wyższe niż dla analogów GLP-1. Ponadto w trakcie leczenia tirzepatydem znamienne wyższe niż w przypadku analogów GLP-1 były ryzyko zaprzestania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko ciężkich zdarzeń niepożądanych.

13. Bibliografia

1. [REDACTED]
2. Cho YM. (2017) Characteristics of the pathophysiology of type 2 diabetes in Asians. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery* 2(14):1–7.
3. Medycyna Praktyczna (2021). Rozpoznawanie otyłości oraz chorób towarzyszących. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/259333> (28.11.2024).
4. [REDACTED]
5. [REDACTED]
6. AOTMiT Wytyczne oceny technologii medycznych Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (20.11.2024).
7. Higgins et al. (2022) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022). Cochrane Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.3/chapter-08> (21.11.2024).
8. Shea et al. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Clinical research ed.)* 358:j4008.
9. Boye et al. (2022) IDF21-0204 Patient-Reported Outcomes in Patients with T2D and increased CV risk on Tirzepatide or Insulin Glargine (SURPASS-4). *Diabetes Research and Clinical Practice* 186S(109496):25.
10. Del Prato et al. (2021) Tirzepatide versus insulin glargine in type 2 diabetes and increased cardiovascular risk (SURPASS-4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet* 398(10313):1811–1824.
11. Del Prato et al. (2022) Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk (SURPASS-4). *Diabetologie und Stoffwechsel* 17(S 01):P 008.
12. Heerspink et al. (2022) ADA Presidents' Select Abstract: Effects of Tirzepatide vs. Insulin Glargine 100 U/mL on Kidney Outcomes in Participants with Type 2 Diabetes in SURPASS-4. *Diabetes* 71(Supplement_1):17-OR.
13. Heerspink et al. (2022) Effects of tirzepatide versus insulin glargine 100 U/mL on kidney outcomes in participants with type 2 diabetes in SURPASS-4. *Diabetologia* (65):S316.
14. Heerspink et al. (2022) Effects of tirzepatide versus insulin glargine on kidney outcomes in type 2 diabetes in the SURPASS-4 trial: post-hoc analysis of an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 10(11):774–785.
15. Heerspink HJL, Sattar N, Pavo I, Haupt A, Duffin KL, Yang Z, Wiese RJ, Wilson JM, Hemmingway A, Cherney DZI, Tuttle KR. (2023) Effects of Tirzepatide Versus Insulin Glargine on Cystatin C–Based Kidney Function: A SURPASS-4 Post Hoc Analysis. *Diabetes Care* 46(8):1501–1506.
16. Heerspink et al. (2022) Effects of Tirzepatide vs. Insulin Glargine on Kidney Function Evaluated by Cystatin C–Based eGFR: a Analysis From the SURPASS-4 Trial. *JASN* (33):677.
17. Kahn et al. (2023) IDF2022-0909 Sustainability of HbA1c control of tirzepatide vs insulin glargine in people with T2D and CV risk (SURPASS-4). *Diabetes Research and Clinical Practice* 197S(110333):23.
18. Kahn et al. (2023) IDF2022-0918 Tirzepatide reduces serum triglyceride irrespective of fibrate use in people with T2D at high CV risk (SURPASS-4). *Diabetes Research and Clinical Practice* 197S(110401):17.
19. Kahn et al. (2022) Sustainability of HbA1c control of tirzepatide vs insulin glargine in people with type 2 diabetes and increased cardiovascular risk: SURPASS-4. *Diabetologia* 65(Suppl 1):S284.
20. Nicholls et al. (2023) Compared to insulin glargine, tirzepatide reduces the prevalence of the metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes and high cardiovascular risk: post-hoc analysis of SURPASS-4. *Canadian Journal of Diabetes* 47(7):S150–S151.
21. Pearson et al. (2022) Sustainability of HbA1c Control of Tirzepatide vs. Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk (SURPASS-4). *Diabetes* 71(Supplement_1):258-OR.
22. Pirro et al. (2023) Tirzepatide improves amino acid profile in people with longstanding diabetes and increased cardiovascular risk in the SURPASS- 4 trial. *Diabetologia* 66(1):1–536.
23. Singh. (2022) In type 2 diabetes with increased CV risk, tirzepatide reduced HbA1c vs. glargine at 52 wk. *Ann Intern Med* 175(3):JC34.

24. Varkonyi et al. (2022) Tirzepatide reduces serum triglyceride concentrations irrespective of concomitant fibrat use in SURPASS-4 participants with type 2 diabetes at high cardiovascular risk. *Diabetologia* 65(1):1–469.
25. Raport CT (2022). NCT03730662 A Study of Tirzepatide (LY3298176) Once a Week Versus Insulin Glargine Once a Day in Participants With Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk (SURPASS-4). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03730662?intr=tirzepatide&aggFilters=results:with&page=3&rank=28&tab=resu> Its#baseline-characteristics (29.8.2024).
26. Raport EUCT (2018). Efficacy and Safety of LY3298176 Once Weekly versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes and Increased Cardiovascular Risk.
27. Benneyworth et al. (2022) Efficacy and Safety of Tirzepatide Versus Semaglutide in a Hispanic or Latino Population: A Prespecified Subgroup Analysis of SURPASS-2 (Abstarct A356 ID: bvac150.738). *J Endocrine Soc* 6(Supplement_1):A356.
28. Bergman et al. (2023) Time spent with sustained HbA1c $\leq 6.5\%$ (47.5 mmol/mol) and weight loss $\geq 5\%$ after initiating tirzepatide vs semaglutide: an exploratory analysis of SURPASS-2. *Diabetologia* 66(Suppl 1):S1–S536.
29. Boye et al. (2022) IDF21-0018 Patient Reported Outcomes for Tirzepatide versus Semaglutide in Participants with T2D from the SURPASS-2 Trial. *Diabetes Research and Clinical Practice* 186S(109696):4.
30. Brown et al. (2023) Tirzepatide Improved Markers of Islet Cell Function (Fasting Gluagon and HOMA2-B) and Insulin Sensitivity (Fasting Insulin and HOMA2-IR) Compared to Semaglutide in People with Type 2 Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 18(S01):S16.
31. Brown et al. (2024) Tirzepatide Improved Markers of Islet Cell Function (Fasting Glucagon and HOMA2-B) and Insulin Sensitivity (Fasting Insulin and HOMA2-IR) Compared to Semaglutide in People with Type 2 Diabetes. *Metabolism - Clinical and Experimental* 153(155883):18.
32. Brown et al. (2022) Tirzepatide Improved Markers of Islet-Cell Funcion (Fasting Glucagon and HOMA2-B) and Insulin Sensitivity (Fasting Insulin and HOMA2-IR) Compared with Semaglutide in People with type 2 Dabetes. *Diabetes* 71(Supplement_1):337-OR.
33. Brown et al. (2022) Tirzepatide improved markers of islet cell function and insulin sensitivity compared to semaglutide in people with type 2 diabetes (Abstract nr 603). *Diabetologia* 65(Suppl 1):S309.
34. Davies et al. (2021) Efficacy and safety of tirzepatide versus semaglutide once weekly as add-on therapy to metformin in people with type 2 diabetes (SURPASS-2) (Abstract nr 22). *Diabetologia* 64(Suppl 1):S14.
35. Frias et al. (2021) Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 385(6):503–515.
36. Frias et al. (2024) Tirzepatide Improved Markers of Islet Cell Function and Insulin Sensitivity in People With T2D (SURPASS-2). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 109(7):1745–1753.
37. Frias et al. (2021) Efficacy and Safety of Tirzepatide vs. Semaglutide Once-Weekly as Add-On Therapy to Metformin in People with Type 2 Diabetes (SURPASS-2). *Diabetes* 70(Supplement_1):84-LB.
38. Frias et al. (2022) Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in People with Type 2 Diabetes (SURPASS-2). *Diabetologie und Stoffwechsel* 17(S01):S21–S22.
39. Gandhi. (2021) In type 2 diabetes, tirzepatide reduced HbA1c vs. semaglutide. *Ann Intern Med* 174(11):JC127.
40. Raport CT (2022). NCT03987919 A Study of Tirzepatide (LY3298176) Versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Participants With Type 2 Diabetes (SURPASS-2). Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03987919#more-information> (24.10.2024).
41. Raport EUCT (2018). EU-CTR 2018-004422-29 A Phase 3, Randomized, Open-Label Trial Comparing Efficacy and Safety of Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly as Add-on Therapy to Metformin in Patients with Type 2 Diabetes (SURPASS-2). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-004422-29/results> (24.10.2024).
42. EMA (2022). Assessment report - Mounjaro (EMA/791310/2022). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/mounjaro-epar-public-assessment-report_en.pdf (1.8.2024).
43. EMA (2023). Assessment report - Mounjaro (EMA/539700/2023). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/mounjaro-h-c-005620-ii-0007-epar-assessment-report-variation_en.pdf (6.8.2024).
44. FDA (2022). Summary review - Mounjaro (ID: 4982963). Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2022/215866Orig1s000SumR.pdf (1.8.2024).
45. Anson et al. (2024) Incidence of new onset type 2 diabetes in adults living with obesity treated with tirzepatide or semaglutide: real world evidence from an international retrospective cohort study. *eClinicalMedicine* 75:.
46. Ayesh et al. (2024) Comparative Efficacy and Safety of Weekly GLP-1/GIP Agonists vs. Weekly Insulin in Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Biomedicines* 12(1943):1–16.
47. Caruso et al. (2023) Glucometabolic outcomes of GLP-1 receptor agonist-based therapies in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *eClinicalMedicine* 64(102181):1–13.
48. Karagiannis et al. (2024) Subcutaneously administered tirzepatide vs semaglutide for adults with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Diabetologia* 67(7):1206–1222.

49. URPL (2024). Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie dostępności i refundacji leków z grupy analogów GLP-1. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-w-sprawie-dostepnosci-i-refundacji-lekow-z-grupy-analogow-glp-1> (25.11.2024).
50. URPL (2024). Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia. Ozempic® (semaglutyd) 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu: ograniczenia dostępności. Dostęp: <https://archiwum.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHPC%20Ozempic%2019.09.2024.pdf> (25.7.2024).
51. URPL (2023). GIF ostrzega pacjentów: sfalszowany Ozempic w legalnym łańcuchu dystrybucji w UE. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/gif/gif-ostrzega-pacjentow-sfalszowany-ozempic-w-legalnym-lancuchu-dystrybucji-w-ue> (25.11.2024).
52. URPL (2023). Informacja Prezesa Urzędu z dnia 12 lipca 2023 r. ws. przeprowadzania przez Komitet PRAC Europejskiej Agencji Leków, przeglądu danych dot. ryzyka wystąpienia myśli samobójczych podczas terapii agonistami receptora GLP-1. Dostęp: <https://archiwum.urpl.gov.pl/pl/printpdf/7719> (1.12.2023).
53. EMA (2023). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee 25-28 September. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-september-2023_en.pdf (4.12.2024).
54. EMA (2018). Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 14-17 May. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-14-17-may-2018-prac-meeting_en.pdf (4.12.2023).
55. EMA (2023). EMA alerts EU patients and healthcare professionals to reports of falsified Ozempic pens. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-alerts-eu-patients-healthcare-professionals-reports-falsified-ozempic-pens> (1.12.2023).
56. EMA (2023). EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists> (1.12.2023).
57. EMA (2024). Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 April 2024. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-april-2024> (25.11.2024).
58. FDA (2023). April-June 2023 Potential Signals of Serious Risks. New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (1.12.2023).
59. FDA (2022). April-June 2022 Potential Signals of Serious Risks. New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (1.12.2023).
60. FDA (2023). July - September 2023 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (25.7.2024).
61. FDA (2024). January - March 2024 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2024-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (25.7.2024).
62. FDA (2024) Update on FDA's ongoing evaluation of reports of suicidal thoughts or actions in patients taking a certain type of medicines approved for type 2 diabetes and obesity. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/update-fdas-ongoing-evaluation-reports-suicidal-thoughts-or-actions-patients-taking-certain-type> (26.11.2024).
63. FDA (2024). Inter-governmental Working Meeting on Drug Compounding November 7-8, 2023. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/human-drug-compounding/inter-governmental-working-meeting-drug-compounding-november-7-8-2023> (25.7.2024).
64. FDA (2024). Warning letter US Chem Labs. Dostęp: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/us-chem-labs-669074-02072024> (25.11.2024).
65. FDA (2024). Warning letter Nomida.biz. Dostęp: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/nomidabiz-687590-09122024> (25.11.2024).
66. FDA (2024). Warning letter Synthetix Inc. DBA Helix Chemical Supply. Dostęp: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/synthetix-inc-dba-helix-chemical-supply-668918-02072024> (25.11.2024).
67. FDA (2024). FDA warns consumers not to use counterfeit Ozempic (semaglutide) found in U.S. drug supply chain. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-warns-consumers-not-use-counterfeit-ozempic-semaglutide-found-us-drug-supply-chain> (26.7.2024).
68. FDA (2016). Postmarket Drug and Biologic Safety Evaluations Completed from October–December. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/surveillance/postmarket-drug-and-biologic-safety-evaluations-completed-october-2016-december-2016>.

69. FDA (2021). July-September 2021 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (1.12.2023).
70. FDA (2021). January-March 2021 Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (1.12.2023).
71. VigiAccess. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/#/> (2.9.2025).
72. ChPL Mounjaro (INN-tirzepatide). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pl.pdf (4.12.2024).
73. ChPL Ozempic (INN-semaglutide). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf (26.7.2024).
74. ChPL Trulicity (INN-dulaglutide). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pl.pdf (26.7.2024).
75. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. (2023) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą - 2024. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Current Topics in Diabetes* 4(3–4):1–155.
76. ADA. (2024) Standard of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care* 47(Suppl1):S1–S322.
77. Sieradzki, Płaczkiewicz-Jankowska. (2023) Medycyna Praktyczna (2024). Cukrzyca. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1>. (31.7.2023).
78. Davies et al. (2022) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 65(12):1925–1966.
79. Law MR, Morris JK, Wald NJ. (2009) Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338:b1665.
80. Baigent et al. (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet* 366(9493):1267–1278.
81. Charakterystyka produktu leczniczego Wegovy (semaglutyd). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_pl.pdf (27.11.2023).
82. Charakterystyka produktu leczniczego Saxenda (liraglutyd). Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171115139439/anx_139439_pl.pdf (27.11.2023).

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple lines of blacked-out content]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of text, all obscured by black bars.]

14. Spis tabel i rysunków

Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	13
Tabela 2.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej dla interwencji.....	26
Tabela 3.	Skrócona ocena wiarygodności badań RCT w skali Cochrane (RoB2)	35
Tabela 4.	Skrócona charakterystyka badań dla tirzepatydu	37
Tabela 5.	Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4	39
Tabela 6.	Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4	40
Tabela 7.	Zmiana poziomu glukozy w surowicy na czczo (FG) względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4	41
Tabela 8.	Zmiana średniej 7-punktowej samodzielnej kontroli glikemii (SMBG) względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4	42
Tabela 9.	Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4	43
Tabela 10.	Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości parametrów antropometrycznych dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4	43
Tabela 11.	Zmiana poziomu parametrów profilu lipidowego względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4	44
Tabela 12.	Wartości końcowe parametrów profilu lipidowego dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4	45
Tabela 13.	Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4	45
Tabela 14.	Ryzyko występowania hipoglikemii dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4	47
Tabela 15.	Częstość występowania hipoglikemii dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4 – wyniki dodatkowe	47
Tabela 16.	Zmiana parametrów związanych z układem sercowo-naczyniowym względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4	48
Tabela 17.	Wartości końcowe parametrów związanych z układem sercowo-naczyniowym dla porównania TZP z IGlAR w badaniu SURPASS-4	49
Tabela 18.	Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SURPASS-4	50
Tabela 19.	Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) oraz zgony w badaniu SURPASS-4	51
Tabela 20.	Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2	53
Tabela 21.	Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2	54
Tabela 22.	Zmiana poziomu glukozy w surowicy na czczo (FG) względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2	55
Tabela 23.	Zmiana średniej 7-punktowej samodzielnej kontroli glikemii (SMBG) względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2	55
Tabela 24.	Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2	56
Tabela 25.	Odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości parametrów antropometrycznych dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2	57
Tabela 26.	Zmiana poziomu parametrów profilu lipidowego względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2	58
Tabela 27.	Zmiana jakości życia zależnej od masy ciała względem wartości wyjściowych wg IWQOL-Lite-CT dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2	59

Tabela 28. Zmiana jakości życia względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2	59
Tabela 29. Ryzyko występowania hipoglikemii dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-2	60
Tabela 30. Częstość występowania epizodów hipoglikemii dla porównania TPZ vs SEM w badaniu SURPASS-2	61
Tabela 31. Zmiana parametrów związanych z układem sercowo-naczyniowym względem wartości wyjściowych dla porównania TZP z SEM w badaniu SURPASS-	61
Tabela 32. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SURPASS-2	62
Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności raportowane w 12 tyg. obserwacji w badaniu Anson 2024	64
	65
	66
	66
	67
	67
	68
	69
	70
Tabela 42. Informacje dotyczące bezpieczeństwa dla tirzepatytu, semaglutydu oraz dulaglutytu	73
Tabela 43. Działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 02.09.2025 r.)	74
Tabela 44. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla poszczególnych interwencji ocenianych w ramach analizy klinicznej	75
Tabela 45. Charakterystyki przeglądów systematycznych z meta-analizą sieciową	78
	102
	102
	102
Tabela 49. Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką cukrzycy	102
Tabela 50. Charakterystyka badania obserwacyjnego	113
Tabela 51. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SURPASS-4 na podstawie narzędzia RoB2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	116
Tabela 52. Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SURPASS-2 na podstawie narzędzia RoB2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	120
Tabela 53. Szczegółowa ocena wiarygodności badań kohortowych za pomocą skali NOS	124
Tabela 54. Podsumowanie oceny wiarygodności badań kohortowych za pomocą skali NOS	124
Tabela 55. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej	124
Tabela 56. Zmiana HbA1c, FSG oraz ciśnienia krwi w populacji pacjentów z nadwagą/otyłością leczonych TZP względem IGLar w 52 tyg.– SURPASS-4	126
Tabela 57. Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych oraz zmiana obwodu talii u pacjentów z nadwagą/otyłością leczonych TZP względem IGLar – SURPASS-4	127
Tabela 58. Odsetek pacjentów z $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ oraz $\geq 15\%$ utratą masy ciała w populacji pacjentów z nadwagą/otyłością – SURPASS-4	127
Tabela 59. Zmiana stężenia trójglicerydów i cholesterolu LDL względem wartości wyjściowych w zależności od przyjmowania fibratów lub statyn – analiza post hoc SURPASS-4	128
Tabela 60. Pacjenci z czynnikami ryzyka MetS przed i po leczeniu TZP vs IGLar – analiza post hoc SURPASS-4	129
Tabela 61. Punkty końcowe związane z funkcją nerek w populacji SURPASS-4 – analiza post hoc [12, 13]	130
Tabela 62. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SURPASS-4	131
Tabela 63. Zmiana HbA1c, FSG oraz ciśnienia krwi w populacji pacjentów z nadwagą/otyłością leczonych TZP względem IGLar w 40 tyg.– SURPASS-2	136
Tabela 64. Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych oraz zmiana obwodu talii u pacjentów z nadwagą/otyłością leczonych TZP względem IGLar – SURPASS-2	137

Tabela 65. Odsetek pacjentów z $\geq 5\%$, $\geq 10\%$ oraz $\geq 15\%$ utratą masy ciała w populacji pacjentów z nadwagą/otyłością – SURPASS-2	137
Tabela 66. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SURPASS-2	138
.....	143
.....	144
.....	292
.....	293
.....	295
.....	304
.....	306
.....	308
.....	309
.....	312
.....	313
.....	319
.....	327
.....	327
.....	327
Tabela 82. Lista badań wykluczonych z analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji	330
Tabela 83. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	341
Tabela 84. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	345
Tabela 85. Formularz charakterystyki badań pierwotnych	349
Tabela 86. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	352
Tabela 87. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	353

Spis rysunków

.....	28
Rysunek 2. Schemat badania SURPASS-4 [10]	33
Rysunek 3. Schemat badania SURPASS-2 [35]	35
Rysunek 4. Prawdopodobieństwo wystąpienia MACE-4 u pacjentów leczonych TZP lub IGLar – SURPASS-4 [10]	52
Rysunek 5. Szacowana zmiana wartości HbA1c w czasie w badaniu SURPASS-4 [10]	133
Rysunek 6. Zmiana wartości HbA1c względem wartości wyjściowych w badaniu SURPASS-4 – analiza w podgrupach [42]	133
Rysunek 7. Szacowana zmiana masy ciała w czasie w badaniu SURPASS-4 [10]	136
Rysunek 8. Szacowana zmiana wartości HbA1c w funkcji czasu w badaniu SURPASS-2 [42]	140
Rysunek 9. Zmiana wartości HbA1c względem wartości wyjściowych w badaniu SURPASS-2 – analiza w podgrupach [42]	140
Rysunek 10. Szacowana zmiana masy ciała w funkcji czasu w badaniu SURPASS-2 [42]	142
.....	146
.....	146
.....	147

[REDACTED]	147
[REDACTED]	148
[REDACTED]	148
[REDACTED]	149
[REDACTED]	149
[REDACTED]	150
[REDACTED]	150
[REDACTED]	151
[REDACTED]	151
[REDACTED]	152
[REDACTED]	152
[REDACTED]	152
[REDACTED]	153
[REDACTED]	153
[REDACTED]	154
[REDACTED]	154
[REDACTED]	155
[REDACTED]	155
[REDACTED]	156
[REDACTED]	156
[REDACTED]	156
[REDACTED]	157
[REDACTED]	157
[REDACTED]	294
[REDACTED]	295
[REDACTED]	295
[REDACTED]	296
[REDACTED]	297
[REDACTED]	298
[REDACTED]	299
[REDACTED]	300
[REDACTED]	301
[REDACTED]	302
[REDACTED]	303
[REDACTED]	313

[illegible][illegible]

[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]	

Category	Value
Category 1	100
Category 2	200
Category 3	300
Category 4	400
Category 5	500
Category 6	600
Category 7	700
Category 8	800
Category 9	900
Category 10	1000

Strona 103

Aneks B. Charakterystyka badań

B.1. Badania RCT

B.1.1. Badanie SURPASS-4

SURPASS-4
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III przeprowadzone metodą otwartej próby, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TZP w dawkach 5, 10 lub 15 mg względem IGlir u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo leczenia 1–3 OAD oraz u których występuje choroba układu sercowo-naczyniowego lub wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.
Kryteria włączenia
1. Wiek ≥ 18 lat; 2. T2DM zgodnie z klasyfikacją WHO (lub innych lokalnie obowiązujących standardów diagnostycznych); 3. HbA1c w zakresie 7,5–10,5% (58–91 mmol/mol); 4. Przyjmowanie od 1 do 3 OAD w stabilnej, niezmienionej dawce, w tym metformina, inhibitory SGLT-2 i/lub sulfonilomocznik przez co najmniej 3 mies. przed pierwszą wizytą; 5. zwiększone ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych zdefiniowane jako wystąpienie ≥ 1 z poniższych: a. choroba wieńcowa z obecnością którejkolwiek z następujących cech tj.: i. przebyty ostry zawał mięśnia sercowego, ii. zwężenie $\geq 50\%$ w co najmniej 1 głównej tętnicy wieńcowej określone w badaniu obrazowym serca, iii. wskaźnik uwapnienia tętnic wieńcowych ≥ 300 jednostek, iv. stabilna dławica piersiowa leczona lekami przeciwdławicowymi, v. bezobjawowe niedokrwienie mięśnia sercowego udokumentowane w badaniu obrazowy serca podczas testu wysiłkowego lub w farmakologicznym teście obciążeniowym, vi. rewaskularyzacja wieńcowa w wywiadzie (przezskórna interwencja lub operacja pomostowania tętnic wieńcowych); b. choroba tętnic obwodowych udokumentowana jako wystąpienie którejkolwiek z następujących cech: i. obecne lub przestankowe chromanie, ii. spoczynkowe niedokrwienie kończyn, iii. zwężenie $>50\%$ tętnicy biodrowej, udowej, podkolanowej lub podobojczykowej, iv. wskaźnik kostka-ramię $\leq 0,90$, v. rewaskularyzacja tętnic obwodowych lub amputacja z powodu miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego, vi. bezobjawowe zwężenie tętnicy szyjnej $\geq 70\%$, vii. rewaskularyzacja tętnicy szyjnej lub tętniak aorty brzusznej; c. choroba naczyń mózgowych przypuszczalnie pochodzenia miażdżycowego, udokumentowana w wywiadzie jako: udar niedokrwienny lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) u pacjentów ≥ 50 lat, nie obejmuje udaru lub TIA spowodowanego przyczynami innymi niż miażdżycowe; d. wiek ≥ 50 lat i przewlekła choroba nerek w wywiadzie z eGFR <60 ml/min/1,73 m² e. wiek ≥ 50 lat i zastoinowa niewydolność serca wg klasyfikacji funkcjonalnej (NYHA II-III); 6. Stabilna masa ciała ($\pm 5\%$) ≥ 3 miesięcy przed pierwszą wizytą i pacjent zgadza się nie rozpoczynać intensywnej diety i/lub programu ćwiczeń w trakcie badania, którego celem jest zmniejszenie masy ciała w sposób inny niż styl życia oraz środki dietetyczne w leczeniu cukrzycy; 7. BMI ≥ 25 kg/m²; 8. Stosowanie skutecznej metody antykoncepcji zarówno przez mężczyzn jak i kobiety w wieku rozrodczym zgodnie z zapisami protokołu. 9. Kobiety nieplodne z powodu sterylizacji chirurgicznej lub menopauzy (wiek ≥ 45 lat, brak stosowania terapii hormonalnej czy też doustnych leków antykoncepcyjnych w ciągu ostatniego roku i brak miesiączki od ≥ 1 roku lub brak miesiączki od ≥ 6 mies. przy poziomie hormonu FSH i estradiolu zgodnym ze stanem pomenopauzalnym). 10. Kobiety w wieku rozrodczym posiadające negatywny wynik testu ciążowego i nie karmiące piersią; 11. Osoby, które w opinii badacza są zdolne, dobrze zmotywowane i wyrażają chęć do: a. wykonywania pomiarów SMBG (do 7. razy dziennie) b. nauczania się samodzielnego wstrzykiwania badanego leku (zgodnie z wymogami protokołu); c. wstrzykiwania badanego leku; d. prowadzić dzienniczek badania zgodnie z wymogami protokołu, e. posiadać wystarczającą znajomość języka danego kraju, aby móc wypełnić kwestionariusze pacjenta. 12. Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia

