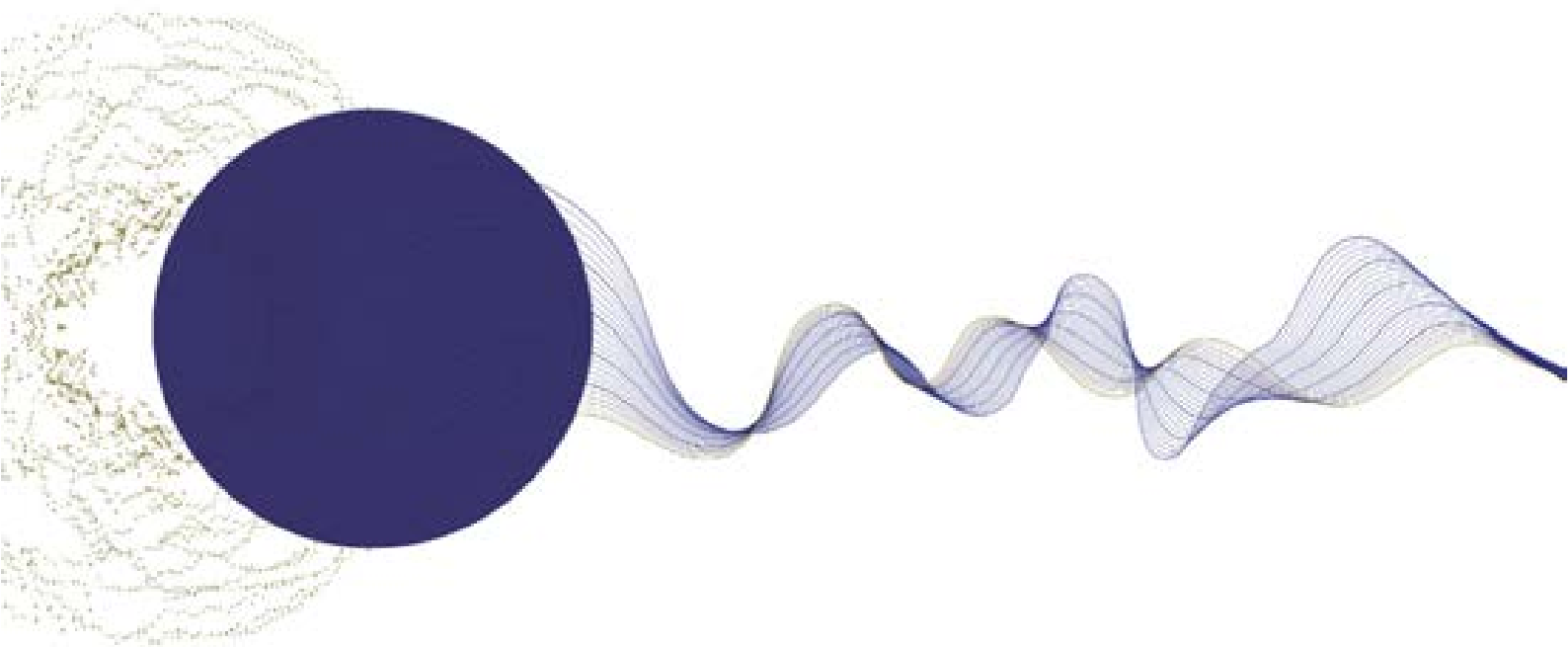




ANALIZA KLINICZNA

Semaglutyd (Ozempic) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, nadwagą oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo–naczyniowym

WERSJA 2.0,
27.03.2026, KRAKÓW



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 17.12.2025 (v1.0)

W dniu 27.03.2026 analiza została uzupełniona zgodnie z pismem OTAP.4130.2.2026.2.DD dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego (v2.0).

Kierownik projektu:

Autorzy:

[REDACTED]

kontrola prac, opracowanie metodyki przeglądu, kwalifikacja badań, opis wyników, formułowanie treści analizy, wnioski końcowe, ograniczenia, dyskusja

[REDACTED]

kwalifikacja badań, ekstrakcja danych, charakterystyki badań, ocena wiarygodności

[REDACTED]

ekstrakcja danych, charakterystyki badań, ocena wiarygodności poszerzona analiza bezpieczeństwa

[REDACTED]

kwalifikacja badań, poszerzona analiza bezpieczeństwa

[REDACTED]

opracowanie metodyki przeglądu

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

Kontrola obliczeń:

Kontrola merytoryczna:

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:

Novo Nordisk

ul. Krakowiaków 46,

02-255 Warszawa

Zamawiającego reprezentował/a/li:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	6
Streszczenie	9
1. Wstęp	15
1.1. Cel analizy klinicznej	15
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	15
2. Metodyka analizy klinicznej	17
2.1. Schemat przeprowadzenia	17
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	17
2.3. Selekcja badań klinicznych	19
2.4. Wyszukiwanie badań klinicznych	19
2.4.1. Strategia wyszukiwania	19
2.4.2. Przeszukane elektronicznie bazy informacji medycznej	20
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych	21
2.5.1. Badania pierwotne	21
2.5.2. Opracowania wtórne	22
2.6. Ekstrakcja danych	22
2.7. Analiza statystyczna	23
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	25
4. Charakterystyka badań włączonych do analizy	30
4.1. Charakterystyka badań RCT	30
4.1.1. Charakterystyka badań dla ocenianej interwencji	30
4.1.2. Charakterystyka badań dla komparatorów	38
4.1.3. Analiza homogeniczności	41
4.2. Charakterystyka badań RWD	43
5. Wyniki analizy klinicznej	45
5.1. Skuteczność i bezpieczeństwo SEM w porównaniu do inhibitorów SGLT-2	45
5.1.1. Kontrola glikemii	45
5.1.2. Zmiana masy ciała	46
5.1.3. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy	46
5.1.4. Profil bezpieczeństwa	48
5.2. Skuteczność i bezpieczeństwo SEM w porównaniu do inhibitorów DPP-4	49
5.2.1. Kontrola glikemii	49
5.2.2. Parametry antropometryczne	50
5.2.3. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy	50
5.2.4. Jakość życia	51
5.2.5. Profil bezpieczeństwa	52
5.3. Rzeczywista skuteczność i bezpieczeństwo SEM	53
5.3.1. Ocena skuteczności	53

5.3.2. Profil bezpieczeństwa	56
6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa	57
6.1. Ostrzeżenia i komunikaty bezpieczeństwa	57
6.2. Zgłoszenia zdarzeń niepożądanych	59
7. Wyniki opracowań wtórnych	64
8. Ograniczenia.....	67
9. Wnioski	68
10. Dyskusja.....	71
Bibliografia.....	75
Spis elementów	79
Aneks A. Analiza uzupełniająca.....	82
A.1. Skuteczność i bezpieczeństwo SEM w porównaniu do PLC	82
A.1.1. Badanie SUSTAIN-6.....	82
A.1.2. Badanie STEP 2	87
A.1.3. Badanie FLOW	89
A.1.4. Badanie STRIDE	92
A.2. Skuteczność i bezpieczeństwo SEM w wyższej dawce	95
A.2.1. Badanie SUSTAIN Forte.....	95
Aneks B. Analiza wrażliwości do porównania pośredniego.....	98
Aneks C. Wyniki uzupełniające dla komparatorów.....	99
C.1. Badanie EMPA-REG OUTCOME	99
C.1.1. Analiza skuteczności	99
C.1.2. Profil bezpieczeństwa	100
C.2. Badanie DECLARE-TIMI 58	101
C.2.1. Analiza skuteczności	101
C.2.2. Profil bezpieczeństwa	102
Aneks D. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy	104
D.1. Badania RCT	104
D.2. Badania RWD.....	127
Aneks E. Definicje punktów końcowych.....	129
Aneks F. Ocena wiarygodności badań	133
F.1. Badania RCT	133
F.2. Badania RWD.....	151
F.3. Opracowania wtórne.....	152
Aneks G. Wyniki wyszukiwania	153
G.1. Strategia wyszukiwania badań	153
G.1.1. Przeszukanie w kierunku badań pierwotnych	153
G.1.2. Przeszukanie w kierunku badań RWD.....	154
G.1.3. Przeszukanie w kierunku opracowań wtórnych	155
G.2. Przeszukanie dodatkowych źródeł danych.....	157
Aneks H. Badania kliniczne w toku	158
Aneks I. Badania wykluczone z analizy	159

Aneks J. Formularze wykorzystane w analizie	178
J.1. Formularz do charakterystyk badań	178
J.2. Formularze do ekstrakcji wyników.....	180
J.3. Formularze do oceny wiarygodności badań	181

Indeks skrótów

ABI	wskaźnik kostka-ramię <i>ankle-brachial index</i>
ACE	inhibitor konwertazy angiotensyny <i>angiotensin-converting enzyme inhibitor</i>
AE	zdarzenia niepożądane <i>adverse events</i>
ALP	fosfataza alkaliczna <i>alkaline phosphatase</i>
ALT	Aminotransferaza alaninowa <i>alanine aminotransferase</i>
AMSTAR	skala AMSTAR <i>A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCVD	miażdżycowa choroba układu sercowo-naczyniowego <i>atherosclerotic cardiovascular disease</i>
AST	aminotransferaza asparaginianowa <i>aspartate aminotransferase</i>
BMI	Wskaźnik masy ciała <i>body mass index</i>
CEC	zewnętrzny komitet kliniczny <i>Clinical Events Committee</i>
CKD	przewlekła choroba nerek <i>chronic kidney disease</i>
CRP	białko C-reaktywne <i>C-reactive protein</i>
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
DAP	dapagliflozyna <i>dapagliflozin</i>
DPP-4i	Inhibitor dipeptydylopeptydazy-4 <i>Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor</i>
eGFR	szacunkowa filtracja kłębuszkowa <i>estimated glomerular filtration rate</i>
EMP	empagliflozyna <i>empagliflozin</i>
EOCG	Skala ECOG <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek <i>end-stage renal disease</i>

ETD	szacowana różnica efektu leczenia <i>estimated treatment difference</i>
ETR	szacowany współczynnik efektu leczenia <i>estimated treatment ratio</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <i>Food and Drug Administration</i>
FPG	glikemia na czczo <i>fasting plasma glucose</i>
FU	okres obserwacji <i>follow-up</i>
GLP-1	agoniści glukagonopodobnego peptydu-1 <i>glucagon-like peptide-1 agonists</i>
HDL	lipoproteina o wysokiej gęstości <i>high-density lipoprotein</i>
HR	współczynnik ryzyka <i>hazard ratio</i>
HbA1c	hemoglobina glikowana <i>glycated hemoglobin</i>
ITT	populacja zgodna z zamiarem leczenia <i>intention-to-treat</i>
IVRS/IWRS	system interaktywny do randomizacji <i>interactive voice/web response system</i>
LDL	lipoproteina niskiej gęstości <i>low-density lipoprotein</i>
LOCF	metoda ostatniej obserwacji przeniesionej do przodu <i>last observation carried forward</i>
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe <i>major adverse cardiovascular events</i>
MTC	rak rdzeniasty tarczycy <i>medullary thyroid carcinoma</i>
NNH	liczba potrzebna do zaszkodzenia <i>number needed to harm</i>
NNT	liczba potrzebna do leczenia <i>number needed to treat</i>
NOS	skala oceny badań <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne <i>New York Heart Association</i>
PAD	choroba tętnic obwodowych <i>peripheral artery disease</i>
PICOS	populacja, interwencja, komparator, wyniki, metodyka <i>population, intervention, comparator, outcome, study design</i>
PLC	Placebo
PRAC	Komitet ds. Oceny Ryzyka <i>Pharmacovigilance Risk Assessment Committee</i>

PSM	Analiza propensity score <i>propensity score matching</i>
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron <i>renin-angiotensin-aldosterone system</i>
RCT	randomizowane badania kliniczne <i>randomized controlled trials</i>
RD	różnica ryzyka <i>risk difference</i>
RR	ryzyko względne <i>relative risk</i>
RWD	dane z rzeczywistej praktyki <i>real-world data</i>
RoB2	narzędzie oceny ryzyka błędu systematycznego <i>Risk of Bias 2</i>
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane <i>serious adverse events</i>
SBP	skurczowe ciśnienie krwi <i>systolic blood pressure</i>
SEM	Semaglutyd <i>semaglutide</i>
SGLT-2	inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego 2 <i>sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor</i>
SIT	sitagliptyna <i>sitagliptin</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia <i>World Health Organization</i>
WIL	wildagliptyna <i>vildagliptin</i>

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozempic® (Semaglutyd, SEM) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z BMI ≥ 27 kg/m², oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

którzy jednocześnie nie spełniają aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych dla ocenianego produktu leczniczego.

METODYKA

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego.

Proces wyszukiwania realizowano etapowo. W pierwszej kolejności przeprowadzono przeszukanie literatury w celu identyfikacji istniejących przeglądów systematycznych obejmujących populację, interwencję, komparator i punkty końcowe właściwe dla niniejszej analizy. Spośród zidentyfikowanych przeglądów wybrano jeden (Nong 2025), który następnie przeanalizowano pod kątem badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do niniejszego opracowania, po czym przeprowadzono własne systematyczne przeszukanie w celu jego aktualizacji. Niezależnie przeprowadzono również przegląd systematyczny badań prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD, ang. *real-world data*).

Do analizy włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki. Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków. Ostatniego przeszukanie baz informacji medycznej przeprowadzono: 05.11.2025 r.

Zidentyfikowane opracowania poddano ocenie wiarygodności, charakterystyce oraz ekstrakcji danych zgodnie z zasadami określonymi w protokole. Przeprowadzono zarówno analizę jakościową, jak i ilościową zidentyfikowanych danych, opierając się w pierwszej kolejności na wynikach porównań bezpośrednich, a w przypadku ich braku – na własnej analizie pośredniej przeprowadzonej metodą Buchera.

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

Ostatecznie kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniły następujące badania

- bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję do komparatorów:
 - **SUSTAIN-2** – wieloośrodkowe badanie randomizowane (RCT, ang. *Randomized clinical trial*) fazy 3a, podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SEM 0,5 lub 1,0 mg w porównaniu z inhibitorem DPP-4 (sitagliptyna, SIT) w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz niewyrównaną hipoglikemią pomimo terapii 1-2 leków hipoglikemizujących;
- dla ocenianej interwencji (vs placebo (PLC)):
 - **SUSTAIN-6** – wieloośrodkowe badanie RCT fazy 3a, podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SEM 0,5 lub 1,0 mg w porównaniu z PLC w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz potwierdzoną chorobą sercowo-naczyniową (CVD), ang. *Cardiovascular disease*) lub czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego.
 - **STEP 2** – wieloośrodkowe badanie RCT fazy 3a, podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SEM w dawce 2,4 mg w porównaniu z dawką 1,0 mg oraz PLC u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz nadwagą lub otyłością; *ramię SEM 2,4 mg nie spełniało kryteriów włączenia do analizy klinicznej*;
 - **STRIDE** – wieloośrodkowe badanie RCT fazy 3, podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SEM 1,0 mg w porównaniu do PLC u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz objawową chorobą tętnic obwodowych (PAD, ang. *Peripheral Artery Disease*) kończyn dolnych;
 - **FLOW** – wieloośrodkowe badanie RCT fazy 3 podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SEM 1,0 mg w porównaniu do PLC u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *Chronic kidney disease*).
- dla komparatorów (vs PLC):
 - **EMPA-REG OUTCOME** – wieloośrodkowe badanie RCT fazy 3 podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo EMP stosowanego w dziennej dawce 10 mg lub 25 mg (*ramię niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej*) z PLC u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym;
 - **DECLARE-TIMI 58** – wieloośrodkowe badanie RCT fazy 3 podwójnie zaślepione, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo DAP (10 mg dziennie) w porównaniu z PLC u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których stwierdzono chorobę sercowo-naczyniową o etiologii miażdżycowej lub obecność licznych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego;
- dane RWD:
 - 3 wieloośrodkowe badania kohortowe oparte na analizie dokumentacji medycznej pochodzącej z amerykańskich baz danych z dopasowaniem *Propensity Score*, oceniające skuteczność rzeczywistą SEM w porównaniu do inhibitorów DPP-4 i/lub inhibitorów SGLT-2.

Analiza kliniczna przeprowadzona w oparciu o powyższe badania obejmowała następujące porównania:

- Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa SEM z PLC (uzupełniająco, przedstawiono w aneksie) – w oparciu o wyniki badań SUSTAIN-6, FLOW i STRIDE;
- Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa SEM z inhibitorami SGLT-2 – przeprowadzone metodą Buchera, z wykorzystaniem wyników badań SUSTAIN-6, EMPA-REG OUTCOME oraz DECLARE-TIMI 58;
- Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa SEM z inhibitorami DPP-4 – oparte na wynikach bezpośredniego badania SUSTAIN-2 (SEM vs SIT);

- Porównanie rzeczywistej skuteczności i bezpieczeństwa SEM względem inhibitorów DPP-4 i inhibitorów SGLT-2 – na podstawie badań RWD.

Uzupełniając zaprezentowano także wyniki badania SUSTAIN FORTE, które nie spełniało kryteriów włączenia do analizy, ale uzupełnia bazę dowodową o dane dot. skuteczności i bezpieczeństwa SEM w dawce 2,0 mg (produkt nieobjęty niniejszym wnioskiem) w porównaniu do SEM 1,0 mg u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2.

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

Dostępne dane kliniczne potwierdzają, że SEM jest skuteczną opcją terapeutyczną dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, obciążonych ryzykiem sercowo-naczyniowym. Według wyników badania SUSTAIN-6 intensyfikacja terapii z zastosowaniem SEM (analiza dla SEM 0,5 mg i 1,0 mg łącznie) w porównaniu do PLC, po 104 tyg. leczenia pozwala na:

- redukcję ryzyka MACE o 26% (HR = 0,74 [0,58; 0,95]),
 - redukcję ryzyka udaru niezakończonego zgonem o 39% (HR = 0,61 [0,38; 0,99]),
 - redukcję ryzyka rewaskularyzacji o 35% (HR = 0,65 [0,50; 0,86]),
- redukcję ryzyka nowej lub pogarszającej się nefropatii o 36% (HR = 0,64 [0,46; 0,88]).

Dodatkowo u pacjentów leczonych SEM w dawce 1,0 mg w porównaniu do PLC odnotowano:

- klinicznie istotną dodatkową redukcję HbA1c o -1,05%,
- dodatkową redukcję masy ciała o -4,35 kg,
- dodatkową redukcję ciśnienia skurczowego (SBP) o -2,59 mmHg,
- dodatkowy wzrost tętna o 2,47 uderzenia/min,

bez istotnego wpływu na wartość ciśnienia rozkurczowego (DBP).

Natomiast w przypadku dawki 0,5 mg raportowano w porównaniu do PLC:

- klinicznie istotną dodatkową redukcję HbA1c o -0,66%,
- dodatkową redukcję masy ciała o -2,87 kg,
- dodatkowy wzrost tętna o 2,02 uderzenia/min,

bez istotnego wpływu na SBP i DBP.

Spójne efekty obserwowano również w populacjach szczególnych – u pacjentów z CKD (FLOW) oraz z PAD (STRIDE) – gdzie SEM poprawiał kontrolę glikemii i masę ciała, a dodatkowo wpływał na kluczowe w tych grupach punkty końcowe, takie jak ryzyko dużych zdarzeń nerkowych czy maksymalna długość chodu i zdarzenia związane z kończynami.

Skuteczność SEM w porównaniu do inhibitorów SGLT-2

Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera (okres obserwacji: SEM 104 tyg, EMP 94 tyg., DAP 209 tyg.) wskazują, że SEM w dawce 1,0 mg pozwala uzyskać:

- klinicznie istotną dodatkową redukcją HbA1c o 0,63% w porównaniu zarówno do EMP, jak i DAP,
 - dodatkową redukcję masy ciała o -2,63 kg w porównaniu do EMP oraz -2,55 kg w porównaniu do DAP,
- bez istotnego wpływu na wartości ciśnienia; jedynie w porównaniu do EMP odnotowano niewielki wzrost DBP, nieprzekraczający progu istotności klinicznej, o 1,03 mmHg.

W przypadku dawki 0,5 mg odnotowano:

- dodatkową redukcję HbA1c o 0,24 % w porównaniu zarówno do EMP, jak i DAP,
- dodatkową redukcję masy ciała o 1,15 kg w porównaniu z EMP oraz 1,07 kg w porównaniu z DAP, bez istotnego wpływu na wartości ciśnienia.

Jednocześnie nie wykazano istotnych statystycznie różnic między SEM a inhibitorami SGLT-2 w zakresie ciśnienia tętniczego oraz większości zdarzeń sercowo-naczyniowych poza pojedynczymi wyjątkami:

- redukcja ryzyka udaru niezakończonego zgonem dla SEM 0,5 mg vs EMP (redukcja o 55%),
- wyższe ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie SEM w porównaniu z komparatorami (analiza łączna dawek 0,5/1,0 mg: wzrost o 79% vs EMP i 52% vs DAP).

Różnice te należy jednak interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę pośredni charakter porównania oraz odmienne charakterystyki wyjściowe populacji – w szczególności większy odsetek pacjentów z niewydolnością serca w badaniu SEM niż w badaniach dla komparatorów.

Na korzystny profil sercowo-naczyniowy SEM w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 wskazują także wyniki badań obserwacyjnych, w których zastosowano odpowiednie metody ograniczające wpływ potencjalnych czynników zakłócających wynikających z różnic między kohortami (propensity score, IPTW). W analizach prowadzonych w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD, ang. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*) stosowanie SEM wiązało się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia MACE (o 16-18%), w tym zawału mięśnia sercowego (o 15%) oraz udaru niedokrwiennego (o 20%).

Skuteczność w porównaniu do inhibitorów DPP-4

W badaniu SUSTAIN-2 wykazano, że intensyfikacja farmakoterapii z zastosowaniem SEM w dawce 1,0 mg w porównaniu do SIT, po 56 tyg. leczenia pozwala na:

- klinicznie istotną dodatkową redukcję HbA1c o 1,06%,
- dodatkową redukcję masy ciała o 4,2 kg oraz redukcję BMI o 1,58 kg/m²,
- dodatkową redukcję obwodu talii o 3,67 cm,
- dodatkową redukcję SBP o 3,32 mmHg,
- dodatkowy wzrost tętna o 1,27 uderzeń/min,
- poprawę oceny komponentu psychicznego jakości życia (SF-36) o 1,64 pkt, oraz poprawę w poszczególnych domenach: vitalność (+1,31 pkt), ograniczenie roli-problemy emocjonalne (+1,43 pkt).

Z kolei intensyfikacja terapii z zastosowaniem SEM 0,5 mg w porównaniu do SIT pozwala na:

- klinicznie istotną dodatkową redukcję HbA1c o 0,77%,
- dodatkową redukcję masy ciała o 2,35 kg oraz redukcję BMI o 0,90 kg/m²,
- dodatkową redukcję obwodu talii o 2,10 cm,
- dodatkową redukcję SBP o 2,78 mmHg,
- poprawę oceny komponentu psychicznego jakości życia (SF-36) o 1,72 pkt, oraz poprawę w poszczególnych domenach: zdrowie psychiczne (+2,03 pkt), vitalność (+1,52 pkt).

Korzystny efekt SEM w porównaniu z inhibitorami DPP-4 potwierdzają również dane z rzeczywistej praktyki klinicznej. U pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących SEM obserwowano dodatkową, klinicznie istotną redukcję HbA1c (-0,6%) oraz BMI (-1 kg/m²) w porównaniu z terapią inhibitorami DPP-4. Co więcej, w populacji osób

z ASCVD stosowanie SEM wiązało się z niższym ryzykiem MACE (o 31-42%), w tym zawału mięśnia sercowego (o 27-36%) oraz udaru niedokrwiennego (o 37-46%).

WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

Wyniki badania SUSTAIN-6 potwierdzają, że SEM stosowany u pacjentów z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym cechuje się korzystnym i przewidywalnym profilem bezpieczeństwa. W porównaniu z PLC SEM (0,5 mg oraz 1,0 mg) nie zwiększał ryzyka AE ani poważnych AE. Co więcej, w grupach stosujących SEM odnotowano niższy odsetek SAE względem PLC, a różnica ta była istotna statystycznie dla dawki 0,5 mg vs PLC (0,88 [0,77; 0,99], NNT = 21).

Zgodnie z profilem klasy agonistów GLP-1, SEM wiązał się ze zwiększonym ryzykiem AE prowadzących do przerwania leczenia (0,5 mg: 2,02 [1,44; 2,82], NNH = 17; 1,0 mg: 1,90 [1,42; 2,53], NNH = 14), na które składały się głównie zdarzenia żołądkowo-jelitowe. Ryzyko zdarzeń żołądkowo-jelitowych było istotnie wyższe w grupach SEM w porównaniu z PLC – o 42% dla dawki 0,5 mg oraz o 49% dla dawki 1,0 mg (0,5 mg: 1,42 [1,27; 1,59], NNH = 6; 1,0 mg: 1,49 [1,33; 1,67], NNH = 5). Zdarzenia te miały przeważnie nasilenie łagodne do umiarkowanego i pojawiały się głównie w pierwszych 30 dniach terapii.

Nie stwierdzono istotnego wpływu SEM na ryzyko innych kategorii AE, takich jak hipoglikemia, zdarzenia sercowe, zaburzenia czynności trzustki, nerek czy inne poważne powikłania. Nie odnotowano również zwiększonego ryzyka nowotworów ogółem, nowotworów złośliwych ani nowotworów trzustki czy tarczycy. Jedynym wyjątkiem był nieznaczny wzrost częstości zmian tarczycy o charakterze łagodnym dla dawki 1,0 mg (RR = 1,59 [1,05; 2,42], NNH = 40); różnica ta nie była istotna dla dawki 0,5 mg.

Bezpieczeństwa SEM w porównaniu do inhibitorów SGLT-2

W analizie pośredniej nie stwierdzono różnic między SEM a inhibitorami SGLT-2 w zakresie całkowitej liczby AE ani SAE, co wskazuje na porównywalny profil bezpieczeństwa obu klas leków. Jedyną istotną różnicą była większa częstość AE prowadzących do przerwania leczenia w grupie SEM, co prawdopodobnie wynika przede wszystkim z działań żołądkowo-jelitowych charakterystycznych dla agonistów GLP-1.

Bezpieczeństwa SEM w porównaniu do inhibitorów DPP-4

W badaniu SUSTAIN-2 nie stwierdzono różnic między SEM a SIT w częstości AE, SAE ani AE prowadzących do zgonu. Istotnie częściej natomiast raportowano AE prowadzące do przerwania leczenia w grupie SEM, przy czym różnice dotyczyły wyłącznie zdarzeń żołądkowo-jelitowych, zgodnych z dobrze udokumentowanym profilem bezpieczeństwa klasy agonistów GLP-1.

WNIOSKI

Dostępne dowody z badań randomizowanych oraz rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność i przewidywalny profil bezpieczeństwa SEM u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Korzyści obserwowane względem zarówno PLC, jak i aktywnych komparatorów – inhibitorów SGLT-2 i DPP-4 – wskazują, że SEM stanowi wartościową, nowoczesną opcję terapeutyczną, szczególnie u pacjentów obciążonych ryzykiem sercowo-naczyniowym, z nadwagą lub otyłością oraz tych, którzy nie osiągają celów terapeutycznych przy stosowaniu dotychczasowych schematów leczenia. Jak w przypadku każdego leczenia farmakologicznego, stosowanie SEM

może wiązać się ze zdarzeniami niepożądanymi, a pojawiające się sygnały bezpieczeństwa – choć obecnie niejednoznaczne – wymagają dalszej obserwacji i odpowiedniego monitorowania klinicznego.

Łącząc skuteczność glikemiczną, redukcję masy ciała i efekty sercowo-naczyniowe, produkt leczniczy Ozempic wpisuje się aktualne potrzeby kliniczne tych grup pacjentów i uzasadnia dostosowanie kryteriów refundacyjnych do obowiązujących standardów postępowania.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ozempic® (Semaglutyd, SEM) stosowanego w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z BMI ≥ 27 kg/m², oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako:

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

którzy jednocześnie nie spełniają aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych dla ocenianego produktu leczniczego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD) [3].

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

PICO	Kryteria włączenia
Populacja	- Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, z BMI ≥ 27 kg/m², oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: - potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa (CVD; ang. cardiovascular disease), lub - uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub - obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: - wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, - dyslipidemia, - nadciśnienie tętnicze, - palenie tytoniu, - którzy jednocześnie nie spełniają aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych dla ocenianego produktu leczniczego.
Interwencja	SEM (Ozempic®) podawany podskórnie w dawce podtrzymującej 0,5 lub 1,0 mg zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL).
Komparator	- Inhibitory SGLT-2 refundowane aktualnie we wnioskowanej populacji: - Empagliflozyna (EMP) podawana doustnie w dawce 10 mg dziennie, - Dapagliflozyna (DAP) podawana doustnie w dawce 10 mg dziennie, - Inhibitory DPP-4 refundowane aktualnie we wnioskowanej populacji: - Wildagliptyna (WIL) podawana doustnie w dawce 100 mg dziennie, - Sitagliptyna (SIT) podawana doustnie w dawce 100 mg dziennie.
Punkty końcowe	- Punkty końcowe metaboliczne: - zmiana HbA1c, osiągnięcie celu terapeutycznego HbA1c $< 7\%$, - zmiana masy ciała, BMI, obwodu talii, - Wpływ na układ sercowo-naczyniowy: - skurczowe ciśnienie krwi (SBP, ang. Systolic blood pressure), rozkurczowe ciśnienie krwi (ang. Diastolic blood pressure), tętno - ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, w tym: - złożony punkt końcowy oceniający ryzyko poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE, ang. Major Adverse Cardiovascular Events), - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, - zawał serca, - udar, - rewaskularyzacja, - hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca, - powikłania retinopatii, - nowa nefropatia lub powikłanie nefropatii. - Jakość życia oceniana narzędziem SF-36; - Profil bezpieczeństwa: - Zdarzenia niepożądane (AE, ang. Adverse events), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, ang. Serious adverse events), AE prowadzące do przerwania leczenia, AE prowadzące do zgonu, - SAE raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów, - AE szczegółowe: żółdkowo-jelitowe, hipoglikemie, zaburzenia pracy serca, zaburzenia trzustki, pęcherzyka żółciowego lub nerek, reakcje alergiczne, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nowotwory.
Metodyka	- Badania eksperymentalne z randomizacją oceniające efektywność rzeczywistą SEM względem zdefiniowanych komparatorów lub umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, - Badania obserwacyjne oceniające efektywność rzeczywistą SEM względem zdefiniowanych komparatorów, - Przeglądy systematyczne oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo SEM względem zdefiniowanych komparatorów.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia

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

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

2.2. 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 (Tabela 2).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej

PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	• Dorosli pacjenci z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej jednym lekiem hipoglikemizującym, z HbA1c $\geq 7,0\%$, BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: ◦ potwierdzona CVD, lub ◦ uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub ◦ obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: ◦ wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, ◦ dyslipidemia, ◦ nadciśnienie tętnicze, ◦ palenie tytoniu, • którzy jednocześnie nie spełniają aktualnie obowiązujących kryteriów refundacyjnych dla ocenianego produktu leczniczego. <i>Na każdym poziomie selekcji 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.</i>	• Niezgodna populacja, w tym populacja pacjentów z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą ciążową, pacjenci z nadwagą lub otyłością bez cukrzycy typu 2. • Z analizy wykluczono badania prowadzone wyłącznie w populacjach azjatyckich. Cukrzyca typu 2 przebiega w tych grupach inaczej niż w populacji europejskiej; różnice dotyczą m.in. dystrybucji tkanki tłuszczowej, masy ciała, profilu metabolicznego oraz dynamiki niewydolności komórek β, a także charakterystycznych nawyków żywieniowych. W konsekwencji wyniki badań z populacji azjatyckich są ograniczoną możliwością ekstrapolacji do warunków europejskich [4–6].

PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Interwencja	SEM (Ozempic®) podawany podskórnie w dawce podtrzymującej 0,5 lub 1,0 mg zgodnie z ChPL.	- Inna interwencja, w tym SEM podawany doustnie. - Badania oraz opracowania wtórne, w których oceniano klasę leków bez wyszczególnienia analizy dla SEM.
Komparator	- Inhibitory SGLT-2 refundowane aktualnie we wnioskowanej populacji: - EMP podawana doustnie w dawce 10 mg dziennie, - DAP podawany doustnie w dawce 10 mg dziennie, - Inhibitory DPP-4 refundowane aktualnie we wnioskowanej populacji: - WIL podawana doustnie w dawce 100 mg dziennie, - SIT podawana doustnie w dawce 100 mg dziennie. <i>W pierwszej kolejności do analizy włączano badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję z jednym z komparatorów, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.</i>	Inne komparatory.
Punkty końcowe	- Punkty końcowe metaboliczne: - zmiana HbA1c, osiągnięcie celu terapeutycznego HbA1c < 7%, - zmiana masy ciała, BMI, obwodu talii, - Wpływ na układ sercowo-naczyniowy: - SBP, DBP, tętno, - ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych, w tym: - złożony punkt końcowy MACE, - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, - zawał serca, - udar, - rewaskularyzacja, - hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca, - powikłania retinopatii, - nowa nefropatia lub powikłanie nefropatii. - Jakość życia oceniana narzędziem SF-36, - Profil bezpieczeństwa: - AE, SAE, AE prowadzące do przerwania leczenia, AE prowadzące do zgonu, - SAE raportowane u ≥5% pacjentów, - AE szczególne: żółdkowo-jelitowe, hipoglikemia, zaburzenia pracy serca, zaburzenia trzustki, pęcherzyka żółciowego lub nerek, reakcje alergiczne, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nowotwory.	- Inne punkty końcowe. - Wykluczano badania dla komparatorów, które nie umożliwiały przeprowadzenia porównania z ocenianą interwencją.
Metodyka	- Badania eksperymentalne z randomizacją oceniające efektywność rzeczywistą SEM względem zdefiniowanych komparatorów lub umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego, - Badania obserwacyjne oceniające efektywność rzeczywistą SEM względem zdefiniowanych komparatorów, - Przeglądy systematyczne opublikowane od 2022 r. oceniające skuteczność i/lub bezpieczeństwo SEM względem zdefiniowanych komparatorów.	- Opisy i serie przypadków. - Prace pogładowe, przeglądy niesystematyczne, a także przeglądy systematyczne, w których nie przedstawiono analizy porównawczej (np. metaanaliza sieciowa) dla ocenianej interwencji względem właściwych komparatorów - wykluczano pozycje, w których dokonano jedynie jakościowego zestawienia wyników.
Dodatkowe	- Dowody naukowe opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim, - Badania opublikowane w formie pełnego tekstu, - Raporty z badań klinicznych oraz dane opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych, wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.	- Dowody naukowe opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych. - Badania uwzględniające <100 pacjentów.

2.3. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (██████████). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów 2 analityków (██████████) decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Listę badań wykluczonych wraz z przyczyną wykluczenia przedstawiono w aneksie (Aneks I).

2.4. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

Proces wyszukiwania realizowano etapowo. W pierwszej kolejności przeprowadzono przeszukanie literatury w celu identyfikacji istniejących przeglądów systematycznych obejmujących populację, interwencję, komparator i punkty końcowe właściwe dla niniejszej analizy. Założono, że w przypadku odnalezienia aktualnego, metodycznie rzetelnego i wystarczającego pod względem zakresu przeglądu systematycznego, zostanie on wykorzystany jako źródło badań pierwotnych, które następnie podlegałyby ewentualnej aktualizacji o najnowsze publikacje.

W sytuacji braku przeglądu systematycznego obejmującego w pełni pytanie kliniczne lub w przypadku stwierdzenia niewystarczającej jakości metodologicznej zidentyfikowanych opracowań, przewidziano przeprowadzenie samodzielnego przeglądu systematycznego badań pierwotnych.

2.4.1. Strategia wyszukiwania

W strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji oraz populacji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Pierwotne przeszukanie oraz przeszukanie aktualizacyjne w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (■■■■). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (■■■■).

Strategie wyszukiwania zaprezentowano w aneksie (Aneks D).

2.4.2. Przeszukane elektronicznie bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT [1].

Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- referencji włączonych publikacji.

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

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- The Cochrane Library,
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony agencji regulatorowych raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA),
- rejestr badań klinicznych producenta (novonordisk-trials.com).

Pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniu: 05.11.2025 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w aneksie (Aneks D).

Dodatkowo, korzystając z internetowych rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register) podjęto próbę identyfikacji badań w toku, które potencjalnie mogłyby w przyszłości zasilić bazę dowodową dla analizowanego pytania (Aneks H).

2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

2.5.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). 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 problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [7].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneks J. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (██████████), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności (*critical appraisal*) każde badanie RCT scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczba pacjentów, wiek, płeć, rasa, masa ciała, BMI, czas od diagnozy cukrzycy, poziom HbA1C, FBG, eGFR, LDL w baseline, obwód talii, ciśnienie krwi, obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i historia chorób sercowo-naczyniowych, dotychczasowe leczenie hipoglikemizującego),
- 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).

Ocenę wiarygodności badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale) [8], według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0-4 pkt),
- porównywalność obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0-2 pkt),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy / narażenia (0-3 pkt).

Formularz skali NOS dla badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych przedstawiono w Aneks J.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności (*critical appraisal*) każde badanie obserwacyjne scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczba pacjentów, wiek, płeć, rasa, masa ciała, BMI, czas od diagnozy cukrzycy, poziom HbA1C, obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego i historia chorób sercowo-naczyniowych),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (metodyka badania, lokalizacja, okres zbierania danych oraz źródło danych, sponsor).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań zaprezentowano w Aneks J.

2.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [9]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie (Aneks J). Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (■■■■■■■■■■), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał 1 analityk (■■■■■■■■■■) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w (Aneks J). Kontrola poprawności ekstrakcji i obliczeń została przeprowadzona przez innego analityka (■■■■■■■■■■).

W analizie uwzględniano wyniki z najdłuższego dostępnego okresu obserwacji (follow-up), a w przypadku badań dla komparatorów – z okresów obserwacji możliwie najbardziej zbliżonych do tych raportowanych dla SEM. Ekstrakcję danych dla komparatorów ograniczono do punktów końcowych dostępnych również dla ocenianej interwencji. Dane dotyczące SEM pozyskiwano oddzielnie dla dawek 0,5 mg i 1,0 mg; jeżeli podział ten nie był dostępny, wykorzystywano wyniki łączne. Ekstrahowano dane dla pełnej populacji badanej, a także dla podgrup odpowiadających populacji wnioskowanej, tj. pacjentów z BMI ≥ 27 kg/m² oraz < 30 kg/m² (lub ≤ 30 kg/m²), z HbA1c w zakresie 7,0–7,5% oraz chorych wcześniej leczonych jednym lekiem hipoglikemizującym.

2.7. Analiza statystyczna

Porównanie bezpośrednie

W pierwszej kolejności przedstawiano wyniki analiz statystycznych raportowanych przez autorów badań pierwotnych; w przypadku braku takich danych uzupełniano je własnymi obliczeniami. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR, 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. Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci hazardów względnych (HR, hazard ratio). W pierwszej kolejności uwzględniano wyniki w populacji ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych danych, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Dodatkowo raportowano wartości p statystyk raportowanych przez autorów prac źródłowych.

W sytuacji, gdy dla danego punktu końcowego dostępne były dane z więcej niż jednego badania, przewidziano możliwość ich kumulacji z zastosowaniem modelu efektów stałych (fixed-effect) lub modelu efektów losowych (random-effects), w zależności od poziomu heterogeniczności pomiędzy badaniami.

Porównanie pośrednie

Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego została poprzedzona oceną homogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych, metodyki i definicji punktów końcowych. Porównano również wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej, tj. placebo (PLC) (rozdz.4.1.3).

Porównanie pośrednie z dostosowaniem zostało przeprowadzone metodą Büchera [10]. Interwencję ocenianą i komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną, wyznaczając HR, RR lub MD, a następnie obliczono wartości HR, RR lub MD wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności dla porównania odpowiedniej pary interwencji.

Wartości parametrów obliczono według następującego wzoru:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

- W_{AK} - łączny efekt dla A vs K,
- W_{BK} - łączny efekt dla B vs K,
- W_{AB} - łączny efekt dla A vs B,

$\overline{W_p}$ (W_p) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla W_p , $p = AK, BK, AB$.

A – interwencja, B – komparator, K – wspólna grupa referencyjna.

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}$.
 $SE(W_{AK})$ oraz $SE(W_{BK})$ otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

gdzie:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W_p} - W_p}{2 \cdot u(1 - \frac{\alpha}{2})},$$

$p = AK, BK$, $u(1 - \frac{\alpha}{2})$ – kwantyl rozkładu $N(0,1)$ rzędu $1 - \frac{\alpha}{2}$, α – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru WAB obliczono z poniższych

wzorów: $\underline{W_{AB}} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB})$, $\overline{W_{AB}} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB})$.

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 – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

Przegląd systematyczny w kierunku opracowań wtórnych

W pierwszym etapie analizy przeprowadzono przegląd baz informacji medycznej w kierunku przeglądów systematycznych. W przeszukaniu przeprowadzonym 5.11.2025 r. zidentyfikowano 288 pozycji (po usunięciu duplikatów), z czego do analizy na podstawie pełnych tekstów zakwalifikowano 115 pozycji. Spośród nich 3 opracowania wtórne spełniły kryteria włączenia do analizy (Rysunek 1, Tabela 3), w tym przegląd Nong 2025 [11] – szeroki, aktualizowany na bieżąco przegląd systematyczny z metaanalizą, obejmujący skuteczność i bezpieczeństwo leków stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 2 (ostatnia aktualizacja wyszukiwania: 31.07.2024).

Tabela 3.
Przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy

Lp.	Przegląd	Populacja	Oceniane interwencje	Ref.
1.	Ma 2023	Pacjenci z nadwagą/otyłością z lub bez cukrzycy	Agoniści GLP-1 vs inhibitory SGLT-2	[12]
2.	Nong 2025	Cukrzyca typu 2	Leki przeciwcukrzycowe ogółem	[11]
3.	Zhang 2022	Cukrzyca typu 2 + CKD	Agoniści GLP-1 vs inhibitory SGLT-2	[13]

CKD - przewlekła choroba nerek (ang. chronic kidney disease)

Przegląd systematyczny w kierunku badań RCT

W celu identyfikacji badań RCT spełniających kryteria włączenia przeanalizowano badania pierwotne ujęte w przeglądzie Nong 2025. Na tej podstawie zidentyfikowano 6 badań odpowiadających kryteriom analizy klinicznej. Następnie przeprowadzono przeszukanie aktualizacyjne obejmujące okres od 01.08.2024 do 05.11.2025.

W wyszukiwaniu zidentyfikowano 759 unikalnych tytułów i abstraktów, z których 73 prace zakwalifikowano do oceny pełnotekstowej. Ostatecznie kryteria włączenia spełniła 1 dodatkowa publikacja. Równolegle przeprowadzono przegląd dodatkowych źródeł informacji medycznej, w wyniku którego zakwalifikowano 2 dodatkowe rekordy (Rysunek 2).

Łącznie do przeglądu włączono 7 badań RCT, opisanych w 9 publikacjach (Tabela 4). Dodatkowo, w analizie uzupełniającej (aneks) zaprezentowano wyniki badania SUSTAIN Forte [14], które wprowadzie nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszego przeglądu, gdyż oceniało skuteczność i bezpieczeństwo SEM w dawce nieobjętej niniejszą analizą (2 mg), jednak uzupełnia bazę dowodową dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa SEM.

Tabela 4.
Badania RCT spełniające kryteria włączenia do analizy

Lp.	Badanie	Populacja	Porównanie	Typ publikacji	Ref.
Bezpośrednie porównanie z komparatorami					
1.	SUSTAIN-2	Cukrzyca typu 2	SEM vs SIT	Publikacja pełnotekstowa	[15]
Badania dla interwencji					
2.	SUSTAIN-6	Cukrzyca typu 2 + CVD	SEM vs PLC	Publikacja pełnotekstowa główna	[16]
3.				Publikacja pełnotekstowa dodatkowa – analiza jakości życia	[17]
4.	STEP 2	Cukrzyca typu 2 + nadwaga / otyłość	SEM 2,4 mg vs SEM 1 mg vs PLC	Publikacja pełnotekstowa	[18]
5.	FLOW	Cukrzyca typu 2 + CKD	SEM vs PLC	Publikacja pełnotekstowa	[19]
6.	STRIDE	Cukrzyca typu 2 + PAD	SEM vs PLC	Publikacja pełnotekstowa	[20]
Badania dla komparatorów					
7.	EMPA-REG OUTCOME	Cukrzyca typu 2 + wysokie ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych	EMP vs PLC	Publikacja pełnotekstowa	[21]
8.				Raport EMA, EPAR	[22]
9.	DECLARE-TIMI 58	Cukrzyca typu 2 + CVD	DAP vs PLC	Publikacja pełnotekstowa	[23]

Dodatkowo w ramach analizy uzupełniającej przedstawiono wyniki badania SUSTAIN FORTE (SEM 2 mg vs 1 mg), które nie spełniało kryteriów włączenia do analizy. CKD – przewlekła choroba nerek (ang. *Chronic kidney disease*); CVD – choroba sercowo-naczyniowa (ang. *cardiovascular disease*); PAD – choroba tętnic obwodowych (ang. *Peripheral Artery Disease*).

Zgodnie z protokołem przeglądu, w pierwszej kolejności poszukiwano badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorami, a dopiero w przypadku ich braku uwzględniano badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego. Ponieważ zidentyfikowano badanie bezpośrednio porównujące SEM z inhibitorem DPP-4 (SIT), odstąpiono od wyszukiwania badań z komparatorem PLC dla tej klasy terapeutycznej oraz od dalszego porównania pośredniego. Leki z tej klasy cechują się zbliżoną skutecznością i podobnym profilem bezpieczeństwa [24], a aktualne wytyczne nie różnicują ich pod względem preferencji terapeutycznych [25], co pozwala zasadnie przyjąć, że wynik porównania SEM z WIL byłby porównywalny do obserwowanego względem SIT.