SURPASS-4

1. T1DM;
2. Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki w wywiadzie;
3. Proliferacyjna retinopatia lub makulopatia cukrzycowa lub nieproliferacyjna retinopatia wymagająca ostrego leczenia w wywiadzie;
4. Kwasica ketonowa lub stan hiperosmolarny/śpiączka w wywiadzie;
5. Wystąpienie ≥ 1 epizodu ciężkiej hipoglikemii i/lub ≥ 1 epizodów hipoglikemii nieuświadomionej w ciągu 6 mies. poprzedzających 1. wizytę;
6. Klinicznie istotne zaburzenia opróżniania żołądka (np. ciężka gastropareza cukrzycowa lub niedrożność ujścia żołądka), operacja pomostowania żołądka, restrykcyjna operacja bariatryczna lub przewlekłe przyjmowanie leków wpływających na motorykę przewodu pokarmowego;
7. Zastoinowa niewydolność serca wg klasyfikacji funkcjonalnej (NYHA IV);
8. Wystąpienie któregośkolwiek z następujących stanów sercowo-naczyniowych w ciągu 2 mies. przed pierwszą wizytą: ostry zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca;
9. Przewlekłe lub ostre zapalenie wątroby, objawy jakiegokolwiek innej choroby wątroby lub ALT $> 3,0 \times$ GGN (nie dotyczy pacjentów z NAFLD, u których poziom ALT wynosi $< 3 \times$ GGN);
10. Dowody na znaczące, niekontrolowane zaburzenia endokrynologiczne;
11. Pozytywny wywiad rodzinny lub osobisty w zakresie raka rdzeniastego tarczycy lub zespołu mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 2;
12. Poziom kalcytoniny w surowicy
 - a. ≥ 20 ng/l podczas 1. wizyty, jeśli eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m²,
 - b. ≥ 35 ng/l podczas 1. wizyty, jeśli eGFR < 60 ml/min/1,73 m²;
13. znacząca, aktywna nieprawidłowość autoimmunologiczna, która w opinii badacza prawdopodobnie będzie wymagać jednoczesnego leczenia systemowego glikokortykosteroidami w ciągu najbliższych 12 mies.;
14. Znana lub podejrzewana nadwrażliwość na którykolwiek z badanych produktów lub produkty pokrewne;
15. Historia nadwrażliwości na insulinę glargine;
16. Przeszczep narządu (dopuszczalny jest przeszczep rogówki) lub oczekiwanie na przeszczep narządu;
17. Aktywny lub niewyleczony nowotwór złośliwy lub remisja klinicznie istotnego nowotworu złośliwego (inny niż rak podstawnomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak szyjki macicy in situ lub rak prostaty in situ) w ciągu ostatnich 5 lat;
18. Obecność innych schorzeń tj. uzależnienie od narkotyków, nadużywanie alkoholu lub zaburzenia psychiczne, które w opinii badacza mogą uniemożliwić pacjentowi przestrzeganie i wypełnienie protokołu;
19. Choroba hematologiczna, która może zakłócać pomiar HbA1c (np. niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa);
20. Stosowanie insuliny w przeszłości, z wyjątkiem stosowania insuliny w leczeniu cukrzycy ciąży lub ostrego, tymczasowego stosowania insuliny (≤ 14 dni);
21. Leczenie jakimkolwiek środkiem obniżającym poziom glukozy innym niż określony w kryteriach włączenia i agonistami GLP-1 w okresie 3 mies. przed badaniem przesiewowym przed 1. wizytą;
22. Przewlekłe stosowanie (> 14 dni) ogólnoustrojowej terapii glikokortykosteroidami (z wyłączeniem preparatów miejscowych, wewnątrzgałkowych, donosowych, dostawowych lub preparatów wziewnych) lub jeśli terapia miała miejsce w ciągu 1 mies. od 1. wizyty;
23. Stosowanie preparatów obniżających masę ciała w ciągu 3 mies. przed 1. wizytą lub przed przystąpieniem do badania;
24. Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni.
25. Ukończenie lub wycofanie zgody na udział w badaniu lub udział w jakimkolwiek innym badaniu dla tirzepatyd po otrzymaniu co najmniej jednej dawki leku.
26. Pracownik lub najbliższa rodzina pracownika ośrodka badawczego bezpośrednio związanego z badaniem lub pracownik firmy Eli Lilly.;
27. Pacjenci, którzy nie są w stanie lub nie chcą uzupełniać dzienniczka.

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowe PK:**

- Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej w 52 tyg.

II-rzędowe PK:

- Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej w 52 tyg.
- Odsetek pacjentów z HbA1c $< 7,0\%$ (53 mmol/mol) w 52 tyg.
- Zmiana poziomu glukozy w surowicy na czczo (FSG) względem wartości wyjściowej w 52 tyg.
- Odsetek pacjentów z HbA1c $\leq 6,5\%$ (≤ 48 mmol/mol) w 52 tyg.
- Odsetek pacjentów z HbA1c $< 5,7\%$ (< 39 mmol/mol) w 52 tyg.
- Zmiana 7-punktowej SMBG względem wartości wyjściowych w 52 tyg.
- Odsetek pacjentów z $\geq 5\%$ utratą masy ciała względem wartości wyjściowej w 52 tyg.
- Odsetek pacjentów z $\geq 10\%$ utratą masy ciała względem wartości wyjściowej w 52 tyg.
- Odsetek pacjentów z $\geq 15\%$ utratą masy ciała względem wartości wyjściowej w 52 tyg.
- Zmiana poziomu BMI względem wartości wyjściowej w 52 tyg.;
- Zmiana obwodu talii względem wartości wyjściowej w 52 tyg.;
- Zmiana poziomu lipidów względem wartości wyjściowej w 52 tyg.;
- Jakość życia oceniana w kwestionariuszach: EQ-5D-5L, APPADL, IW-SP, DTSQ;
- Bezpieczeństwo terapii.

SURPASS-4					
Populacja					
Cecha populacji		TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	IGar
Liczebność grupy		329	328	338	1000
Wiek [lata], średnia (SD)		62,9 (8,6)	63,7 (8,7)	63,7 (8,6)	63,8 (8,5)
Płeć (%)	Kobiety	40	36	40	36
	Mężczyźni	60	64	60	64
Rasa (%)	Azjatycka	5	5	2	3
	Czarna lub Afroamerykanie	4	5	3	3
	Biała	79	79	85	83
Czas trwania T2DM [lata], mediana (IQR)		9,8 (6,2–15,3)	10,6 (6,5–16,2)	10,4 (5,5–15,7)	10,7 (6,3–16,5)
BMI [kg/m²], średnia (SD)		32,6 (6,06)	32,8 (5,51)	32,5 (5,02)	32,5 (5,55)
Kategoria BMI, (%) ^c	<30 kg/m²	24	22	21	26
	≥30 to <35 kg/m²	44	45	46	41
	≥35 to <40 kg/m²	21	21	24	21
	≥40 kg/m²	11	12	9	12
Masa ciała [kg], średnia (SD)		90,3 (20,32)	90,6 (18,21)	90,0 (16,34)	90,2 (19,0)
Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie (%)		84	90	87	87
Ciśnienie krwi [mmHg], średnia (SD)	Skurczowe	133,3 (14,18)	135,1 (16,11)	134,3 (15,02)	134,6 (15,67)
	Rozkurczowe	78,4 (8,75)	78,6 (9,50)	78,2 (9,16)	78,4 (9,62)
Poziom HbA1c, średnia (SD) ^c	[%]	8,52 (0,84)	8,59 (0,91)	8,52 (0,98)	8,50 (0,85)
	[mmol/mol]	69,6 (9,21)	70,4 (9,95)	69,6 (10,68)	69,4 (9,32)
Poziom FPG [mg/dl], średnia (SD)		172,3 (49,11)	175,5 (51,93)	174,1 (53,84)	168,4 (49,72)
eGFR <60, CKD-EPI [ml/min/1,73m²], (%)		19	17	17	17
Retinopatia nieproliferacyjna (%)		21	19	26	19
Profil lipidowy [mg/dl], średnia (SD) ^a	Cholesterol całkowity	158,5 (26,32)	152,0 (26,59)	155,1 (27,05)	154,7 (27,43)
	nie-HDL	114,4 (35,18)	109,7 (35,03)	111,8 (34,42)	111,2 (36,96)
	Trójglicerydy	167,7 (54,64)	161,7 (49,44)	161,2 (54,43)	158,4 (54,58)
Wcześniejsza terapia OAD, (%)	SGLT-2	24	25	25	26
	Pochodne sulfonilomocznika	57	55	53	54
	Metformina	93	96	94	95
UACR, (%)	<30		62 ^b		63
	30- 300	23	30	30	27
	>300	8	10	7	8
Interwencja i komparator					
Układ badania		Równoległy 1:1:1:3			
Schemat leczenia		TZP 5 mg vs TZP 10 mg vs TZP 15 mg vs IGar			

SURPASS-4

(wszystkie w dodatku do podstawowych leków obniżających poziom glukozy dostosowywanych indywidualnie)

Grupa badana:

TZP 5 mg: 5 mg TZP s.c., QW;

TZP 10 mg: 10 mg TZP s.c., QW;

TZP 15 mg: 15 mg TZP s.c., QW;

Dawka początkowa 2,5 mg QW zwiększana o 2,5 mg co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej.

Grupa kontrolna:

IGlar: IGLar s.c., QD przed snem przy zastosowaniu algorytmu *treat-to-target*;

Dawka początkowa 10 U/dzień miareczkowana w celu osiągnięcia FBG <100 mg/dl (<5,6 mmol/l). Dostosowanie dawki przeprowadzono w oparciu o mediany ostatnich trzech pomiarów SMBG.

Miareczkowanie prowadzono co tydzień z ustaleniem dawki w konsultacji z badaczem przez pierwsze 8 tyg. (telefonicznie lub wizyta w klinice). W 8-16 tyg. kontynuacja miareczkowania poprzez konsultację telefoniczną lub wizytę w klinice co 2 tyg. z 3-tygodniową przerwą między wizytą 13. i 14. Od 16 tyg. dawki indywidualizowano i dostosowywano zgodnie z celami określonymi w protokole.

Schemat leczenia:

Cztery okresy badania: 3-tyg. okres przesiewowy/ wprowadzający, 52-tyg. okres leczenia, dodatkowy 52-tyg. zmienny okres leczenia (osoby z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym) i 4-tyg. okres obserwacyjny

Kointerwencje

Dopuszczono możliwość jednoczesnego stosowania niezbędnych leków, za wyjątkiem wybranych leków mogących zakłócać ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii objętych badaniem tj. agonistów receptora GLP-1, agonistów amyliny i inhibitory DPP-4.

Stosowanie innych leków hipoglikemicznych w grupie IGLar powinno być dostępne wyłącznie w przypadku, gdy dalsza modyfikacja dawki nie pozwala na kontrolę utrzymującej się hiperglikemii.

Okres interwencji/ obserwacji [tyg.]

52 tyg. lub 104 tyg./ 56–108 tyg. (w tym 4 tyg. obserwacja bezpieczeństwa)

Metodyka**Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)**

IIA

Randomizacja

TAK, komputerowa w układzie 1:1:1:3 ze stratyfikacją w zależności od kraju, wyjściowego poziomu HbA1c ($\leq 8,5\%$ vs $> 8,5\%$) oraz wyjściowej obecności leczenia inhibitorem SGLT-2 (tak vs nie)

Zaślepienie

Brak

Ukrycie kodu alokacji

Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWSR

Opis prawidłowy**Utrata z badania (%)**

TZP 5mg: 51 (16) pacjentów zaprzestało stosowania przypisanej terapii z powodu:

AE – 24 (7);

zgon – 13 (4);

Niespełnienie kryteriów randomizacji – 1 (<1);

utrata z okresu obserwacji – 5 (2)

decyzja badacza – 1 (<1);

wycofanie zgody – 4 (1);

inne – 3 (1)

TZP 10mg: 44 (13) pacjentów zaprzestało stosowania przypisanej terapii z powodu:

AE – 26 (8);

zgon – 2 (1);

Niespełnienie kryteriów randomizacji – 1 (<1);

utrata z okresu obserwacji – 3 (1)

decyzja badacza – 2 (1);

nieprzestrzeganie protokołu – 1 (<1)

wycofanie zgody – 4 (1);

inne – 5 (2)

TZP 15mg: 55 (16) pacjentów zaprzestało stosowania przypisanej terapii z powodu:

SURPASS-4	
	AE – 30 (9); zgon – 6 (2); utrata z okresu obserwacji – 4 (1) decyzja badacza – 1 (<1); nieprzestrzeganie protokołu – 1 (<1) wycofanie zgody – 10 (3); inne – 3 (1) IGlar: 139 (14)^d pacjentów zaprzestało stosowania przypisanej terapii z powodu: AE – 19 (2); zgon – 35 (3); utrata z okresu obserwacji – 16 (2) decyzja badacza – 9 (1); nieprzestrzeganie protokołu – 3 (<1) wycofanie zgody – 47 (5); inne – 10 (1)
Metodyka imputacji danych utraconych	Brakujące dane wynikające z zastosowania terapii ratunkowych, przerwania leczenia lub braku pomiaru były domyślnie obsługiwane przez model MMRM przy założeniu, że braki danych są losowe (MAR). Braki danych dotyczące wartości HbA1c oceniane w estymandzie zgodności leczenia (TRE) imputowano przy użyciu wielokrotnej imputacji przeprowadzonej w analizie ANCOVA, a wnioskowanie statystyczne oparto na wielokrotnej imputacji danych zgodnie z metodą Rubin (1987).
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (23.1)
Testowana hipoteza wyjściowa (I-rzędowy PK) ^e	Non-inferiority dla TZP 10 mg i/lub TZP 15 mg vs IGLar, w dalszych krokach testowano hipotezę superiority
Metoda analizy wyników	Skuteczność terapii: • mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku), • dodatkowo zastosowano dwa estymandy dla oceny z różnych perspektyw, które w różny sposób uwzględniały zdarzenia współistniejące (różne założenia i sposoby postępowania w obliczu braku danych): ○ <u>Estymand skuteczności</u> (średni efekt leczenia TZP w porównaniu z IGLar dla wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację, jeśli leczenie było podawane zgodnie z przeznaczeniem i nie stosowano terapii ratunkowej). Strategia hipotetyczna zakładająca, że uczestnicy stosują się do zaleceń przez cały okres badania, niezależnie od faktycznego przebiegu leczenia (wszystkie wyniki są mierzone, jakby uczestnicy nie przerywali leczenia i nie stosowali terapii ratunkowych). W ramach estymandu stosowano analizę EAS (<i>efficacy analysis set</i>, populacja mITT przestrzegająca schematu leczenia i bez użycia leków ratunkowych). ○ <u>Estymand zgodności leczenia</u> (średni efekt leczenia TZP w porównaniu z IGLar dla wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację, niezależnie od przerwania leczenia i stosowania terapii ratunkowych). Strategia uwzględniająca rzeczywiste dane od uczestników, którzy przerywali leczenie przedwcześnie lub podano im leczenie ratunkowe oraz imputację losową dla brakujących wyników z powodu przyczyn losowych. W ramach estymandu stosowano analizę FAS (<i>full analysis set</i>, cała populacja badana). Bezpieczeństwo terapii: • mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku).
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	• Niska
Lokalizacja badania	187 ośrodków w 14 krajach (Argentyna, Australia, Brazylia, Grecja, Hiszpania, Izrael, Kanada, Meksyk, Polska, Rosja, Rumunia, Słowacja, Tajwan, USA)
Sponsor badania	Eli Lilly and Company

UACR - stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (makroalbuminuria gdy UACR > 300 mg/g, mikroalbuminuria gdy UACR 30-300 mg/g); eGFR – wskaźnik szacunkowej filtracji kłębuszkowej (*estimated glomerular filtration rate*).

a) średnia geometryczna (współczynnik zmienności [%]), dotyczy wyłącznie osób, u których dostępne były wartości wyjściowe i co najmniej jeden wynik odpowiedzi oceniany w po pomiarze wyjściowym;

b) wartość dostępna wyłącznie dla skumulowanych ramion TZP (publikacja Heerspink 2022);

c) wartości dla populacji z nadwagą lub otyłością, tj. 277, 280, 288 i 844 pacjentów stosujących odpowiednio TZP 5, 10, 15 mg i IGLar.

d) N=1005, w tym 5 pacjentów którzy nie otrzymali leczenia;

e) W badaniu dla każdej dawki TZP w pierwszej kolejności testowano hipotezę *non-inferiority*, która obejmowała punkty końcowe dotyczące zmiany HbA1c, następnie testowano hipotezę *superiority*. W przypadku pozostałych punktów końcowych dla różnych porównań również testowano hipotezę *superiority*. W niniejszej tabeli przedstawiono opis dla I. rzędowego punktu końcowego, natomiast sposób testowania dla pozostałych punktów końcowych został szczegółowo opisany w protokole badania

B.1.2. Badanie SURPASS-2

SURPASS-2
Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy III przeprowadzone metodą otwartej próby, mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania TZP w dawkach 5, 10 lub 15 mg względem SEM u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo leczenia MET w dawce ≥ 1500 mg/dzień.
Kryteria włączenia
1. Wiek ≥ 18 lat; 2. T2DM zgodnie z klasyfikacją WHO (lub innych lokalnie obowiązujących standardów diagnostycznych); 3. HbA1c w zakresie 7,0-10,5% (53-91 mmol/mol); 4. Stabilna masa ciała ($\pm 5\%$) ≥ 3 miesięcy przed pierwszą wizytą i pacjent zgadza się nie rozpoczynać intensywnej diety i/lub programu ćwiczeń w trakcie badania, którego celem jest zmniejszenie masy ciała w sposób inny niż styl życia oraz środki dietetyczne w leczeniu cukrzycy; 5. BMI ≥ 25 kg/m²; 6. Przyjmowanie monoterapii metforminą ≥ 1500 mg/dzień na 3 mies. przed pierwszą wizytą oraz między wizytą 1. i 3.; 7. Stosowanie skutecznej metody antykoncepcji zarówno przez mężczyzn jak i kobiety w wieku rozrodczym zgodnie z zapisami protokołu. 8. Kobiety nieplodne z powodu sterylizacji chirurgicznej, wad wrodzonych lub menopauzy (wiek ≥ 45 lat, brak stosowania terapii hormonalnej czy też doustnych leków antykoncepcyjnych w ciągu ostatniego roku i brak miesiączki od ≥ 1 roku lub brak miesiączki od ≥ 6 mies. przy poziomie hormonu FSH i estradiolu zgodnym ze stanem pomenopauzalnym). 9. Kobiety w wieku rozrodczym posiadające negatywny wynik testu ciążowego i nie karmiące piersią; 10. Osoby, które w opinii badacza są zdolne, dobrze zmotywowane i wyrażają chęć do: a. wykonywania pomiarów stężenia glukozy we krwi z palca (do 7. razy dziennie) b. nauczania się samodzielnego wstrzykiwania badanego leku (zgodnie z wymogami protokołu); c. wstrzykiwania badanego leku raz w tygodniu; d. prowadzić dzienniczek badania zgodnie z wymogami protokołu, e. posiadać wystarczającą znajomość języka danego kraju, aby móc wypełnić kwestionariusze pacjenta. 11. Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu
Kryteria wykluczenia
1. T1DM; 2. Przewlekłe lub ostre zapalenie trzustki w wywiadzie; 3. Proliferacyjna retinopatia lub makulopatia cukrzycowa lub nieproliferacyjna retinopatia wymagająca ostrego leczenia w wywiadzie; 4. Kwasica ketonowa lub stan hiperosmolarny/śpiączka w wywiadzie; 5. Wystąpienie ≥ 1 epizodu ciężkiej hipoglikemii i/lub ≥ 1 epizodów hipoglikemii nieuświadomionej w ciągu 6 mies. poprzedzających 1. wizytę; 6. Klinicznie istotne zaburzenia opróżniania żołądka (np. ciężka gastropareza cukrzycowa lub niedrożność ujścia żołądka), operacja pomostowania żołądka, restrykcyjna operacja bariatryczna lub przewlekłe przyjmowanie leków wpływających na motorykę przewodu pokarmowego; 7. Zastoinowa niewydolność serca wg klasyfikacji funkcjonalnej (NYHA IV); 8. Wystąpienie któregośkolwiek z następujących stanów sercowo-naczyniowych w ciągu 2 mies. przed pierwszą wizytą: ostry zawał mięśnia sercowego, udar mózgu lub hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca; 9. Przewlekłe lub ostre zapalenie wątroby, objawy jakiegokolwiek innej choroby wątroby innej niż NAFLD lub ALT $> 3,0 \times$ GGN (nie dotyczy pacjentów z NAFLD, u których poziom ALT wynosi $< 3 \times$ GGN). 10. Poziom jeśli eGFR < 45 ml/min/1,73 m² (lub poniżej ustalonego progu dla zaprzestania terapii metforminą w danym kraju) 11. Dowody na znaczące, niekontrolowane zaburzenia endokrynologiczne; 12. Pozytywny wywiad rodzinny lub osobisty w zakresie raka rdzeniastego tarczycy lub zespołu mnogich nowotworów gruczołów dokrewnych typu 2.; 13. Poziom kalcytoniny w surowicy ≥ 35 ng/l podczas 1. wizyty, 14. Znacząca, aktywna nieprawidłowość autoimmunologiczna, która w opinii badacza prawdopodobnie będzie wymagać jednoczesnego leczenia systemowego glikokortykosteroidami w ciągu najbliższych 12 mies.; 15. Znana lub podejrzewana nadwrażliwość na którykolwiek z badanych produktów lub produkty pokrewne; 16. Przeszczep narządu (dopuszczalny jest przeszczep rogówki) lub oczekiwanie na przeszczep narządu; 17. Aktywny lub niewyleczony nowotwór złośliwy lub remisja klinicznie istotnego nowotworu złośliwego (inny niż rak podstawonokomórkowy lub płaskonabłonkowy skóry, rak szyjki macicy in situ lub rak prostaty in situ) w ciągu ostatnich 5 lat; 18. Obecność innych schorzeń tj. uzależnienie od narkotyków, nadużywanie alkoholu lub zaburzenia psychiczne, które w opinii badacza mogą uniemożliwić pacjentowi przestrzeganie i wypełnienie protokołu; 19. Choroba hematologiczna, która może zakłócać pomiar HbA1c (np. niedokrwistość hemolityczna, niedokrwistość sierpowatokrwinkowa); 20. Leczenie jakimkolwiek środkiem obniżającym poziom glukozy (innym niż metformina) w okresie 3 mies. przed badaniem przesiewowym tj. przed 1. wizytą, wyjątek stanowi krótkotrwałe stosowanie insuliny w leczeniu cukrzycy ciężkowej lub w przypadku leczenia stanów ostrych tj. ostra choroba, hospitalizacja lub zabieg chirurgiczny; 21. Przewlekłe stosowanie (> 14 dni) ogólnoustrojowej terapii glikokortykosteroidami (z wyłączeniem preparatów miejscowych, wewnątrzgałkowych, donosowych, dostawowych lub preparatów wziewnych) lub jeśli terapia miała miejsce w ciągu 1 mies. od 1. wizyty lub pomiędzy wizytą 1 i 3.;

SURPASS-2

22. Stosowanie preparatów obniżających masę ciała wydawanych na receptę lub dostępnymi bez recepty w ciągu 3 mies. przed 1. wizytą lub przed przystąpieniem do badania;
 23. Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni .
 24. Ukończenie lub wycofanie zgody na udział w badaniu lub udział w jakimkolwiek innym badaniu dla tirzepatytu po otrzymaniu co najmniej jednej dawki leku.
 25. Pracownik lub najbliższa rodzina pracownika ośrodka badawczego bezpośrednio związanego z badaniem lub pracownik firmy Eli Lilly.;
 26. Pacjenci, którzy nie są w stanie lub nie chcą uzupełniać dzienniczka.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowe PK:

- Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej w 40 tyg.