Przegląd systematyczny w kierunku badań RWD

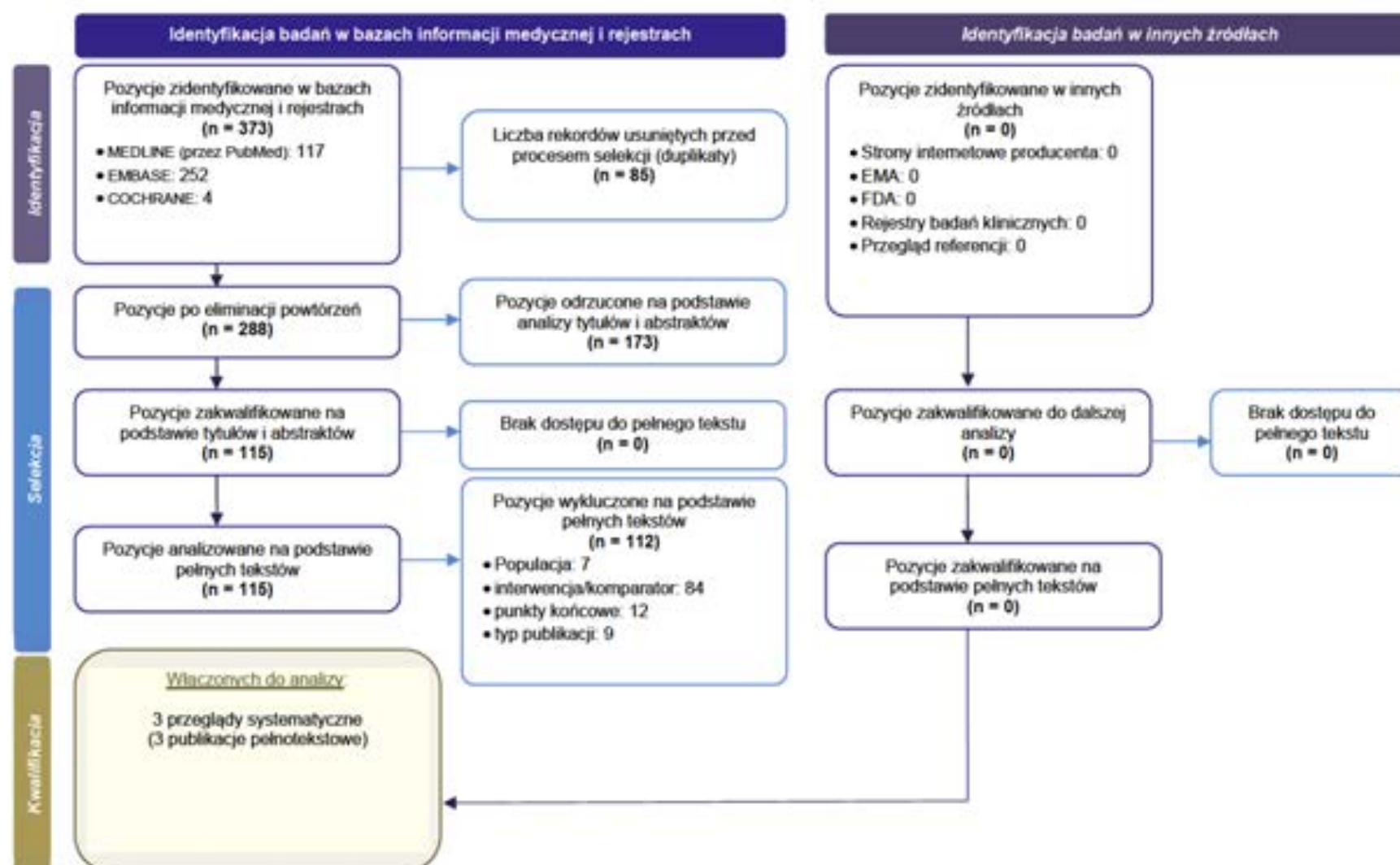
Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie systematyczne w kierunku badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD). W przeglądzie baz informacji medycznej (5.11.2025 r.) zidentyfikowano 283 unikalne rekordy, z których 61 zakwalifikowano do oceny pełnotekstowej. Ostatecznie 3 badania spełniły kryteria włączenia (Rysunek 3, Tabela 4).

Tabela 5.
Badania RWD spełniające kryteria włączenia do analizy

Lp.	Badanie	Populacja	Porównanie	Typ publikacji	Ref.
1.	Inzucchi 2025	Cukrzyca typu 2 + ASCVD	SEM vs inhibitory DPP-4	Publikacja pełnotekstowa	[26]
2.	Tan 2024	Cukrzyca typu 2	SEM vs inhibitory DPP-4	Publikacja pełnotekstowa	[27]
3.	Tan 2025	Cukrzyca typu 2 + ASCVD	Agoniści GLP-1 vs inna nieinsulinowa	Publikacja pełnotekstowa	[28]

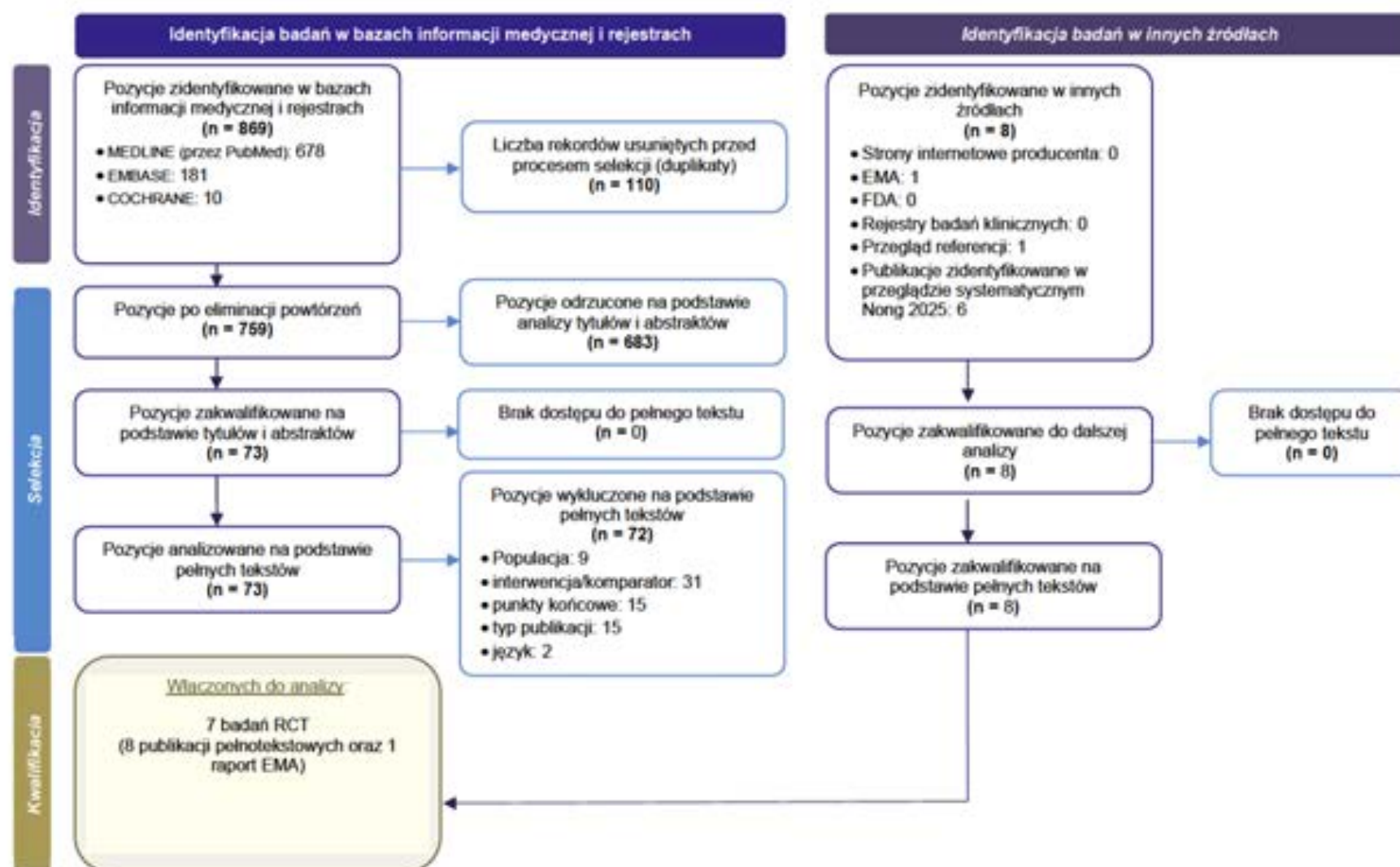
ASCVD – miażdżycowa choroba sercowo-naczyniowa (ang. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*)

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie w kierunku przeglądów systematycznych

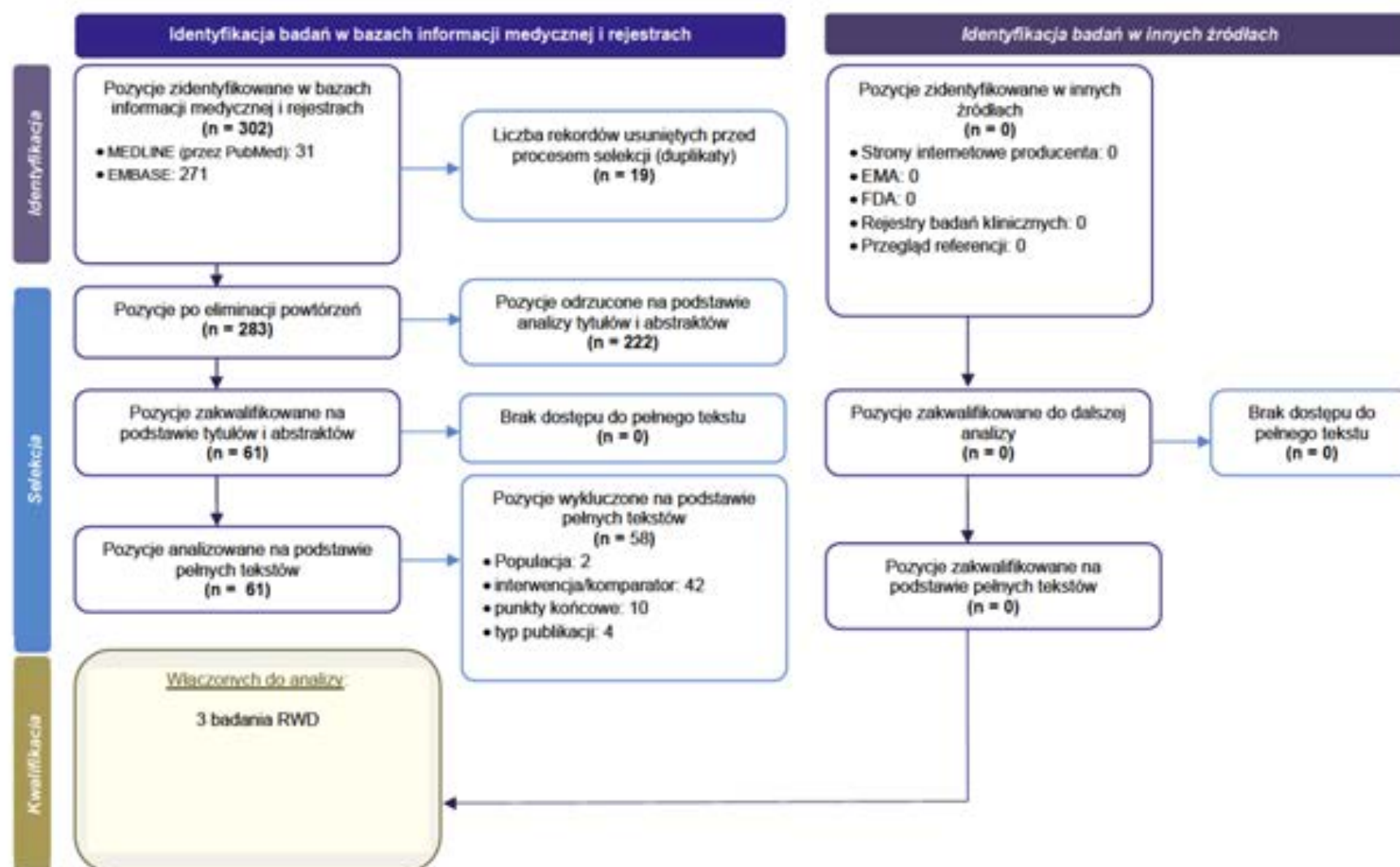


Rysunek 2.

Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie w kierunku RCT



Rysunek 3.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA – przeszukanie w kierunku RWD



4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.1. Charakterystyka badań RCT

4.1.1. Charakterystyka badań dla ocenianej interwencji

SUSTAIN-2

Badanie **SUSTAIN-2 (NCT01930188)** było randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniem fazy 3a, prowadzonym w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg klasyfikacji AOTMiT). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa SEM stosowanego raz w tygodniu w dawkach 0,5 mg i 1,0 mg, w porównaniu z inhibitorem DPP-4 (SIT) w dawce 100 mg raz dziennie, u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2. Randomizacji dokonano w stosunku 2:2:1:1 z wykorzystaniem interaktywnego systemu IRT, a maskowanie obejmowało zarówno pacjentów, jak i personel medyczny oraz sponsorów badania; zastosowano pełny schemat *double-dummy*.

Do badania włączono 1231 pacjentów, którzy otrzymywali odpowiednio SEM 0,5 mg, SEM 1,0 mg lub SIT (dwa ramiona kontrolne). Uczestnicy musieli spełniać kryteria rozpoznania cukrzycy typu 2, stosować stabilne leczenie metforminą i/lub tiazolidynodionem przez co najmniej 90 dni przed screeningiem oraz mieć wartość HbA1c w zakresie 7,0-10,5%. Kryteria wyłączenia obejmowały m.in. wcześniejsze stosowanie agonistów GLP-1, inhibitorów DPP-4 lub innych leków hipoglikemizujących niewymienionych w kryteriach włączenia, występowanie ostrego lub przewlekłego zapalenia trzustki w wywiadzie oraz umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności nerek.

Leczenie SEM rozpoczynano od dawki 0,25 mg raz w tygodniu, a następnie stopniowo zwiększano ją zgodnie z protokołem do dawki docelowej (0,5 mg lub 1,0 mg). Sitagliptynę podawano doustnie raz dziennie w stałej dawce 100 mg. Leczenie współtowarzyszące, tj. metforminą i/lub tiazolidynodionem, kontynuowano bez zmian. Okres leczenia trwał 56 tygodni, po czym następował 5-tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana HbA1c w 56. tygodniu leczenia. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono m.in. zmianę masy ciała, odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c, a także zmiany parametrów glikemii, obwodu talii, ciśnienia tętniczego oraz parametrów lipidowych. Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji mITT obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu.

SUSTAIN-6

Badanie **SUSTAIN-6 (NCT01720446)** było randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym PLC badaniem fazy 3, prowadzonym w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg klasyfikacji AOTMiT). Celem badania była ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz skuteczności SEM podawanego raz w tygodniu w dawkach 0,5 mg oraz 1,0 mg u pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Randomizacji dokonano w stosunku 1:1:1:1 do czterech ramion: SEM 0,5 mg, SEM 1,0 mg oraz odpowiadających im PLC, z użyciem systemu interaktywnej randomizacji internetowej. Stratyfikacji dokonano według statusu CVD oraz CKD, stosowania insuliny i wartości eGFR na początku badania. Maskowanie obejmowało pacjentów, badaczy oraz personel kliniczny. Przewidziano 104-tygodniowy okres leczenia, po którym następował 5-tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa.

Do badania włączono 3297 pacjentów, z których 1648 przydzielono do grup leczonych SEM (0,5 mg lub 1,0 mg łącznie), a 1649 do grup PLC. Populacja stanowiła pacjentów z cukrzycą typu 2 i HbA1c $\geq 7\%$, leczonych maksymalnie dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, z lub bez insuliny bazalnej lub mieszanej. Kluczowe kryteria włączenia obejmowały wiek ≥ 50 lat z rozpoznaną CVD, niewydolnością serca II/III klasy NYHA lub przewlekłą chorobą nerek w stadium ≥ 3 , lub wiek ≥ 60 lat z ≥ 1 czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego.

Leczenie SEM rozpoczynano od dawki 0,25 mg raz w tygodniu przez 4 tygodnie, następnie eskalowano do dawki 0,5 mg a następnie 1,0 mg (grupa SEM/PLC 1,0 mg). Dawkę podtrzymującą utrzymywano bez możliwości późniejszej modyfikacji. Pacjenci kontynuowali dotychczasowe leczenie przeciwcukrzycowe, z możliwością intensyfikacji terapii z wyłączeniem inkretyn.

Pierwszorzędowym punktem końcowym było wystąpienie pierwszego zdarzenia złożonego obejmującego zgon sercowo-naczyniowy, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub niezakończony zgonem udar mózgu (MACE). Do kluczowych drugorzędowych punktów końcowych zaliczono m.in. rozszerzony MACE (obejmujący także hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy lub niewydolności serca oraz rewaskularyzację), a także powikłania mikronaczyniowe: retinopatię oraz nowe lub nasilające się uszkodzenie nerek. Dodatkowo oceniano zmiany parametrów metabolicznych (HbA1c, masa ciała, ciśnienie tętnicze), zgodnie z harmonogramem wizyt kwartalnych. Analizy skuteczności prowadzono zgodnie z zasadą ITT w pełnej populacji zrandomizowanej. Zdarzenia niepożądane analizowano w populacji bezpieczeństwa, zgodnie z rzeczywistie przyjętym leczeniem.

STEP 2

Badanie **STEP 2 (NCT03552757)** było randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniem fazy 3, prowadzonym w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg klasyfikacji AOTMiT), realizowanym w ramach programu badawczego dla produktu leczniczego Wegovy (SEM 2,4 mg podawany podskórnie). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa SEM stosowanego raz w tygodniu w dawce 2,4 mg w porównaniu z dawką 1,0 mg oraz PLC u dorosłych pacjentów z nadwagą lub otyłością oraz współistniejącą cukrzycą typu 2. Randomizacji dokonano w stosunku 1:1:1 z zastosowaniem interaktywnego systemu web-response, a maskowanie obejmowało pacjentów, badaczy i personel oceniający wyniki. Stratyfikacji dokonano według rodzaju stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego oraz wartości HbA1c (<8,5% vs ≥8,5%).

Do badania włączono 1210 pacjentów, z których 404 przydzielono do grupy otrzymującej SEM 2,4 mg, 403 do grupy SEM 1,0 mg, a 403 do grupy PLC. Kryteria włączenia obejmowały dorosłych pacjentów z BMI wynoszącym co najmniej 27 kg/m², rozpoznaniem cukrzycy typu 2 od co najmniej 180 dni, wartością HbA1c w zakresie 7–10% oraz wcześniejszą nieskuteczną próbą redukcji masy ciała. Pacjenci musieli stosować stabilne dawki dotychczasowej terapii przeciwcukrzycowej (metformina, pochodna sulfonilomocznika, inhibitor SGLT-2 lub tiazolidynodion) przez minimum 90 dni przed screeningiem. Do najważniejszych kryteriów wyłączenia należały: utrata masy ciała przekraczająca 5 kg w ciągu 90 dni poprzedzających screening oraz wcześniejsze lub planowane leczenie bariatryczne.

Leczenie trwało 68 tygodni, po których następował 7-tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa. We wszystkich grupach SEM wprowadzano zgodnie z protokołem od dawki 0,25 mg raz w tygodniu, stopniowo eskalując do dawki docelowej. Wszyscy pacjenci otrzymywali ustandaryzowaną interwencję stylu życia, obejmującą redukcję kaloryczną o 500 kcal dziennie oraz zwiększenie aktywności fizycznej do 150 minut tygodniowo; wizyty edukacyjne odbywały się co cztery tygodnie.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były procentowa zmiana masy ciała po 68 tygodniach leczenia oraz odsetek pacjentów osiągających redukcję masy ciała wynoszącą co najmniej 5% (SEM 2,4 mg vs PLC; nie stanowi przedmiot zainteresowania w niniejszej analizie). Analizy skuteczności prowadzono w populacji ITT (full analysis set), zgodnie z zasadą przypisanego leczenia. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono m.in. ocenę zmiany masy ciała, obwodu talii, parametrów metabolicznych (w tym HbA1c), ciśnienia tętniczego oraz wyniki kwestionariuszy jakości życia. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leczenia, a poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz przypadki ostrego zapalenia trzustki były oceniane przez niezależny komitet orzekający.

W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie wyniki dla dawki SEM 1,0 mg oraz PLC – ramię SEM 2,4 mg nie spełniało kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

STRIDE

Badanie **STRIDE (NCT04560998)** było randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniem fazy 3b, prowadzonym w układzie grup równoległych (typ IIA wg AOTMIT). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa SEM stosowanego raz w tygodniu u pacjentów z objawową chorobą tętnic obwodowych (PAD, ang. *Peripheral Artery Disease*) kończyn dolnych oraz współistniejącą cukrzycą typu 2. Randomizacji dokonano w stosunku 1:1, z zastosowaniem interaktywnego systemu web-response, a maskowanie obejmowało zarówno pacjentów, jak i personel medyczny.

Do badania włączano dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz PAD w stadium IIa wg klasyfikacji Fontaine'a (chromanie przestankowe z możliwością przejścia >200 m po płaskim podłożu), z wskaźnikiem kostka ramię (ABI, ang. *Ankle-Brachial Index*) $\leq 0,90$ lub wskaźnikiem paluch–ramię $\leq 0,70$. Dodatkowe kryteria obejmowały m.in. obecność bólu wysiłkowego potwierdzonego testem bieżniowym (stałe obciążenie: 3,2 km/h, 12% nachylenia) oraz maksymalny dystans <600 m. Kryteria wyłączenia obejmowały m.in. choroby istotnie ograniczające możliwość chodzenia (np. zaawansowana niewydolność serca, choroby układu mięśniowo-szkieletowego), niedawno zakończone lub planowane zabiegi rewaskularyzacyjne czy przeciwwskazania do SEM.

Łącznie zrandomizowano 792 pacjentów, z czego 396 otrzymywało SEM 1,0 mg w podaniu podskórnym raz w tygodniu, a 396 – PLC. Leczenie prowadzono przez 52 tygodnie, z dodatkowymi 5 tygodniami obserwacji bezpieczeństwa. Pacjenci mogli otrzymać terapie ratunkowe (cilostazol/pentoksylina lub rewaskularyzacja), a dane o tych interwencjach były zbierane zgodnie z protokołem.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana stosunku maksymalnego dystansu marszu do wartości wyjściowej po 52 tygodniach (nie stanowi przedmiotu zainteresowania w niniejszej analizie). W badaniu oceniano także dodatkowej (drugorzędowe) punkty końcowe, w tym: zmiana masy ciała, HbA1c oraz jakości życia (SF-36). Analiza skuteczności była prowadzona w populacji FAS (ITT), a analiza bezpieczeństwa - u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leczenia.

FLOW

Badanie **FLOW (NCT03819153)** było randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym PLC badaniem oceniającym długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo SEM podawanego raz w tygodniu w dawce 1,0 mg u pacjentów dorosłych z cukrzycą typu 2 oraz przewlekłą chorobą nerek (CKD, ang. *Chronic kidney disease*). Randomizacja prowadzona była w stosunku 1:1 za pośrednictwem centralnego systemu interaktywnego, a maskowanie obejmowało pacjentów, personel medyczny oraz sponsorów badania.

Do badania włączono 3533 uczestników, z których 1767 przydzielono do grupy SEM, a 1766 do grupy PLC. Uczestnicy musieli mieć rozpoznaną cukrzycę typu 2, być leczeni stabilną i maksymalną tolerowaną dawką inhibitora układu RAA oraz spełniać kryteria wysokiego ryzyka progresji CKD,

obejmujące obniżony współczynnik przesączania kłębuszkowego (eGFR 25-75 ml/min/1,73 m²) oraz podwyższony współczynnik albumina/kreatynina w moczu. Dopuszczalne było także włączenie pacjentów z nietolerancją leczenia RAA. Kryteria wyłączenia obejmowały m.in. choroby ograniczające bezpieczeństwo terapii oraz brak możliwości stosowania badanych interwencji zgodnie z protokołem.

Leczenie SEM obejmowało 8-tygodniowy schemat zwiększania dawki od 0,25 mg do dawki podtrzymującej 1,0 mg raz w tygodniu. Uczestnicy mogli równolegle stosować inhibitory SGLT2 lub antagoniści receptora mineralokortykoidowego zgodnie z obowiązującą praktyką kliniczną. Obserwacja w badaniu miała charakter zdarzeniowy i była planowana do momentu zgromadzenia zaplanowanej liczby zdarzeń pierwszorzędowego punktu końcowego, zgodnie z protokołem. Ostatecznie mediana czasu obserwacji wyniosła 3,4 roku. Badanie zakończono przedterminowo na podstawie rekomendacji niezależnego komitetu monitorującego dane.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był złożony parametr obejmujący wystąpienie niewydolności nerek, istotny spadek eGFR $\geq 50\%$ lub zgon z przyczyn nerkowych bądź sercowo-naczyniowych. Ocenie poddano także: poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz śmiertelność ogólną, zmiany parametrów metabolicznych, masy ciała oraz ciśnienia tętniczego. Analizy skuteczności prowadzono zgodnie z zasadą ITT w populacji wszystkich randomizowanych uczestników. Bezpieczeństwo oceniano u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej interwencji.