II-rzędowe PK:

- Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej w 40 tyg.
- Odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (53 mmol/mol) w 40 tyg.
- Odsetek pacjentów z HbA1c <5,7% (<39 mmol/mol) w 40 tyg.
- Odsetek pacjentów z HbA1c <6,5% (53 mmol/mol) w 40 tyg.
- Odsetek pacjentów z $\geq 5\%$ utratą masy ciała względem wartości wyjściowej w 40 tyg.
- Odsetek pacjentów z $\geq 10\%$ utratą masy ciała względem wartości wyjściowej w 40 tyg.
- Odsetek pacjentów z $\geq 15\%$ utratą masy ciała względem wartości wyjściowej w 40 tyg.
- Zmiana poziomu glukozy w surowicy na czczo (FSG) względem wartości wyjściowej w 40 tyg.
- Zmiana 7-punktowej SMBG względem wartości wyjściowych w 40 tyg.
- Zmiana poziomu BMI względem wartości wyjściowej w 40 tyg.;
- Zmiana obwodu talii względem wartości wyjściowej w 40 tyg.;
- Zmiana poziomu lipidów względem wartości wyjściowej w 40 tyg.;
- Złożony punkt końcowy obejmujący: osiągnięcie poziomu HbA1c $\geq 6,5\%$ przy $\geq 10\%$ utracie masy ciała i braku istotnej klinicznie hipoglikemii (glukoza we krwi <54 mg/dl) lub ciężkich zdarzeń hipoglikemii.
- Jakość życia oceniana w kwestionariuszach: IWQOL-Lite-CT, EQ-5D-5L, EQ-VAS, APPADL, IW-SP, DTSQ;
- Bezpieczeństwo terapii (ogólny profil bezpieczeństwa, szczególnie zdarzenia niepożądane, poziom kalcytoniny, poziom tętna i ciśnienia krwi, hipoglikemia oraz stosowanie terapii ratunkowej).

		Populacja			
Cecha populacji		TZP 5 mg	TZP 10 mg	TZP 15 mg	SEM
Liczebność grupy		470	469	470	469
Wiek [lata], średnia (SD)		56,3 (10,0)	57,2 (10,5)	55,9 (10,4)	56,9 (10,8)
Płeć (%)	Kobiety	56	49	54	52
	Mężczyźni	44	51	46	48
Rasa (% N)	Azjatycka	1	2	1	1
	Czarna lub Afroamerykanie	6	4	3	3
	Biała	81	80	83	86
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)		9,1 (7,16)	8,4 (5,90)	8,7 (6,85)	8,3 (5,80)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		33,8 (6,85)	34,3 (6,60)	34,5 (7,11)	34,2 (7,15)
Kategoria BMI, (%) ^c	<30 kg/m ²	30	28	29	31
	≥30 to <35 kg/m ²	36	33	33	33
	≥35 kg/m ²	34	39	38	36
Masa ciała [kg], średnia (SD)		92,5 (21,76)	94,8 (22,71)	93,8 (21,83)	93,7 (21,12)
Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie (%)		bd	bd	bd	bd
Ciśnienie krwi [mmHg], średnia (SD)	Skurczowe	130,53 (14,11)	131,47 (13,77)	130,45 (14,32)	129,96 (12,99)
	Rozkurczowe	78,61 (8,89)	80,03 (9,59)	78,97 (8,97)	79,33 (8,61)
Poziom HbA1c, średnia (SD)	[%]	8,32 (1,08)	8,30 (1,02)	8,26 (1,00)	8,25 (1,01)

SURPASS-2					
	[mmol/mol]	67,46 (11,84)	67,20 (11,20)	66,78 (10,97)	66,69 (10,99)
Poziom FPG [mg/dl], średnia (SD)		173,8 (51,87)	174,2 (49,79)	172,4 (54,37)	171,4 (49,77)
eGFR <60, CKD-EPI [ml/min/1,73m ²], (%)		4	3	2	4
Retinopatia nieproliferacyjna (%)		bd	bd	bd	bd
Profil lipidowy [mg/dl], średnia (SD)	Cholesterol całkowity	171,5 (1,92)	171,3 (1,93)	168,6 (1,87)	170,9 (1,91)
	nie-HDL	bd	bd	bd	bd
	HDL	42,9 (0,49)	42,7 (0,50)	42,9 (0,49)	42,7 (0,49)
	LDL	88,2 (1,71)	88,4 (1,73)	86,4 (1,67)	88,2 (1,71)
	Trójglicerydy	165,9 (3,98)	167,4 (4,04)	163,6 (3,91)	165,2 (3,98)
Wcześniejsza terapia OAD, (%)	SGLT-2i	0	0	0	0
	Pochodne sulfonilomocznika	0	0	0	0
	Metformina	100	100	100	100
UACR (% N)	<30	72	75	76	78
	30 - 300	24	19	18	19
	>300	4	6	6	3
Interwencja i komparator					
Układ badania	Równoległy 1:1:1:1				
Schemat leczenia	TZP 5 mg vs TZP 10 mg vs TZP 15 mg vs SEM (wszystkie w dodatku do metforminy w minimalnej dawce ≥1500 mg/dzień)				
	Grupa badana: TZP 5 mg: 5 mg TZP s.c., QW; TZP 10 mg: 10 mg TZP s.c., QW; TZP 15 mg: 15 mg TZP s.c., QW; Dawka początkowa 2,5 mg QW zwiększana o 2,5 mg co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej.				
	Grupa kontrolna: SEM: 1 mg SEM s.c., QW; Dawka początkowa 0,25 mg QW podwajana co 4 tyg. aż do osiągnięcia docelowej dawki podtrzymującej.				
	Schemat leczenia: Trzy okresy badania: 3-tyg. okres przesiewowy/ wprowadzający, 40-tyg. okres leczenia i 4-tyg. okres obserwacyjny				
Kointerwencje	Dopuszczono możliwość jednoczesnego stosowania niezbędnych leków, za wyjątkiem wybranych leków mogących zakłócać ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii objętych badaniem tj. agonistów receptora GLP-1, pramlitydyna i inhibitory DPP-4. Wszelkie dodatkowe leki przyjmowane w trakcie badania (w tym leki dostępne bez recepty, takie jak paracetamol lub aspiryna) muszą zostać udokumentowane, a nazwa leku i data podania muszą zostać odnotowane.				
	Leczenie innym lekiem hipoglikemicznym jest możliwe jedynie w przypadku ciężkiej, uporczywej hipoglikemii jako terapia ratunkowa lub u pacjentów którzy wymagają przerwania stosowania badanego leku ale nie zostali wykluczeni z badania lub w okresie obserwacji bezpieczeństwa leczenia.				
	W pierwszej kolejności zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2, a przypadku przeciwwskazań należy rozważyć podanie sulfonilomocznika lub tiazolidynodionu. Jeśli kontrola glikemii pozostaje niewystarczająca pomimo wprowadzenia nowego leku hipoglikemicznego (np. po 3 miesiącach lub w ramach czasowych określonych przez badacza), należy rozważyć dodanie bazowej terapii insuliną.				

SURPASS-2	
Okres interwencji/ obserwacji [tyg.]	40 tyg./ 44 tyg. (w tym 4 tyg. obserwacja bezpieczeństwa)
Metodyka	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA
Randomizacja	TAK, komputerowa w układzie 1:1:1:1 ze stratyfikacją w zależności od kraju oraz wyjściowego poziomu HbA1c ($\leq 8,5\%$ vs $> 8,5\%$)
Zaślepienie	Brak, przy czym przydział do poszczególnych dawek TZP przeprowadzono z podwójnym zaślepieniem
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWRS
Utrata z badania (%)	Opis prawidłowy
	TZP 5mg: 39 (8) pacjentów zaprzestało stosowania przypisanej terapii z powodu: AE – 24 (5); zgon – 4 (1); utrata z okresu obserwacji – 4 (1) wycofanie zgody – 6 (1); ciąża – 1 (<1)
	TZP 10mg: 58 (12) pacjentów zaprzestało stosowania przypisanej terapii z powodu: AE – 36 (8); zgon – 4 (1); utrata z okresu obserwacji – 4 (1) decyzja badacza – 3 (1); nieprzestrzeganie protokołu – 1 (<1) wycofanie zgody – 7 (1); inne – 3 (1)
	TZP 15mg: 62 (13) pacjentów zaprzestało stosowania przypisanej terapii z powodu: AE – 37 (8); zgon – 3 (1); Niespełnienie kryteriów randomizacji – 1 (<1); utrata z okresu obserwacji – 8 (2) wycofanie zgody – 7 (1); ciąża – 1 (<1) inne – 5 (1)
Metodyka imputacji danych utraconych	SEM: 41 (9) pacjentów zaprzestało stosowania przypisanej terapii z powodu: AE – 18 (4); zgon – 1 (<1); Niespełnienie kryteriów randomizacji – 1 (<1); utrata z okresu obserwacji – 9 (2) decyzja badacza – 2 (<1); nieprzestrzeganie protokołu – 1 (<1) wycofanie zgody – 7 (1); ciąża – 1 (<1) inne – 1 (1)
	Brakujące dane wynikające z zastosowania terapii ratunkowych, przerwania leczenia lub braku pomiaru były domyślnie obsługiwane przez model MMRM przy założeniu, że braki danych są losowe (MAR).
	Braki danych dotyczące wartości HbA1c oceniane w estymandzie zgodności leczenia (TRE) imputowano przy użyciu wielokrotnej imputacji przeprowadzonej w analizie ANCOVA, a wnioskowanie statystyczne oparto na wielokrotnej imputacji danych zgodnie z metodą Rubin (1987).
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (23,1)
Testowana hipoteza wyjściowa (I-rzędowy PK) ^a	<i>Non-inferiority</i> dla TZP 10 mg i/lub TZP 15 mg vs SEM, w dalszych krokach testowano hipotezę <i>superiority</i>
Metoda analizy wyników	Skuteczność terapii: • mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku),

SURPASS-2	
	• dodatkowo zastosowano dwa estymandy dla oceny z różnych perspektyw, które w różny sposób uwzględniały zdarzenia współistniejące (różne założenia i sposoby postępowania w obliczu braku danych): ○ <u>Estymand skuteczności</u> (średni efekt leczenia TZP w porównaniu z IGlAR dla wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację, jeśli leczenie było podawane zgodnie z przeznaczeniem i nie stosowano terapii ratunkowej). Strategia hipotetyczna zakładająca, że uczestnicy stosują się do zaleceń przez cały okres badania, niezależnie od faktycznego przebiegu leczenia (wszystkie wyniki są mierzone, jakby uczestnicy nie przerywali leczenia i nie stosowali terapii ratunkowych). W ramach estymandu stosowano analizę EAS (<i>efficacy analysis set</i>, populacja MITT przestrzegająca schematu leczenia i bez użycia leków ratunkowych). ○ <u>Estymand zgodności leczenia</u> (średni efekt leczenia TZP w porównaniu z IGlAR dla wszystkich uczestników, którzy przeszli randomizację, niezależnie od przerywania leczenia i stosowania terapii ratunkowych). Strategia uwzględniająca rzeczywiste dane od uczestników, którzy przerywali leczenie przedwcześnie lub podano im leczenie ratunkowe oraz imputację losową dla brakujących wyników z powodu przyczyn losowych. W ramach estymandu stosowano analizę FAS (<i>full analysis set</i>, cała populacja badana). Bezpieczeństwo terapii: MITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	Pewne zastrzeżenia (szczegóły Aneks C.1)
Lokalizacja badania	128 ośrodków w 8 krajach (Argentyna, Australia, Brazylia, Izrael, Kanada, Meksyk, USA, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Eli Lilly

UACR - stosunek albuminy do kreatyniny w moczu (makroalbuminuria gdy UACR > 300 mg/g, mikroalbuminuria gdy UACR 30-300 mg/g); eGFR – wskaźnik szacunkowej filtracji kłębuszkowej (*estimated glomerular filtration rate*).
a) W badaniu dla każdej dawki TZP w pierwszej kolejności testowano hipotezę *non-inferiority*, która obejmowała punkty końcowe dotyczące zmiany HbA1c, następnie testowano hipotezę *superiority*. W przypadku pozostałych punktów końcowych dla różnych porównań również testowano hipotezę *superiority*. W niniejszej tabeli przedstawiono opis dla I. rzędowego punktu końcowego, natomiast sposób testowania dla pozostałych punktów końcowych został szczegółowo opisany w protokole badania

B.2. Badania RWD

Tabela 50.
Charakterystyka badania obserwacyjnego

Anson 2024 [45]
Retrospektywne badanie kohortowe, przeprowadzone w oparciu o dużą międzynarodową bazę danych (platforma TriNetX) oceniające dwie kohorty pacjentów stosujących terapię TZP i SEM tj.: 1) pacjentów z T2DM, u których badano wpływ terapii na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych; 2) pacjentów bez T2DM, u których oceniano zapadalność na T2DM. <i>Kryteria kwalifikacji do niniejszej analizy spełnia wyłącznie kohorta z T2DM, dlatego poniżej przedstawiono opis dotyczący wyłącznie tej kohorty</i>
Kryteria włączenia 1. Wiek ≥ 18 lat; 2. T2DM; 3. Stosowanie terapii TZP lub SEM przez okres 6 mies.
Kryteria wykluczenia 1. Stosowanie terapii jakimkolwiek innym analogiem GLP-1 lub pramlitydyną 2. W grupie stosującej SEM, wykluczano osoby stosujące wcześniej TZP
Oceniane punkty końcowe I rzędowe PK: • Czas do wystąpienia pierwszego złożonego zdarzenia obejmującego: zgon z jakiegokolwiek przyczyny, udar mózgu, ostry zespół wieńcowy i niewydolność serca; II-rzędowe PK:

Anson 2024 [45]		
• zgon z jakiegokolwiek przyczyny, • częstość występowania powikłań makronaczyniowych (w tym choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca i udar mózgu), • częstość występowania powikłań mikronaczyniowych (retinopatia cukrzycowa, nefropatia oraz neuropatia), • częstość występowania myśli samobójczych i/lub prób samobójczych.		
Populacja		
Cecha populacji	TZP	SEM
Liczebność grupy	4223	4223
Wiek [lata], średnia (SD)	53,9 (10,7)	54,0 (12,2)
Płeć (%)	Kobiety	60
	Mężczyźni	40
	Azjatycka	3
	Czarna lub Afroamerykanie	14
Rasa, (%)	Biała	69
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	bd	bd
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	bd	bd
Kategoria BMI, (%)	bd	bd
Masa ciała w kg: średnia (SD)	107,1 (26,6)	105,1 (25,9)
Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie (%)	bd	bd
Ciśnienie krwi [mmHg], średnia (SD)	Skurczowe	128,5 (16,4)
	Rozkurczowe	bd
Poziom HbA1c, średnia (SD)	bd	bd
Poziom HbA1c, (%)	≥6,5% i ≤7,5%	41
	>7,5% i ≤8,5%	28
	>8,5% i ≤9,5%	16
	>9,5%	15
Poziom FPG [mg/dl], średnia (SD)	bd	bd
Poziom eGFR [ml/min/1,73m ²], (%)	83,8 (23,4)	82,9 (26,0)
Retinopatia nieproliferacyjna (%)	bd	bd
Parametry lipidowe (mmol/mol), średnia (SD)	Cholesterol całkowity	4,2 (1,1)
	nie-HDL	bd
	Trójglicerydy	1,9 (1,4)
Wcześniejsza terapia OAD, (%)	64	65
Kategoria UACR, (%)	bd	bd
Interwencja i komparator		
Układ badania	kohorty dopasowane metodą <i>propensity score matching</i> – PSM (1:1)	
Schemat badania	Kohorta 1b leczona TZP vs kohorta leczona SEM	

Anson 2024 [45]	
	W badaniu nie podano informacji dotyczących dawkowania oraz eskalacji dawki.
Kointerwencje	Po upływie 6-miesięcznego okresu leczenia pacjentom nie przepisywano żadnej terapii opartej na inkretynach
Okres interwencji/ obserwacji (mies.)	6 miesięcy/ 12 miesięcy (średnio 328 dni dla TZP i 339 dni dla SEM)
Metodyka	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIID
Randomizacja	Brak
Zaślepienie	Brak (badanie retrospektywne)
Ukrycie kodu alokacji	Nie dotyczy
Utrata z badania (%)	Nie dotyczy
Metodyka imputacji danych utraconych	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane pozyskane z elektronicznych rekordów pacjentów gdzie zdarzenia przypisywano do odpowiednich kodów ICD-10.
Testowana hipoteza wyjściowa	bd
Ocena wiarygodności wg skali NOS	7/9 punktów
Lokalizacja badania	Globalna baza danych TriNetX skupiająca >135 mln osób z ponad 100 organizacji opieki zdrowotnej, głównie jednostek drugiej i trzeciej referencyjności w Ameryce Północnej
Sponsor badania	Brak

Aneks C. Ocena wiarygodności badań

C.1. Badania RCT

C.1.1. Badanie SURPASS-4

Tabela 51.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SURPASS-4 na podstawie narzędzia RoB2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	SURPASS-4
Projekt badania	
☒	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	TZP 10 mg i 15 mg
Komparator:	IGlar
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej do 52 tygodnia
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	<u>Oszacowania w estymandzie EE</u> - wykazano, że TZP 10/ 15 mg jest nie gorszy (non-inferiority) i lepszy (superiority) od IGlar z następującą różnicą w średnich: TZP 10 mg: MD = -0,99 [-1,11; -0,87], p<0,0001, TZP 15 mg: MD = -1,14 [-1,26; -1,02], p<0,0001. <u>Oszacowania w estymandzie TRE</u> - wykazano, że TZP 10/ 15 mg jest nie gorszy (non-inferiority) i lepszy (superiority) od IGlar z następującą różnicą w średnich: TZP 10 mg: MD = -0,91 [-1,05; -0,77], p<0,001, TZP 15 mg: MD = -1,02 [-1,15; -0,89], p<0,001.

Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?

- ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ☒ Protokół badania
- ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona komputerowo z wykorzystaniem systemu IWRS ze stratyfikacją ze względu na kraj, od kraju, wyjściowy poziom HbA1c oraz obecność lub brak leczenia inhibitorem SGLT-2. Randomizacja w układzie 1:1:1:3 do jednego z czterech ramion. System randomizacji nadzorowała dedykowana grupa w firmie Eli Lilly, niezależna od zespołu badawczego, zgodnie ze standardowymi procedurami operacyjnymi.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie ze względu na różnice w schemacie dawkowania i sposobie podania leku.	T

2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Utrzymano wysoką zgodność z protokołem badania, a ewentualne zmiany dotyczyły tylko marginalnych przypadków. Kryteria zastosowania terapii ratunkowych i deeskalacji dawek zostały szczegółowo określone w protokole.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność: analiza mITT (pacjenci z ≥ 1 dawką leku), dodatkowo w badaniu zastosowano dwa estymandy pozwalające na ocenę z dwóch perspektyw. Pierwszy to estymand zgodności leczenia (TRE) gdzie analiza obejmuje całą populację badana (analiza FAS) niezależnie od przestrzegania schematu leczenia i zastosowania terapii ratunkowych. Z kolei drugi to estymand skuteczności (EE), który pozwalał na ocenę efektu terapeutycznego u pacjentów, którzy przestrzegali schematu leczenia przez cały okres badania i nie stosowali terapii ratunkowych (analiza EAS).	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brakujące dane wynikające z zastosowania terapii ratunkowych, przerwania leczenia lub braku pomiaru były imputowane przy wykorzystaniu MMRM (braki danych losowe). Pacjenci, u których nie zarejestrowano wyników dla wartości HbA1c ocenianych w estymandzie TRE imputowano przy użyciu wielokrotnej imputacji przeprowadzonej w analizie ANCOVA, a wnioskowanie statystyczne oparto na wielokrotnej imputacji danych zgodnie z metodą Rubina (1987).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Próbki krwi w celu pomiaru HbA1c pobierane podczas określonych wizyt w klinice zgodnie z harmonogramem badania.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono/zdefiniowano w ten sam sposób w każdej z grup, pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepiene.	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Punkt końcowy badany przez laboratorium centralne, w oparciu o obiektywne badania krwi.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania, zgodnie z którym badanie przeprowadzono. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Analizowane punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania. Sporządzono plan analizy statystycznej i zdefiniowano sposób analizy danych dla wszystkich grup.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; ND – nie dotyczy

C.1.2. Badanie SURPASS-2

Tabela 52.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SURPASS-2 na podstawie narzędzia RoB2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	Referencja: SURPASS-2
Projekt badania	☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie <i>cross-over</i> (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: Interwencja: TZP 10 mg i 15 mg Komparator: SEM	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Zmiana Hba1c względem wartości wyjściowej do 40 tygodnia Oszacowania w estymandzie EE - wykazano, że TZP 10/ 15 mg jest nie gorszy (non-inferiority) i lepszy (superiority) od SEM z następującą różnicą w średnich: TZP 10 mg: MD = -0,51 [-0,64; -0,38], p<0,001, TZP 15 mg: MD = -0,60 [-0,73; -0,47], p<0,001. Oszacowania w estymandzie TRE - wykazano, że TZP 10/ 15 mg jest nie gorszy (non-inferiority) i lepszy (superiority) od SEM z następującą różnicą w średnich: TZP 10 mg: MD = -0,39 [-0,51; -0,26], p<0,001, TZP 15 mg: MD = -0,45 [-0,57; -0,32], p<0,001.
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? ☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone): ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) ☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania ☒ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP)	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona komputerowo z wykorzystaniem systemu IWRS ze stratyfikacją ze względu na kraj oraz wyjściowy poziom HbA1c. Randomizacja w układzie 1:1:1:1 do jednego z czterech ramion.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie ze względu na różnice w urządzeniach i schematach eskalacji dawki, przy czym przydział do poszczególnych dawek TZP został zaślepienie.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Utrzymano wysoką zgodność z protokołem badania, a ewentualne zmiany dotyczyły tylko marginalnych przypadków. Kryteria zastosowania terapii ratunkowych i deeskalacji dawek zostały szczegółowo określone w protokole.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	-	ND
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Skuteczność: analiza mITT (pacjenci z ≥ 1 dawką leku), dodatkowo w badaniu zastosowano dwa estymandy pozwalające na ocenę z dwóch perspektyw. Pierwszy to estymand zgodności leczenia (TRE) gdzie analiza obejmuje całą populację badaną (analiza FAS) niezależnie od przestrzegania schematu leczenia i zastosowania terapii ratunkowych. Z kolei drugi to estymand skuteczności (EE),	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
	który pozwalał na ocenę efektu terapeutycznego u pacjentów, którzy przestrzegali schematu leczenia przez cały okres badania i nie stosowali terapii ratunkowych (analiza EAS).	
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania większa niż 5%.	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brakujące dane wynikające z zastosowania terapii ratunkowych, przerwania leczenia lub braku pomiaru były imputowane przy wykorzystaniu MMRM (braki danych losowe). Pacjenci, u których nie zarejestrowano wyników dla wartości HbA1c ocenianych w estymandzie TRE imputowano przy użyciu wielokrotnej imputacji przeprowadzonej w analizie ANCOVA, a wnioskowanie statystyczne oparto na wielokrotnej imputacji danych zgodnie z metodą Rubina (1987).	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	-	ND
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Próbki krwi w celu pomiaru HbA1c pobierane podczas określonych wizyt w klinice zgodnie z harmonogramem badania.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono/zdefiniowano w ten sam sposób w każdej z grup a pomiary przeprowadzono podczas zaplanowanych wizyt kontrolnych	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepiene.	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Punkt końcowy badany przez laboratorium centralne, w oparciu o obiektywne badania krwi.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Sporządzono protokół badania, zgodnie z którym badanie przeprowadzono. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Analizowane punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania. Sporządzono plan analizy statystycznej i zdefiniowano sposób analizy danych dla wszystkich grup.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; ND – nie dotyczy

C.2. Badania RWD

Tabela 53.
Szczegółowa ocena wiarygodności badań kohortowych za pomocą skali NOS

Anson [45]	
Dobór pacjentów	
1. Reprezentatywność kohorty narażonej	* - w pewnym stopniu reprezentuje populację z T2DM, dobrana z globalnego rejestru obejmującego >135 mln osób z ponad 100 organizacji opieki zdrowotnej, głównie jednostek drugiej i trzeciej referencyjności w Ameryce Północnej
1. Dobór kohorty bez narażenia	* - z tej samej społeczności co narażona kohorta tj. z elektronicznej dokumentacji medycznej zgromadzonej w platformie TriNetX
2. Stwierdzenie narażenia	* - dane pewne tj. elektroniczna dokumentacja medyczna
3. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania	* - tak
Porównywalność	
4. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy	** - grupy zostały dopasowane metodą <i>propensity score matching</i> (1:1) pod względem wielu czynników m.in. demograficznych (w tym wiek, płeć, rasa), kardiometabolicznych, powikłań sercowo-naczyniowych, stosowanych terapii hipoglikemicznych, hipotonicznych i innych.
Punkt końcowy	
5. Ocena wystąpienia punkty końcowego	* - odwołanie do dokumentacji, wszystkie punkty końcowe oceniano na bazie rekordów pacjentów zgromadzonych przez ośrodki zdrowotne w bazie danych TriNetX
6. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?	nie, okres interwencji wynosił tylko 6 miesięcy, a okres obserwacji 12 miesięcy od zakończenia leczenia, co wiązało się z ograniczoną dostępnością rynkową TZP.
7. Poprawność obserwacji kohort	nie określono

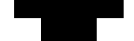
Tabela 54.
Podsumowanie oceny wiarygodności badań kohortowych za pomocą skali NOS

Badanie	Kategorie skali NOS									
	Dobór pacjentów (maks. 4)				Porównywalność (maks. 2)		Punkty końcowe (maks. 3)		Suma (maks. 9)	
Anson [45]	1	1	1	1	1	1	1	0	0	7/9

C.3. Opracowania wtórne

Tabela 55.
Ocena wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej

Domena	Ayesh 2024 [46]	Caruso 2023 [47]	Karagiannis 2024 [48]	
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK	TAK	TAK	

Domena	Ayesh 2024 [46]	Caruso 2023 [47]	Karagiannis 2024 [48]	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	TAK	TAK	TAK	
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE	NIE	NIE	
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	Częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	NIE	NIE	TAK	
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	NIE	TAK	TAK	
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK	NIE	NIE	
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?	NIE	NIE	NIE	
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE	NIE	NIE	
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	TAK	TAK	TAK	
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	TAK	NIE	NIE	
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE	NIE	NIE	
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK	NIE	NIE	
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	TAK	TAK	NIE	
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	TAK	TAK	TAK	
DOMENY KRYTYCZNE:	2 x NIE	3 x NIE	3 x NIE	
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	5 x NIE	5 x NIE	5 x NIE	
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne. Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

Aneks D. Dodatkowe wyniki dla interwencji

D.1. TZP+OAD vs IGLar+OAD

Tabela 56.
Zmiana HbA1c, FSG oraz ciśnienia krwi w populacji pacjentów z nadwagą/otyłością leczonych TZP względem IGLar w 52 tyg.– SURPASS-4

OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
		Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana poziomu HbA1c [%]									
52	TRE	5	276	bd	842	bd	-0,76 [bd]	<0,001	[43]
		10	278	bd			-0,96 [bd]	<0,001	
		15	287	bd			-1,10 [bd]	<0,001	
52	EE	5	276	bd	842	bd	-0,83 [bd]	<0,001	[43]
		10	278	bd			-1,05 [bd]	<0,001	
		15	287	bd			-1,20 [bd]	<0,001	
Zmiana poziomu FSG [mmol/l]									
52	TRE	5	276	bd	842	bd	bd	bd	[43]
		10	278	bd			bd	bd	
		15	287	bd			-0,47 [bd]	<0,01	
52	EE	5	276	bd	842	bd	bd	bd	[43]
		10	278	bd			bd	bd	
		15	287	bd			-0,55 [bd]	<0,001	
Zmiana ciśnienia skurczowego [mm Hg]									
52	TRE	5	276	bd	842	bd	-3,4 [bd]	<0,01	[43]
		10	278	bd			-4,4 [bd]	<0,001	
		15	287	bd			-5,7 [bd]	<0,001	
52	EE	5	276	bd	842	bd	-4,9 [bd]	<0,001	[43]
		10	278	bd			-5,7 [bd]	<0,001	
		15	287	bd			-6,5 [bd]	<0,001	
Zmiana ciśnienia rozkurczowego [mm Hg]									
52	TRE	5	276	bd	842	bd	-1,5 [bd]	<0,05	[43]
		10	278	bd			-1,2 [bd]	<0,05	
		15	287	bd			-1,9 [bd]	<0,01	
52	EE	5	276	bd	842	bd	-1,9 [bd]	<0,001	[43]
		10	278	bd			-1,2 [bd]	<0,05	
		15	287	bd			-1,7 [bd]	<0,01	

a) raportowane przez autorów

Tabela 57.

Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych oraz zmiana obwodu talii u pacjentów z nadwagą/otyłością leczonych TZP względem IGlir – SURPASS-4

OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
		Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych [%]									
52	TRE	5	276	-7,3 (bd)	842	1,7 (bd)	-9,1 [-10,0; -8,1]	<0,001	[43]
		10	278	-10,0 (bd)			-11,7 [-12,7; -10,7]	<0,001	
		15	287	-12,2 (bd)			-13,9 [-14,8; -13,0]	<0,001	
52	EE	5	276	-8,0 (bd)	842	2,0 (bd)	-10,0 [-10,9; -9,1]	<0,001	[43]
		10	278	-10,4,0 (bd)			-12,5 [-13,4; -11,6]	<0,001	
		15	287	-13,0 (bd)			-15,0 [-15,9; -14,1]	<0,001	
Zmiana obwodu talii [cm]									
52	TRE	5	276	bd	842	bd	-7,8 [bd]	<0,001	[43]
		10	278	bd			-8,2 [bd]	<0,001	
		15	287	bd			-9,9 [bd]	<0,001	
52	EE	5	276	bd	842	bd	-8,1 [bd]	<0,001	[43]
		10	278	bd			-8,6 [bd]	<0,001	
		15	287	bd			-10,8 [bd]	<0,001	

a) raportowane przez autorów

Tabela 58.

Odsetek pacjentów z ≥5%, ≥10% oraz ≥15% utratą masy ciała w populacji pacjentów z nadwagą/otyłością – SURPASS-4

OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD		IGlar + OAD		RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p ^b	Ref.
		Dawka [mg]	n ^a /N (%)	n ^a /N (%)					
Odsetek pacjentów z ≥5% utratą masy ciała									
52	TRE	5	161/276 (58,3)	80/842 (9,5)		6,14 [4,87; 7,74]	3 [2; 3]	<0,001	[43]
		10	203/278 (72,9)			7,69 [6,17; 9,58]	2 [2; 2]	<0,001	
		15	226/287 (78,9)			8,29 [6,67; 10,30]	2 [2; 2]	<0,001	
52	EE	5	171/276 (62,0)	69/842 (8,2)		7,56 [5,92; 9,65]	2 [2; 3]	<0,001	[43]
		10	211/278 (75,9)			9,26 [7,32; 11,72]	2 [2; 2]	<0,001	
		15	242/287 (84,2)			10,29 [8,16; 12,97]	2 [2; 2]	<0,001	
Odsetek pacjentów z ≥10% utratą masy ciała									
52	TRE	5	92/276 (33,3)	15/842 (1,8)		18,71 [11,03; 31,74]	4 [3; 4]	<0,001	[43]
		10	138/278 (49,7)			27,86 [16,64; 46,65]	3 [2; 3]	<0,001	
		15	174/287 (60,8)			34,03 [20,43; 56,68]	2 [2; 2]	<0,001	
52	EE	5	102/276 (36,9)	13/842 (1,6)		23,94 [13,66; 41,95]	3 [3; 4]	<0,001	[43]
		10	144/278 (51,8)			33,55 [19,33; 58,22]	2 [2; 3]	<0,001	
		15	188/287 (65,6)			42,43 [24,58; 73,23]	2 [2; 2]	<0,001	
Odsetek pacjentów z ≥15% utratą masy ciała									
52	TRE	5	38/276 (13,9)	4/842 (0,5)		28,98 [10,44; 80,47]	8 [6; 11]	<0,001	[43]
		10	64/278 (23,1)			48,46 [17,81; 131,86]	5 [4; 6]	<0,001	
		15	100/287 (34,9)			73,34 [27,24; 197,46]	3 [3; 4]	<0,001	
52	EE	5	40/276 (14,6)	4/842 (0,5)		30,51 [11,01; 84,50]	8 [6; 11]	<0,001	[43]
		10	65/278 (23,4)			49,22 [18,10; 133,86]	5 [4; 6]	<0,001	
		15	105/287 (36,5)			77,01 [28,63; 207,14]	3 [3; 4]	<0,001	

OB [tyg.]	Estymand	TZP + OAD		IGlar + OAD	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p ^b	Ref.
		Dawka [mg]	n ^a /N (%)	n ^a /N (%)				
		Odsetek pacjentów z ≥20% utratą masy ciała						
52	TRE	5	8/276 (2,9)	3/842 (0,3)	8,14 [2,17; 30,45]	40 [22; 192]	<0,01	[43]
		10	27/278 (9,8)		27,26 [8,33; 89,16]	11 [8; 18]	<0,001	
		15	55/287 (19,0)		53,79 [16,96; 170,60]	6 [5; 8]	<0,001	
52	EE	5	9/276 (3,3)	2/842 (0,2)	13,73 [2,98; 63,15]	34 [20; 111]	<0,001	[43]
		10	28/278 (9,9)		42,40 [10,17; 176,86]	11 [8; 16]	<0,001	
		15	57/287 (19,7)		83,61 [20,54; 340,30]	6 [5; 7]	<0,001	

a) obliczenia własne;

b) raportowane przez autorów;

Tabela 59.

Zmiana stężenia trójglicerydów i cholesterolu LDL względem wartości wyjściowych w zależności od przyjmowania fibratów lub statyn – analiza post hoc SURPASS-4

OB [tyg.]	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD ^a [95% CI]	p dla interakcji	p ^b	Ref.
	Dawka w mg	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)				
Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości wyjściowych u pacjentów nieleczonych fibratami [mmol/l]									
52	5	248	-16,5 (2,05)	793	-7,1 (1,28)	-9,40 [-14,14; -4,66]	0,195	bd	[24]
	10	248	-20,8 (1,94)			-13,70 [-18,26; -9,14]			
	15	265	-22,3 (1,84)			-15,20 [-19,59; -10,81]			
Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości wyjściowych u pacjentów leczonych fibratami [mmol/l]									
52	5	39	-13,5 (6,36)	114	1,0 (4,29)	-14,50 [-29,54; 0,54]	0,581	bd	[24]
	10	44	-15,5 (5,86)			-16,50 [-30,73; -2,27]			
	15	33	-23,9 (6,08)			-24,90 [-39,48; -10,32]			
Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości wyjściowych u pacjentów nieleczonych statynami [mmol/l]									
52	5	72	-21,1 (3,58)	205	-3,5 (2,59)	-17,60 [-26,26; -8,94]	0,943	bd	[24]
	10	60	-22,6 (3,82)			-19,10 [-28,15; -10,05]			
	15	64	-23,2 (3,65)			-19,70 [-28,47; -10,93]			
Zmiana stężenia trójglicerydów względem wartości wyjściowych u pacjentów leczonych statynami [mmol/l]									
52	5	215	-14,5 (2,35)	702	-6,8 (1,42)	-7,70 [-13,08; -2,32]	0,101	bd	[24]
	10	232	-19,4 (2,13)			-12,60 [-17,62; -7,58]			
	15	234	-22,4 (2,04)			-15,60 [-20,47; -10,73]			
Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości wyjściowych u pacjentów nieleczonych fibratami [mmol/l]									
52	5	248	-6,5 (2,08)	793	1,6 (1,27)	-8,10 [-12,88; -3,32]	0,806	bd	[24]
	10	248	-7,9 (2,05)			-9,50 [-14,23; -4,77]			
	15	265	-8,7 (1,96)			-10,30 [-14,88; -5,72]			
Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości wyjściowych u pacjentów leczonych fibratami [mmol/l]									
52	5	39	-9,1 (5,74)	114	-0,3 (3,64)	-8,80 [-22,12; 4,52]	0,362	bd	[24]
	10	44	-13,6 (5,18)			-13,30 [-25,71; -0,89]			
	15	33	0,7 (6,94)			1,00 [-14,36; 16,36]			
Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości wyjściowych u pacjentów nieleczonych statynami [mmol/l]									
52	5	72	-8,1 (3,7)	205	-6,9 (2,22)	-1,20 [-9,66; 7,26]	0,384	bd	[24]
	10	60	-16,1 (3,68)			-9,20 [-17,62; -0,78]			
	15	64	-9,8 (3,82)			-2,90 [-11,56; 5,76]			

OB [tyg.]	TZP + OAD			IGlar + OAD		MD ^a [95% CI]	p dla interakcji	p ^b	Ref.
Zmiana stężenia cholesterolu LDL względem wartości wyjściowych u pacjentów leczonych statynami [mmol/l]									
52	5	215	-6,5 (2,30)	702	3,8 (1,42)	-10,30 [-15,60; -5,00]	0,884	bd	[24]
	10	232	-5,9 (2,22)			-9,70 [-14,87; -4,53]			
	15	234	-7,7 (2,17)			-11,50 [-16,58; -6,42]			

Tabela 60.

Pacjenci z czynnikami ryzyka MetS przed i po leczeniu TZP vs IGlara – analiza post hoc SURPASS-4

Czynniki ryzyka MetS	TZP + OAD			IGlar + OAD		p ^a	Ref.
	Dawka [mg]	Wyjściowo	52 tydz.	Wyjściowo	52 tydz.		
		n/N (%)		n/N (%)			
≥3 czynniki ryzyka	5	227/273 (83)	159/273 (58)	727/870 (84)	717/870 (82)	bd	
	10	242/276 (88)	163/276 (59)			bd	[20]
	15	237/274 (86)	141/274 (51)			bd	
Obwód talii >101,6 cm mężczyźni, >88,9 cm kobiety	5	222/273 (81)	174/273 (64)	674/870 (77)	709/870 (81)	bd	
	10	227/276 (82)	163/276 (59)			bd	[20]
	15	226/274 (82)	158/274 (58)			bd	
FSG ≥5,6 mmol/l lub HbA1c >5,7%	5	273/273 (100)	227/273 (83)	869/870 (100)	843/870 (97)	bd	
	10	276/276 (100)	227/276 (82)			bd	[20]
	15	274/274 (100)	193/274 (70)			bd	
SBP >150 mm Hg lub DBP >85 mm Hg	5	169/273 (62)	134/273 (49)	560/870 (64)	609/870 (70)	bd	
	10	180/276 (65)	155/276 (56)			bd	[20]
	15	179/274 (65)	138/274 (50)			bd	
Trójglicerydy >1,7 mmol/l	5	154/273 (56)	112/273 (41)	451/870 (52)	416/870 (48)	bd	
	10	146/276 (53)	92/276 (33)			bd	[20]
	15	151/274 (51)	92/274 (34)			bd	
Cholesterol HDL <1 mmol/l mężczyźni, <1,3 mmol/l kobiety	5	156/273 (57)	130/273 (48)	509/870 (59)	466/870 (54)	bd	
	10	182/276 (66)	130/276 (47)			bd	[20]
	15	168/274 (61)	124/274 (45)			bd	

DBP – ciśnienie rozkurczowe; MetS – zespół metaboliczny; SBP – ciśnienie skurczowe;

Analiza statystyczna opierała się na danych po 52 tygodniach leczenia, u pacjentów którzy przyjęli ≥75% badanego leku;

a) raportowane przez autorów badania

Tabela 61.

Punkty końcowe związane z funkcją nerek w populacji SURPASS-4 – analiza post hoc [12, 13]

Populacja	Leczenie (N)	Złożony punkt końcowy 1. ^a		Złożony punkt końcowy 2. ^b		Spadek eGFR $\geq 40\%$ od wartości wyjściowej		Śmierć nerkowa		Progresja do ESRD		Nowo rozpoznana makroalbuminuria	
		n (%)	HR [95% CI]	n (%)	HR [95% CI]	n (%)	HR [95% CI]	n (%)	HR [95% CI]	n (%)	HR [95% CI]	n (%)	HR [95% CI]
Ogółem	TZP (995)	64 (6)	0,59 [0,43; 0,80] p = <0,05	39 (4)	0,80 [0,53; 1,22]	38 (4)	0,86 [0,56; 1,33]	1 (<1)	0,99 [0,06; 15,80]	0 (0)	-	25 (3)	0,41 [0,26; 0,66] p = <0,05
	IGlar (1000)	105 (11)		48 (5)		45 (5)		1 (<1)		5 (1)		61 (6)	
Pacjenci leczeni SGLT2i na początku badania	TZP (245)	15 (6)	0,66 [0,34; 1,26]	7 (3)	0,90 [0,33; 2,47]	7 (3)	0,93 [0,34; 2,55]	0 (0)	-	0 (0)	-	8 (3)	0,54 [0,23; 1,27]
	IGlar (256)	23 (9)		8 (3)		8 (3)		0 (0)		1 (<1)		15 (6)	
Pacjenci nieleczeni SGLT2i na początku badania	TZP (750)	49 (7)	0,57 [0,40; 0,81] p = <0,05	32 (4)	0,78 [0,49; 1,23]	31 (4)	0,85 [0,53; 1,37]	1 (<1)	0,98 [0,06; 15,64]	0 (0)	-	17 (2)	0,37 [0,21; 0,65] p = <0,05
	IGlar (744)	82 (11)		40 (5)		37 (5)		1 (<1)		4 (<1)		46 (6)	
Albuminuria ≥ 30 mg/g	TZP (358)	35 (10)	0,47 [0,31; 0,71] p = <0,05	20 (6)	0,70 [0,39; 1,25]	19 (5)	0,75 [0,41; 1,37]	1 (<1)	0,96 [1,06; 15,31]	0 (0)	-	15 (4)	0,33 [0,18; 0,61] p = <0,05
	IGlar (349)	65 (19)		27 (8)		24 (7)		1 (<1)		3 (<1)		39 (11)	
Albuminuria <30 mg/g	TZP (621)	27 (4)	0,70 [0,43; 1,14]	19 (3)	0,92 [0,49; 1,71]	19 (3)	0,97 [0,52; 1,80]	0 (0)	-	0 (0)	-	8 (1)	0,42 [0,18; 0,94] p = <0,05
	IGlar (630)	39 (6)		21 (3)		21 (3)		0 (0)		2 (<1)		21 (3)	
Umiarkowane lub ciężkie upośledzenie czynności nerek^c	TZP (176)	12 (7)	0,46 [0,23; 0,93] p = <0,05	5 (3)	0,37 [0,13; 1,02]	4 (2)	0,40 [0,13; 1,27]	1 (<1)	-	0 (0)	-	7 (4)	0,68 [0,26; 1,74]
	IGlar (166)	24 (14)		13 (8)		11 (7)		0 (0)		2 (<1)		11 (7)	
Wysokie ryzyko powikłań zw. z nerkami^d	TZP (92)	10 (11)	0,59 [0,27; 1,29]	6 (7)	0,51 [0,19; 1,35]	5 (5)	0,62 [0,21; 1,84]	1 (<1)	1,05 [0,07; 16,85]	0 (0)	-	4 (4)	0,91 [0,24; 3,38]
	IGlar (94)	17 (18)		12 (13)		9 (10)		1 (<1)		2 (<1)		5 (5)	

CKD-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration; ESRD – schyłkowa niewydolność nerek (end stage renal disease); eGFR – szacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (estimated glomerular filtration rate); SGLT2i – inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 (sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors);

Okres obserwacji: do 104 tyg.

a) w ramach złożonego punktu końcowego analizowano spadek eGFR $\geq 40\%$ od wartości wyjściowej, śmierć nerkową, progresję do ESRD, nowo rozpoznana makroalbuminuria;

b) w ramach złożonego punktu końcowego analizowano spadek eGFR $\geq 40\%$ od wartości wyjściowej, śmierć nerkową, progresję do ESRD;

c) eGFR <60 CKD-EPI ml/min/1,73 m²;

d) eGFR <75 CKD-EPI ml/min/1,73 m² i makroalbuminuria lub eGFR <45 CKD-EPI ml/min/1,73 m²

Tabela 62.
Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SURPASS-4

Punkt końcowy	TZP + OAD		IGlar + OAD	Porównanie		p ^a Ref.
	Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(T) [95% CI]	
AE które wystąpiły u co najmniej 4 pacjentów w którymkolwiek ramieniu prowadzące do zaprzestania leczenia						
Biegunka	5	2/329 (<1)	0/1000 (0)	15,17 [0,73; 315,11]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd
	10	1/328 (<1)		9,13 [0,37; 223,52]	0,003 [-0,004; 0,01]	bd [10]
	15	8/338 (2)		50,20 [2,91; 867,38]	NNH = 42 [24; 143]	bd
Wymioty	5	1/329 (<1)	0/1000 (0)	9,10 [0,37; 222,84]	0,003 [-0,004; 0,01]	bd
	10	4/328 (1)		27,38 [1,48; 507,25]	0,012 [-0,0004; 0,02]	bd [10]
	15	4/338 (1)		26,58 [1,43; 492,32]	0,01 [-0,0004; 0,02]	bd
COVID-19	5	2/329 (<1)	6/1000 (<1)	1,01 [0,21; 5,00]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
	10	1/328 (<1)		0,51 [0,06; 4,21]	-0,003 [-0,01; 0,005]	bd [10]
	15	0/338 (0)		0,23 [0,01; 4,02]	-0,01 [-0,01; 0,0004]	bd
Nudności	5	5/329 (2)	0/1000 (0)	33,37 [1,85; 601,81]	NNH = 65 [34; 759]	bd
	10	2/328 (<1)		15,21 [0,73; 316,06]	0,006 [-0,003; 0,016]	bd [10]
	15	1/338 (<1)		8,86 [0,36; 216,94]	0,003 [-0,004; 0,01]	bd
Ostry zawał mięśnia sercowego	5	2/329 (<1)	3/1000 (<1)	2,03 [0,34; 12,07]	0,03 [-0,01; 0,01]	bd
	10	2/328 (<1)		2,03 [0,34; 12,11]	0,003 [-0,006; 0,01]	bd [10]
	15	1/338 (<1)		0,99 [0,10; 9,45]	-0,00004 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie płuc związane z COVID-19	5	1/329 (<1)	4/1000 (<1)	0,76 [0,09; 6,77]	-0,001 [-0,008; 0,006]	bd
	10	0/328 (0)		0,34 [0,02; 6,26]	-0,004 [-0,01; 0,002]	bd [10]
	15	2/338 (<1)		1,48 [0,27; 8,04]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Zmniejszenie apetytu	5	2/329 (<1)	0/1000 (0)	15,17 [0,73; 315,11]	0,006 [-0,003; 0,016]	bd
	10	1/328 (<1)		9,13 [0,37; 223,52]	0,003 [-0,004; 0,01]	bd [10]
	15	2/338 (<1)		14,76 [0,71; 306,76]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd
Zawał serca	5	1/329 (<1)	2/1000 (<1)	1,52 [0,14; 16,71]	0,001 [-0,006; 0,008]	bd
	10	0/328 (0)		0,61 [0,03; 12,64]	-0,002 [-0,007; 0,003]	bd [10]
	15	1/338 (<1)		1,48 [0,13; 16,26]	0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Niestrawność	5	1/329 (<1)	0/1000 (0)	9,10 [0,37; 222,84]	0,003 [-0,004; 0,01]	bd
	10	2/328 (<1)		15,21 [0,73; 316,06]	0,01 [-0,003; 0,02]	bd [10]
	15	1/338 (<1)		8,86 [0,36; 216,94]	0,003 [-0,004; 0,01]	bd
Niewydolność oddechowa	5	0/329 (0)	4/1000 (<1)	0,34 [0,02; 6,24]	-0,004 [-0,01; 0,002]	bd
	10	0/328 (0)		0,34 [0,02; 6,26]	-0,004 [-0,01; 0,002]	bd [10]
	15	0/338 (0)		0,33 [0,02; 6,08]	-0,004 [-0,01; 0,002]	bd
SAE raportowane u co najmniej 4 pacjentów w którymkolwiek ramieniu						
Ostry zawał mięśnia sercowego	5	3/329 (<1)	18/1000 (2)	0,51 [0,15; 1,71]	-0,01 [-0,02; 0,004]	bd
	10	7/328 (2)		1,19 [0,50; 2,81]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd [25]
	15	3/338 (<1)		0,49 [0,15; 1,66]	-0,01 [-0,02; 0,004]	bd
Dusznicza bolesna niestabilna	5	1/329 (<1)	6/1000 (1)	0,51 [0,06; 4,19]	-0,003 [-0,01; 0,005]	bd
	10	2/328 (<1)		1,02 [0,21; 5,01]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd [25]
	15	1/338 (<1)		0,49 [0,06; 4,08]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd
Zastoinowa niewydolność serca	5	0/329 (0)	5/1000 (1)	0,28 [0,02; 4,97]	-0,01 [-0,01; 0,001]	bd
	10	0/328 (0)		0,28 [0,02; 4,99]	-0,01 [-0,01; 0,001]	bd [25]
	15	0/338 (0)		0,27 [0,01; 4,84]	-0,01 [-0,01; 0,001]	bd

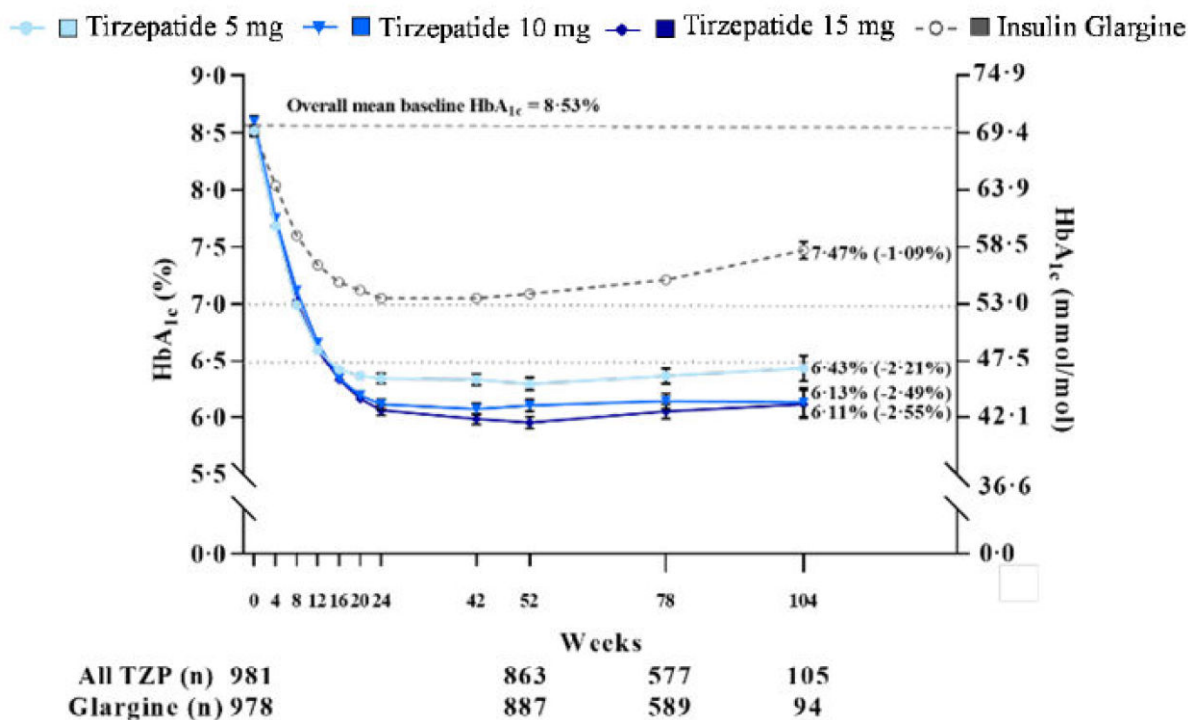
Punkt końcowy	TZP + OAD		IGlar + OAD	Porównanie		p ^a Ref.
	Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH(T) [95% CI]	
Choroba tętnic wieńcowych	5	5/329 (2)	15/1000 (2)	1,01 [0,37; 2,77]	0,0002 [-0,02; 0,02]	bd
	10	4/328 (1)		0,81 [0,27; 2,43]	-0,003 [-0,02; 0,01]	bd [25]
	15	2/338 (1)		0,39 [0,09; 1,72]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd
Zawał mięśnia sercowego	5	3/329 (1)	4/1000 (<1)	2,28 [0,51; 10,13]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	10	0/328 (0)		0,34 [0,02; 6,26]	-0,004 [-0,01; 0,002]	bd [25]
	15	1/338 (<1)		0,74 [0,08; 6,59]	-0,001 [-0,01; 0,01]	bd
COVID-19	5	2/329 (1)	10/1000 (1)	0,61 [0,13; 2,76]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd
	10	2/328 (1)		0,61 [0,13; 2,77]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd [25]
	15	2/338 (1)		0,59 [0,13; 2,69]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Zapalenie płuc związane z COVID-19	5	2/329 (1)	15/1000 (2)	0,41 [0,09; 1,76]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd
	10	6/328 (2)		1,22 [0,48; 3,12]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd [25]
	15	3/338 (1)		0,59 [0,17; 2,03]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
Zapalenie płuc	5	1/329 (<1)	10/1000 (1)	0,30 [0,04; 2,37]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd
	10	1/328 (<1)		0,30 [0,04; 2,37]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd [25]
	15	2/338 (1)		0,59 [0,13; 2,69]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd
Sepsa	5	1/329 (<1)	4/1000 (<1)	0,76 [0,09; 6,77]	-0,001 [-0,01; 0,01]	bd
	10	0/328 (0)		0,34 [0,02; 6,26]	-0,004 [-0,01; 0,002]	bd [25]
	15	0/338 (0)		0,33 [0,02; 6,08]	-0,004 [-0,01; 0,002]	bd
Hipoglikemia	5	1/329 (<1)	12/1000 (1)	0,25 [0,03; 1,94]	-0,01 [-0,02; 0,00004]	bd
	10	0/328 (0)		0,12 [0,01; 2,05]	NNT = 84 [50; 255]	bd [25]
	15	3/338 (1)		0,74 [0,21; 2,61]	-0,003 [-0,02; 0,01]	bd
Udar niedokrwienny	5	2/329 (1)	6/1000 (1)	1,01 [0,21; 5,00]	0,0001 [-0,01; 0,01]	bd
	10	4/328 (1)		2,03 [0,58; 7,16]	0,01 [-0,01; 0,01]	bd [25]
	15	1/338 (<1)		0,49 [0,06; 4,08]	-0,003 [-0,01; 0,004]	bd
Niewydolność oddechowa	5	0/329 (0)	4/1000 (<1)	0,34 [0,02; 6,24]	-0,004 [-0,01; 0,002]	bd
	10	0/328 (0)		0,34 [0,02; 6,26]	-0,004 [-0,01; 0,002]	bd [25]
	15	0/338 (0)		0,33 [0,02; 6,08]	-0,004 [-0,01; 0,002]	bd

AE – zdarzenia niepożądane; SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane;

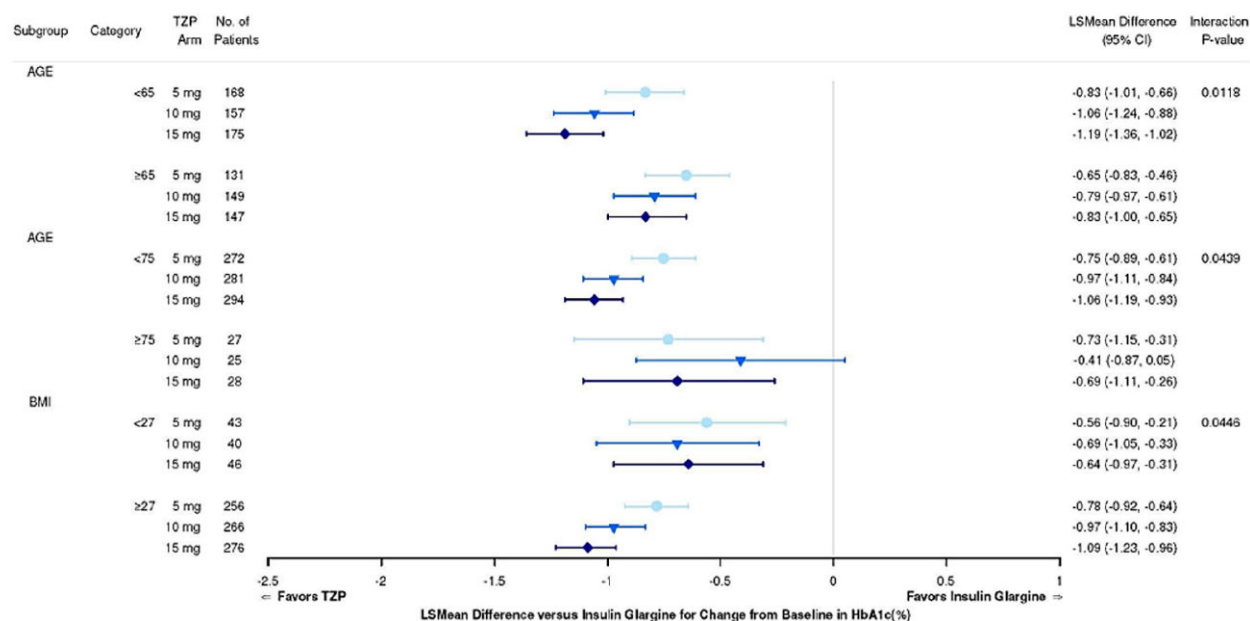
Dane dla OB.: 52 tyg. lub do 2 lat (SAE);

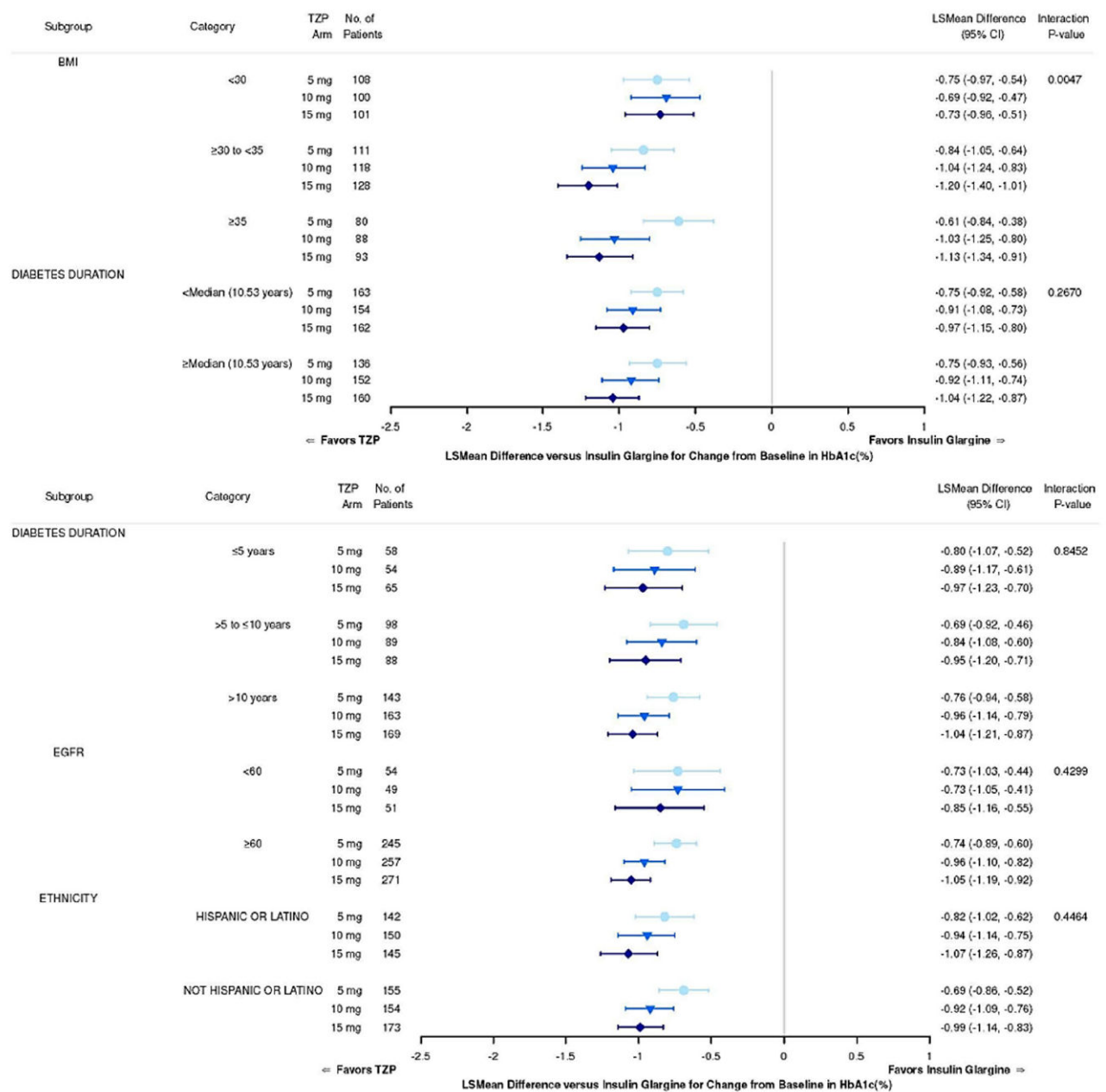
a) raportowane przez autorów badania;

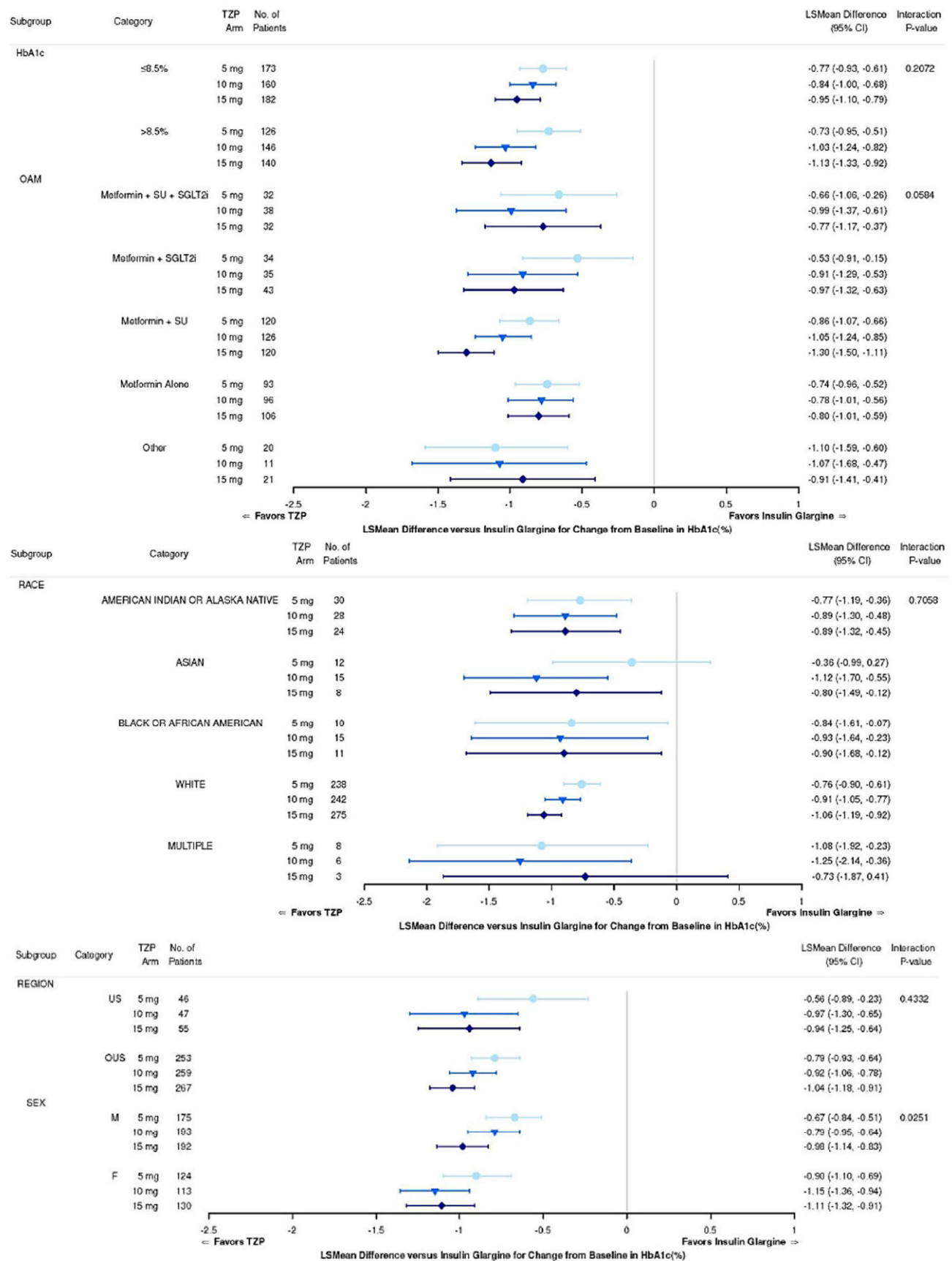
Rysunek 5.

Szacowana zmiana wartości HbA_{1c} w czasie w badaniu SURPASS-4 [10]

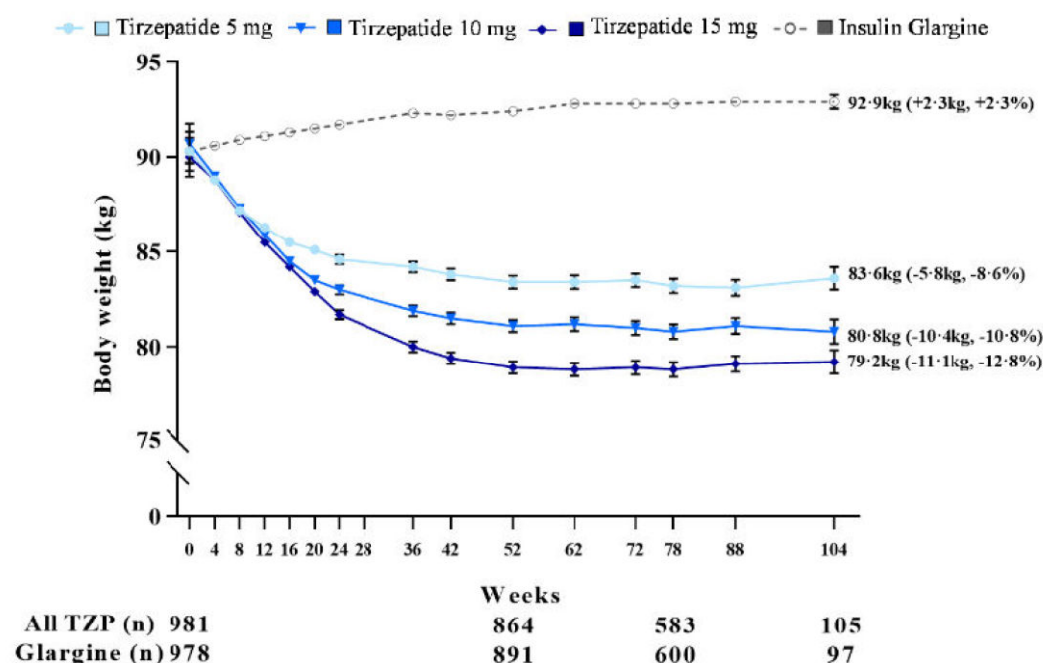
Rysunek 6.

Zmiana wartości HbA_{1c} względem wartości wyjściowych w badaniu SURPASS-4 – analiza w podgrupach [42]





Rysunek 7.
Szacowana zmiana masy ciała w czasie w badaniu SURPASS-4 [10]



D.2. TZP+MET vs SEM+MET

Tabela 63.
Zmiana HbA1c, FSG oraz ciśnienia krwi w populacji pacjentów z nadwagą/otyłością leczonych TZP względem IGlar w 40 tyg.– SURPASS-2

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
		Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana poziomu HbA1c [%]									
40	TRE	5	415	bd	421	bd	-0,15 [bd]	<0,05	[43]
		10	417	bd			-0,38 [bd]	<0,001	
		15	416	bd			-0,5 [bd]	<0,001	
40	EE	5	415	bd	421	bd	-0,23 [bd]	<0,001	[43]
		10	417	bd			-0,51 [bd]	<0,001	
		15	416	bd			-0,64 [bd]	<0,001	
Zmiana poziomu FSG [mmol/l]									
40	TRE	5	415	bd	421	bd	-0,32 [bd]	<0,05	[43]
		10	417	bd			-0,59 [bd]	<0,001	
		15	416	bd			-0,66 [bd]	<0,001	
40	EE	5	415	bd	421	bd	-0,44 [bd]	<0,001	[43]
		10	417	bd			-0,80 [bd]	<0,001	
		15	416	bd			-0,86 [bd]	<0,001	
Zmiana ciśnienia skurczowego [mm Hg]									
40	TRE	5	415	bd	421	bd	bd	bd	[43]
		10	417	bd			bd	bd	
		15	416	bd			-2,7 [bd]	<0,01	

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
40	EE	5	415	bd	421	bd	bd	bd	[43]
		10	417	bd			-1,8 [bd]	<0,05	
		15	416	bd			-3,3 [bd]	<0,001	
Zmiana ciśnienia rozkurczowego [mm Hg]									
40	TRE	5	415	bd	421	bd	bd	bd	[43]
		10	417	bd			-1,3 [bd]	<0,05	
		15	416	bd			-1,7 [bd]	<0,01	
40	EE	5	415	bd	421	bd	bd	bd	[43]
		10	417	bd			-1,4 [bd]	<0,05	
		15	416	bd			-1,9 [bd]	<0,01	

a) raportowane przez autorów

Tabela 64.

Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych oraz zmiana obwodu talii u pacjentów z nadwagą/otyłością leczonych TZP względem IGlir – SURPASS-2

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina			SEM + Metformina		MD [95% CI]	p ^a	Ref.
		Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych [%]									
40	TRE	5	415	-8,2 (bd)	421	-6,1 (bd)	-2,0 [-3,0; -1,0]	<0,001	[43]
		10	417	-10,2 (bd)			-4,0 [-5,0; -3,0]	<0,001	
		15	416	-12,0 (bd)			-5,9 [-6,9; -4,9]	<0,001	
40	EE	5	415	-8,5 (bd)	421	-6,6 (bd)	-1,9 [-2,9; -0,9]	<0,001	[43]
		10	417	-11,0 (bd)			-4,4 [-5,4; -3,4]	<0,001	
		15	416	-13,2 (bd)			-6,5 [-7,5; -5,5]	<0,001	
Zmiana obwodu talii [cm]									
40	TRE	5	415	bd	421	bd	-1,6 [bd]	<0,05	[43]
		10	417	bd			-3,5 [bd]	<0,001	
		15	416	bd			-3,8 [bd]	<0,001	
40	EE	5	415	bd	421	bd	-1,5 [bd]	<0,05	[43]
		10	417	bd			-4,2 [bd]	<0,001	
		15	416	bd			-4,3 [bd]	<0,001	

a) raportowane przez autorów;

Tabela 65.

Odsetek pacjentów z ≥5%, ≥10% oraz ≥15% utratą masy ciała w populacji pacjentów z nadwagą/otyłością – SURPASS-2

OB [tyg.]	Estymand	TZP + Metformina		SEM + Metformina	RR [95% CI]	NNT / RD [95% CI]	p ^b	Ref.
		Dawka [mg]	n ^a /N (%)	n ^a /N (%)				
Odsetek pacjentów z ≥5% utratą masy ciała								
40	TRE	5	267/415 (64,3)	225/421 (53,4)	1,20 [1,07; 1,35]	10 [6; 24]	<0,01	[43]
		10	316/417 (75,7)		1,42 [1,28; 1,57]	5 [4; 7]	<0,001	
		15	331/416 (79,5)		1,49 [1,34; 1,65]	4 [4; 6]	<0,001	
40	EE	5	282/415 (67,9)	244/421 (58,0)	1,17 [1,06; 1,30]	11 [7; 29]	<0,01	[43]
		10	340/417 (81,6)		1,41 [1,28; 1,54]	5 [4; 6]	<0,001	
		15	357/416 (85,9)		1,48 [1,35; 1,62]	4 [3; 5]	<0,001	

OB [tyg.]	Estymand	TZP +Metformina		SEM + Metformina	RR [95% CI]	NNT / RD [95% CI]	p ^b	Ref.
		Dawka [mg]	n ^a /N (%)	n ^a /N (%)				
Odsetek pacjentów z ≥10% utratą masy ciała								
40	TRE	5	142/415 (34,1)	96/421 (22,7)	1,50 [1,20; 1,87]	9 [6; 19]	<0,001	[43]
		10	197/417 (47,2)		2,07 [1,69; 2,54]	5 [4; 6]	<0,001	
		15	241/416 (58,0)		2,54 [2,09; 3,08]	3 [3; 4]	<0,001	
40	EE	5	146/415 (35,3)	101/421 (24,0)	1,47 [1,18; 1,82]	9 [6; 20]	<0,001	[43]
		10	220/417 (52,7)		2,20 [1,81; 2,67]	4 [3; 5]	<0,001	
		15	270/416 (65,0)		2,71 [2,25; 3,25]	3 [3; 3]	<0,001	
Odsetek pacjentów z ≥15% utratą masy ciała								
40	TRE	5	61/415 (14,7)	30/421 (7,2)	2,06 [1,36; 3,13]	14 [9; 30]	<0,001	[43]
		10	103/417 (24,8)		3,47 [2,36; 5,09]	6 [5; 8]	<0,001	
		15	156/416 (37,5)		5,26 [3,65; 7,59]	4 [3; 4]	<0,001	
40	EE	5	62/415 (15,0)	31/421 (7,4)	2,03 [1,35; 3,05]	14 [9; 30]	<0,001	[43]
		10	116/417 (27,9)		3,78 [2,60; 5,48]	5 [4; 7]	<0,001	
		15	168/416 (40,4)		5,48 [3,83; 7,85]	4 [3; 4]	<0,001	
Odsetek pacjentów z ≥20% utratą masy ciała								
40	TRE	5	28/415 (6,8)	6/421 (1,5)	4,73 [1,98; 11,31]	19 [13; 38]	<0,001	[43]
		10	36/417 (8,7)		6,06 [2,58; 14,22]	14 [10; 24]	<0,001	
		15	70/416 (16,8)		11,81 [5,19; 26,88]	7 [6; 9]	<0,001	
40	EE	5	29/415 (6,9)	6/421 (1,4)	4,90 [2,06; 11,69]	18 [13; 35]	<0,001	[43]
		10	42/417 (10,1)		7,07 [3,04; 16,45]	12 [9; 19]	<0,001	
		15	76/416 (18,3)		12,82 [5,65; 29,11]	6 [5; 8]	<0,001	

a) obliczenia własne;

b) raportowane przez autorów

Tabela 66.

Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SURPASS-2

Punkt końcowy	TZP + Metformina		SEM + Metformina	Porównanie		p ^a	Ref.
	Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]		
Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 3 pacjentów w którymkolwiek ramieniu prowadzące do zaprzestania leczenia							
Nudności	5	6/470 (1)	4/469 (1)	1,50 [0,43; 5,27]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd	[35]
	10	7/469 (1)		1,75 [0,52; 5,94]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd	
	15	4/470 (1)		1,00 [0,25; 3,97]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	bd	
Wymioty	5	1/470 (<1)	3/469 (1)	0,33 [0,03; 3,19]	-0,004 [-0,01; 0,004]	bd	[35]
	10	4/469 (1)		1,33 [0,30; 5,92]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd	
	15	4/470 (1)		1,33 [0,30; 5,91]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd	
Biegunka	5	1/470 (<1)	1/469 (<1)	1,00 [0,06; 15,91]	-0,000005 [-0,01; 0,01]	bd	[35]
	10	3/469 (1)		3,00 [0,31; 28,74]	0,004 [-0,004; 0,01]	bd	
	15	6/470 (1)		5,99 [0,72; 49,54]	0,01 [-0,0003; 0,02]	bd	
Ból brzucha	5	2/470 (<1)	4/469 (1)	0,50 [0,09; 2,71]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd	[35]
	10	1/469 (<1)		0,25 [0,03; 2,23]	-0,01 [-0,02; 0,003]	bd	
	15	2/470 (<1)		0,50 [0,09; 2,71]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd	
Niestrawność	5	2/470 (<1)	0/469 (0)	4,99 [0,24; 103,65]	0,004 [-0,003; 0,01]	bd	[35]

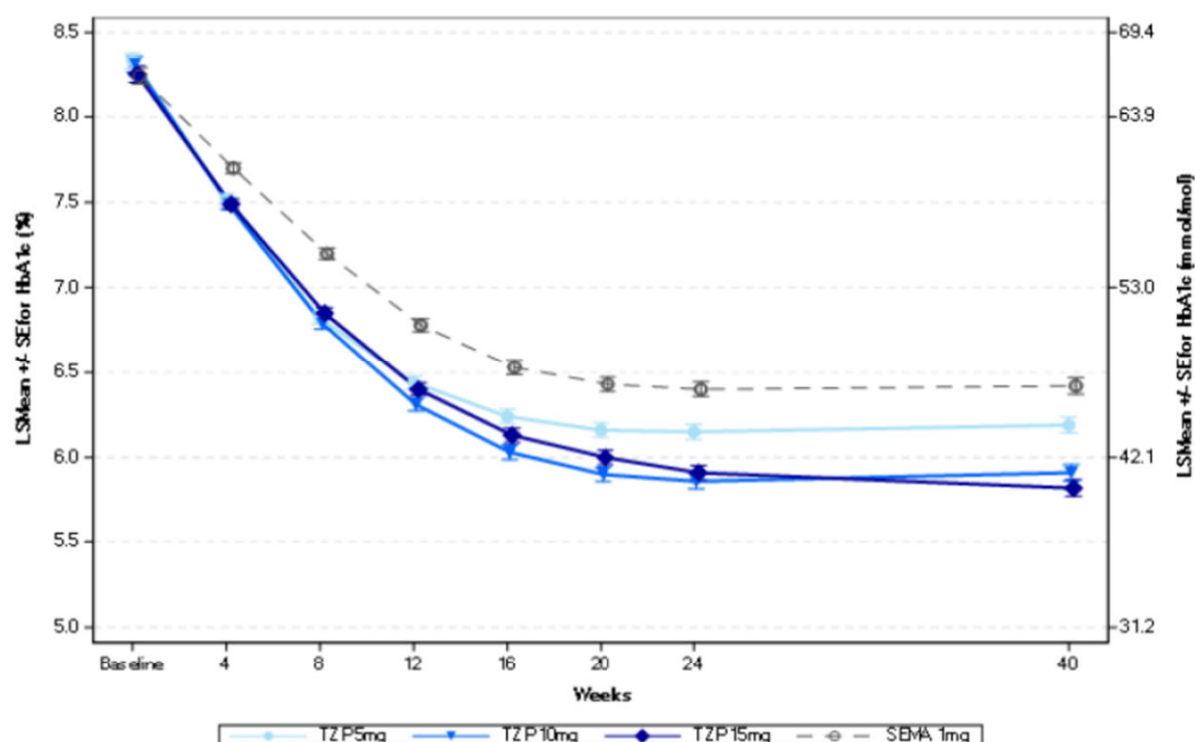
Punkt końcowy	TZP + Metformina		SEM + Metformina	Porównanie		p ^a	Ref.
	Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]		
	10	1/469 (<1)		3,00 [0,12; 73,45]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd	
	15	2/470 (<1)		4,99 [0,24; 103,65]	0,004 [-0,003; 0,01]	bd	
Zmniejszenie apetytu	5	1/470 (<1)		2,99 [0,12; 73,30]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd	
	10	2/469 (<1)	0/469 (0)	5,00 [0,24; 103,87]	0,004 [-0,003; 0,01]	bd	[35]
	15	2/470 (<1)		4,99 [0,24; 103,65]	0,004 [-0,003; 0,01]	bd	
Zmęczenie	5	1/470 (<1)		1,00 [0,06; 15,91]	-0,000005 [-0,01; 0,01]	bd	
	10	1/469 (<1)	1/469 (<1)	1,00 [0,06; 15,94]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd	[35]
	15	1/470 (<1)		1,00 [0,06; 15,91]	-0,000005 [-0,01; 0,01]	bd	
Podwyższony poziom kalcytoniny we krwi	5	1/470 (<1)		2,99 [0,12; 73,30]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd	
	10	1/469 (<1)	0/469 (<1)	3,00 [0,12; 73,45]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd	[35]
	15	1/470 (<1)		2,99 [0,12; 73,30]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd	
Zaparcia	5	0/470 (0)		0,33 [0,01; 8,14]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd	
	10	2/469 (<1)	1/469 (<1)	2,00 [0,18; 21,98]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd	[35]
	15	0/470 (0)		0,33 [0,01; 8,14]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd	
Zapalenie płuc związane z COVID-19	5	1/470 (<1)		1,00 [0,06; 15,91]	-0,000005 [-0,01; 0,01]	bd	
	10	1/469 (<1)	1/469 (<1)	1,00 [0,06; 15,94]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd	[35]
	15	0/470 (0)		0,33 [0,01; 8,14]	-0,002 [-0,01; 0,004]	bd	
Reakcje w miejscu wkłucia	5	0/470 (0)		1,00 [0,02; 50,19]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd	
	10	2/469 (<1)		5,00 [0,24; 103,87]	0,004 [-0,003; 0,01]	bd	
	15	1/470 (<1)	0/469 (0)	2,99 [0,12; 73,30]	0,002 [-0,004; 0,01]	bd	[35]
	10	2/469 (<1)		5,00 [0,24; 103,87]	0,004 [-0,003; 0,01]	bd	
	15	0/470 (0)		1,00 [0,02; 50,19]	0,00 [-0,004; 0,004]	bd	

Dane dla OB: do 44 tyg.

a) raportowane przez autorów badania;

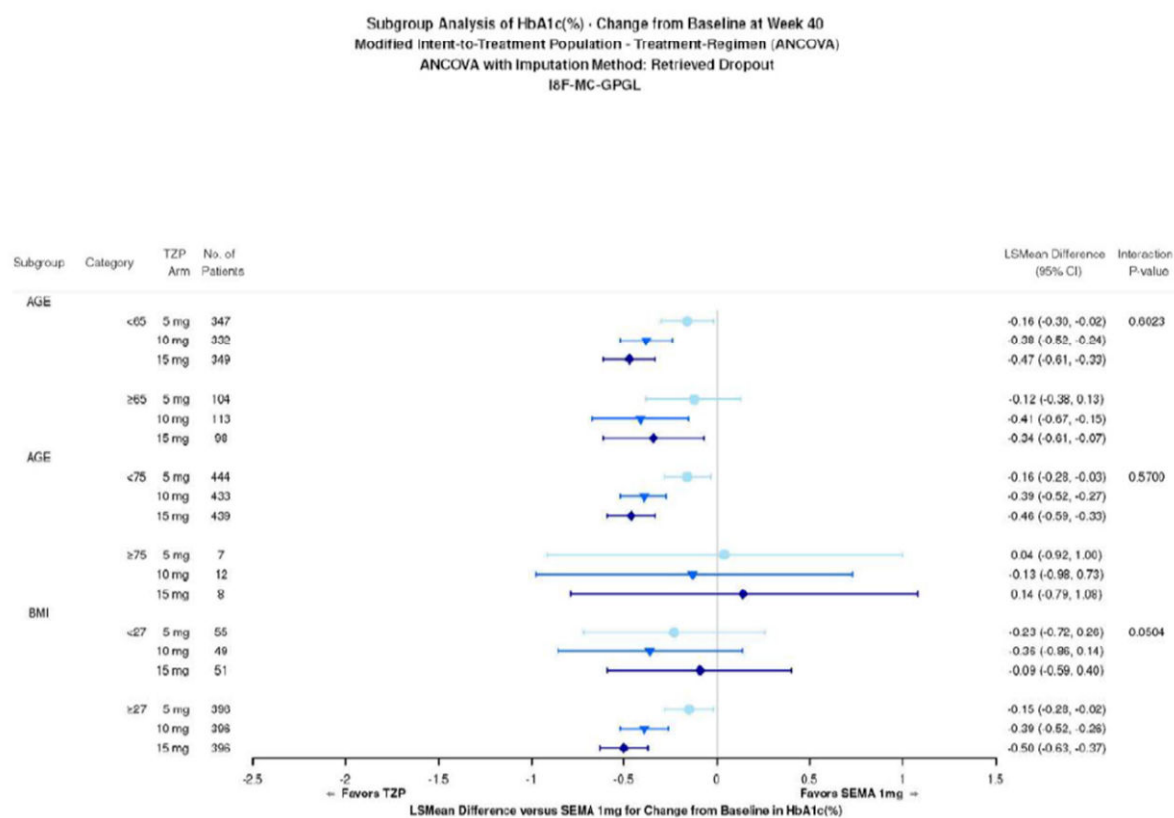
Rysunek 8.

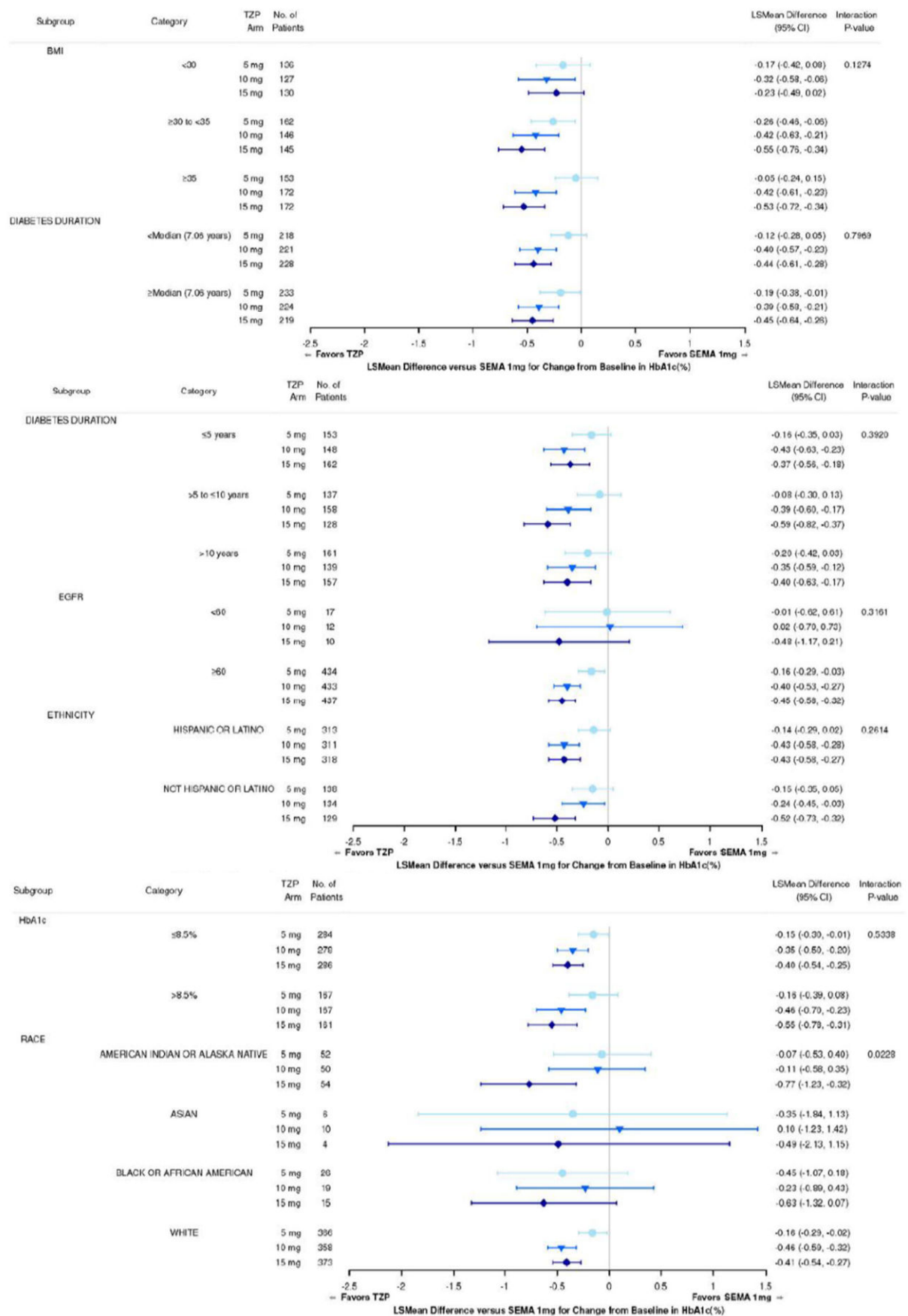
Szacowana zmiana wartości HbA1c w funkcji czasu w badaniu SURPASS-2 [42]

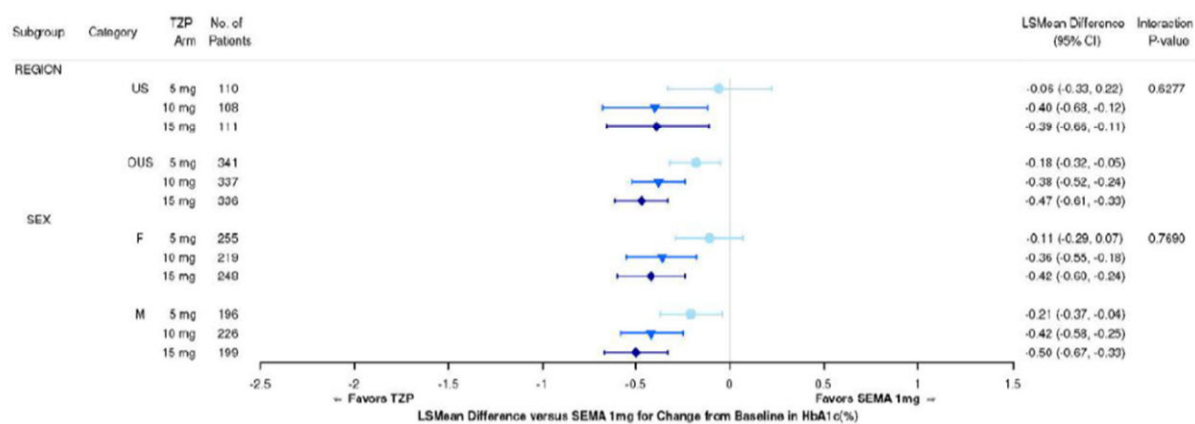


Rysunek 9.

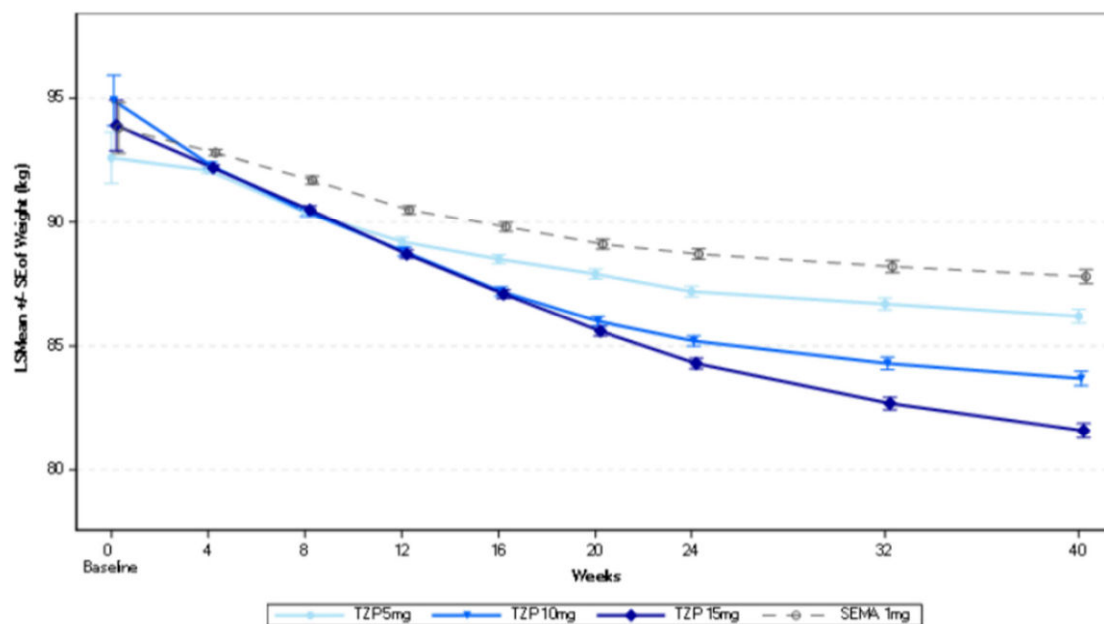
Zmiana wartości HbA1c względem wartości wyjściowych w badaniu SURPASS-2 – analiza w podgrupach [42]







Rysunek 10.
Szacowana zmiana masy ciała w funkcji czasu w badaniu SURPASS-2 [42]



Strona 143

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona **160**

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona 162

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona 164

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona **166**

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona 168

Strona 172

[REDACTED]

[REDACTED]

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

	2019	2020	2021
Operating income	1,000	1,000	1,000
Depreciation and amortization	200	200	200
Change in working capital	100	100	100
Change in other non-current assets and liabilities	50	50	50
Change in cash and cash equivalents	350	350	350
Free cash flow	1,000	1,000	1,000
Capital expenditures	200	200	200
Acquisitions	100	100	100
Divestitures	50	50	50
Change in cash and cash equivalents	350	350	350

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona 182

[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]	

[illegible]

[illegible]

Strona 191

Strona 196

[illegible]

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona 200

[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]

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona 212

	[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]

[illegible]

[illegible]

Strona 238

Strona 240

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

[illegible]

[REDACTED]

[REDACTED]

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona 252

[REDACTED]

[REDACTED]

Strona 258

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

Country		Country	Country	Country
Country		Country	Country	Country
Country		Country	Country	Country
Country		Country	Country	Country
Country	Country	Country	Country	Country
	Country	Country	Country	Country
	Country	Country	Country	Country
	Country	Country	Country	Country
	Country	Country	Country	Country
	Country	Country	Country	Country
Country		Country	Country	Country

[REDACTED]

[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]								
[REDACTED]</								

[illegible]

Strona 272

[illegible]

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

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

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

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona **282**

HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona 285

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[illegible]

[REDACTED]

[illegible]

[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]

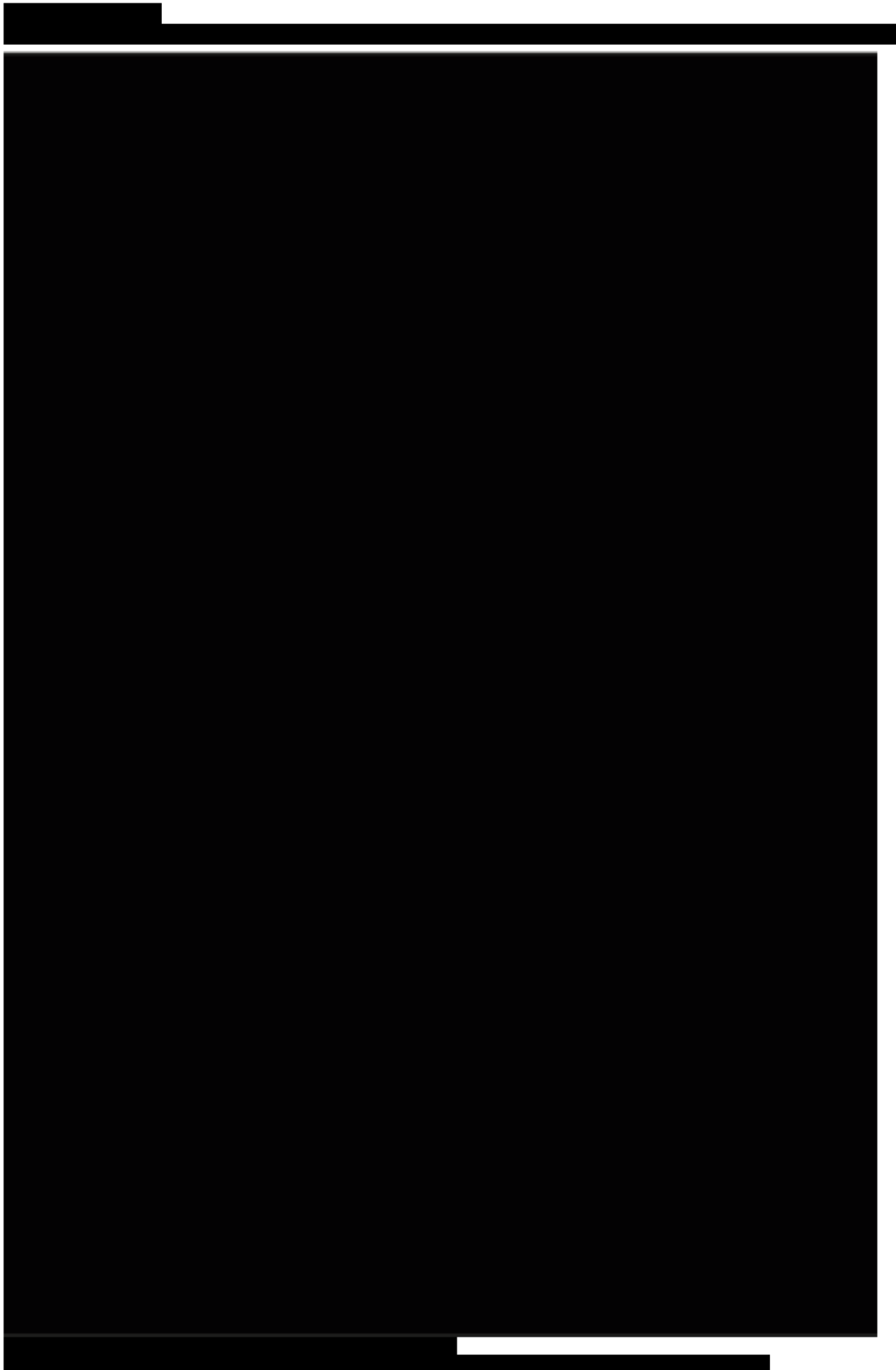
[REDACTED]

[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]



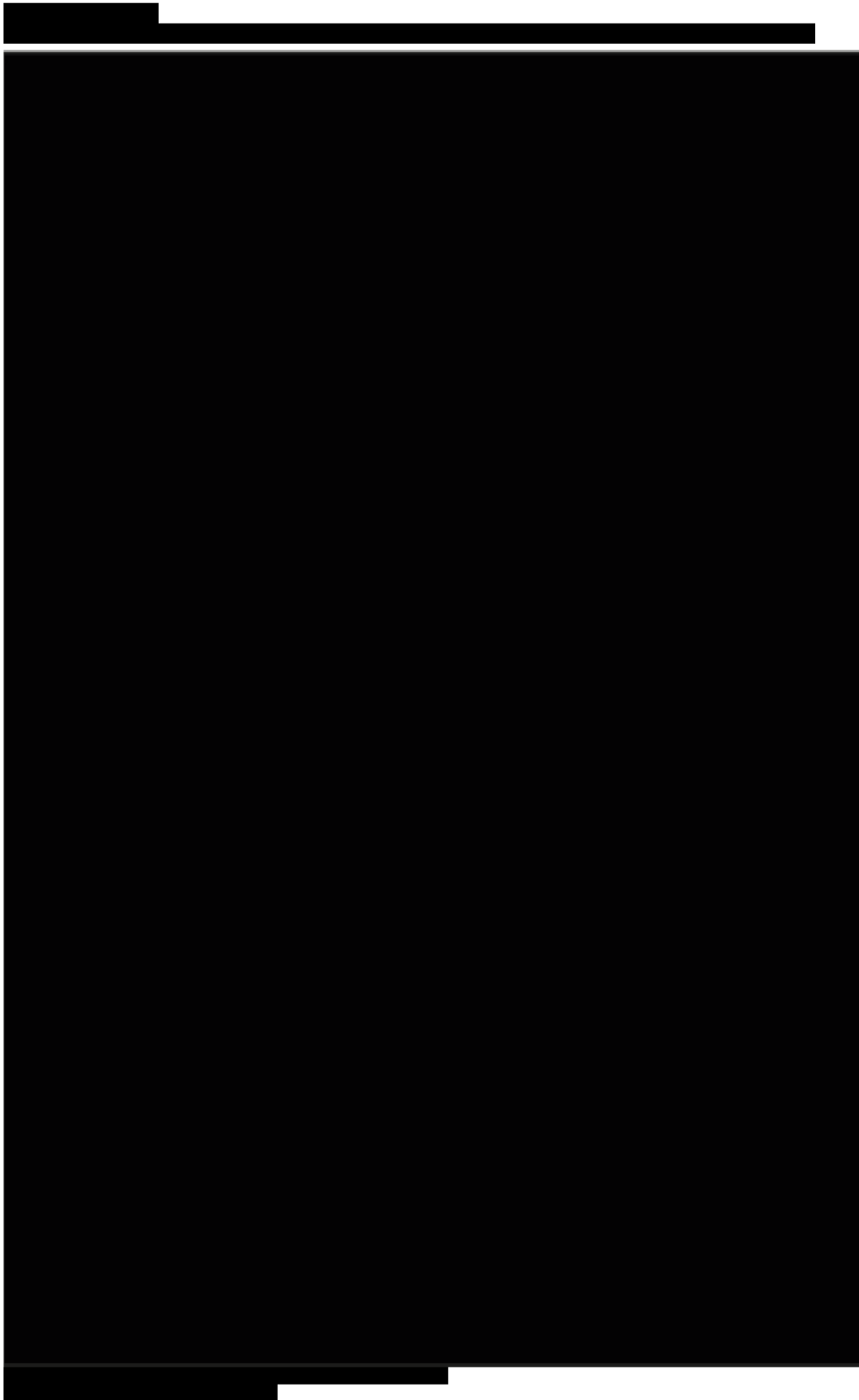












HTA Consulting 2025 (www.hta.pl) Strona 304

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

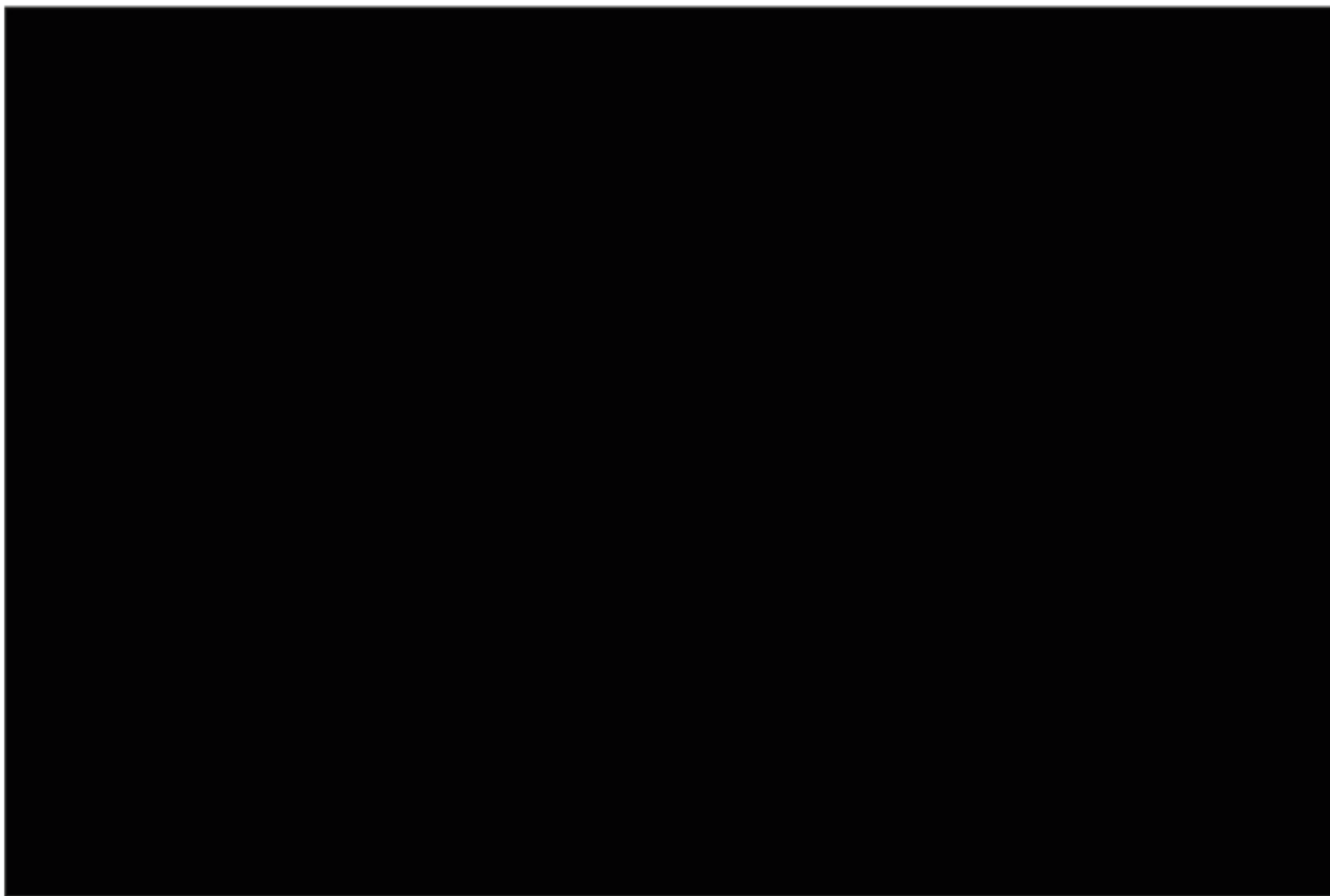
[REDACTED]