SUSTAIN FORTE

Badanie nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszej analizy – zaprezentowano uzupełniającą (Aneks A.2)

Badanie **SUSTAIN FORTE (NCT03989232)** było randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniem fazy 3b, prowadzonym w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg klasyfikacji AOTMiT). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa SEM stosowanego raz w tygodniu w dawce 2,0 mg w porównaniu z dawką 1,0 mg (zarejestrowaną w leczeniu cukrzycy typu 2) u dorosłych pacjentów z niewystarczająco kontrolowaną cukrzycą typu 2. Randomizacji dokonano w stosunku 1:1 z wykorzystaniem systemu interaktywnego (IRT), a maskowanie obejmowało zarówno pacjentów, jak i personel medyczny oraz sponsorów badania.

Do badania włączono 961 pacjentów, z których 481 przydzielono do grupy otrzymującej SEM 2,0 mg, a 480 do grupy otrzymującej SEM 1,0 mg. Wszyscy uczestnicy musieli spełniać kryteria rozpoznania cukrzycy typu 2, stosować stabilne leczenie metforminą ($\pm$ pochodna sulfonilomocznika) przez co najmniej 30 dni przed screenieniem oraz mieć wartość HbA1c w zakresie 8,0-10,0%. Kryteria wykluczenia obejmowały m.in. wcześniejsze stosowanie leków inkretynowych, leków odchudzających oraz insuliny, z wyjątkiem krótkotrwałego stosowania w sytuacjach szczególnych.

Leczenie SEM rozpoczynano od dawki 0,25 mg raz w tygodniu, a następnie stopniowo zwiększano ją zgodnie z protokołem do dawki docelowej – 1,0 mg lub 2,0 mg. Leczenie współtowarzyszące, tj.

metforminę oraz pochodne sulfonilomocznika, kontynuowano bez zmian. Okres leczenia trwał 40 tygodni, po czym następował 7-tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: zmiana HbA1c oraz zmiana masy ciała w 40. tygodniu leczenia. Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono m.in. odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7,0%, odsetek pacjentów uzyskujących redukcję masy ciała $\geq 5\%$ lub $\geq 10\%$, a także zmiany obwodu talii, ciśnienia tętniczego oraz parametrów lipidowych. Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leczenia. Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT (full analysis set), obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów.

Pełną charakterystykę badań oraz charakterystyk wyjściowych badanych populacji przedstawiono w aneksie (Aneks D).

Tabela 6.
Uproszczona charakterystyka badań dla interwencji włączonych do analizy

Kryterium	SUSTAIN-6 [16]				SUSTAIN-2 [15]			STEP-2 [18]		FLOW [19]		STRIDE [20]		SUSTAIN FORTE* [14]	
Porównanie	SEM 0,5 / 1 mg vs PLC				SEM 0,5 / 1 mg vs SIT			SEM 2,4 ^a / 1 mg vs PLC		SEM 1 mg vs PLC		SEM 1 mg vs PLC		SEM 2 mg vs SEM 1 mg	
Metodyka															
Typ badania	Randomizowane, podwójnie zaślepię badanie fazy 3a				Randomizowane, podwójnie zaślepię badanie fazy 3a			Randomizowane, podwójnie zaślepię badanie fazy 3a		Randomizowane, podwójnie zaślepię badanie fazy 3		Randomizowane, podwójnie zaślepię badanie fazy 3		Randomizowane, podwójnie zaślepię badanie fazy 3b	
Typ wg AOTMiT	IIA				IIA			IIA		IIA		IIA		IIA	
Populacja badana	Pacjenci z cukrzycą typu 2 z CVD lub czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego				Pacjenci z cukrzycą typu 2			Pacjenci z cukrzycą typu 2 i otyłością lub nadwagą		Pacjenci z cukrzycą typu 2 i CKD		Pacjenci z cukrzycą typu 2 i PAD		Pacjenci z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą typu 2, leczonych metforminą i/lub pochodnymi sulfonylomocznika	
I-rzędowy punkt końcowy	Złożony punkt końcowy (pierwsze wystąpienie któregokolwiek z następujących zdarzeń: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego (w tym utajony) lub niezakończony zgonem udar)				Zmiana poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej			Procentowa zmiana masy ciała; Utrata co najmniej 5% masy początkowej		Czas do pierwszego wystąpienia poważnego zdarzenia związanego z chorobą nerek (złożony punkt końcowy)		Zmiana maksymalnego dystansu marszu w terenie na bieżni przy stałym obciążeniu, prędkości i nachyleniu		Zmiana poziomu HbA1c (%) względem wartości wyjściowej	
Okres obserwacji	104 tygodnie				56 tygodni			68 tygodni		157 tygodnie		57 tygodni		40 tygodni	
Charakterystyka populacji															
Grupa	SEM 0,5	SEM 1	PLC 0,5	PLC 1	SEM 0,5	SEM 1	SIT	SEM	PLC	SEM	PLC	SEM	PLC	SEM 1	SEM 2
Liczba pacjentów	826	822	824	825	409	409	407	403	403	1767	1766	396	396	481	480
Masa ciała [kg]	91,8	92,9	91,8	91,9	89,9	89,2	89,3	99,0	100,5	89,5	89,8	81,5a	83,1a	98,6	100,1
BMI [kg/m ²]	32,7	32,9	32,9	32,7	32,4	32,5	32,5	35,3a	35,9a	31,9	32,0	28,7a	28,5a	34,4	34,8
Czas trwania cukrzycy [lat]	14,3	14,1	14,0	13,2	6,4	6,7	6,6	7,7	8,2b	bd	bd	12,1a	12,2a	9,8	9,2

Kryterium	SUSTAIN-6 [16]				SUSTAIN-2 [15]			STEP-2 [18]		FLOW [19]		STRIDE [20]		SUSTAIN FORTE* [14]	
HbA1c (%)	8,7	8,7	8,7	8,7	8,0	8,0	8,2	8,1	8,1	7,8	7,8	7,0a	7,2 ^{a,d}	8,8	8,9
SBP [mmHg]	136,1	135,8	135,8	134,8	132,7	132,6	132,7	130	130	138,9	138,4	134a	134a	134	134
DBP [mmHg]	77,1	76,9	77,5	76,7	80,6	80,9	80,5	80	80	76,8	76,1	76a	75a	80	81

Pełną charakterystykę badań oraz charakterystyk wyjściowych badanych populacji przedstawiono w aneksie (Aneks D). Wartości przedstawiono w postaci średnich, chyba, że zaznaczono inaczej.

a) Przedstawiono jako medianę. b) Raportowano dla 402 pacjentów. c) Raportowano dla 399 pacjentów. d) Raportowano dla 399 pacjentów. e) Badanie niespełniające kryteriów włączenia, zaprezentowano w analizie uzupełniającej. f) I-rzędowy punkt końcowy raportowano dla porównania SEM 2,4 mg vs PLC, które nie spełnia kryteriów włączenia do analizy. G) ramię SEM 2,4 mg nie spełniało kryteriów włączenia do niniejszej analizy.

Tabela 7.

Uproszczona ocena RoB 2 badań dla interwencji włączonych do analizy

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Ogólna ocena ryzyka
SUSTAIN-6	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
SUSTAIN-2	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
STEP 2	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
FLOW	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
STRIDE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
SUSTAIN FORTE*	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Pełną ocenę zaprezentowano w aneksie (Aneks F).

a) Badanie niespełniające kryteriów włączenia, zaprezentowano w analizie uzupełniającej.

4.1.2. Charakterystyka badań dla komparatorów

EMPA-REG OUTCOME

Badanie **EMPA-REG OUTCOME (NCT01131676)** było randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym PLC badaniem fazy 3, prowadzonym w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg klasyfikacji AOTMiT). Celem badania była ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz skuteczności dodania EMP do standardowego leczenia u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Randomizacji dokonano w stosunku 1:1:1 przy użyciu interaktywnego systemu (IVRS/IWRS), a maskowanie obejmowało pacjentów, badaczy oraz sponsorów.

Do badania włączono 7020 pacjentów, którzy spełniali kryteria: rozpoznana cukrzyca typu 2, ustalone choroby sercowo-naczyniowe oraz wartość HbA1c w zakresie 7,0–9,0% u osób nieleczonych lub 7,0–10,0% przy stabilnym stosowaniu leków hipoglikemizujących. Uczestnicy musieli posiadać eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² oraz BMI ≤ 45 kg/m². Kluczowe kryteria wyłączenia obejmowały m.in. niestabilne schorzenia kardiologiczne, niekontrolowane nadciśnienie, niedawne zabiegi rewaskularyzacyjne lub stosowanie niestabilnej terapii przeciwcukrzycowej.

Po 2-tygodniowym okresie fazy wstępnej (run-in), pacjentów randomizowano do jednej z trzech grup: EMP 10 mg, EMP 25 mg (ramię niespełniające kryteriów włączenia do analizy klinicznej) lub PLC, podawane raz dziennie jako terapia dodana do standardowej opieki. Leczenie hipoglikemizujące miało pozostać niezmienione przez pierwsze 12 tygodni, z możliwością późniejszej intensyfikacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Leczenie pozostałych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego również prowadzono zgodnie z praktyką kliniczną.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była złożona ocena obejmująca: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego oraz niezakończony zgonem udar mózgu, analizowana w populacji wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku (mITT). Do punktów końcowych wyższego rzędu należały m.in.: zgon z dowolnej przyczyny oraz zmiany parametrów metabolicznych i hemodynamicznych (HbA1c, masa ciała, ciśnienie tętnicze).

DECLARE-TIMI 58

Badanie **DECLARE-TIMI 58 (NCT01730534)** było randomizowanym, wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym PLC badaniem fazy 3, prowadzonym w układzie grup równoległych (typ badania IIA wg klasyfikacji AOTMiT). Celem badania była ocena bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego oraz skuteczności DAP w porównaniu z PLC u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, u których stwierdzono chorobę sercowo-naczyniową o etiologii miażdżycowej lub obecność licznych

czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Po 4-8-tygodniowym okresie pojedynczo zaślepionej terapii PLC, pacjentów randomizowano w stosunku 1:1, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, do grupy otrzymującej DAP 10 mg raz na dobę lub odpowiadające PLC, jako leczenie dodane do standardowej terapii.

Do badania włączono 17 160 pacjentów w wieku ≥ 40 lat, z rozpoznaną cukrzycą typu 2, stężeniem HbA1c 6,5%-12% oraz klirensiem kreatyniny ≥ 60 ml/min. Uczestnicy musieli mieć albo udokumentowaną, objawową miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową (choroba wieńcowa, choroba naczyń mózgowych lub PAD; ASCVD, ang. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease*), albo – w przypadku braku rozpoznanej choroby – wieloczynnikowy profil ryzyka (mężczyźni ≥ 55 lat lub kobiety ≥ 60 lat z co najmniej jednym klasycznym czynnikiem ryzyka, takim jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub palenie tytoniu). Do kluczowych kryteriów wyłączenia należały m.in. niestabilne choroby sercowo-naczyniowe, ciężkie zaburzenia czynności nerek oraz stosowanie niektórych leków przeciwcukrzycowych niespełniających wymogów protokołu.

Badane leczenie (DAP lub PLC) podawano raz dziennie, jako uzupełnienie standardowej terapii hipoglikemizującej i kardiologicznej, prowadzonej zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Przez pierwsze 12 tygodni zalecano utrzymanie dotychczasowej terapii przeciwcukrzycowej, a późniejsza intensyfikacja była dopuszczalna według decyzji lekarza. Pacjenci byli obserwowani przez medianę 4,2 roku, z wizytami kontrolnymi co 6 miesięcy oraz kontaktami telefonicznymi pomiędzy wizytami; uczestnicy, którzy przerwali leczenie, pozostawali w obserwacji pod kątem występowania zdarzeń punktów końcowych.

Pierwszorzędowym punktem końcowym dot. bezpieczeństwa był złożony parametr MACE, obejmujący zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego oraz niezakończony zgonem udar niedokrwienno mózgu, analizowany pod kątem nie gorszej skuteczności DAP względem PLC. Dwa pierwszorzędowe punkty końcowe dot. skuteczności stanowiły: MACE oraz złożony punkt końcowy obejmujący zgon sercowo-naczyniowy lub hospitalizację z powodu niewydolności serca. Pozostałe punkty końcowe obejmowały złożony punkt nerkowy (utrwalony spadek eGFR $\geq 40\%$ do wartości < 60 ml/min/1,73 m², rozwój schyłkowej niewydolności nerek lub zgon z przyczyn nerkowych bądź sercowo-naczyniowych) oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny, a także szereg punktów dodatkowych, w tym zmianę HbA1c oraz zmianę masy ciała. Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkie AE i SAE w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Tabela 8.
Uproszczona charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do analizy

Kryterium	EMPA-REG OUTCOME [21]	DECLARE-TIMI 58 [23]		
Porównanie	EMP vs PLC	DAP vs PLC		
Metodyka				
Typ badania	Randomizowane, podwójnie zaslepione badanie fazy 3.	Randomizowane, podwójnie zaslepione fazy 3.		
Populacja badana	Pacjenci z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, otrzymujący standardowe leczenie	Pacjenci z cukrzycą typu 2 i ASCVD		
I-rzędowy punkt końcowy	3-punktowy MACE: zgon z przyczyn sercowo naczyniowych, nieukończony zgonem zawał mięśnia sercowego (z wyłączeniem zawałów niemych) lub nieukończony zgonem udar mózgu	Złożony PK – redukcja poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru niedokrwinnego); Redukcja zgonów z powodów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca,		
Okres obserwacji	3,1 lat	4,2 lata		
Charakterystyka populacji				
Grupa	EMP 10 mg ^a	PLC	DAP 10 mg	PLC
Liczba pacjentów	2345	2333	8582	8578
Masa ciała [kg]	85,9	86,6	91	91
BMI [kg/m2]	30,6	30,7	32,1	32,0
Czas trwania cukrzycy w latach	bd	bd	11,0*	10,0*
Poziom HbA1c (%)	8,07	8,08	8,3	8,3
SBP [mmHg]	134,9	135,8	135,1	134,8
DBP [mmHg]	76,6	76,8	78	77

Pełną charakterystykę badań oraz charakterystyk wyjściowych badanych populacji przedstawiono w aneksie (Aneks D). Wartości przedstawiono w postaci średnich, chyba, że zaznaczono inaczej.

a) Mediana; b) W badaniu oceniano także EMP 25 mg – ramię niespełniające kryterów włączenia do analizy.

Tabela 9.
Uproszczona ocena RoB 2 badań dla komparatorów włączonych do analizy

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Ogólna ocena ryzyka
EMPA-REG OUTCOME	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
DECLARE-TIMI 58	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

Pełną ocenę zaprezentowano w aneksie (Aneks F).

4.1.3. Analiza homogeniczności

W celu określenia możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem (metoda Büchera) włączone badania scharakteryzowano i przeanalizowano pod kątem homogeniczności w zakresie metodyki, populacji, punktów końcowych (Tabela 10) oraz wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej (Tabela 11). Analiza obejmuje wyłącznie te badania, w których skuteczność interwencji lub komparatorów oceniano w porównaniu z PLC (wspólny komparator). W analizie homogeniczności nie uwzględniono badania STEP 2 (program badawczy produktu Wegovy), oceniającego skuteczność SEM w dawce 2,4 mg w porównaniu do SEM 1,0 mg oraz PLC; wyniki tego badania wykorzystano wyłącznie w analizie wrażliwości.

Pomimo zidentyfikowanych rozbieżności w ocenie analityków stopień homogeniczności pomiędzy badaniami jest wystarczający, aby przeprowadzenie porównania pośredniego było możliwe i uzasadnione. Należy jednak podkreślić, że interpretacja wyników – biorąc pod uwagę charakter porównania oraz zaobserwowane różnice pomiędzy badaniami – powinna być prowadzona z należytą ostrożnością.

Zarówno badanie dla ocenianej interwencji, jak i badania dla komparatorów to randomizowane badania 3. fazy, w których oceniano lek hipoglikemizujący dodany do standardowego postępowania (z możliwością kontynuacji dotychczasowej terapii) w porównaniu z odpowiadającym mu PLC, również podawanym jako dodatek do standardowej terapii. We wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego (CVD i/lub inne czynniki), z niewystarczającą kontrolą glikemii. W większości badań populację cechowała także nadwaga lub otyłość, co potwierdzają wysokie wartości średniego BMI.

Charakterystyki wyjściowe pacjentów można uznać za porównywalne w zakresie kluczowych parametrów klinicznych. Zidentyfikowano pewne różnice, głównie w częstości występowania czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym w historii zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz w częstości poszczególnych chorób układu sercowo-naczyniowego. Nie zidentyfikowano istotnych różnic – mogących potencjalnie wpływać na wiarygodność porównania – w wynikach uzyskiwanych w grupach referencyjnych dla analizowanych punktów końcowych.

Najważniejsze różnice między badaniami dotyczyły natomiast sposobu raportowania poszczególnych punktów końcowych oraz stosowanych definicji. W konsekwencji porównanie pośrednie okazało się niemożliwe dla części parametrów, w tym dla jakości życia oraz wybranych AE. Badania różniły się również długością okresów obserwacji oraz harmonogramem pomiarów przewidzianych w protokołach, co dodatkowo może wpływać na wiarygodność porównań.

Tabela 10.
Analiza homogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Cecha	SUSTAIN-6	EMPA-REG OUTCOME	DECLARE-TIMI 58
Metodyka			
Schemat badania (porównanie)	SEM 0,5/1,0 mg vs PLC	EMP 10/25 mg vs PLC	DAP 10 mg vs PLC
Metodyka	RCT podwójnie zaslepienie, faza III, wieloośrodkowe	RCT podwójnie zaslepienie, faza III, wieloośrodkowe	RCT podwójnie zaslepienie, faza III, wieloośrodkowe
Najważniejsze kryteria włączenia	• Cukrzyca typu 2, • Wiek ≥ 50 lat i klinicznie potwierdzone choroby układu krążenia lub wiek ≥ 60 lat i choroby układu krążenia bez dowodów klinicznych; • Wcześniejsze leczenie max. 2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną, • HbA1c $\geq 7,0\%$	• Cukrzyca typu 2, • Wiek ≥ 18 lat, • Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, • HbA1c 7-10%	• Cukrzyca typu 2, • Wiek ≥ 40 lat, • Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe.
Testowana hipoteza	Non-inferiority / superiority	Non-inferiority / superiority	Non-inferiority / superiority
I-rz. punkt końcowy dla oceny skuteczności	MACE 3-punktowy	MACE 3-punktowy	MACE 3-punktowy
Najdłuższy dostępny okres obserwacji (FU)	104 tyg.	161 tyg. (dostępne wyniki dla FU = 94 tyg.)	219 tyg.
Rodzaj analizy dla oceny skuteczności	ITT	mITT	ITT
Ryzyko błędu systematycznego (ocena RoB2)	Niskie	Niskie	Niskie
Populacja			
N	3297	7020	17 160
Średni wiek [lata]	64,6	63,1	64,0
Średnie BMI [kg/m ²]	32,8	30,6	32,1
Średni poziom HbA1c [%]	8,7	8,1	8,3
Zawał mięśnia sercowego w historii	33%	46%	bd
Niewydolność serca w baseline	24%	10%	10%
Udar niedokrwieny w historii	13%	24%	bd
Punkty końcowe			
Zmiana HbA1c	Tak	Tak	Tak
Zmiana masy ciała / BMI	Tak	Tak	Tak
Zmiana ciśnienia krwi	Tak	Tak	Tak
Zdarzenia sercowo-naczyniowe	Tak	Tak	Tak
Ocena jakości życia	Tak, kwestionariusz SF-36	Nie	Nie
AE	Tak	Tak	Nie
SAE	Tak	Tak	Tak
AE prowadzące do przerwania leczenia	Tak	Tak	Tak
Wybrane szczegółowe AE: zdarzenia żołądkowo-jelitowe	Tak	Nie	Nie
Wybrane szczegółowe AE: Poważna lub objawowa hipoglikemia	Tak	Tak, spójna definicja	Nie. Raportowano jedynie poważne zdarzenia hipoglikemiczne wymagające pomocy

Cecha	SUSTAIN-6	EMPA-REG OUTCOME	DECLARE-TIMI 58
Wybrane szczegółowe AE: Nowotwory	Tak	Tak	Tak

Homogeniczność w danym obszarze; brak homogeniczności nieograniczający w ocenie analityka możliwości przeprowadzenia porównania; **brak** homogeniczności uniemożliwiający przeprowadzenie porównania

Tabela 11.

Wyniki uzyskiwane w grupach referencyjnych (PLC) dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim metodą Büchera

Cecha	SUSTAIN-6	EMPA-REG OUTCOME	DECLARE-TIMI 58
Zmiana HbA1c	PLC 1,0 mg: -0,4% PLC 0,5 mg: -0,4%	bd	-0,2%
Zmiana masy ciała	PLC 1,0 mg: -0,7 kg PLC 0,5 mg: -0,5 kg	-0,3 kg	-2 kg
Zmiana SBP	PLC 1,0 mg: -2,17 mmHg PLC 0,5 mg: -2,78 mmHg	-0,5 mmHg	0 mmHg
MACE	9%	12%	9%
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	3%	6%	3%
Niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego	4%	5%	5% ^a
Niezakończony zgonem udar	3%	3%	3% ^a
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	2%	3%	bd
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	3%	4%	3%
Rewaskularyzacja	6%	Rewaskularyzacja wieńcowa: 6%	bd
Zgon z dowolnej przyczyny	4%	8%	7%
AE ogółem	90%	92%	bd
SAE ogółem	38%	42%	36%
Poważne AE ogółem	25%	25%	bd
AE prowadzące do przerwania leczenia	7%	19%	7%
AE żołądkowo-jelitowe ogółem	36%	bd	bd
Poważna lub objawowa hipoglikemia	21%	28% ^a	1% ^a
Ostra niewydolność nerek	4%	7%	2% ^d
Nowotwór (ogółem)	6%	3%	6%

Homogeniczność w danym obszarze; brak homogeniczności nieograniczający w ocenie analityka możliwości przeprowadzenia porównania; **brak** homogeniczności uniemożliwiający przeprowadzenie porównania a) Potwierdzone AE związane z hipoglikemią obejmuje: poziom glukozy w osoczu <70 mg/dl lub zdarzenie wymagające pomocy; b) raportowano bez podziału na zdarzenia zakończone i niezakończone zgonem; c) poważne zdarzenie hipoglikemiczne (major hypoglycemia) rozumiane jako zdarzenia wymagające pomocy w związku z poważnym zaburzeniem przytomności z szybką odpowiedzią na podanie glukozy lub glukagonu; d) ostre uszkodzenie nerek.

4.2. Charakterystyka badań RWD

Zidentyfikowano trzy badania RWD, które spełniały kryteria włączenia do niniejszej analizy (Inzucchi 2024 [26], Tan 2024 [27], Tan 2025 [28]). Wszystkie były badaniami kohortowymi (AOTMiT IIID) opartymi na analizie dokumentacji medycznej pochodzącej z amerykańskich baz danych i porównywały skuteczność rzeczywistą SEM (podawanego podskórnym raz w tygodniu, w dawkowaniu zgodnym z praktyką kliniczną) z inhibitorami DPP-4 i/lub inhibitorami SGLT-2. We wszystkich badaniach

zastosowano metody statystycznego wyrównania różnic między grupami – ważenie według odwrotności prawdopodobieństwa otrzymania danego leczenia (ang. IPTW, *inverse probability of treatment weighting*) lub dopasowanie propensity score (PSM, ang. *propensity score matching*).

Dwa z trzech badań – Inzucchi 2024 oraz Tan 2025 – obejmowały pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz ASCVD, a ich główne punkty końcowe dotyczyły zdarzeń sercowo-naczyniowych. W obu pracach analizowano również wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej, które jednak nie zostało uwzględnione w niniejszej analizie. Z kolei w badaniu Tan 2024 populację stanowili dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 ogółem, a ocenie podlegały przede wszystkim parametry metaboliczne (HbA1c, BMI) oraz analiza przebiegu leczenia, która nie stanowiła punktu końcowego w analizie klinicznej.

Najmniejszym zidentyfikowanym badaniem było Tan 2024, w którym po zastosowaniu IPTW do analizy włączono 865 pacjentów leczonych SEM i 779 pacjentów w grupie kontrolnej. W badaniach Inzucchi 2024 oraz Tan 2025 populacje były znacznie liczniejsze i obejmowały od 14 461 do 109 179 osób, w zależności od analizowanej kohorty. Średni okres obserwacji wynosił około 11 miesięcy w badaniu Inzucchi 2024 oraz 24 miesiące w badaniu Tan 2024; w badaniu Tan 2025 nie został on jednoznacznie określony.

Jakość wszystkich badań oceniono na dobrą – 8/9 pkt w skali NOS. Szczegółową charakterystykę badań oraz ocenę jakości przedstawiano w aneksie (Aneks D.2, Aneks F.2).

5. Wyniki analizy klinicznej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy klinicznej w zakresie odpowiadającym analizowanemu PICO:

- **Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa SEM z inhibitorami SGLT-2** (rozdz. 5.1) – przeprowadzone metodą Buchera, z wykorzystaniem wyników badań SUSTAIN-6, EMPA-REG OUTCOME oraz DECLARE-TIMI 58. Wyniki tych badań względem placebo, stanowiące podstawę porównania, przedstawiono w aneksie (Aneks A, Aneks C). W ramach analizy wrażliwości wykonano dodatkowe porównanie, w którym wykorzystano skumulowane wyniki badań SUSTAIN-6 i STEP 2 (Aneks B).
- **Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa SEM z inhibitorami DPP-4** (rozdz. 5.2) – oparte na wynikach bezpośredniego badania SUSTAIN-2 (SEM vs SIT).
- **Porównanie rzeczywistej skuteczności i bezpieczeństwa SEM względem inhibitorów DPP-4 i inhibitorów SGLT-2** (rozdz. 5.2) – na podstawie badań RWD.

Dodatkowo w aneksie przedstawiono wyniki badań FLOW i STRIDE, które poszerzają bazę dowodową dotyczącą skuteczności i bezpieczeństwa SEM w porównaniu z PLC w szczególnych populacjach: odpowiednio u pacjentów z chorobą nerek (CKD) oraz z chorobą tętnic obwodowych (PAD) – Aneks A.1.

W ramach analizy uzupełniającej w aneksie zamieszczono także wyniki badania SUSTAIN FORTE, oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo dawki SEM 2 mg (niezarejestrowanej) w porównaniu z aktualnie stosowaną dawką 1 mg – Aneks A.2.

5.1. Skuteczność i bezpieczeństwo SEM w porównaniu do inhibitorów SGLT-2

5.1.1. Kontrola glikemii

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że stosowanie SEM u pacjentów z cukrzycą typu 2 i obciążonych CVD lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, z niedostatecznie kontrolowaną glikemią, pozwala uzyskać dodatkową, statystycznie istotną redukcję HbA1c w porównaniu z komparatorami (EMP i DAP).

Dla dawki SEM 1,0 mg dodatkowa redukcja HbA1c wyniosła 0,63% w porównaniu z każdym z komparatorów, przekraczając próg istotności klinicznej (Tabela 12). W przypadku SEM 0,5 mg różnica pomiędzy ocenianymi interwencjami wyniosła -0,24%, zarówno względem EMP, jak i DAP.

Tabela 12.
Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii względem wartości wyjściowej - porównanie pośrednie metodą Buchera

Punkt końcowy	Dawka SEM	MD [95% CI]	
		SEM vs EMP	SEM vs DAP
HbA1c [%]	SEM 0,5 mg	-0,24 [-0,39; -0,09]	-0,24 [-0,38; -0,10]
	SEM 1 mg	-0,63 [-0,78; -0,48]	-0,63 [-0,77; -0,49]

Okres obserwacji dla SEM = 104 tyg., EMP = 94 tyg., DAP = 209 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznej różnicy przedstawiono w Aneks E.

5.1.2. Zmiana masy ciała

Porównanie pośrednie wykazało, że SEM zapewnia większą redukcję masy ciała niż EMP i DAP w obu ocenianych dawkach.

W przypadku dawki 1 mg dodatkowa redukcja masy ciała wyniosła około 2,6 kg w porównaniu zarówno z EMP, jak i DAP (Tabela 13). Dla dawki 0,5 mg uzyskano dodatkową redukcję masy ciała na poziomie 1,1-1,2 kg względem komparatorów.

Tabela 13.
Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej - porównanie pośrednie metodą Buchera

Punkt końcowy	Dawka SEM	MD [95% CI]	
		SEM vs EMP	SEM vs DAP
Masa ciała [kg]	SEM 0,5 mg	-1,15 [-1,79; -0,51]	-1,07 [-1,68; -0,46]
	SEM 1 mg	-2,63 [-3,27; -1,99]	-2,55 [-3,16; -1,94]

Okres obserwacji dla SEM = 104 tyg., EMP = 52 tyg., DAP = 209 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznej różnicy przedstawiono w Aneks E.

5.1.3. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych różnic w zakresie wpływu na ciśnienie tętnicze pomiędzy ocenianą interwencją (SEM 0,5/1,0 mg) a komparatorami (EMP i DAP) u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz CVD lub wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (Tabela 14). Jedyną istotną statystycznie różnicę odnotowano dla ciśnienia rozkurczowego (DBP), które w przypadku SEM 0,5 mg było o 1,03 mmHg wyższe w porównaniu z EMP (różnica nieistotna klinicznie).

Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEM a inhibitorami SGLT-2 w zakresie wpływu na ryzyko występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym MACE (złożonego punktu końcowego), zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej oraz progresji nefropatii (Tabela 15). Nie odnotowano również istotnego wpływu SEM na ryzyko zgonu z dowolnej przyczyny.

Istotne różnice statystyczne dotyczyły jedynie pojedynczych punktów końcowych. SEM w dawce 0,5 mg wiązał się z 55% redukcją ryzyka udaru niezakończzonego zgonem w porównaniu z EMP; dla dawki

1,0 mg różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej. Z kolei ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca było istotnie wyższe dla SEM (0,5/1,0 mg łącznie): o 79% w porównaniu z EMP oraz o 59% w porównaniu z DAP, co może wynikać z różnic w charakterystykach wyjściowych pacjentów (patrz Rozdz. 4.1.3). W badaniach dotyczących komparatorów wykazano istotną redukcję ryzyka tego zdarzenia względem PLC, podczas gdy w przypadku SEM różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej.

Tabela 14.

Zmiana parametrów hemodynamicznych względem wartości wyjściowej - porównanie pośrednie metodą Buchera

Punkt końcowy	Dawka SEM	MD [95% CI]	
		SEM vs EMP	SEM vs DAP
SBP [mmHg]	SEM 0,5 mg	1,72 [-0,02; 3,46]	1,43 [-0,10; 2,96]
	SEM 1 mg	0,40 [-1,34; 2,14]	0,11 [-1,42; 1,64]
DBP [mmHg]	SEM 0,5 mg	0,93 [-0,08; 1,94]	0,74 [-0,15; 1,63]
	SEM 1 mg	1,03 [0,01; 2,05]	0,84 [-0,06; 1,74]

Okres obserwacji dla SEM = 104 tyg., EMP = 94 tyg., DAP = 209 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

Tabela 15.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe - porównanie pośrednie metodą Buchera

Punkt końcowy	Dawka SEM	HR [95% CI]	
		SEM vs EMP	SEM vs DAP
MACE: pierwszy przypadek zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego lub niezakończony zgonem udaru	SEM 0,5 mg	0,91 [0,62; 1,32]	0,83 [0,58; 1,18]
	SEM 1 mg	0,84 [0,56; 1,25]	0,76 [0,52; 1,12]
MACE: pierwszy przypadek zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego lub niezakończony zgonem udaru; podgrupa pacjentów z BMI ≤30 kg/m ²	SEM ogółem	0,78 [0,50; 1,23]	bd
Rozszerzony MACE: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udaru, rewaskularyzację (wieńcową lub obwodową), hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca	SEM ogółem	0,83 [0,65; 1,06] ^a	bd
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	SEM ogółem	1,50 [0,99; 2,27]	1,13 [0,78; 1,64]
	SEM 0,5 mg	1,57 [0,81; 3,05]	1,04 [0,55; 1,96]
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	SEM 1 mg	1,46 [0,78; 2,73]	0,97 [0,54; 1,75]
	SEM 0,5 mg	1,11 [0,62; 2,01]	0,99 [0,58; 1,70] ^a
Nieukończony zgonem zawału mięśnia sercowego	SEM 1 mg	0,78 [0,43; 1,44]	0,70 [0,40; 1,22] ^a
	SEM 0,5 mg	0,45 [0,22; 0,91]	0,56 [0,30; 1,07] ^a
Nieukończony zgonem udaru	SEM 1 mg	0,54 [0,23; 1,23]	0,67 [0,31; 1,47] ^a
	SEM ogółem	0,80 [0,41; 1,53]	bd
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	SEM ogółem	1,79 [1,10; 2,92]	1,52 [1,01; 2,30]
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	SEM ogółem	1,05 [0,73; 1,50]	bd
Nowa lub pogarszająca się nefropatia	SEM ogółem		

Okres obserwacji dla SEM = 104 tyg., EMP = 161 tyg., DAP = 219 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

a) W badaniu EMPA-REG OUTCOME raportowano jako złożony punkt końcowy: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem lub udar mózgu, niezakończony zgonem lub hospitalizacja niestabilnej dławicy piersiowej.

b) W badaniu DECLARE-TIMI 58 raportowano jako zawał mięśnia sercowego ogółem, bez kryterium niezakończenia zgonem.

c) W badaniu DECLARE-TIMI 58 raportowano jako zawał udaru ogółem, bez kryterium niezakończenia zgonem.

5.1.4. Profil bezpieczeństwa

W badaniu pośrednim nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEM w dawce 0,5 mg lub 1,0 mg a EMP w zakresie ryzyka AE, SAE, poważnych AE ani zdarzeń szczegółowych, takich jak ciężka hipoglikemia, ostra niewydolność nerek czy rozwój nowotworu (Tabela 16, Tabela 17). Terapia SEM wiązała się natomiast ze wzrostem ryzyka AE prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu z EMP (SEM 0,5 mg: RR=2,22 [1,55; 3,17]; SEM 1,0 mg: RR=2,09 [1,53; 2,85]).

W porównaniu z DAP SEM, w obu dawkach (0,5 mg i 1,0 mg), nie zwiększał ryzyka SAE. Zaobserwowano natomiast niewielki wzrost ryzyka AE skutkujących przerwaniem terapii (SEM 0,5 mg: RR=1,73 [1,21; 2,46]; SEM 1,0 mg: RR=1,62 [1,19; 2,21]). U pacjentów leczonych SEM 0,5 mg odnotowano również istotnie wyższe ryzyko ostrej niewydolności nerek w porównaniu z DAP (RR = 1,73 [1,05; 2,85]), co wynika z korzystnego wpływu DAP na to ryzyko – SEM w porównaniu z PLC, nie zwiększał bowiem częstości tego zdarzenia. Dla SEM 1,0 mg nie stwierdzono istotnych różnic w ryzyku ostrej niewydolności nerek. Nie odnotowano także istotnych różnic w ryzyku występowania nowotworów pomiędzy SEM a DAP.

Porównania dla pozostałych punktów końcowych nie były możliwe ze względu na niejednorodność definicji (patrz analiza homogeniczności; rozdz. 4.1.3) lub brak dostępnych danych.

Tabela 16.
Ogólne zdarzenia niepożądane - porównanie pośrednie metodą Buchera

Punkt końcowy	Dawka SEM	RR [95% CI]	
		SEM vs EMP	SEM vs DAP
AE ogółem	SEM 0,5 mg	1,01 [0,97; 1,05]	bd
	SEM 1 mg	1,02 [0,98; 1,06]	bd
SAE ogółem	SEM 0,5 mg	1,00 [0,86; 1,16]	0,94 [0,82; 1,07]
	SEM 1 mg	1,06 [0,91; 1,23]	0,99 [0,86; 1,14]
Poważne AE ogółem	SEM 0,5 mg	1,02 [0,84; 1,24]	bd
	SEM 1 mg	1,19 [0,97; 1,45]	bd
AE prowadzące do przerwania leczenia	SEM 0,5 mg	2,22 [1,55; 3,17]	1,73 [1,21; 2,46]
	SEM 1 mg	2,09 [1,53; 2,85]	1,62 [1,19; 2,21]

Okres obserwacji dla SEM = 109 tyg., EMP = 161 tyg., DAP = 219 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznej różnicy przedstawiono w Aneks E.

Tabela 17.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane - porównanie pośrednie metodą Buchera

Punkt końcowy	Dawka SEM	RR [95% CI]	
		SEM vs EMPA	SEM vs DAPA
Poważna lub objawowa hipoglikemia	SEM 0,5 mg	1,08 [0,88; 1,32]	bd
	SEM 1 mg	1,03 [0,84; 1,26]	bd
Ostra niewydolność nerek	SEM 0,5 mg	1,58 [0,96; 2,60]	1,73 [1,05; 2,85]
	SEM 1 mg	0,85 [0,48; 1,50]	0,93 [0,53; 1,64]
Nowotwór (ogółem)	SEM 0,5 mg	0,70 [0,45; 1,07]	0,95 [0,67; 1,34]
	SEM 1 mg	0,96 [0,63; 1,45]	1,30 [0,94; 1,80]

Okres obserwacji dla SEM = 56 tyg., EMP = 161 tyg., DAP = 219 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

5.2. Skuteczność i bezpieczeństwo SEM w porównaniu do inhibitorów DPP-4

5.2.1. Kontrola glikemii

Wyniki badania SUSTAIN-2 potwierdzają, że zastosowanie SEM w dawce 1,0 mg raz w tygodniu (podanie podskórne) u pacjentów cukrzycą typu 2, u których glikemia pozostaje niedostatecznie kontrolowana pomimo stosowania 1-2 leków hipoglikemizujących, umożliwia uzyskanie dodatkowej redukcji HbA1c o około -1,06% w porównaniu do terapii SIT (100 mg/dobę). Dla dawki 0,5 mg SEM różnica względem SIT wyniosła -0,8%. W obu przypadkach różnica osiągnęła próg istotności statystycznej oraz klinicznej (Tabela 18).

Prawdopodobieństwo osiągnięcia celu terapeutycznego HbA1c <7% było w grupie leczonej SEM ok. dwukrotnie wyższe niż u pacjentów stosujących SIT (dla SEM 1,0 mg: RR = 2,16 [1,88; 2,48]; dla SEM 0,5 mg: RR = 1,90 [1,64; 2,19]; Tabela 19).

Tabela 18.
Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii względem wartości wyjściowej w badaniu SUSTAIN-2 [15]

Punkt końcowy	Dawka SEM	N	SEM	N	SIT	SEM vs SIT	
			Średnia [95%CI]		Średnia [95%CI]	ETD [95% CI]	p
HbA1c, %	SEM 0,5 mg	409	-1,3 [-1,42; -1,21]	407	-0,5 [-0,65; -0,44]	-0,77 [-0,92; -0,62]	<0,0001
	SEM 1,0 mg	409	-1,6 [-1,71; -1,51]			-1,06 [-1,21; -0,91]	<0,0001
HbA1c [mmol/mol]	SEM 0,5 mg	409	-14,4 [-15,53; -13,25]	407	-6,0 [-7,14; -4,80]	-8,42 [-10,05; -6,78]	<0,0001
	SEM 1,0 mg	409	-17,6 [-18,72; -16,46]			-11,62 [-13,25; -9,99]	<0,0001

Okres obserwacji = 56 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

ETD – szacowana różnica efektu leczenia (ang. estimated treatment difference).

Tabela 19.
Osiągnięcie celu terapeutycznego HbA1c <7% w badaniu SUSTAIN-2 [15]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		SIT		SEM vs SIT	
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95% CI]	p
Osiągnięcie celu: HbA1c <7%	SEM 0,5 mg	409	282 (69)	407	148 (36)	4,16 [3,02; 5,74]^a	<0,0001
	SEM 1,0 mg	409	321 (78)			7,92 [5,59; 11,22]^b	<0,0001

Okres obserwacji = 56 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznej różnicy przedstawiono w Aneks E.

a) wartość raportowana w publikacji. RR = 1,90 [1,64; 2,19] (obliczenia własne).

b) wartość raportowana w publikacji. RR = 2,16 [1,68; 2,48] (obliczenia własne).

5.2.2. Parametry antropometryczne

Zastosowanie SEM, zarówno w dawce 1,0 mg, jak i 0,5 mg, prowadziło do istotnie większej redukcji masy ciała, BMI oraz obwodu talii w porównaniu z terapią SIT (100 mg/dobę).

Po 56 tygodniach leczenia dodatkowa redukcja masy ciała uzyskana w grupie SEM wyniosła odpowiednio -4,20 kg dla dawki 1,0 mg oraz -2,35 kg dla dawki 0,5 mg (Tabela 20). Przekładało się to na istotną statystycznie dodatkową redukcję BMI: -1,58 kg/m² dla SEM 1,0 mg oraz -0,90 kg/m² dla SEM 0,5 mg względem SIT. W badaniu odnotowano również większe zmniejszenie obwodu talii u pacjentów stosujących SEM: o 3,67 cm w przypadku dawki 1,0 mg oraz 2,10 cm dla dawki 0,5 mg w porównaniu z SIT.

Tabela 20.
Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej w badaniu SUSTAIN-2 [15]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		SIT		SEM vs SIT	
		N	Średnia [95%CI]	N	Średnia [95%CI]	ETD [95% CI]	p
Masa ciała [kg]	SEM 0,5 mg	409	-4,3 [-4,78; -3,78]	407	-1,9 [-2,44; -1,42]	-2,35 [-3,06; -1,63]	<0,0001
	SEM 1,0 mg	409	-6,1 [-6,63; -5,63]			-4,20 [-4,91; -3,49]	<0,0001
BMI [kg/m ²]	SEM 0,5 mg	409	-1,6 [-1,76; -1,39]	407	-0,7 [-0,86; -0,49]	-0,90 [-1,16; -0,64]	<0,0001
	SEM 1,0 mg	409	-2,3 [-2,44; -2,08]			-1,58 [-1,84; -1,32]	<0,0001
Obwód talii [cm]	SEM 0,5 mg	409	-4,3 [-4,91; -3,78]	407	-2,2 [-2,83; -1,67]	-2,10 [-2,91; -1,29]	<0,0001
	SEM 1,0 mg	409	-5,9 [-6,49; -5,36]			-3,67 [-4,48; -2,87]	<0,0001

Okres obserwacji = 56 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznej różnicy przedstawiono w Aneks E.

ETD – szacowana różnica efektu leczenia (ang. estimated treatment difference).

5.2.3. Wpływ na układ sercowo-naczyniowy

W zakresie parametrów hemodynamicznych zastosowanie SEM prowadziło do dodatkowego obniżenia skurczowego ciśnienia tętniczego w porównaniu z SIT: o -3,3 mmHg dla dawki 1,0 mg oraz -2,8 mmHg dla dawki 0,5 mg (Tabela 21). Różnice w ciśnieniu rozkurczowym pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. W przypadku tętna, dla dawki 0,5 mg nie obserwowano istotnych różnic względem SIT, natomiast dla dawki 1,0 mg odnotowano niewielki, istotny statystycznie wzrost o ok. 1,27 uderzeń/min.

Tabela 21.
Zmiana parametrów hemodynamicznych względem wartości wyjściowej w badaniu SUSTAIN-2 [15]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		SIT		SEM vs SIT	
		N	Średnia [95%CI]	N	Średnia [95%CI]	ETD [95% CI]	p
SBP [mm Hg]	SEM 0,5 mg	409	-5,1 [-6,32; -3,82]	407	-2,3 [-3,60; -0,98]	-2,78 [-4,59; -0,97]	0,0026
	SEM 1,0 mg	409	-5,6 [-6,85; -4,38]			-3,32 [-5,13; -1,52]	0,0003
DBP [mm Hg]	SEM 0,5 mg	409	-2,0 [-2,84; -1,18]	407	-1,1 [-1,98; -0,23]	-0,90 [-2,10; 0,30]	0,14
	SEM 1,0 mg	409	-1,9 [-2,73; -1,08]			-0,80 [-2,00; 0,40]	0,19
Tętno [uderzenia/min]	SEM 0,5 mg	409	1,6 [0,76; 2,40]	407	0,6 [-0,24; 1,36]	1,02 [-0,12; 2,17]	0,08
	SEM 1,0 mg	409	1,8 [1,00; 2,65]			1,27 [0,11; 2,42]	0,0314

Okres obserwacji = 56 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks I.

ETD – szacowana różnica efektu leczenia (ang. estimated treatment difference).

5.2.4. Jakość życia

W badaniu nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEM a SIT w zakresie fizycznego komponentu jakości życia (SF-36 PCS) ani jego poszczególnych domen. Istotną statystycznie poprawę (poniżej progu istotności klinicznej) zaobserwowano natomiast w obszarze psychicznym (SF-36 MCS): o -1,72 punktu dla dawki SEM 0,5 mg oraz o -1,64 punktu dla dawki 1,0 mg w porównaniu z SIT (Tabela 22).

W analizie domen szczegółowych dla dawki 1,0 mg wykazano istotną statystycznie poprawę w zakresie domen „Ograniczenia roli – problemy emocjonalne” (+1,43 pkt) oraz „Witalność” (+1,31 pkt). Dla dawki 0,5 mg stwierdzono z kolei poprawę w domenach „Witalność” (+1,52 pkt) oraz „Zdrowie psychiczne” (+2,03 pkt).

Tabela 22.
Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem SF-36v2 raportowana w badaniu SUSTAIN-2 [15]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM (N = 409)	SIT (N = 407)	SEM vs SIT	
				ETD [95% CI]	p
Komponent fizyczny	SEM 0,5 mg	bd	bd	-0,11 [-1,04; 0,83]	bd
	SEM 1,0 mg	bd	bd	0,21 [-0,71; 1,14]	bd
Zdrowie ogólne	SEM 0,5 mg	bd	bd	0,40 [-0,65; 1,45]	bd
	SEM 1,0 mg	bd	bd	0,96 [-0,09; 2,01]	bd
Ograniczenia roli – Problemy fizyczne	SEM 0,5 mg	bd	bd	0,30 [-0,80; 1,40]	bd
	SEM 1,0 mg	bd	bd	0,92 [-0,17; 2,02]	bd
Funkcjonowanie fizyczne	SEM 0,5 mg	bd	bd	0,10 [-0,88; 1,09]	bd
	SEM 1,0 mg	bd	bd	0,44 [-0,54; 1,42]	bd
Ból	SEM 0,5 mg	bd	bd	0,71 [-0,68; 2,10]	bd
	SEM 1,0 mg	bd	bd	-0,13 [-1,51; 1,25]	bd
Komponent psychiczny	SEM 0,5 mg	bd	bd	1,72 [0,54; 2,89]	<0,05
	SEM 1,0 mg	bd	bd	1,64 [0,47; 2,81]	<0,05
Zdrowie psychiczne	SEM 0,5 mg	bd	bd	2,03 [0,78; 3,28]	<0,05
	SEM 1,0 mg	bd	bd	1,24 [-0,00; 2,49]	bd

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM (N = 409)	SIT (N = 407)	SEM vs SIT	
				ETD [95% CI]	p
Witalność	SEM 0,5 mg	bd	bd	1,52 [0,36; 2,68]	<0,05
	SEM 1,0 mg	bd	bd	1,31 [0,16; 2,47]	<0,05
Ograniczenia roli – Problemy emocjonalne	SEM 0,5 mg	bd	bd	0,81 [-0,46; 2,08]	bd
	SEM 1,0 mg	bd	bd	1,43 [0,17; 2,70]	<0,05
Funkcjonowanie społeczne	SEM 0,5 mg	bd	bd	0,62 [-0,53; 1,77]	bd
	SEM 1,0 mg	bd	bd	1,06 [-0,09; 2,21]	bd

Okres obserwacji = 56 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneksie E.