[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 text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Lp		Imię i nazwisko		Data		Leczenie		Wynik	
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
32									
33									
34									
35									
36									
37									
38									
39									
40									
41									
42									
43									
44									
45									
46									
47									
48									
49									
50									
51									
52									
53									
54									
55									
56									
57									
58									
59									
60									
61									
62									
63									
64									
65									
66									
67									
68									
69									
70									
71									
72									
73									
74									
75									
76									
77									
78									
79									
80									
81									
82									
83									
84									
85									
86									
87									
88									
89									
90									
91									
92									
93									
94									
95									
96									
97									
98									
99									
100									

Aneks F. Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych	SURPASS-4	Średnia zmiana stężenia HbA1c od wartości wyjściowej, wyrażona w % lub mmol/mol
	SURPASS-2	
Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowych	SURPASS-4	średnia zmiana masy ciała względem wartości początkowej, wyrażona w kilogramach
	SURPASS-2	
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 5/10/15/20\%$ zmianę masy ciała	SURPASS-4	Proporcja pacjentów, którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała o $\geq 5/10/15/20\%$ w 52 tyg., względem wartości zmierzonej na początku badania
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli $\geq 5/10/15\%$ zmianę masy ciała	SURPASS-2	Proporcja pacjentów, którzy osiągnęli zmniejszenie masy ciała o $\geq 5/10/15\%$ w 40 tyg., względem wartości zmierzonej na początku badania
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wartość HbA1c $< 7\%$	SURPASS-4	Proporcja pacjentów, którzy osiągnęli stężenie HbA1c $< 7\%$ (53 mmol/mol)
	SURPASS-2	
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wartość HbA1c $\leq 6,5\%$	SURPASS-4	Proporcja pacjentów, którzy osiągnęli stężenie HbA1c $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol)
	SURPASS-2	
Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wartość HbA1c $< 5,7\%$	SURPASS-4	Proporcja pacjentów, którzy osiągnęli stężenie HbA1c $< 5,7\%$ (39 mmol/mol)
	SURPASS-2	
Zmiana glikemii	SURPASS-4	Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo względem wartości początkowej, wyrażona w mg/dl lub/i mmol/l oraz średnia dzienna zmiana w siedmiopunktowej samokontroli stężenia glukozy we krwi (SMBG) wyrażona w mg/ml.
	SURPASS-2	
Zmiana parametrów lipidowych	SURPASS-4	Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego, HDL, vLDL, nie-HDL oraz triglicerydów względem wartości wyjściowej
	SURPASS-2	Zmiana stężenia cholesterolu całkowitego, HDL, vLDL oraz triglicerydów względem wartości wyjściowej
Jakość życia	SURPASS-4	Ocena wykonana za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L (wersja z 2015 r.) i EQ-VAS. EQ-5D-5L obejmuje 5 obszarów zdrowia (mobilność, samoopieka, codzienne czynności, ból/dyskomfort i lęk/depresja). Wartości ujemne oznaczają stan gorszy niż śmierć, 0 to stan zdrowia równoważny śmierci, a 1 oznacza doskonałe zdrowie. Ponadto EQ-VAS rejestruje samoocenę stanu zdrowia respondenta w skali wizualno-analogowej (od 0 do 100)
	SURPASS-2	Jakość życia oceniana przy pomocy kwestionariuszy wypełnianych przez pacjentów: kwestionariusz satysfakcji z leczenia cukrzycy (DTSQ), wpływ masy ciała na postrzeganie siebie (IW-SP), zdolność do wykonywania czynności życia codziennego (APPADL), europejska jakość życia: 5 wymiarów, 5 poziomów (EQ-5D-5L), wpływ masy ciała na jakość życia w badaniach klinicznych - Lite (IWQOL-Lite-CT).
Bezpieczeństwo	SURPASS-4	Zdarzenia niepożądane kodowano przy użyciu <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) oraz zgłaszano z preferowanymi terminami klasy układów i narządów

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
	SURPASS-2	Punkty końcowe bezpieczeństwa obejmowały działania niepożądane (zdarzenia niepożądane kodowano przy użyciu <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA)) oraz zaprzestanie stosowania tirzepatyd lub semaglutyny z powodu działań niepożądanych. Dodatkowo oceniano działania niepożądane dotyczące trzustki, poziom kalcytoniny w surowicy, wystąpienie reakcji nadwrażliwości, średnią zmianę od wartości wyjściowej w częstości pulsu oraz skurczowym i rozkurczowym ciśnieniu krwi, występowanie epizodów hipoglikemii oraz wystąpienie inicjacji terapii ratunkowej przeciwcukrzycowej

Aneks G. Badania wykluczone – przeszukanie dla interwencji

Tabela 82.
Lista badań wykluczonych z analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
1.	Rangwala HS 2024	Komparator	Przegląd systematyczny w którym analizowano wyłącznie różne dawki TZP (TZP 5 mg vs TZP 10 mg vs TZP 15 mg)	Evaluating the effectiveness and safety of various Tirzepatide dosages in the management of Type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis of randomized controlled trials	Journal of diabetes and metabolic disorders. 2024;23:1199-1222
2.	Heerspink HL 2024	Metodyka	Brak osobnych wyników dla badania SURPASS-2, -4 (analiza łączna badań SURPASS 1-5)	Tirzepatide Reduces Albuminuria in Patients with T2D: post-hoc Pooled Analysis of SURPASS 1-5	Diabetologie und stoffwechsel. 2024;19:S75
3.	Maldonado JM 2024	Punkty końcowe	Brak osobnych wyników dla badania SURPASS-2 (analiza łączna badań SURPASS 1-2)	Tirzepatide reduces HbA1c and body weight significantly more than placebo or semaglutide irrespective of baseline beta-cell function: post-hoc analysis from SURPASS-1 and SURPASS-2	Diabetologie und stoffwechsel. 2024;19:S78
4.	Hamidi H 2024	Typ publikacji	Badanie randomizowane opublikowane w formie abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Effect of Tirzepatide on the progression of coronary atherosclerosis using MDCT: rationale and design of the Tirzepatide treatment on coronary atherosclerosis progression (T-PLAQUE)	Metabolism: clinical and experimental. 2024;153:
5.	Almasuood R 2024	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	EE393 Assessing Cost-Effectiveness in Diabetes Management: a US Healthcare Payer's Perspective on 15MG Tirzepatide Versus 1MG Semaglutide	Value in health. 2024;27:S129
6.	Petrova 2024	Punkty końcowe	Brak porównania TZP vs SEM / DUL (przegląd jakościowy)	Systematic review of the efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus	Pharmacia. 2024;71:1-17
7.	Jansson 2024	Typ publikacji	Przegląd systematyczny opublikowany w postaci abstraktu	Reporting of dietary intake and dietary quality in interventions evaluating the effects of liraglutide, semaglutide or tirzepatide on weight-loss and/or blood glucose in patients of all age groups with obesity and/or T2D: A systematic review of phase 3 and 4 randomised controlled trials	Obesity Research and Clinical Practice. 2024;18:S10
8.	Cui 2024	Metodyka	Porównanie populacji azjatyckiej z nieazjatycką	Correction to: Comparative Efficacy and Safety of Tirzepatide in Asians and Non-Asians with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis (Diabetes Therapy, (2024), 15, 4, (781-799), 10.1007/s13300-024-01540-7)	Diabetes Therapy. 2024;15:2443
9.	Popovic 2024	Punkty końcowe	Brak porównania TZP vs SEM / DUL (analogi GLP-1 rozpatrywane łącznie)	Achievement of normoglycemia with tirzepatide in type 2 diabetes mellitus: A step closer to drug-induced diabetes remission?	J Diabetes Complications. 2024 Aug;38(8):108800. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2024.108800. Epub 2024 Jun 14.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
10.	Alenezi 2024	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych (ocena homeostazy wapnia)	Beyond Glycemic Control: GLP-1 Receptor Agonists and Their Impact on Calcium Homeostasis in Real-World Patients.	J Clin Med. 2024 Aug 19;13(16):4896. doi: 10.3390/jcm13164896.
11.	Hamidi 2024	Metodyka	Badanie w toku (brak wyników)	Effect of tirzepatide on the progression of coronary atherosclerosis using MDCT: Rationale and design of the tirzepatide treatment on coronary atherosclerosis progression: The (T-Plaque) randomized-controlled trial design.	Am Heart J. 2024 Aug 24;278:24-32. doi: 10.1016/j.ahj.2024.08.015.
12.	Cui 2024	Metodyka	Porównanie populacji azjatyckiej z nieazjatycką	Correction to: Comparative Efficacy and Safety of Tirzepatide in Asians and Non-Asians with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Diabetes Ther. 2024 Nov;15(11):2443. doi: 10.1007/s13300-024-01632-4.
13.	Kelly 2024	Komparator	Brak grupy kontrolnej	Real-world evaluation of the effects of tirzepatide in patients with type 2 diabetes mellitus.	Diabetes Obes Metab. 2024 Sep 9. doi: 10.1111/dom.15934.
14.	Wen 2024	Metodyka	W przeglądzie systematycznym nie uwzględniono badania SURPASS-4	Semaglutide Versus Other Glucagon-Like Peptide-1 Agonists for Weight Loss in Type 2 Diabetes Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Cureus. 2024 Sep 9;16(9):e69008. doi: 10.7759/cureus.69008. eCollection 2024 Sep.
15.	Ayesh 2024	Komparator	Nieodpowiedni komparator (insuliny)	Comparative efficacy and safety of weekly tirzepatide versus weekly insulin in type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials.	Diabetes Obes Metab. 2024 Sep;26(9):3801-3809. doi: 10.1111/dom.15725. Epub 2024 Jun 25.
16.	Jabbour 2024	Metodyka	Ocena kliniczna zmiany GLP-1 RA na TZP	Switching to Tirzepatide 5 mg From Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: Clinical Expectations in the First 12 Weeks of Treatment.	Endocr Pract. 2024 Aug;30(8):701-709. doi: 10.1016/j.eprac.2024.05.005. Epub 2024 May 8.
17.	Althoff 2024	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w postaci abstraktu i postera (brak publikacji pełnotekstowej)	HSD104 Semaglutide and Tirzepatide in Type 2 Diabetes: Patient Characteristics and Weight-Related Outcomes in the Real-World Setting	Value in Health. 2024;27:S238-S239
18.	Avgerinos I 2023	Typ publikacji	Przegląd systematyczny z meta-analizą opublikowany w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Tirzepatide compared to subcutaneous semaglutide for type 2 diabetes: a network meta-analysis T. Karagiannis ¹	Diabetologia. 2023;66:S5
19.	Ayesh 2024	Komparator	Niezgodny komparator (insuliny)	Comparative efficacy and safety of weekly tirzepatide versus weekly insulin in type 2 diabetes: A network meta-analysis of randomized clinical trials.	Diabetes Obes Metab. 2024 Jun 25. doi: 10.1111/dom.15725.
20.	Bhagavathula 2021	Komparator	Brak porównania z odpowiednim komparatorem (semaglutyd, dulaglutyd)	Efficacy and Safety of Tirzepatide in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Phase II/III Trials.	Pharmaceuticals (Basel). 2021 Sep 28;14(10):991. doi: 10.3390/ph14100991.
21.	Blüher 2022	Typ publikacji	Praca poglądowa	Managing weight and glycaemic targets in people with type 2 diabetes – How far have we come?	Endocrinology, Diabetes and Metabolism. 2022;5:
22.	Bradley 2023	Metodyka	Przegląd systematyczny jakościowy, opisujący wyniki dotychczas opublikowanych badań klinicznych - brak nowych wyników dla porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Tirzepatide, the Newest Medication for Type 2 Diabetes: A Review of the Literature and Implications for Clinical Practice.	Ann Pharmacother. 2023 Jul;57(7):822-836. doi: 10.1177/10600280221134127. Epub 2022 Nov 11.
23.	Buckley 2024	Komparator	Brak komparatora (badanie jednoramienne)	Real world use of tirzepatide in the treatment of type 2 diabetes in an Arab population.	Diabetes Obes Metab. 2024 Aug;26(8):3381-3391. doi: 10.1111/dom.15680. Epub 2024 May 24.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
24.	Chiu 2022	Metodyka	Porównanie wyników populacji amerykańskiej nieleczzonej tirzepatydem z wynikami badania SURPASS_2	Generalizability of the SURPASS-2 Trial and Effect of Tirzepatide on US Diabetes and Obesity Control.	J Am Heart Assoc. 2022 Aug 16;11(16):e026297. doi: 10.1161/JAHA.122.026297. Epub 2022 Aug 5.
25.	Coskun T 2022	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Tirzepatide reduces appetite, energy intake and fat mass in people with type 2 diabetes	Diabetologia. 2022;65:S288
26.	Cui 2024	Komparator	Niezgodny komparator (skumulowane ramię dla placebo, insuliny degludec i dulaglutynu)	Comparative Efficacy and Safety of Tirzepatide in Asians and Non-Asians with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Diabetes Ther. 2024 Apr;15(4):781-799. doi: 10.1007/s13300-024-01540-7. Epub 2024 Feb 24.
27.	Davidson MB 2023	Populacja	Brak informacji o niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy w kryteriach włączenia (badanie zaprojektowane na ocenę zmiany masy ciała)	In adults with BMI ≥ 27 kg/m ² and type 2 diabetes, adding tirzepatide to a lifestyle intervention increased weight loss at 72 wk	Annals of internal medicine. 2023;176:JC129
28.	De Block 2022	Metodyka	Przegląd systematyczny jakościowy, opisujący wyniki dotychczas opublikowanych badań klinicznych - brak nowych wyników dla porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Efficacy and safety of high-dose glucagon-like peptide-1, glucagon-like peptide-1/glucose-dependent insulinotropic peptide, and glucagon-like peptide-1/glucagon receptor agonists in type 2 diabetes.	Diabetes Obes Metab. 2022 May;24(5):788-805. doi: 10.1111/dom.14640. Epub 2022 Jan 21.
29.	Diener 2023	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	SURMOUNT-2: Tirzepatide for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes	Arzneimitteltherapie. 2023;41:316-317
30.	Drake 2024	Komparator	Porównanie z łącznym komparatorem GLP-1-RA	Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-analysis for the American College of Physicians.	Ann Intern Med. 2024 May;177(5):618-632. doi: 10.7326/M23-1490. Epub 2024 Apr 19.
31.	Dunn J 2022	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	The Effect of Tirzepatide on Food Intake in Humans	Obesity (Silver Spring, Md.). 2022;30:48-49
32.	Dutta 2021	Metodyka	Dla tirzepatydu opis jakościowy opublikowanych badań klinicznych programu SURPASS - brak nowych wyników dla porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Efficacy and safety of novel twincretin tirzepatide a dual GIP and GLP-1 receptor agonist in the management of type-2 diabetes: A Cochrane meta-analysis.	Indian J Endocrinol Metab. 2021 Nov-Dec;25(6):475-489. doi: 10.4103/ijem.ijem_423_21. Epub 2022 Feb 17.
33.	Farzam 2024	Typ publikacji	Podsumowanie informacji dotyczących tirzepatydu (mechanizm działania, dawkowanie, możliwe działania niepożądane itp..)	Tirzepatide.	StatPearls Publishing.PMID: 36251836. Bookshelf ID: NBK585056
34.	Forzano 2022	Typ publikacji	Praca poglądowa	Tirzepatide: A Systematic Update.	Int J Mol Sci. 2022 Nov 23;23(23):14631. doi: 10.3390/ijms232314631.
35.	Frandsen 2023	Typ publikacji	Komentarz	SURMOUNT-2: new advances for treating obese type 2 diabetes with tirzepatide.	Lancet. 2023 Aug 19;402(10402):586-588. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01292-8. Epub 2023 Jun 26.
36.	Frias 2018	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Efficacy and safety of LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes: a randomised, placebo-controlled and active comparator-controlled phase 2 trial.	Lancet. 2018 Nov 17;392(10160):2180-2193. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32260-8. Epub 2018 Oct 4.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
37.	Garvey 2023	Populacja	Brak informacji o niedostatecznie kontrolowanej cukrzycy w kryteriach włączenia (badanie zaprojektowane na ocenę zmiany masy ciała)	Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial.	Lancet. 2023 Aug 19;402(10402):613-626. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01200-X. Epub 2023 Jun 26.
38.	Guan 2022	Komparator	Porównanie z łącznym komparatorem GLP-1-RA	Efficacy and safety of tirzepatide in patients with type 2 diabetes mellitus: A bayesian network meta-analysis.	Front Pharmacol. 2022 Oct 14;13:998816. doi: 10.3389/fphar.2022.998816. eCollection 2022.
39.	Hartman 2020	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Effects of Novel Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide on Biomarkers of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients With Type 2 Diabetes.	Diabetes Care. 2020 Jun;43(6):1352-1355. doi: 10.2337/dc19-1892. Epub 2020 Apr 14.
40.	Hartman M 2019	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Effects of tirzepatide, a novel dual gip and glp-1 receptor agonist, on biomarkers of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in probable NASH subgroups of patients with type 2 diabetes (T2D)	Hepatology v70 suppl.1 2019. 2019;70:1270A-1271A
41.	Hartman ML 2019	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Effects of tirzepatide (TZP), a novel dual gip and GLP-1 receptor agonist, on biomarkers of nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with T2D	Diabetes. 2019;68(suppl_1):134-OR
42.	Haupt A 2019	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Effects of tirzepatide (TZP), a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, on biomarkers of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in patients with type 2 diabetes	Diabetologia. 2019;62:S91
43.	Heise 2022	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Effects of subcutaneous tirzepatide versus placebo or semaglutide on pancreatic islet function and insulin sensitivity in adults with type 2 diabetes: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-arm, phase 1 clinical trial.	Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 Jun;10(6):418-429. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00085-7. Epub 2022 Apr 22.
44.	Heise 2023	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake, and Fat Mass in People With Type 2 Diabetes.	Diabetes Care. 2023 May 1;46(5):998-1004. doi: 10.2337/dc22-1710.
45.	Heise T 2022	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake, and Fat Mass in People with T2D	Diabetes. 2022;71(Suppl_1):338-OR
46.	Heise T 2023	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Tirzepatide Reduces Appetite, Energy Intake and Fat Mass in People with T2D	Diabetologie und stoffwechsel. 2023;18:S17
47.	Hoog M 2022	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych (analiza ekonomiczna)	Tirzepatide vs semaglutide in the United States: long-term cost-effectiveness analyses based on the SURPASS-2 trial	Journal of managed care and specialty pharmacy. 2022;28:S47
48.	Hu 2023	Metodyka	Przegląd systematyczny jakościowy dla porównania semaglutylu z innymi opcjami terapeutycznymi, w zakresie porównania z tirzepatydem opisuje wyłącznie wyniki badania SURPASS-2 (brak nowych wyników)	Efficacy and tolerability of the Subcutaneous Semaglutide for type 2 Diabetes patients: an updated systematic review and meta-analysis	Diabetology and Metabolic Syndrome. 2023;15:
49.	Huang 2024	Interwencja	Niezgodna interwencja (semaglutyl w porównaniu do aktywnej kontroli) - brak wyników porównania z tirzepatydem	Gastrointestinal safety evaluation of semaglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis	Medicine (United States). 2024;103:E38236