ETD – szacowana różnica efektu leczenia (ang. *estimated treatment difference*).

Wartości ETD zmierzono za pomocą modelu mieszanego dla pomiarów powtarzanych (ang. *mixed model for repeated measurements*) przeprowadzonego na kohorcie pacjentów, którzy nie musieli zastosować leków ratunkowych.

5.2.5. Profil bezpieczeństwa

W badaniu SUSTAIN-2 nie obserwowano istotnych różnic pomiędzy SEM a SIT w zakresie AE, SAE, poważnych AE ani AE prowadzących do zgonu (Tabela 23). Istotnie częściej zgłaszano natomiast AE prowadzące do przerwania leczenia w grupach SEM (dla dawki 0,5 mg RR = 2,74 [1,43; 5,22] (NNH = 19 [12; 49]), a dla dawki 1,0 mg RR = 3,23 [1,72; 6,09] (NNH = 15 [10; 30])). Większość tych zdarzeń miała charakter żołądkowo-jelitowy.

Wśród zdarzeń szczegółowych istotnie wyższe ryzyko w grupach stosujących SEM w porównaniu z SIT odnotowano wyłącznie w przypadku zdarzeń żołądkowo-jelitowych: dla dawki 0,5 mg RR = 1,85 [1,50; 2,27] (NNH = 5 [3; 7]); dla dawki 1,0 mg RR = 1,69 [1,37; 2,09] (NNH = 6 [4; 10]). Nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie hipoglikemii, zdarzeń związanych z trzustką lub przewodem żółciowym, ani częstości nowotworów (Tabela 24).

Tabela 23.
Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SUSTAIN-2 [15]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM (N=409)	SIT (N = 407)	SEM vs SIT	
				RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
AE ogółem	SEM 0,5 mg	306 (75)	292 (72)	1,04 [0,96; 1,13]	0,03 [-0,03; 0,09]
	SEM 1,0 mg	292 (71)	292 (72)	0,995 [0,91; 1,09]	-0,004 [-0,07; 0,06]
SAE ogółem	SEM 0,5 mg	30 (7)	29 (7)	1,03 [0,63; 1,68]	0,002 [-0,03; 0,04]
	SEM 1,0 mg	30 (7)	29 (7)	1,03 [0,63; 1,68]	0,002 [-0,03; 0,04]
AE prowadzące do zgonu ^b	SEM 0,5 mg	2 (<1)	3 (1)	0,66 [0,11; 3,95]	-0,002 [-0,01; 0,01]
	SEM 1,0 mg	1 (<1)	3 (1)	0,33 [0,03; 3,18]	-0,005 [-0,01; 0,005]
Poważne AE ogółem ^a	SEM 0,5 mg	26 (6)	21 (5)	1,23 [0,70; 2,15]	0,01 [-0,02; 0,04]
	SEM 1,0 mg	21 (5)	21 (5)	0,995 [0,55; 1,79]	-0,0003 [-0,03; 0,03]
AE prowadzące do przerwania leczenia ^a	SEM 0,5 mg	33 (8)	12 (3)	2,74 [1,43; 5,22]	NNH = 19 [12; 49]
	SEM 1,0 mg	39 (10)	12 (3)	3,23 [1,72; 6,09]	NNH = 15 [10; 30]

Okres obserwacji = 56 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneksie E.

a) Obliczenia własne.

b) Wszystkie zdarzenia oceniono jako mało prawdopodobne, aby były związane z leczeniem.

c) 26 poważnych AE w grupie SEM 0,5 mg, 14 w grupie SEM 1,0 mg oraz 23 w grupie SITA (63/100) oceniono jako mało prawdopodobne, aby były związane z leczeniem.

d) Większość zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia miało charakter żołądkowo-jelitowy: 27 (7%) w grupie SEM 0,5 mg i 31 (8%) w grupie SEM 1,0 mg.

Tabela 24.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SUSTAIN-2 dla porównania SEM vs SITA [15]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM (N=409)	SITA (N = 407)	SEM vs SITA	
				RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
AE żołądkowo-jelitowe ogółem	SEM 0,5 mg	178 (44)	96 (24)	1,85 [1,50; 2,27]	NNH = 5 [3; 7]
	SEM 1,0 mg	163 (40)	96 (24)	1,69 [1,37; 2,09]	NNH = 6 [4; 10]
Nudności	SEM 0,5 mg	73 (18)	30 (7)	2,42 [1,62; 3,62]	NNH = 9 [6; 16]
	SEM 1,0 mg	72 (18)	30 (7)	2,39 [1,60; 3,57]	NNH = 9 [6; 17]
Biegunka	SEM 0,5 mg	54 (13)	29 (7)	1,85 [1,21; 2,85]	NNH = 16 [9; 51]
	SEM 1,0 mg	53 (13)	29 (7)	1,82 [1,18; 2,80]	NNH = 17 [10; 57]
Wymioty	SEM 0,5 mg	33 (8)	11 (3)	2,99 [1,53; 5,82]	NNH = 18 [11; 43]
	SEM 1,0 mg	41 (10)	11 (3)	3,71 [1,93; 7,11]	NNH = 13 [9; 24]
Poważna hipoglikemia	SEM 0,5 mg	0 (0)	2 (<1)	0,20 [0,01; 4,13]	-0,005 [-0,01; 0,003]
	SEM 1,0 mg	0 (0)	2 (<1)	0,20 [0,01; 4,13]	-0,005 [-0,01; 0,003]
Hipoglikemia potwierdzona badaniem	SEM 0,5 mg	7 (2)	5 (1)	1,39 [0,45; 4,35]	0,005 [-0,01; 0,02]
	SEM 1,0 mg	2 (<1)	5 (1)	0,40 [0,08; 2,04]	-0,01 [-0,02; 0,01]
Nowotwory ogółem	SEM 0,5 mg	4 (1)	11 (3)	0,36 [0,12; 1,13]	-0,02 [-0,04; 0,001]
	SEM 1,0 mg	10 (2)	11 (3)	0,90 [0,39; 2,11]	-0,003 [-0,02; 0,02]
Nowotwory złośliwe	SEM 0,5 mg	0 (0)	2 (<1)	0,20 [0,01; 4,13]	-0,005 [-0,01; 0,003]
	SEM 1,0 mg	2 (<1)	2 (<1)	0,995 [0,14; 7,03]	-0,00002 [-0,01; 0,01]
Nowotwory łagodne	SEM 0,5 mg	4 (1)	9 (2)	0,44 [0,14; 1,42]	-0,01 [-0,03; 0,005]
	SEM 1,0 mg	8 (2)	9 (2)	0,88 [0,34; 2,27]	-0,003 [-0,02; 0,02]
Kamica żółciowa	SEM 0,5 mg	1 (<1)	6 (1)	0,17 [0,02; 1,37]	-0,01 [-0,02; 0,0004]
	SEM 1,0 mg	7 (2)	6 (1)	1,16 [0,39; 3,42]	0,002 [-0,01; 0,02]
Ostre zapalenie trzustki	SEM 0,5 mg	3 (1)	0 (0)	6,97 [0,36; 134,43]	0,01 [-0,002; 0,02]
	SEM 1,0 mg	0 (0)	0 (0)	-	-

Okres obserwacji = 56 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneksie E.

a) Obliczenia własne.

5.3. Rzeczywista skuteczność i bezpieczeństwo SEM

5.3.1. Ocena skuteczności

Skuteczność rzeczywistą SEM w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 oceniono w jednym badaniu – Tan 2025, prowadzonym wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz ASCVD. Zgodnie z przedstawioną analizą stosowanie SEM wiązało się z redukcją ryzyka MACE o 16-18% (w zależności od definicji), w tym zawału serca o 15% oraz udaru niedokrwinnego o 20% w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 (Tabela 25).

Skuteczność rzeczywistą SEM w porównaniu do inhibitorów DPP-4 oceniano w 3 badaniach kohortowych (Tan 2024, Tan 2025 oraz Inzucchi 2025).

Jak wykazano w badaniu Tan 2024, u pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie SEM wiązało się z dodatkową, istotną klinicznie redukcją HbA1c o 0,6% (Tabela 26). Wyższy był także odsetek pacjentów osiagających cel terapeutyczny HbA1c < 7% (59% vs 39%), a szansa jego uzyskania była około dwukrotnie większa w grupie SEM (Tabela 27). W badaniu odnotowano ponadto redukcję BMI o 1 kg/m² w porównaniu z grupą kontrolną.

W badaniach Tan 2025 i Inzucchi 2025 SEM stosowany u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz ASCVD zmniejszał ryzyko zawału serca i udaru niedokrwinnego w porównaniu z inhibitorami DPP-4 odpowiednio o 27% i 36% w przypadku zawału oraz o 37% i 46% w przypadku udaru (Tabela 25). Ponadto w badaniu Tan 2025 SEM, w porównaniu z inhibitorami DPP-4, wiązał się z redukcją ryzyka MACE o 31-42% (w zależności od zastosowanej definicji).

Tabela 25.
Zdarzenia sercowo-naczyniowe raportowane w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	SEM		Komparator		HR [95% CI]	p
			N	IR [95% CI]	N	IR [95% CI]		
MACE (2-punktowy)*	Tan 2025 [28]	SEM vs DPP-4i, PSM	23970	13,9 [12,5; 15,4]	43019	19,8 [18,6; 21,0]	0,69 [0,60; 0,78]	<0,001
		SEM vs SGLT-2i, PSM	29198	14,0 [12,7; 15,3]	68027	16,1 [15,2; 17,0]	0,83 [0,74; 0,93]	0,001
MACE (3-punktowy)*	Tan 2025 [28]	SEM vs DPP-4i, PSM	23970	31,3 [29,2; 33,5]	43019	56,5 [54,5; 58,6]	0,59 [0,55; 0,64]	<0,001
		SEM vs SGLT-2i, PSM	29198	30,9 [29,0; 32,9]	68027	38,5 [35,1; 37,9]	0,84 [0,78; 0,91]	<0,001
MACE (5-punktowy)*	Tan 2025 [28]	SEM vs DPP-4i, PSM	23970	35,9 [33,6; 38,3]	43019	65,9 [63,7; 68,1]	0,58 [0,54; 0,63]	<0,001
		SEM vs SGLT-2i, PSM	29198	35,4 [33,3; 37,6]	68027	43,2 [41,7; 44,7]	0,82 [0,76; 0,88]	<0,001
Zawał mięśnia sercowego	Inzucchi 2025 [26]	SEM vs DPP-4i [†] , IPTW	14 461	11,62 [8,96; 15,08]	38 630	18,13 [16,67; 19,70]	0,64 [0,49; 0,84]	0,001
		SEM vs DPP-4i [†] , IPTW	48 303	11,58 [10,05; 13,35]	109 179	13,23 [12,45; 14,06]	0,88 [0,75; 1,02]	0,093
	Tan 2025 [†] [28]	SEM vs DPP-4i, PSM	23970	8,5 [7,5; 9,8]	43019	11,1 [10,2; 12,1]	0,73 [0,62; 0,86]	<0,001
		SEM vs SGLT-2i, PSM	29198	8,7 [7,7; 9,8]	68027	10,0 [9,3; 10,7]	0,85 [0,73; 0,98]	0,023
Udar niedokrwenny	Inzucchi 2025 [26]	SEM vs DPP-4i [†] , IPTW	14 461	10,69 [8,19; 13,96]	38 630	19,64 [18,18; 21,22]	0,54 [0,41; 0,72]	<0,001
		SEM vs DPP-4i [†] , IPTW	48 303	9,43 [7,93; 11,21]	109 179	14,84 [14,05; 15,67]	0,64 [0,53; 0,77]	<0,001
	Tan 2025 [†] [28]	SEM vs DPP-4i, PSM	23970	5,3 [4,5; 6,3]	43019	8,8 [8,0; 9,6]	0,63 [0,51; 0,76]	<0,001
		SEM vs SGLT-2i, PSM	29198	5,3 [4,5; 6,1]	68027	6,3 [5,7; 6,9]	0,80 [0,67; 0,96]	0,017
Zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	Inzucchi 2025 [26]	SEM vs DPP-4i [†] , IPTW	14 461	21,81 [18,06; 26,34]	38 630	36,64 [34,57; 38,84]	0,59 [0,49; 0,72]	<0,001

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	SEM		Komparator		HR [95% CI]	p
			N	IR [95% CI]	N	IR [95% CI]		
		SEM vs DPP-4i, IPTW	48 303	20,13 [18,00; 22,52]	109 179	27,14 [26,04; 28,29]	0,74 [0,66; 0,84]	<0,001

Bold – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E. IPTW – ważenie według odwrotności prawdopodobieństwa otrzymania danego leczenia (ang. *inverse probability of treatment weighting*); PSM – analiza z dostosowaniem propensity score (ang. *propensity score matching*).

a) 2-punktowy MACE zdefiniowano jako pojawienie się jednego z następujących zdarzeń: zawał mięśnia sercowego (MI, ang. *myocardial infarction*) lub udar niedokrwienno (IS, ang. *ischemic stroke*); b) 3-punktowy MACE zdefiniowano jako pojawienie się jednego z następujących zdarzeń: MI, IS lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny; c) 5-punktowy MACE zdefiniowano jako pojawienie się jednego z następujących zdarzeń: MI, IS, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej, hospitalizacja z powodu niewydolności serca; d) kohorta pacjentów z bazy danych Komodo Healthcare Map™; e) kohorta pacjentów z bazy danych Optum's de-identified Clinformatics® Data Mart Database; f) zdarzenia wymagające hospitalizacji.

Tabela 26.

Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii i masy ciała względem wartości wyjściowej w badaniu Tan 2024 – analiza IPTW [27]

Punkt końcowy	Porównanie	SEM		DPP-4i		SEM vs DPP-4i	
		N	Średnia [95%CI]	N	Średnia [95%CI]	MD [95% CI]	p
HbA1c [%]	SEM* vs DPP-4i	865	-1,37 [-1,48; -1,27]	779	-0,78 [-0,90; -0,65]	-0,60 [-0,76; -0,43]	<0,001
	SEM 1 mg vs DPP-4i	bd	bd	bd	bd	-0,62 [-0,82; -0,43]	<0,001
BMI [kg/m ²]	SEM* vs DPP-4i	865	-1,66 [-1,98; -1,34]	779	-0,67 [-1,05; -0,29]	-1,00 [-1,49; -0,50]	<0,001

Okres obserwacji = 24 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E. IPTW – analiza z wykorzystaniem ważenia według odwrotności prawdopodobieństwa otrzymania danego leczenia (ang. *inverse probability of treatment weighting*). Przedstawiono wyniki analizy ważonej bez dostosowania dla współzmiennych; analiza wieloczynnikowa potwierdziła te obserwacje, nie wykazując istotnych odchyżeń ani zmiany kierunku efektu. a) Porównanie przeprowadzono łącznie dla wszystkich pacjentów przyjmujących SEM, niezależnie od stosowanej dawki.

Tabela 27.

Osiągnięcie celu terapeutycznego HbA1c <7% w badaniu Tan 2024 – analiza IPTW [27]

Punkt końcowy	Porównanie	SEM		DPP-4i		SEM vs DPP-4i	
		N	% [95%CI]	N	% [95%CI]	OR [95% CI]	p
Osiągnięcie celu: HbA1c <7%	SEM* vs DPP-4i	865	58,5 [55,2; 61,8]	779	39,0 [35,0; 43,2]	2,20 [1,77; 2,74]	<0,001
	SEM 1 mg vs DPP-4i	bd	bd	bd	bd	1,90 [1,48; 2,45]	<0,001

Okres obserwacji = 24 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E. IPTW – analiza z wykorzystaniem ważenia według odwrotności prawdopodobieństwa otrzymania danego leczenia (ang. *inverse probability of treatment weighting*). Przedstawiono wyniki analizy ważonej bez dostosowania dla współzmiennych; analiza wieloczynnikowa potwierdziła te obserwacje, nie wykazując istotnych odchyżeń ani zmiany kierunku efektu. a) Porównanie przeprowadzono łącznie dla wszystkich pacjentów przyjmujących SEM, niezależnie od stosowanej dawki.

5.3.2. Profil bezpieczeństwa

Nie zidentyfikowano badań oceniających bezpieczeństwo ocenianej interwencji (SEM podawanego podskórnie raz w tygodniu w dawce 0,5 lub 1,0 mg) w porównaniu z komparatorami w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy.

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania SEM opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) – VigiBase.

6.1. Ostrzeżenia i komunikaty bezpieczeństwa

EMA

Europejska Agencja Leków (EMA) opublikowała informacje dotyczące szeregu przeglądów bezpieczeństwa prowadzonych przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w Zakresie Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC, ang. *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*), obejmujących potencjalne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem agonistów receptora GLP-1, w tym SEM (Tabela 1).

Dotychczasowe działania PRAC doprowadziły do aktualizacji informacji o produktach leczniczych (ChPL) agonistów receptora GLP-1 w zakresie rzadkich AE (m.in. nietętnicznej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego, NAION) oraz dodania ostrzeżeń związanych z ryzykiem aspiracji w określonych warunkach klinicznych. W przypadku innych sygnałów (rak tarczycy, cholangiocarcinoma, myśli samobójcze/samookaleczenia) dostępne dane uznano za niewystarczające do potwierdzenia związku przyczynowego, jednak zalecono kontynuację monitorowania i dalszą ocenę w ramach działań nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Tabela 28.
Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla SEM - komunikaty PRAC

Data	Treść komunikatu	Wynik oceny / implikacja	Ref.
Sierpień 2025	Związek między stosowaniem SEM a nietętniczną przednią niedokrwinną neuropatią nerwu wzrokowego (NAION)	Aktualizacja ChPL – dodanie zdarzenia niepożądanego jako bardzo rzadkiego.	[29]
Sierpień 2024, kwiecień 2024, listopad 2023	Sygnały o występowaniu AE: aspiracja i zachłystowe zapalenie płuc	Dane niewystarczające do potwierdzenia związku; dodano ostrzeżenie dotyczące ryzyka aspiracji w znieczuleniu ogólnym/głębokiej sedacji.	[30–32]
Luty 2024, wrzesień 2023	Sygnały o występowaniu AE: myśli samobójcze i próby okaleczenia	Brak dowodów na związek przyczynowy; obowiązek dalszego monitorowania i raportowania (PSUR).	[33–36]
Grudzień 2023, lipiec 2023, kwiecień 2023	Sygnały o występowaniu AE: rak tarczycy	Obecne dane są niewystarczające do ustalenia związku przyczynowego pomiędzy stosowaniem	[37–39]

Data	Treść komunikatu	Wynik oceny / implikacja	Ref.
		agonistów GLP-1 a rakiem tarczycy; brak podstaw do aktualizacji informacji o produktach ani planów zarządzania ryzykiem (RMP). Zalecono kontynuację monitorowania przypadków w kolejnych PSUR oraz/lub w trwających badaniach	
Lipiec 2019, luty 2019	Sygnały o zwiększonym ryzyku występowania raka dróg żółciowych u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2	Brak wystarczających dowodów na związek przyczynowy; brak podstaw do zmian w ChPL	[40, 41]

PRAC - Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee)

URPL / MZ

Na stronach URPL i Ministerstwa Zdrowia odnaleziono komunikaty dotyczące ograniczonej dostępności SEM w związku z zastosowaniem „off-label” w celu kontroli masy ciała [42, 43]. Ponadto zidentyfikowano dokument wydany przez Główny Inspektorat Farmaceutyczny (GIF) w 2023 roku z ostrzeżeniem o pojawieniu się w legalnym łańcuchu dystrybucji wstrzykiwaczy fałszywie oznaczonych jako Ozempic. W momencie wydania ostrzeżenia nie zidentyfikowano sfałszowanych wstrzykiwaczy na terenie Polski [44]. Dodatkowo na stronie URPL odnaleziono komunikat o rozpoczęciu przez EMA przeglądu danych i oceny związku przyczynowo-skutkowego między leczeniem m.in. SEM a próbami samobójczymi i samookaleczaniem [45].

FDA

W dokumentacji rejestracyjnej FDA (label) dla produktu leczniczego Ozempic wskazuje się, że SEM powoduje guzy wywodzące się z komórek C tarczycy u szczurów. Równocześnie wskazuje się, że znaczenie tych obserwacji u ludzi nie zostało ustalone. Niemniej jednak, wśród przeciwwskazań do leczenia, wymienia się osobistą lub rodzinną historię raka rdzeniastego tarczycy (MTC) lub występowanie zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN 2). Podkreśla się, że personel medyczny powinien poinformować pacjentów o potencjalnym ryzyku MTC oraz o objawach guzów tarczycy [46].

Dokumentacja rejestracyjna EMA (ChPL) nie zawiera szczegółowych informacji w tym zakresie. Wyłącznie w części ChPL odnoszącej się do przedklinicznych danych o bezpieczeństwie zawarto informację o wynikach trwającego 2 lata, przeprowadzonego na szczurach, badania rakotwórczości tirzepatyd w dawkach 0,15, 0,50 i 1,5 mg/kg mc. (0,12-, 0,36- i 1,02-krotność maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD) ustalonej na podstawie wartości AUC) podawanego we wstrzyknięciu podskórnym dwa razy w tygodniu, które wskazują na zwiększone prawdopodobieństwo rozwoju nowotworów tarczycy z komórek C (gruczolaków i raków) we wszystkich dawkach w porównaniu z kontrolą. Równocześnie wskazuje się, że znaczenie tych obserwacji dla ludzi jest nieznane. Pojawiają się doniesienia wskazujące na zwiększone prawdopodobieństwa rozwoju nowotworów tarczycy u pacjentów stosujących leki z grupy agonistów receptora GLP-1 [47].

Na stronie FDA odnaleziono dodatkowo komunikaty dotyczące potencjalnych sygnałów dot. bezpieczeństwa zidentyfikowane w bazie FAERS (ang. *FDA Adverse Event Reporting System*), wskazujących na zgłoszenia u pacjentów leczonych SEM takich działań niepożądanych jak niedrożność jelit, nietętnicza przednia niedokrwienność neuropatia nerwu wzrokowego, dysestezja, myśli samobójcze oraz polekowe uszkodzenie wątroby (Tabela 29).

Tabela 29.
Potencjalne sygnały poważnego ryzyka / nowe informacje o bezpieczeństwie zidentyfikowane w systemie FEARS dla SEM

Data	Treść komunikatu	Ref.
Wrzesień 2025, czerwiec 2022	Sygnały o występowaniu AE: niedrożność jelit i zaleganie kału	[48, 49]
Marzec 2024	Sygnały o występowaniu AE: dysestezja	[50]
Grudzień 2024	Sygnały o występowaniu AE: nietętnicza przednia niedokrwienność neuropatią nerwu wzrokowego (NAION)	[51]
Wrzesień 2023	Sygnały o występowaniu AE: łysienie, aspiracja, myśli samobójcze	[52]
Marzec 2021	Sygnały o występowaniu AE: polekowe uszkodzenie wątroby	[53]

6.2. Zgłoszenia zdarzeń niepożądanych

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FAERS, całkowita liczba przypadków AE wyniosła 41 807 w latach 2018-2025, spośród których 20 309 stanowiły SAE, w tym 559 zgonów [54]. Z kolei według danych pozyskanych z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w latach 2011-2025 zgłoszono łącznie 83 014 zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem SEM (*Adverse Drug Reactions*). Trzy najczęstsze kategorie zgłoszeń obejmowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, oraz urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (Tabela 30) [55].

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa odnaleziono również 4 opublikowane analizy rekordów z baz zdarzeń niepożądanych (Tabela 31). Autorzy tych opracowań wskazują na potencjalny sygnał bezpieczeństwa dotyczący zwiększonej częstości raportowania niektórych zdarzeń u pacjentów leczonych SEM, w tym nowotworów tarczycy, migotania przedsionków oraz zaburzeń okulistycznych. Dodatkowo analizowane zgłoszenia obejmowały m.in. zdarzenia żołądkowo-jelitowe, metaboliczne oraz związane z czynnością nerek.

Należy jednak podkreślić, że analizy oparte na bazach zgłoszeń zdarzeń niepożądanych mają charakter wyłącznie eksploracyjny i nie pozwalają na formułowanie wniosków dotyczących związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem leku a wystąpieniem danego zdarzenia. Wynika to ze specyfiki tych baz, które opierają się na spontanicznym i dobrowolnym raportowaniu, nie obejmują grupy kontrolnej oraz nie dostarczają informacji pozwalających na oszacowanie częstości zdarzeń w odniesieniu do liczby pacjentów narażonych na lek. Dane te obarczone są również ryzykiem niedoraportowania,

duplikacji zgłoszeń oraz wpływu szeregu czynników zakłócających, co znacząco ogranicza możliwość interpretacji obserwowanych sygnałów bezpieczeństwa.

W związku z powyższymi wynikami tych analiz należy traktować jedynie jako wstępne sygnały wymagające dalszej weryfikacji. Ich potwierdzenie powinno nastąpić w badaniach o wyższej mocy dowodowej, w tym w badaniach prospektywnych, rejestrach obserwacyjnych oraz analizach epidemiologicznych, które umożliwią bardziej wiarygodną ocenę potencjalnych zależności.

Tabela 30.
Liczba zdarzeń niepożądanych wg kategorii po zastosowaniu SEM raportowana w Vigibase (stan na 28.10.2025 r.)

Kategoria	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2011
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	342
Zaburzenia serca	2034
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	90
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	657
Zaburzenia endokrynologiczne	397
Zaburzenia wzroku/oka	3678
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	43 343
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	19 472
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	1657
Zaburzenia układu immunologicznego	706
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	3297
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	16 792
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	11 562
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	10 459
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	3814
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1274
Zaburzenia układu nerwowego	12 975
Ciąża, poród i stany okołoporodowe	221
Problemy z produktem	2597
Zaburzenia psychiczne	5109
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1975
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	1070
Zaburzenia układu oddechowego, w obrębie klatki piersiowej, śródpiersia	2353
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	5711
Okoliczności społeczne	619
Procedury chirurgiczne i medyczne	2380
Zaburzenia naczyniowe	1655

Tabela 31.
Poszerzona analiza bezpieczeństwa na podstawie badań z rzeczywistej praktyki klinicznej [56–59]

Publikacja	Baza	Okres zbierania danych	Analizowane AE	Wyniki (ROR [95% CI])	Podsumowanie najważniejszych wniosków
Abi Zeid Daou 2025	FAERS	2004 do I kw. 2024 r.	• Rak tarczycy, • Nowotwór tarczycy, • Nawracający rak tarczycy, • Rak brodawkowy tarczycy, • Rak pęcherzykowy tarczycy, • Rak rdzeniasty tarczycy, • Rak anaplastyczny tarczycy.	• SEM: 7,61 [6,37; 9,08], • DAP: 0,99 [0,47; 2,08], • EMP: 0,65 [0,36; 1,16]	• Odnotowano możliwy sygnał bezpieczeństwa sugerujący związek między stosowaniem agonistów GLP-1, w tym SEM, a zwiększoną liczbą zgłoszeń raka tarczycy. • Zgłaszany sygnał miał charakter statystycznie istotny, lecz był oparty na danych ze zgłoszeń spontanicznych, które nie pozwalają na ustalenie związku przyczynowo-skutkowego, obarczone są błędami raportowania i brakiem grupy kontrolnej. • W analizach porównawczych nie obserwowano podobnych sygnałów dla SIT ani EMP. • Jednocześnie inne opublikowane badania wskazują, że dowody kliniczne dotyczące związku agonistów GLP-1 z ryzykiem raka tarczycy pozostają niejednoznaczne, a dostępne dane z badań RCT mają niewystarczającą moc, by ocenić ryzyko nowotworów ze względu na krótki czas obserwacji i rzadkość zdarzeń. • Eksperti podkreślają konieczność prowadzenia dalszych badań prospektywnych oraz ciągłego monitorowania bezpieczeństwa w praktyce klinicznej, szczególnie u pacjentów leczonych agonistami GLP-1 w terapii otyłości.
Cabral Lopes 2023	EudraVigilance	3.04.2018 do 1.12.2021 r. (dla formy podskónej SEM) 8.02.2020 do 1.12.2021 r. (dla formy doustnej SEM)	• Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, • Zaburzenia metabolizmu i odżywiania, • Zaburzenia wzroku, • Zaburzenia czynności nerek i układu moczowego, • Zaburzenia serca.	bd	• Zgłoszenia AE związanych ze stosowaniem SEM dotyczyły przede wszystkim zaburzeń żołądkowo-jelitowych, które stanowiły najczęściej raportowaną kategorię zdarzeń zarówno dla postaci doustnej, jak i iniekcyjnej. • Najpoważniejsze zgłaszane działania niepożądane obejmowały głównie: zaburzenia GI, zaburzenia metaboliczne i żywieniowe, zaburzenia okulistyczne, nerkowe i sercowe. • W porównaniu z SIT i EMP SEM (w postaci doustnej lub podskónej) cechował się wyższym odsetkiem zgłoszeń dotyczących układu pokarmowego, co wskazuje na większą częstość działań żołądkowo-jelitowych w tej grupie. • Odnotowano także więcej zgłoszeń dotyczących zaburzeń okulistycznych wśród pacjentów otrzymujących SEM niż w grupach stosujących SIT lub EMP. • Autorzy podkreślają, że spontaniczne zgłoszenia AE dla SEM koncentrują się głównie na działaniach dotyczących przewodu pokarmowego, co wskazuje na potrzebę odpowiednich działań minimalizujących te objawy w praktyce klinicznej.
Thotamgari 2022	FAERS	01.2017 do 30.09.2021 r.	• Migotanie przedsionków	• SEM 1,40 [1,02; 1,92] • SIT 1,88 [1,41; 2,50]	• W analizie opartej na zgłoszeniach spontanicznych odnotowano sygnał zwiększonej częstości zgłoszeń AF w grupie inhibitorów DPP-4, co może sugerować potencjalny wzrost ryzyka arytmii w tej klasie leków. • Nie zaobserwowano podobnego sygnału w odniesieniu do agonistów GLP-1 – ich profil sercowy pozostaje zgodny z dotychczasową literaturą, wskazującą na brak niekorzystnego wpływu na ryzyko AF.

Publikacja	Baza	Okres zbierania danych	Analizowane AE	Wyniki (ROR [95% CI])	Podsumowanie najważniejszych wniosków
Lakhani 2025	VigiBase FAERS	12.2017 do 09.2024 r.	- Niedokrwienność neuropatia nerwu wzrokowego (ION) - Retinopatia cukrzycowa - Odwartwienie siatkówki - Krwotok siatkówkowy - Pęknięcie siatkówki - Odwartwienie ciała szklanego - Krwotok do ciała szklanego - Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego - Obrzęk siatkówki żółtej - Otwór w siatkówce żółtej	Wyniki z bazy VigiBase: ION - SEM vs EMP 41,80 [5,79;301,70] Obrzęk tarczy nerwu wzrokowego - SEM vs EMP 10,62 [1,40;80,40] Retinopatia cukrzycowa - SEM vs EMP 8,24 [4,67;14,52] Obrzęk siatkówki żółtej - SEM vs EMP 3,54 [1,21;10,36] Otwór w siatkówce żółtej - SEM vs EMP 6,37 [0,81;50,29] Odwartwienie siatkówki - SEM vs EMP 2,02 [1,07;3,79] Krwotok siatkówkowy - SEM vs EMP 6,14 [1,86;20,27] Pęknięcie siatkówki - SEM vs EMP 5,31 [1,21;23,22] Odwartwienie ciała szklanego - SEM vs EMP 12,74 [1,70;95,46] Krwotok do ciała szklanego - SEM vs EMP 4,39 [1,71;11,29]	- Wyjątek stanowi liraglutyd, dla którego zauważono sygnał nieproporcjonalnego raportowania, wymagający dalszej oceny. - Autorzy podkreślają, że wyniki analiz opartych na FAERS mają charakter eksploracyjny i nie pozwalają na wnioskowanie przyczynowo-skutkowe z uwagi na ograniczenia metodyki (dobrowolne zgłoszenia, brak grupy kontrolnej). - Jednocześnie zwracają uwagę na potrzebę prospektywnych badań klinicznych, które umożliwią pełniejszą ocenę ryzyka AF związanego zarówno ze stosowaniem agonistów GLP-1, jak i inhibitorów DPP-4, oraz lepsze zrozumienie ich roli w prewencji arytmii u pacjentów z cukrzycą.

Publikacja	Baza	Okres zbierania danych	Analizowane AE	Wyniki (ROR [95% CI])	Podsumowanie najważniejszych wniosków
				Wyniki z bazy FAERS: ION • SEM 11,12 [8,15; 15,16] • EMP 0,30 [0,043;2,16] Retinopatia cukrzycowa • SEM 17,28 [13,62; 21,91] • EMP 2,16 [1,08;4,33] Odwarstwienie siatkówki • SEM 2,44 [1,70; 3,52] • EMP 0,58 [0,26;1,29] Krwotok siatkówkowy • SEM 2,75 [1,87; 4,05] • EMP 0,24 [0,061;0,97] Pęknięcie siatkówki • SEM 3,31 [1,78; 6,17] • EMP 0,38 [0,053;2,69] Odwarstwienie ciała szklanego • SEM 4,17 [2,30;7,54] • EMP 0,43 [0,061;3,07] Krwotok do ciała szklanego • SEM 5,89 [3,87;8,97] • EMP 0,91 [0,29;2,84]	

ION – niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (ang. *ischemic optic neuropathy*); ROR – iloraz zgłoszeń (ang. *Reporting Odds Ratio*).

7. Wyniki opracowań wtórnych

Zidentyfikowano trzy przeglądy systematyczne opublikowane po 2022 r., oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SEM w porównaniu z inhibitorami DPP-4 lub inhibitorami SGLT-2 w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (Tabela 32), zgodnie z analizowanym w niniejszym opracowaniu PICO.

Przegląd Ma 2023 dotyczył populacji z nadwagą lub otyłością, natomiast Zhang 2022 obejmował pacjentów szczególnie obciążonych CKD. Z kolei opracowanie Nong 2025 stanowi kompleksowy, żywy przegląd systematyczny podsumowujący aktualny stan wiedzy na temat wszystkich leków hipoglikemizujących stosowanych w ogólnej populacji dorosłych z cukrzycą typu 2.

Jakość analizowanych przeglądów oceniono na krytycznie niską wg AMSTAR II (Aneks F.3)

Tabela 32.
Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Akronim badania	Metodyka i cel przeglądu	Oceniane interwencje	Najważniejsze wnioski*
Ma 2023 [12]	Cel przeglądu: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa agonistów receptora GLP-1 w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 u pacjentów z nadwagą/otyłością Populacja docelowa: Pacjenci z nadwagą/otyłością z lub bez cukrzycy Przeszukane źródła informacji: PubMed, ISI Web of Science, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials Data przeszukania: 16.01.2022 r. Rodzaj analizy: Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową Liczba włączonych badań: 61 Ocena w skali AMSTAR: Krytycznie niska	• Agoniści GLP-1 (w tym SEM) • Inhibitory SGLT-2 (w tym EMP i DAP)	• W podgrupie pacjentów z nadwagą lub otyłością oraz cukrzycą SEM w dawce 1,0 mg w porównaniu z DAP pozwala na korzystną dodatkową redukcję masy ciała o 1,81 [-3,4; -0,24] kg, bez istotnego wpływu na ciśnienie krwi. • W przypadku porównania z EMP różnice, zarówno masy ciała i ciśnienia krwi, nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej. • W analizie bezpieczeństwa nie wykazano istotnych różnic pomiędzy SEM 1,0 mg a EMP oraz DAP w zakresie wpływu na ryzyko SAM oraz AE prowadzące do przerwania leczenia.
Nong 2025 [11]	Cel przeglądu: Ocena aktualnych dowodów dotyczących kluczowych korzyści, zagrożeń i niepewności związanych ze stosowaniem leków u dorosłych z cukrzycą typu 2 Populacja docelowa: Pacjenci z cukrzycą typu 2 Przeszukane źródła informacji: Medline (Ovid), Embase Data przeszukania: 31.07.2024 r. Rodzaj analizy: Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową Liczba włączonych badań: 869 Ocena w skali AMSTAR: Krytycznie niska	• Inhibitory SGLT-2 • Agoniści receptora GLP-1 (w tym SEM) • Inhibitory DPP-4 • Inne leki hipoglikemizujące	• Zmiana masy ciała: ◦ W porównaniu inhibitorów DPP-4 z agonistami GLP-1 (w tym SEM) odnotowano wyraźnie większą redukcję masy ciała w grupie agonistów GLP-1 (MD: 4,71 kg [4,12; 5,31]) na korzyść GLP-1. ◦ W zestawieniu agonistów GLP-1 z inhibitorami SGLT-2 również wykazano istotnie większą redukcję masy ciała na korzyść GLP-1 (MD: -2,51 kg [-3,11; -1,90]). • Zmiana HbA1c: ◦ W porównaniu z inhibitorami DPP-4 agoniści GLP-1 zapewniali większą redukcję HbA1c - średnia różnica wyniosła 0,79% [0,64; 0,94] na korzyść GLP-1. ◦ W zestawieniu z inhibitorami SGLT-2 korzyść pozostawała istotna - średnia zmiana HbA1c dla GLP-1 vs SGLT-2 wyniosła -0,76% [-0,92; -0,61]. • Ryzyko zgonu oraz zdarzenia sercowo-naczyniowe: ◦ Agoniści GLP-1 i inhibitory SGLT-2 nie różniły się pod względem ryzyka zgonu ogółem (OR 0,98 [0,90; 1,07]) ani zgonu sercowo-naczyniowego (OR 0,99 [0,88; 1,10]). ◦ W porównaniu inhibitorów DPP-4 z agonistami GLP-1 wykazano przewagę GLP-1 - ryzyko zgonu ogółem (OR 1,17 [1,07; 1,27]) oraz zgonu sercowo-naczyniowego (OR 1,17 [1,05; 1,31]) było wyższe w grupie DPP-4. ◦ W porównaniu DPP-4 z agonistami GLP-1 nie odnotowano różnic dla: • 3-punktowego MACE: OR 1,19 [1,06; 1,34]. • 4-punktowego MACE: OR 1,10 [0,92; 1,32]. • udaru niezakończony zgonem: OR 1,03 [0,88; 1,21]. • zawału niezakończony zgonem: OR 1,11 [0,99; 1,25]. • SAE: OR 1,01 [0,95; 1,07]. ◦ Różnice odnotowano natomiast dla AE prowadzących do przerwania leczenia (OR 0,57 [0,50; 0,64] na korzyść inhibitorów DPP-4). ◦ W porównaniu agonistów GLP-1 do inhibitorów SGLT-2 nie stwierdzono różnic w zakresie:

Akronim badania	Metodyka i cel przeglądu	Oceniane interwencje	Najważniejsze wnioski ^a
			• 3-punktowego MACE: OR 0,96 [0,87; 1,06], • 4-punktowego MACE: OR 1,07 [0,89; 1,29], • zawału niezakończonego zgonem: OR 1,02 [0,91; 1,14], • udaru niezakończonego zgonem: OR 0,88 [0,76; 1,02], • SAE: OR 1,04 [0,98; 1,11]. ○ Zaobserwowano natomiast różnice dla AE prowadzących do przerwania leczenia: OR 1,50 [1,31; 1,73] na korzyść inhibitorów SGLT-2.
Zhang 2022 [13]	Cel przeglądu: Ocena korzyści sercowo-naczyniowych i nerkowych wynikających ze stosowania finerenonu, inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego typu 2 (SGLT2) oraz agonistów receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 RA) u pacjentów z cukrzycą typu 2 i CKD Populacja docelowa: Pacjenci z cukrzycą typu 2 i CKD Przeszukane źródła informacji: PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Medline, Embase Data przeszukania: 30.12.2021 r. Rodzaj analizy: Przegląd systematyczny z meta-analizą sieciową Liczba włączonych badań: 18 Ocena w skali AMSTAR: Krytycznie niska	• Inhibitory SGLT-2 (w tym EMP, DAP) • Agoniści receptora GLP-1 (w tym SEM) • Finerenon	• Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu EMP vs SEM (RR [95%] = 1,08 [0,73; 1,58]), a także DAP vs SEM (RR [95%] = 1,12 [0,78; 1,60]) dla złożonego punktu końcowego sercowo-naczyniowego MACE.

a) Zaprezentowano najważniejsze wyniki i wnioski przedstawione w publikacji dotyczące analizowanego pytania klinicznego.

8. Ograniczenia

- Brak badań bezpośrednio porównujących SEM z WIL, EMP i DAP.

W celu umożliwienia określenia skuteczności i bezpieczeństwa SEM względem EMP i DAP zastosowano porównanie pośrednie metodą Buchera, wykorzystując badania ze wspólnym komparatorem (PLC). Choć homogeniczność uznano za wystarczającą, wiarygodność wyników pozostaje ograniczona, co wynika z typowych ograniczeń porównań pośrednich. Różnice pomiędzy badaniami dotyczyły m.in. aspektów metodologicznych, takich jak odmienne punkty czasowe oceny punktów końcowych, różna długość okresów obserwacji oraz zróżnicowane charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów.

Z kolei w przypadku WIL odstąpiono od wykonania porównania pośredniego, uznając, że większą wiarygodność zapewniają dane z dostępnego badania bezpośredniego porównującego SEM z SIT – drugim lekiem z grupy inhibitorów DPP-4. Leki z tej klasy cechują się zbliżoną skutecznością i podobnym profilem bezpieczeństwa [24], a aktualne wytyczne nie różnicują ich pod względem preferencji terapeutycznych [25], co pozwala zasadnie przyjąć, że wynik porównania SEM z WIL byłby analogiczny do obserwowanego względem SIT.

- Populacja uwzględniona w analizie klinicznej nie w pełni odpowiada populacji wnioskowanej.

Nie zidentyfikowano badań, które w pełni odzwierciedlałyby populację objętą wnioskiem. Na etapie selekcji dowodów klinicznych w pierwszej kolejności uwzględniano badania obejmujące populacje możliwie najbardziej zbliżone, a dopiero w przypadku ich braku – populacje szersze. Dodatkowo przewidziano wykonanie analiz w podgrupach definiowanych na podstawie cech wyróżniających populację wnioskowaną ($BMI \leq 30$, $HbA1c$ 7,0-7,5, wcześniejsze leczenie 1 lekiem hipoglikemizującym), jednak zakres dostępnych danych okazał się bardzo ograniczony. Jednocześnie analiza podgrup w badaniu SUSTAIN-6 dla pierwszorzędnego punktu końcowego (MACE) potwierdza, że efekt terapeutyczny SEM pozostaje spójny niezależnie od BMI (≤ 30 vs >30 kg/m²), wyjściowego $HbA1c$ ($\leq 8,5\%$ vs $>8,5\%$), wcześniejszych incydentów sercowo-naczyniowych, a także obecności choroby sercowo-naczyniowej, niewydolności serca lub niewydolności nerek [16]. Choć stanowi to pewne uproszczenie, wskazuje to, że efekty obserwowane w analizowanej, nieco szerszej populacji mogą być zasadnie transferowane na populację wnioskowaną. Należy przy tym podkreślić, że SEM jest obecnie refundowany w Polsce, przy czym obowiązujące kryteria refundacyjne obejmują wąską, wysoce wyselekcjonowaną grupę pacjentów. Przedmiotem niniejszego wniosku jest umiarkowane rozszerzenie tych kryteriów, mieszczące się w ramach tego samego wskazania rejestracyjnego.

- Okres obserwacji w dostępnych badaniach klinicznych był krótszy niż potencjalny czas stosowania SEM w praktyce.

W zakwalifikowanych badaniach czas leczenia SEM wynosił 52-104 tygodnie, podczas gdy w rzeczywistej praktyce, zgodnie z zapisami ChPI, terapia może być kontynuowana dłużej. Jednocześnie brak danych z badań długoterminowych nie został uznany przez EMA za ograniczenie wpływające na proces rejestracji produktu.

9. Wnioski

Dostępne dane kliniczne potwierdzają, że SEM jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną dla dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, w tym pacjentów z populacji wnioskowanej. W badaniu SUSTAIN-6 z udziałem pacjentów obciążonych CVD wykazano istotną redukcję HbA1c i masy ciała, a także korzystny wpływ na ryzyko MACE, udaru, rewaskularyzacji oraz progresji nefropatii. Spójne efekty obserwowano również w populacjach szczególnych – u pacjentów z CKD (FLOW) oraz z PAD (STRIDE) – gdzie SEM poprawiał kontrolę glikemii i masę ciała, a dodatkowo wpływał na kluczowe w tych grupach punkty końcowe, takie jak ryzyko dużych zdarzeń nerkowych czy maksymalny dystans chodu i ryzyko zdarzeń związanych z kończynami.

Profil bezpieczeństwa SEM pozostaje dobrze scharakteryzowany, a dominujące AE mają charakter żołądkowo-jelitowy i pojawiają się głównie w początkowym okresie terapii. Pojawiające się sygnały bezpieczeństwa dotyczące możliwego związku SEM z wybranymi bardzo rzadkimi zdarzeniami, w tym okulistycznymi czy nowotworowymi, pochodzą jedynie z baz zgłoszeń zdarzeń niepożądanych i nie zostały jak dotąd potwierdzone. Na ten moment nie ma dowodów wskazujących na związek przyczynowo-skutkowy, a wystąpienie tych zdarzeń może być związane z samą cukrzycą lub stanami współistniejącymi, a nie bezpośrednio z terapią SEM.

Szczegółowe wyniki badań bezpośrednio porównujących SEM z PLC, które stanowią kontekst dla przedstawionych w analizie klinicznej porównań z komparatorami, przedstawiono w aneksie (Aneks A.1).

Poniżej zaprezentowano wnioski z analizy klinicznej obejmującej porównania SEM z inhibitorami SGLT-2 oraz inhibitorami DPP-4 (Tabela 33).

Skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu do inhibitorów SGLT-2

Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera wskazują, że SEM w dawce 1,0 mg pozwala uzyskać dodatkową korzyść w postaci klinicznie istotnej, dodatkowe redukcji HbA1c oraz masy ciała w porównaniu z EMP i DAP w populacji pacjentów obciążonych CVD lub należących do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego. W przypadku dawki 0,5 mg również obserwowano statystycznie istotną przewagę SEM w zakresie obniżenia HbA1c i masy ciała, jednak efekt ten nie osiągał progu istotności klinicznej.

Jednocześnie nie wykazano istotnych statystycznie różnic między SEM a inhibitorami SGLT-2 w zakresie ciśnienia tętniczego oraz większości zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyjątek stanowi niższe ryzyko udaru niezakończzonego zgonem dla SEM 0,5 mg vs EMP (redukcja o 55%) oraz wyższe ryzyko hospitalizacji z powodu niewydolności serca w grupie SEM w porównaniu z komparatorami (analiza łączna dawek 0,5/1,0 mg: wzrost o 79% vs EMP i 52% vs DAP). Różnice te należy jednak interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę pośredni charakter porównania oraz odmienne charakterystyki wyjściowe populacji – w szczególności większy odsetek pacjentów z niewydolnością serca w badaniu SEM niż w populacjach dla komparatorów.