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
50.	Hunter T 2024	Metodyka	Analiza zbiorcza dla badań SURMOUNT 1-2	#1704957 Tirzepatide Improves Health-Related Quality of Life in Participants With Obesity or Overweight and Type 2 Diabetes: results From Phase 3 SURMOUNT-2 Trial	Endocrine practice. 2024;30:S70
51.	Kanbay 2023	Komparator	Niezgodny komparator (skumulowane ramię dla placebo, insuliny degludec i dulaglutytu)	Effect of tirzepatide on blood pressure and lipids: A meta-analysis of randomized controlled trials.	Diabetes Obes Metab. 2023 Dec;25(12):3766-3778. doi: 10.1111/dom.15272. Epub 2023 Sep 12.
52.	Kaore 2024	Typ publikacji	Przegląd systematyczny dla meta-analiz - brak nowych wyników	Evaluating the Efficacy and Safety of Tirzepatide on Glycaemic and Non-glycaemic Outcomes in Diabetes: A Systematic Review of Meta-Analyses.	Cureus. 2024 Mar 26;16(3):e56939. doi: 10.7759/cureus.56939. eCollection 2024 Mar.
53.	Karagiannis 2022	Komparator	Porównanie z łącznym komparatorem GLP-1-RA	Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis.	Diabetologia. 2022 Aug;65(8):1251-1261. doi: 10.1007/s00125-022-05715-4. Epub 2022 May 17.
54.	Karagiannis T 2022	Typ publikacji	Przegląd systematyczny z meta-analizą opublikowany w postaci abstraktu (brak publikacji pełnotekstowej)	Effect of tirzepatide on fasting lipids in patients with type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials	Diabetologia. 2022;65:S77
55.	Karakasis 2024	Punkty końcowe	Wyniki meta-analizy dla porównania z GLP-1-RA skumulowane dla różnych dawek tirzepatytu	Effect of tirzepatide on albuminuria levels and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and multilevel meta-analysis.	Diabetes Obes Metab. 2024 Mar;26(3):1090-1104. doi: 10.1111/dom.15410. Epub 2023 Dec 20.
56.	Karrar 2023	Komparator	Niezgodny komparator (skumulowane ramię dla placebo, insuliny degludec i dulaglutytu)	Tirzepatide-Induced Gastrointestinal Manifestations: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Cureus. 2023 Sep 27;15(9):e46091. doi: 10.7759/cureus.46091. eCollection 2023 Sep.
57.	Khan 2023	Komparator	Brak porównania z odpowiednim komparatorem (semaglutyd, dulaglutyd)	Comparing Efficacy and Safety of Different Doses of Tirzepatide for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.	Cureus. 2023 Aug 29;15(8):e44314. doi: 10.7759/cureus.44314. eCollection 2023 Aug.
58.	Lee 2023	Typ publikacji	List do wydawcy	Evaluating the pharmacotherapy of tirzepatide in patients with type 2 diabetes: The consideration of systemic metabolism.	Br J Clin Pharmacol. 2023 Mar;89(3):1222-1223. doi: 10.1111/bcp.15630. Epub 2022 Dec 27.
59.	Lin 2023	Populacja	Mieszana populacja pod względem rozpoznania T2DM (pacjenci z nadwagą i otyłością z/bez T2DM)	Weight loss efficiency and safety of tirzepatide: A Systematic review.	PLoS One. 2023 May 4;18(5):e0285197. doi: 10.1371/journal.pone.0285197. eCollection 2023.
60.	Lisco 2022	Interwencja	GLP-1-RA i tirzepatyd rozpatrywane łącznie	Basal insulin intensification with GLP-1RA and dual GIP and GLP-1RA in patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: A rapid review of randomized controlled trials and meta-analysis.	Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Sep 8;13:920541. doi: 10.3389/fendo.2022.920541. eCollection 2022.
61.	Lv 2024	Komparator	Porównanie z łącznym komparatorem GLP-1-RA	The Effect of Tirzepatide on Weight, Lipid Metabolism and Blood Pressure in Overweight/Obese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Diabetes Metab Syndr Obes. 2024 Feb 12;17:701-714. doi: 10.2147/DMSO.S443396. eCollection 2024.
62.	Mari A 2022	Punkty końcowe	Brak wyników liczbowych	Mechanism of action of Tirzepatide in humans beta and alpha cells effects and insulin sensitivity	Diabetes technology & therapeutics. 2022;24:A13
63.	Mari A 2022	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Tirzepatide Improves Multiple Aspects of Beta-Cell Function	Diabetes. 2022;71(suppl_1);722-P
64.	Mather 2024	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Effects of Tirzepatide vs Semaglutide on β -cell Function, Insulin Sensitivity, and Glucose Control During a Meal Test.	J Clin Endocrinol Metab. 2024 May 26:dgae319. doi: 10.1210/clinem/dgae319.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
65.	Mather 2024	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Improvements in post-challenge lipid response following tirzepatide treatment in patients with type 2 diabetes.	Diabetes Obes Metab. 2024 Feb;26(2):785-789. doi: 10.1111/dom.15365. Epub 2023 Nov 21.
66.	Mather K 2022	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Tirzepatide improves multiple aspects of beta cell function	Diabetologia. 2022;65:S31
67.	Mather KJ 2022	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Greater Improvement in Insulin Sensitivity Per Unit Weight Loss with Tirzepatide Compared with Selective GLP-1 Receptor Agonism	Diabetes. 2022;71(suppl_1);714-P
68.	Meng 2023	Komparator	Porównanie z łącznym komparatorem GLP-1-RA	A systematic review of the safety of tirzepatide-a new dual GLP1 and GIP agonist - is its safety profile acceptable?	Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Mar 27;14:1121387. doi: 10.3389/fendo.2023.1121387. eCollection 2023.
69.	Mima 2023	Interwencja	GLP-1-RA i tirzepatyd rozpatrywane łącznie	Effects of incretin-based therapeutic agents including tirzepatide on renal outcomes in patients with type 2 diabetes: A systemic review and meta-analysis.	Metabol Open. 2023 Feb 24;17:100236. doi: 10.1016/j.metop.2023.100236. eCollection 2023 Mar.
70.	Mishra 2023	Komparator	Brak porównania z odpowiednim komparatorem (semaglutyd, dulaglutyd)	Adverse Events Related to Tirzepatide.	J Endocr Soc. 2023 Jan 26;7(4):bvad016. doi: 10.1210/jendso/bvad016. eCollection 2023 Feb 9.
71.	Muhammed 2024	Interwencja	Brak odnalezionych badań dla ocenianej interwencji (tirzepatyd) w przeglądzie systematycznym	Risk of pancreatitis and pancreatic carcinoma for anti-diabetic medications: findings from real-world safety data analysis and systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Expert Opinion on Drug Safety. 2024;23:731-742
72.	Naseralallah 2023	Metodyka	Przegląd systematyczny jakościowy, opisujący wyniki dotychczas opublikowanych badań klinicznych - brak nowych wyników dla porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Profile of tirzepatide in the management of type 2 diabetes mellitus: design, development, and place in therapy.	Expert Opin Pharmacother. 2023 Mar;24(4):407-418. doi: 10.1080/14656566.2023.2181074. Epub 2023 Feb 26.
73.	Nauck MA 2019	Komparator	Różne schematy eskalacji dawki tirzepatytu	Efficacy and safety of three dose-escalation algorithms of tirzepatide, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes	Diabetologia. 2019;62:S59
74.	Nicholls 2024	Typ publikacji	Analiza zbiorcza dla badań SURPASS 1-5	Reduction of prevalence of patients meeting the criteria for metabolic syndrome with tirzepatide: a post hoc analysis from the SURPASS Clinical Trial Program.	Cardiovasc Diabetol. 2024 Feb 10;23(1):63. doi: 10.1186/s12933-024-02147-9.
75.	Nieto 2024	Interwencja	GLP-1-RA i tirzepatyd rozpatrywane łącznie	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists use does not increase the risk for acute pancreatitis and is associated with lower complications in patients with type 2 diabetes who develop acute pancreatitis a multi-center analysis	Gastroenterology. 2024;166:S-453
76.	Nikitin 2022	Typ publikacji	Praca poglądowa	The effectiveness and value of tirzepatide for type 2 diabetes mellitus.	J Manag Care Spec Pharm. 2022 Jun;28(6):680-684. doi: 10.18553/jmcp.2022.28.6.680.
77.	Omura 2024	Metodyka	Opis czterech przypadków	Tirzepatide and Glycemic Control Metrics Using Continuous Glucose Monitoring in Older Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: An Observational Pilot Study.	Geriatrics (Basel). 2024 Feb 26;9(2):27. doi: 10.3390/geriatrics9020027.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
78.	Patoulas 2022	Typ publikacji	Przegląd systematyczny z meta-analizą opublikowany w formie komentarza (brak publikacji pełnotekstowej)	Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Evaluating the Effect of Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Blood Pressure Levels in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	American Journal of Cardiology. 2022;166:144-145
79.	Patoulas 2022	Typ publikacji	Komentarz	Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Type 2 Diabetes.	N Engl J Med. 2022 Feb 17;386(7):e17. doi: 10.1056/NEJMc2114590.
80.	Patoulas 2022	Typ publikacji	Przegląd systematyczny z meta-analizą opublikowany w postaci listu do wydawcy (brak publikacji pełnotekstowej)	Updated Meta-Analysis Assessing the Cardiovascular Efficacy of Tirzepatide.	Am J Cardiol. 2022 Oct 15;181:139-140. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.07.003. Epub 2022 Aug 14.
81.	Patoulas 2023	Typ publikacji	Praca poglądowa	Tirzepatide and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: safety always comes first!	Expert Opin Drug Saf. 2023 Jul-Dec;22(9):763-765. doi: 10.1080/14740338.2023.2247984. Epub 2023 Aug 18.
82.	Permana 2022	Komparator	Porównanie z łącznym komparatorem GLP-1-RA	Efficacy and safety of tirzepatide as novel treatment for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.	Diabetes Metab Syndr. 2022 Nov;16(11):102640. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102640. Epub 2022 Oct 14.
83.	Pirro 2021	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Tirzepatide, a dual gip and GLP-1 receptor agonist, increases insulin sensitivity and improves pancreatic beta-cell function in type 2 diabetes	Diabetes Technology and Therapeutics. 2021;23:A165
84.	Pirro 2022	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Effects of Tirzepatide, a Dual GIP and GLP-1 RA, on Lipid and Metabolite Profiles in Subjects With Type 2 Diabetes.	J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jan 18;107(2):363-378. doi: 10.1210/clinem/dgab722.
85.	Pirro V 2020	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Effects of tirzepatide, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist, on metabolic profile in patients with type 2 diabetes	Diabetologia. 2020;63:S73
86.	Popovic 2024	Komparator	Porównanie z łącznym komparatorem GLP-1-RA	Tirzepatide use and the risk of cancer among individuals with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials.	Diabetes Res Clin Pract. 2024 Jul;213:111758. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111758. Epub 2024 Jun 24.
87.	Popovic 2024	Komparator	Porównanie z łącznym komparatorem GLP-1-RA	Effect of tirzepatide on the risk of diabetic retinopathy in type 2 diabetes.	Diabetes Obes Metab. 2024 Jun;26(6):2497-2500. doi: 10.1111/dom.15535. Epub 2024 Mar 8.
88.	Qapaja 2024	Interwencja	GLP-1-RA i tirzepatyd rozpatrywane łącznie	877 Gastroparesis risk in patients with type 2 diabetes prescribed GLP-1 receptor agonists	Gastroenterology. 2024;166:S-204
89.	Qin 2024	Populacja	Mieszana populacja, obejmująca pacjentów bez cukrzycy	Efficacy and safety of once-weekly tirzepatide for weight management compared to placebo: An updated systematic review and meta-analysis including the latest SURMOUNT-2 trial.	Endocrine. 2024 Jun 8. doi: 10.1007/s12020-024-03896-z.
90.	Rangwala 2024	Komparator	Porównanie w obrębie różnych dawek tirzepatydu	Evaluating the effectiveness and safety of various Tirzepatide dosages in the management of Type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis of randomized controlled trials.	J Diabetes Metab Disord. 2024 Mar 25;23(1):1199-1222. doi: 10.1007/s40200-024-01412-8. eCollection 2024 Jun.
91.	Salmen 2023	Metodyka	Dla tirzepatydu opis jakościowy opublikowanych badań klinicznych programu SURPASS - brak nowych wyników dla porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	A Critical View over the Newest Antidiabetic Molecules in Light of Efficacy-A Systematic Review and Meta-Analysis.	Int J Mol Sci. 2023 Jun 5;24(11):9760. doi: 10.3390/ijms24119760.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
92.	Santulli 2022	Typ publikacji	Komentarz	Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Type 2 Diabetes.	N Engl J Med. 2022 Feb 17;386(7):e17. doi: 10.1056/NEJMc2114590.
93.	Sattar 2022	Komparator	Niezgodny komparator (skumulowane ramię dla placebo, insuliny degludec i dulaglutidu)	Tirzepatide cardiovascular event risk assessment: a pre-specified meta-analysis.	Nat Med. 2022 Mar;28(3):591-598. doi: 10.1038/s41591-022-01707-4. Epub 2022 Feb 24.
94.	Sethi 2024	Typ publikacji	Przegląd systematyczny z meta-analizą opublikowany w postaci abstraktu	One drug for multimorbid hypertension and type 2 diabetes? A dose-wise network meta-analysis of tirzepatide	Journal of the American College of Cardiology. 2024;83:1732
95.	Shi 2023	Komparator	Porównanie z łącznym komparatorem GLP-1-RA	Benefits and harms of drug treatment for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials.	BMJ. 2023 Apr 6;381:e074068. doi: 10.1136/bmj-2022-074068.
96.	Slomski 2021	Typ publikacji	Komentarz	Tirzepatide Safely Reduces Blood Glucose, Weight in Type 2 Diabetes.	JAMA. 2021 Aug 24;326(8):691. doi: 10.1001/jama.2021.13715.
97.	Slomski 2021	Typ publikacji	Komentarz	Tirzepatide Tested for Type 2 Diabetes With High Cardiovascular Risk.	JAMA. 2021 Dec 28;326(24):2464. doi: 10.1001/jama.2021.22775.
98.	Sohn 2023	Interwencja	GLP-1-RA i tirzepatyd rozpatrywane łącznie	Cardiovascular efficacy and safety of antidiabetic agents: A network meta-analysis of randomized controlled trials	Diabetes, Obesity and Metabolism. 2023;25:3560-3577
99.	Stefanou 2024	Interwencja	GLP-1-RA i tirzepatyd rozpatrywane łącznie	Risk of major adverse cardiovascular events and stroke associated with treatment with GLP-1 or the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis.	Eur Stroke J. 2024 Feb 23;23969873241234238. doi: 10.1177/23969873241234238.
100.	Stretton 2023	Metodyka	Przegląd systematyczny jakościowy, opisujący wyniki dotychczas opublikowanych badań klinicznych - brak nowych wyników dla porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Weight loss with subcutaneous semaglutide versus other glucagon-like peptide 1 receptor agonists in type 2 diabetes: a systematic review.	Intern Med J. 2023 Aug;53(8):1311-1320. doi: 10.1111/imj.16126. Epub 2023 Jun 21.
101.	Tang 2022	Komparator	Porównanie z łącznym komparatorem GLP-1-RA	Efficacy and safety of tirzepatide in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis.	Front Pharmacol. 2022 Oct 28;13:1016639. doi: 10.3389/fphar.2022.1016639. eCollection 2022.
102.	Thomas 2021	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes.	J Clin Endocrinol Metab. 2021 Jan 23;106(2):388-396. doi: 10.1210/clinem/dgaa863.
103.	Thomas MK 2019	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Tirzepatide, a dual GIP and GLP-1 receptor agonist, improves markers of beta cell function and insulin sensitivity in type 2 diabetes patients	Diabetologia. 2019;62:S354
104.	Thomas MK 2022	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	Greater improvement in insulin sensitivity per unit weight loss with tirzepatide compared to selective GLP-1 receptor agonism	Diabetologia. 2022;65:S311
105.	Tong 2023	Komparator	Porównanie z łącznym komparatorem GLP-1-RA	Gastrointestinal adverse events of tirzepatide in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and trials sequential analysis.	Medicine (Baltimore). 2023 Oct 27;102(43):e35488. doi: 10.1097/MD.00000000000035488.
106.	Tsukamoto 2024	Populacja	Meta-analiza sieciowa wyłącznie dla populacji japońskiej	Effect of tirzepatide on glycaemic control and weight loss compared with other glucagon-like peptide-1 receptor agonists in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus.	Diabetes Obes Metab. 2024 Jan;26(1):262-274. doi: 10.1111/dom.15312. Epub 2023 Oct 12.

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
107.	Wilding J 2023	Metodyka	Analiza post-hoc badań SURPASS-2-5 (brak możliwości odczytania danych dla SURPASS-2 i -4)	Safety and efficacy of tirzepatide for SURPASS-2 through -5 participants ≥65 years old with BMI <30 kg/m ² : a post hoc analysis	Diabetologia. 2023;66:S333-S334
108.	Wilson 2020	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	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 Obes Metab. 2020 Dec;22(12):2451-2459. doi: 10.1111/dom.14174. Epub 2020 Sep 15.
109.	Wilson J 2021	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	The dual gip and GLP-1 receptor agonist tirzepatide improves biomarkers associated with cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes (T2D)	Diabetes technology & therapeutics. 2021;23:A164-A165
110.	Wilson JM 2019	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	The dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide improves lipoprotein biomarkers associated with insulin resistance and cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes	Diabetologia. 2019;62:S558-S559
111.	Wilson JM 2020	Populacja	Pacjenci bez bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego	The Dual GIP/GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Cardiovascular Risk Protein Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes	Circulation. 2020;142:suppl_3
112.	Xia 2024	Interwencja	Brak odnalezionych badań dla ocenianej interwencji (tirzepatyd) w przeglądzie systematycznym	Meta-analysis on GLP-1 mediated modulation of autophagy in islet β -cells: Prospectus for improved wound healing in type 2 diabetes	International Wound Journal. 2024;21:
113.	Xie 2023	Metodyka	W przeglądzie systematycznym nie uwzględniono badania SURPASS-4	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.	Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Aug 28;14:1244432. doi: 10.3389/fendo.2023.1244432. eCollection 2023.
114.	Yang 2023	Komparator	Porównanie z łącznym komparatorem GLP-1-RA	Is tirzepatide 15 mg the preferred treatment strategy for type 2 diabetes? A meta-analysis and trial-sequence-analysis.	Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023 Aug;27(15):7164-7179. doi: 10.26355/eurrev_202308_33290.
115.	Yang 2024	Komparator	Porównanie z łącznym komparatorem GLP-1-RA	Impact of a dual glucose-dependent insulinotropic peptide/glucagon-like peptide-1 receptor agonist tirzepatide on heart rate among patients with type 2 diabetes: A systematic review and pairwise and network meta-analysis.	Diabetes Obes Metab. 2024 Feb;26(2):548-556. doi: 10.1111/dom.15342. Epub 2023 Oct 20.
116.	Yao 2024	Komparator	Niezgodny komparator (różne dawki tirzepatytu lub placebo) - brak przedstawienia wyników meta-analizy sieciowej dla porównania z GLP-1-RA	Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis.	BMJ. 2024 Jan 29;384:e076410. doi: 10.1136/bmj-2023-076410.
117.	Yu 2022	Komparator	Porównanie w obrębie różnych dawek tirzepatytu	Optimal dose of tirzepatide for type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis and trial sequential analysis.	Front Cardiovasc Med. 2022 Aug 31;9:990182. doi: 10.3389/fcvm.2022.990182. eCollection 2022.
118.	Yu 2023	Komparator	Niezgodny komparator (skumulowane ramię dla placebo, insuliny degludec i dulaglutytu)	Effect of the Dual Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide/Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonist Tirzepatide on Lipid Profile and Waist Circumference: A Systematic Review and Meta-analysis	Clinical Therapeutics. 2023;45:787-796

Lp.	Akronim badania	Powód wykluczenia	Szczegóły	Tytuł	Publikacja
119.	Yu 2023	Komparator	Niezgodny komparator (skumulowane ramię dla placebo, insuliny degludec i dulaglutytu)	Effect of the Dual Glucose-Dependent Insulinotropic Peptide/Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonist Tirzepatide on Lipid Profile and Waist Circumference: A Systematic Review and Meta-analysis.	Clin Ther. 2023 Aug;45(8):787-796. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.06.008. Epub 2023 Jul 14.
120.	Zaazouee 2022	Metodyka	W przeglądzie systematycznym nie uwzględniono badania SURPASS-4	Semaglutide for the treatment of type 2 Diabetes Mellitus: A systematic review and network meta-analysis of safety and efficacy outcomes	Diabetes Metab Syndr. 2022 Jun;16(6):102511. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102511. Epub 2022 May 20.
121.	Zeng 2023	Komparator	Niezgodny komparator (skumulowane ramię dla placebo, insuliny degludec i dulaglutytu)	Safety issues of tirzepatide (pancreatitis and gallbladder or biliary disease) in type 2 diabetes and obesity: a systematic review and meta-analysis.	Front Endocrinol (Lausanne). 2023 Oct 16;14:1214334. doi: 10.3389/fendo.2023.1214334. eCollection 2023.
122.	Zhang 2023	Populacja	Mieszana populacja pod względem rozpoznania T2DM (pacjenci z nadwagą i otyłością z/bez T2DM)	GLP-1RAs caused gastrointestinal adverse reactions of drug withdrawal: a system review and network meta-analysis	Frontiers in Endocrinology. 2023;14:1149328
123.	Zhang 2024	Populacja	Mieszana populacja pod względem rozpoznania T2DM (pacjenci z nadwagą i otyłością z/bez T2DM)	Semaglutide for the prevention of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis	Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 2024;18:103067
124.	Zhou 2023	Komparator	Porównanie z łącznym komparatorem GLP-1-RA	Efficacy and safety of tirzepatide, dual GLP-1/GIP receptor agonists, in the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.	Diabetol Metab Syndr. 2023 Oct 30;15(1):222. doi: 10.1186/s13098-023-01198-4.

Aneks H. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

H.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

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

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

H.2. Formularz do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 83.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	
Projekt badania	☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	Interwencja Komparator:
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)			
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)		
☐	Osobista komunikacja z badaczem		
☐	Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)	
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji			
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI	
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI	
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI	
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)			
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI	
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI	
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI	
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI	
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI	
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI	
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI	
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach			
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI	
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N	
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI	
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI	
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego			
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?		T / PT / PN / N / BI	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	
T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; ND – nie dotyczy.	

H.3. Formularz do oceny wiarygodności badań kohortowych w skali Newcastle-Ottawa (NOS)

Uwaga: Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać maksymalnie dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej
 - a. w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności *
 - b. w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
 - c. określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
 - d. nie określono metody doboru kohorty
2. Dobór kohorty bez narażenia
 - a. z tej samej społeczności co narażona kohorta *
 - b. z innego środowiska (z innej populacji)
 - c. nie określono metod doboru kohorty bez narażenia
3. Stwierdzenie narażenia
 - a. dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. raportowane przez pacjenta w formie pisemnej
 - d. nie określono

Porównywalność

4. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy
 - a. w badaniu uwzględniono _____ (Proszę wybrać najbardziej istotny czynnik.) *
 - b. w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (To kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika.) *

Punkt końcowy

5. Ocena wystąpienia punkty końcowego
 - a. niezależna ocena z zaślepieniem *
 - b. odwołanie do dokumentacji *
 - c. raportowane przez pacjenta
 - d. nie określono
6. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?
 - a. Tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
 - b. nie

7. Poprawność obserwacji kohort

- a. pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów *
- b. małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych *
- c. < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych
- d. nie określono.

H.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

Tabela 84.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? „Tak” jeśli: ☐ Populacja ☐ Interwencja ☐ Komparator ☐ Punkty końcowe	☐ Tak ☐ Nie
Opcjonalnie (rekomendowane) ☐ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? „Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: ☐ pytanie / pytania badawcze ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocenę ryzyka błędu systematycznego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: ☐ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz ☐ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności ☐ uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu	
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ <i>Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT</i> ☐ <i>LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI</i> ☐ <i>LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</i>	☐ Tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? „Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) ☐ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) „Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań ☐ Przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) ☐ Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (JEDNO z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań ☐ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☐ Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? „Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? „Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe): ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparatory ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe): ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? RCT Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ braku ukrycia kodu alokacji, oraz ☐ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie NRSI

Pytanie	Odpowiedź
NRSI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ czynników zakłócających, oraz ☐ selektywnego doboru badań Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie ☐ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, oraz ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie RCT
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	
„Tak” jeśli: ☐ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i>	☐ Tak ☐ Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	
RCT „Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
NRSI „Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) ☐ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	
„Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów ☐ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	☐ Tak ☐ Nie
Kolorem oznaczono domeny krytyczne; NRSI – badania nierandomizowane (Non Randomized Studies of Intervention), RCT – badania randomizowane (Randomized Controlled Trials)	

Aneks I. Formularze do ekstrakcji danych z badania

I.1. Formularz do charakterystyki badań dla interwencji

Tabela 85.
Formularz charakterystyki badań pierwotnych

Akronim badania	
Opis i cel badania	
Kryteria włączenia	
1.	
Kryteria wykluczenia	
1.	
Oceniane punkty końcowe	
I rzędowe PK:	
II-rzędowe PK:	
Populacja	
Cecha populacji	
Liczebność grupy	
Wiek [lata], średnia (SD)	
Płeć, n (%)	Kobiety
	Mężczyźni
Rasa, n (%)	Azjatycka
	Czarna lub Afroamerykanie
	Biała
Czas trwania T2DM [lata], mediana (IQR)	
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	
Kategoria BMI, n (%)	<30 kg/m ²
	≥30 to <35 kg/m ²
	≥35 to <40 kg/m ²
	≥40 kg/m ²
Masa ciała [kg], średnia (SD.)	
Choroba sercowo-naczyniowa w wywiadzie (%)	
Ciśnienie krwi [mmHg], średnia (SD)	Skurczowe
	Rozkurczowe

Akronim badania	
Poziom HbA1c, średnia (SD) ^c	[%]
	[mmol/mol]
Poziom FPG [mg/dl], średnia (SD)	
eGFR <60, CKD-EPI [ml/min/1,73m ²], (%)	
Retinopatia nieproliferacyjna (%)	
Profil lipidowy [mg/dl], średnia (SD)	Cholesterol całkowity
	nie-HDL
	Trójglicerydy
Wcześniejsza terapia OAD, (%)	SGLT-2
	Pochodne sulfonilomocznika
	Metformina
	<30
UACR, (%)	30- 300
	>300
Retinopatia nieproliferacyjna (%)	
Interwencja i komparator	
Układ badania	
Schemat badania	
Kointerwencje	
Okres interwencji/ obserwacji	
Metodyka	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Utrata z badania, n (%)	•
Metodyka implementacji danych utraconych	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	
Testowana hipoteza wyjściowa (I-rzędowy PK)	
Metoda analizy wyników	•
Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

I.2. Formularz do charakterystyki badań dla komparatorów

Akronim badania		
Opis i cel badania		
Kryteria włączenia		
1.		
Kryteria wykluczenia		
1.		
POPULACJA	Interwencja	Komparator
Liczebność grupy (N)		
Wiek w latach: średnia (SD)		
Płeć męska, n (% N)		
Rasa, n (% N)	kaukaska	
	czarna	
	azjatycka	
Masa ciała w kg: średnia (SD)		
BMI w kg/m ² : średnia (SD)		
Czas trwania T2DM w latach (SD)		
Poziom HbA1c	(%) (SD)	
	mmol/mol (SD)	
Poziom FPG mg/dl (SD)		
Ciśnienie krwi w mm Hg (SD)	Skurczowe	
	Rozkurczowe	
Historia choroby układu krążenia (% N)		
UACR, n (% N)	<30	
	30- 300	
	>300	
Retinopatia cukrzycowa, n (% N)		
Parametry lipidowe w mg/dl (SD)	Trójglicerydy	
	Cholesterol całkowity	
	Cholesterol nie-HDL	
Uprzednie leczenie OAD, n (% N)	SGLT-2i	
	Pochodne sulfonilomocznika	
	Metformina	
SCHEMAT BADANIA		
Układ badania		
Schemat leczenia w grupie badanej		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej		

Akronim badania	
Kointerwencje	
Okres interwencji [tyg.]	
Okres obserwacji [tyg.]	
OCENA WIARYDNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	
Testowana hipoteza	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Zaślepienie	
I-rzędowy punkt końcowy	
Metoda analizy wyników	
Cross-over	
Utrata z badania, n/N (%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	
Ocena w skali Cochrane (RoB2)	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	
Metody oceny stosowane w badaniu	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

I.3. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Tabela 86.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Punkt końcowy	Interwencja		Komparator	Porównanie		p	Ref.
	Dawka [mg]	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]		

I.4. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Tabela 87.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Punkt końcowy	OB [tyg.]	Estymand	Interwencja			Komparator		MD [95% CI]	p	Ref.
			Dawka [mg]	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)			