Na korzystny profil sercowo-naczyniowy SEM w porównaniu z inhibitorami SGLT-2 wskazują także wyniki badań obserwacyjnych, w których zastosowano odpowiednie metody ograniczające wpływ potencjalnych czynników zakłócających wynikających z różnic między kohortami (propensity score, IPTW). W analizach prowadzonych w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 i ASCVD stosowanie SEM wiązało się z istotnie niższym ryzykiem wystąpienia MACE, w tym zawału mięśnia sercowego oraz udaru niedokrwiennego.

Profil bezpieczeństwa SEM i inhibitorów SGLT-2 jest zbliżony – nie odnotowano różnic w częstości AE ani SAE. Jediną istotną różnicą była większa częstość AE prowadzących do przerwania leczenia w grupie SEM, co prawdopodobnie wynika przede wszystkim z działań żołądkowo-jelitowych charakterystycznych dla agonistów GLP-1.

Skuteczność i bezpieczeństwo w porównaniu do inhibitorów DPP-4

W badaniu SUSTAIN-2 wykazano, że SEM w dawce 0,5 mg oraz 1,0 mg zapewnia dodatkową, klinicznie istotną redukcję HbA1c oraz masy ciała w porównaniu z SIT, będącym przedstawicielem inhibitorów DPP-4. Odnotowano również dodatkowe obniżenie SBP na korzyść SEM, przy czym dla dawki 1,0 mg efekt ten przekraczał próg istotności klinicznej. Ponadto SEM wykazał statystycznie istotny, choć nieprzekraczający progu istotności klinicznej, wpływ na poprawę komponentu psychicznego jakości życia ocenianego narzędziem SF-36.

Korzystny efekt SEM w porównaniu z inhibitorami DPP-4 potwierdzają również dane z rzeczywistej praktyki klinicznej. U pacjentów z cukrzycą typu 2 stosujących SEM obserwowano dodatkową, klinicznie

istotną redukcję HbA1c oraz BMI w porównaniu z terapią inhibitorami DPP-4. Co więcej, w populacji osób z ASCVD stosowanie SEM wiązało się z niższym ryzykiem MACE, w tym zawału mięśnia sercowego oraz udaru niedokrwiennego.

W zakresie bezpieczeństwa nie stwierdzono różnic między SEM a SIT w częstości AE, SAE ani AE prowadzących do zgonu. Istotnie częściej natomiast raportowano AE prowadzące do przerwania leczenia w grupie SEM, przy czym różnice dotyczyły wyłącznie zdarzeń żołądkowo-jelitowych, zgodnych z dobrze udokumentowanym profilem bezpieczeństwa klasy agonistów GLP-1.

Tabela 33.
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM vs SGLT-2i			SEM vs DPP-4i	
Źródło danych	-	Porównanie pośrednie metodą Buchera		Badania RWD (2)	Badanie RCT: SUSTAIN-2	Badanie RWD (1)
Komparator	-	EMP	DAP	SGLT-2i	SIT	DPP-4i
HbA1c [%]	0,5 mg	-0,24	-0,24	bd	-0,77	-0,60
	1,0 mg	-0,63	-0,63	bd	-1,06	
Masa ciała [kg]	0,5 mg	-1,15	-1,07	bd	-2,35	BMI: -1,0 kg/m ²
	1,0 mg	-2,63	-2,55	bd	-4,20	
MACE	0,5 mg	NS	NS	HR = 0,84	bd	HR = 0,59
	1,0 mg	NS	NS		bd	
SBP [mmHg]	0,5 mg	NS	NS	bd	-2,78	bd
	1,0 mg	NS	NS	bd	-3,32	bd
AE	0,5 mg	NS	bd	bd	NS	bd
	1,0 mg	NS	bd	bd	NS	bd
SAE	0,5 mg	NS	NS	bd	NS	bd
	1,0 mg	NS	NS	bd	NS	bd

Kolorem zielonym zaznaczono wyniki wskazujące na istotną statystycznie różnicę na korzyść ocenianej interwencji; kolorem szarym oznaczono wyniki wskazujące na brak istotnych statystycznie różnic. DPP-4i – inhibitory DPP-4 ogółem, SGLT-2i – inhibitory SGLT-2 ogółem. NS – nieistotny statystycznie.

10. Dyskusja

Produkt leczniczy Ozempic (semaglutyd, SEM) jest lekiem o dobrze ugruntowanym profilu skuteczności i bezpieczeństwa, szeroko przebadanym w licznych randomizowanych badaniach klinicznych. Od kilku lat znajduje się również w algorytmach postępowania terapeutycznego w cukrzycy typu 2 – zarówno w polskich, jak i międzynarodowych wytycznych – ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego oraz osób z nadwagą lub otyłością [25, 60].

Obecnie lek jest refundowany w Polsce (od 2020 r.) w populacji ściśle zdefiniowanej: pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych co najmniej dwoma doustnymi lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym [61]. Tak określone kryteria sprawiają, że refundacją objęci są pacjenci najbardziej obciążeni i wymagający intensyfikacji leczenia, którym dzięki temu zapewniono dostęp do kolejnej skutecznej nieinsulinowej opcji terapeutycznej.

Należy jednak podkreślić, że istnieje grupa pacjentów, którzy – choć nie spełniają obecnych, zawężonych kryteriów refundacyjnych – mogliby odnieść wyraźne korzyści z terapii SEM. Obejmuje to m.in. osoby, które nie osiągają ogólnego celu terapeutycznego HbA1c $\leq 7,0\%$, wskazywanego w wytycznych jako właściwy dla większości dorosłych z cukrzycą typu 2. Dotyczy to również pacjentów leczonych dotychczas jednym lekiem hipoglikemizującym, za czym przemawia fakt, że zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, zwłaszcza u osób z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, zastosowanie agonistów GLP-1 jest zalecane już na etapie pierwszej intensyfikacji leczenia. Kolejną grupę stanowią osoby z nadwagą (BMI 27-30 kg/m²), u których wytyczne również dopuszczają stosowanie agonistów GLP-1 ze względu na ich korzystny wpływ na masę ciała i parametry metaboliczne. Wszystkie te przesłanki, wynikające bezpośrednio z zaleceń klinicznych, wskazują na zasadność dostosowania zasad refundacji do aktualnych standardów postępowania. W praktyce klinicznej oznacza to, że obecne kryteria refundacyjne wykluczają część pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy – mimo niespełnienia pojedynczych progów administracyjnych (np. BMI ≥ 30 kg/m² czy liczby stosowanych leków) – pozostają obciążeni istotnym ryzykiem sercowo-naczyniowym. U tej grupy pacjentów brak dostępu do terapii o udokumentowanym wpływie na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych może prowadzić do utraconej korzyści klinicznej, w tym w zakresie prewencji MACE.

Wprawdzie ze względu na brak badań klinicznych obejmujących populację w pełni zgodną z aktualnie definiowanymi kryteriami refundacyjnymi analizę przeprowadzono w populacji szerszej, jednak dostępne dane wskazują na spójny, korzystny efekt SEM w grupie pacjentów zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem.

Wykazano, że zastosowanie SEM u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego prowadzi do istotnej klinicznie redukcji HbA1c oraz masy ciała, zarówno w porównaniu z PLC, jak i z aktywnymi komparatorami – inhibitorami SGLT-2 i inhibitorami DPP-4. Dane z badań randomizowanych potwierdzają, że osiągnięte efekty przekładają się także na korzystny wpływ SEM na

ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu z PLC. Nie odnotowano natomiast istotnych statystycznie różnic dla większości ocenianych zdarzeń sercowo-naczyniowych (w tym złożonego punktu końcowego MACE) w porównaniu do aktywnych komparatorów. Odnotowano jedynie dwie różnice: niższe ryzyko udaru niezakończonych zgonem dla SEM 0,5 mg względem EMP (redukcja o 55%) oraz niewielki wzrost ryzyka hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z EMP i DAP. Różnice te należy jednak interpretować z ostrożnością, biorąc pod uwagę ograniczenia wynikające z pośredniego charakteru porównania, w tym z odmiennych charakterystyk wyjściowych populacji – w szczególności większy odsetek pacjentów z niewydolnością serca w badaniu SEM niż w populacjach dla komparatorów.

Co istotne, korzystny efekt SEM w porównaniu z aktywnymi komparatorami, zarówno w zakresie punktów metabolicznych, jak i sercowo-naczyniowych, znajduje potwierdzenie również w badaniach prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej. W analizach RWD (z dostosowaniem propensity score) odnotowano dodatkową redukcję HbA1c oraz masy ciała u pacjentów leczonych SEM w porównaniu z inhibitorami DPP-4, a także istotnie niższe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu zarówno z inhibitorami DPP-4, jak i inhibitorami SGLT-2. Wyniki te podkreślają potencjalne korzyści wynikające ze stosowania SEM oraz wskazują, że efekty terapii obserwowane w badaniach klinicznych znajdują odzwierciedlenie również w warunkach codziennej praktyki klinicznej.

Istotnym elementem analizy są również wyniki badań prowadzonych w populacjach szczególnych, takich jak pacjenci z CKD (FLOW [19]) oraz osoby z PAD (STRIDE [20]). Wskazują one na dodatkowe korzystne efekty, jakie może przynieść intensyfikacja leczenia z zastosowaniem SEM u pacjentów szczególnie obciążonych, w tym redukcję ryzyka poważnych zdarzeń nerkowych u chorych z niewydolnością nerek oraz zdarzeń dotyczących kończyn u pacjentów z chorobą tętnic obwodowych. Jednocześnie potwierdzają one, że profil skuteczności SEM nie zależy od cech wyjściowych pacjentów, co jest spójne z wynikami analiz podgrup w badaniach randomizowanych – brak zależności efektu terapeutycznego od BMI (≤ 30 kg/m² vs > 30 kg/m²), wyjściowego HbA1c ($\leq 8,5\%$ vs $> 8,5\%$), wcześniejszych incydentów sercowo-naczyniowych, a także obecności chorób serca czy nerek [16]. Wskazuje to, że skuteczność SEM nie jest punktowo determinowana przez wartości graniczne przyjmowane w kryteriach refundacyjnych (np. BMI 27 vs 30 kg/m²).

Profil bezpieczeństwa SEM jest akceptowalny i przewidywalny. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz wynikami badań klinicznych, najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane mają charakter żołądkowo-jelitowy, zwykle o łagodnym do umiarkowanego nasileniu i pojawiają się głównie w pierwszych tygodniach terapii.

W badaniu SUSTAIN-6 raportowano wprowadzić zwiększone ryzyko powikłań retinopatii w porównaniu z PLC, co stało się podstawą do dalszej oceny tego sygnału. Nowsze dane nie potwierdzają jednak tej obserwacji. W metaanalizie opublikowanej w 2025 r., obejmującej blisko 74 000 uczestników, nie wykazano zwiększonego ryzyka zdarzeń okulistycznych ogółem (OR = 1,01 [0,91; 1,12]) ani retinopatii cukrzycowej (OR = 1,04 [0,92; 1,17]), co sugeruje, że wynik SUSTAIN-6 miał prawdopodobnie charakter odosobniony i nie odzwierciedla trwałego wpływu SEM na ryzyko tych zaburzeń [62].

W tej samej metaanalizie odnotowano sygnał dotyczący potencjalnego zwiększenia ryzyka niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION). Choć wynik był statystycznie istotny (OR 3,92 [1,02; 15,02]), autorzy podkreślili, że liczba przypadków była niewielka, a dostępne dane – zbyt ograniczone, aby formułować jednoznaczne wnioski. Konieczne są badania o większej liczebności i adekwatnej ocenie tego zdarzenia, aby zweryfikować obserwowany sygnał [62]. Zbieżne stanowisko prezentują także eksperci kliniczni. Wskazują oni, że NAION jest schorzeniem rzadkim, występującym również u osób z cukrzycą, otyłością oraz innymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego – niezależnie od stosowanej farmakoterapii. Podkreślają oni, że obecnie nie ma jednoznacznych dowodów potwierdzających związek przyczynowo-skutkowy między stosowaniem SEM a rozwojem NAION, a do pełnej oceny tego ryzyka konieczne są długoterminowe badania obserwacyjne [63, 64].

Podobną niepewnością charakteryzują się sygnały bezpieczeństwa dotyczące chorób nowotworowych, w tym nowotworu tarczycy. Choć w części niedawno opublikowanych analiz – w tym metaanalizie Duchemin 2025 – odnotowano rzadki, statystycznie istotny sygnał potencjalnego wzrostu ryzyka raka tarczycy wśród osób stosujących agonistów GLP-1 i możliwy związek przyczynowy, sami autorzy wskazują, że wyniki te obarczone są dużą niepewnością i opierają się na bardzo małej liczbie zdarzeń [65]. Jednocześnie inne aktualne analizy wskazują, że agonistów GLP-1 prawdopodobnie nie wiąże się lub wiąże się jedynie z minimalnym wpływem na ryzyko raka tarczycy (OR 1,37 [0,82; 2,31]), podobnie jak na ryzyko innych nowotworów, w tym trzustki, piersi czy wątroby [66]. Wnioski te potwierdza również niedawno opublikowana szeroka analiza obejmująca ponad 100 tys. uczestników badań klinicznych, która nie wykazała zwiększonego ryzyka raka tarczycy u pacjentów stosujących agonistów GLP-1 – zgłaszane przypadki były niezwykle rzadkie, a dostępne oszacowania nie wskazywały na istotne zwiększenie ryzyka w porównaniu z komparatorami. Zbieżne wyniki uzyskano także w analizie danych rzeczywistych opartych na ponad 5-letnim nadzorze porejestacyjnym, które również nie potwierdziły zwiększonego ryzyka raka tarczycy w tej populacji [67].

Podsumowując, dostępne dowody z badań randomizowanych oraz rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa SEM u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Korzyści obserwowane względem zarówno PLC, jak i aktywnych komparatorów – inhibitorów SGLT-2 i DPP-4 – wskazują, że SEM stanowi wartościową, nowoczesną opcję terapeutyczną, szczególnie u pacjentów obciążonych ryzykiem sercowo-naczyniowym, z nadwagą lub otyłością oraz tych, którzy nie osiągają celów terapeutycznych przy stosowaniu dotychczasowych schematów leczenia. Jak w przypadku każdego leczenia farmakologicznego, stosowanie SEM może wiązać się ze zdarzeniami niepożądanymi, a pojawiające się sygnały bezpieczeństwa – choć obecnie niejednoznaczne – wymagają dalszej obserwacji i odpowiedniego monitorowania klinicznego.

Łącząc skuteczność glikemiczną, redukcję masy ciała oraz udokumentowany wpływ na ryzyko sercowo-naczyniowe, produkt leczniczy Ozempic odpowiada na potrzeby kliniczne pacjentów z cukrzycą typu 2 również na wcześniejszych etapach intensyfikacji leczenia oraz u chorych z nadwagą, niespełniających obecnie restrykcyjnych kryteriów refundacyjnych.

Proponowane dostosowanie zasad refundacji nie zmienia wskazania terapeutycznego ani profilu leczonej populacji, lecz stanowi racjonalne i klinicznie uzasadnione rozszerzenie dostępu, które może przełożyć się na redukcję ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji dotychczas pozbawionej tej możliwości terapeutycznej.

Bibliografia

1. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (10.12.2025).
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-spelniac-analizy-uwzględnione-we-21888154> (11.12.2025).
3. Reczek M, Guziak A, Bielicka-Piechowiak A, Więcek A, Małowicka M, Ryś P. (2025) Analiza Problemu Decyzyjnego. Semaglutyd (Ozempic) w leczeniu dorosłych pacjentów z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, nadwagą oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym.
4. Cho YM. (2017) Characteristics of the pathophysiology of type 2 diabetes in Asians. *Annals of Laparoscopic and Endoscopic Surgery* 2(14):1–7.
5. Kalra S, Mithal A, Zargar AH, Sethi B, Dharmalingam M, Ghosh S, Sen R. (2022) Indian Phenotype Characteristics Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Insights from a Non-interventional Nationwide Registry in India. 1 18(1):63–70.
6. Medycyna Praktyczna (2021). Rozpoznawanie otyłości oraz chorób towarzyszących. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/259333> (11.12.2025).
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). Dostęp: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-08> (11.12.2025).
8. OHRI. Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. Dostęp: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (11.12.2025).
9. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 50(6):683–691.
11. Nong K, Jeppesen BT, Shi Q, Agoritsas T, Guyatt GH, White H, Gao Y, Agarwal A, Macdonald H, Zou X, Millard T, Schnell O, Marx N, Brosius FC, McDonald S, et al. (2025) Medications for adults with type 2 diabetes: a living systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 390:e083039.
12. Ma H, Lin Y-H, Dai L-Z, Lin C-S, Huang Y, Liu S-Y. (2023) Efficacy and safety of GLP-1 receptor agonists versus SGLT-2 inhibitors in overweight/obese patients with or without diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 13(3):e061807.
13. Zhang Y, Jiang L, Wang J, Wang T, Chien C, Huang W, Fu X, Xiao Y, Fu Q, Wang S, Zhao J. (2022) Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol* 21(1):232.
14. Frías JP, Auerbach P, Bajaj HS, Fukushima Y, Lingvay I, Macura S, Søndergaard AL, Tankova TI, Tentolouris N, Buse JB. (2021) Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 2.0 mg versus 1.0 mg in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN FORTE): a double-blind, randomised, phase 3B trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 9(9):563–574.
15. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, Chow F. (2017) Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 5(5):341–354.
16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T. (2016) Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 375(19):1834–1844.
17. Jódar E, Michelsen M, Polonsky W, Réa R, Sandberg A, Vilsbøll T, Warren M, Harring S, Ziegler U, Bain S. (2020) Semaglutide improves health-related quality of life versus placebo when added to standard of care in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk (SUSTAIN 6). *Diabetes Obes Metab* 22(8):1339–1347.
18. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, Rosenstock J, Shimomura I, Viljoen A, Wadden TA, Lingvay I, STEP 2 Study Group. (2021) Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 397(10278):971–984.

19. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, Baeres FMM, Idorn T, Bosch-Traberg H, Lausvig NL, Pratley R, FLOW Trial Committees and Investigators. (2024) Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 391(2):109–121.
20. Bonaca MP, Catarig A-M, Houlind K, Ludvik B, Nordanstig J, Ramesh CK, Rasouli N, Sourij H, Videmark A, Verma S, STRIDE Trial Investigators. (2025) Semaglutide and walking capacity in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes (STRIDE): a phase 3b, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 405(10489):1580–1593.
21. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE. (2015) Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 373(22):2117–2128.
22. EMA. (2016) CHMP assessment report Jardiance Empagliflozin. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-2677-ii-0014-epar-assessment-report_en.pdf (11.12.2025).
23. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, et al. (2019) Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 380(4):347–357.
24. Wang G, Fu J, Li X, Wang J, Zhai J, Du B. (2025) Comparative efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 27(3):1217–1225.
25. PTd. (2025) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u osób z cukrzycą – 2025 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Current Topics in Diabetes* 5(1):1–163.
26. Inzucchi SE, Tan X, Liang Y, Yedigarova L, Xie L, Havenon A de. (2025) Cardiovascular Events in Adults with Type 2 Diabetes and ASCVD Initiating Once-Weekly Semaglutide vs DPP-4is in the USA. *Diabetes Ther* 16(2):187–203.
27. Tan X, Liang Y, Gamble C, King A. (2024) Durability of Effectiveness Between Users of Once-Weekly Semaglutide and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors (DPP-4i) in US Adults with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 15(2):427–445.
28. Tan X, Harton J, Gutierrez C, Liang Y, Xie L, Muhammad C, Swift C, Havenon A de. (2025) Comparative effectiveness of OW GLP-1 RAs and other glucose-lowering therapies among Medicare beneficiaries with T2D and ASCVD. *Diabetes Research and Clinical Practice* 229(112473):1–9.
29. EMA. (2025) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes for PRAC meeting on 02-05 June 2025. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-2-5-june-2025_en.pdf (28.10.2025).
30. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 8-11 July 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-8-11-july-2024_en.pdf (28.10.2025).
31. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 04 – 07 March 2024. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-4-7-march-2024_en.pdf (28.10.2025).
32. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the PRAC meeting on 25-28 September 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-25-28-september-2023_en.pdf (28.10.2025).
33. (2023) EMA statement on ongoing review of GLP-1 receptor agonists | European Medicines Agency (EMA). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-statement-ongoing-review-glp-1-receptor-agonists> (28.10.2025).
34. (2024) Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 8-11 April 2024 | European Medicines Agency (EMA). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-8-11-april-2024> (28.10.2025).
35. EMA. (2024) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 27-30 November 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-27-30-november-2023_en.pdf (28.10.2025).
36. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 03-06 July 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-3-6-july-2023_en.pdf (28.10.2025).
37. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 23-26 October 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-23-26-october-2023_en.pdf (28.10.2025).
38. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 11-14 April 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-april-2023_en.pdf.
39. EMA. (2023) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of PRAC meeting on 09-12 January 2023. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-9-12-january-2023_en.pdf (28.10.2025).

40. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of the meeting on 11-14 June 2019. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-11-14-june-2019_en.pdf (28.10.2025).
41. EMA. (2019) Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) Minutes of meeting on 14-17 January 2019. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/minutes/minutes-prac-meeting-14-17-january-2019_en.pdf (28.10.2025).
42. URPL. (2024) Ozempic® (semaglutyd) 0,25 mg i 0,5 mg, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu: ograniczenia dostępności - aktualizacja. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/urpl/ozempic-semaglutyd-025-mg-i-05-mg-roztwor-do-wstrzykiwan-w-fabrycznie-napeelnionym-wstrzykiwaczu-ograniczenia-dostepnosci---aktualizacja> (28.10.2025).
43. MZ. (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> (28.10.2025).
44. GIF ostrzega pacjentów: sfalszowany Ozempic w legalnym łańcuchu dystrybucji w UE - Główny Inspektorat Farmaceutyczny - Portal Gov.pl. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/gif/gif-ostrega-pacjentow-sfalszowany-ozempic-w-legalnym-lancuchu-dystrybucji-w-ue> (28.10.2025).
45. 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> (28.10.2025).
46. FDA. OZEMPIC (semaglutide) injection, for subcutaneous use. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209637lbl.pdf (18.11.2025).
47. EMA. (2026) Charakterystyka produktu leczniczego Ozempic (semaglutyd). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf (17.3.2026).
48. FDA. (2025) April - June 2025 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2025-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (28.10.2025).
49. FDA. (2024) April - June 2022 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/april-june-2022-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse-event> (28.10.2025).
50. FDA. (2024) January - March 2024 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2024-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (28.10.2025).
51. FDA. (2025) October - December 2024 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/october-december-2024-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (28.10.2025).
52. FDA. (2024) July - September 2023 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/july-september-2023-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (28.10.2025).
53. FDA. (2025) January - March 2021 | Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified by the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS). FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2021-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> (28.10.2025).
54. FDA. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard Ozempic (Semaglutyd). Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> (11.12.2025).
55. VigiAccess. Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (28.10.2025).
56. Abi Zeid Daou C, Aboul Hosn O, Ghzayel L, Mourad M. (2025) Exploring Connections Between Weight-Loss Medications and Thyroid Cancer: A Look at the FDA Adverse Event Reporting System Database. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism* 8(2):e70038.
57. Cabral Lopes A, Roque F, Lourenço O, Herdeiro MT, Morgado M. (2023) Gastrointestinal disorders potentially associated with Semaglutide: an analysis from the Eudravigilance Database. *Expert Opinion on Drug Safety* 22(6):455–461.
58. Lakhani M, Kwan ATH, Mihalache A, Popovic MM, Nanji K, Xie JS, Feo A, Rabinovitch D, Shor R, Sadda S, Sarraf D, Hurley B, Margolin EA, Kertes PJ, Chaudhary V, et al. (2025) Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists With Optic Nerve and Retinal Adverse Events: A Population-Based Observational Study Across 180 Countries. *American Journal of Ophthalmology* 277:148–168.

59. Thotamgari SR, Grewal US, Sheth AR, Babbili A, Dominic P. (2022) Can glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors help in mitigating the risk of atrial fibrillation in patients with diabetes? *Cardiovascular Endocrinology & Metabolism* 11(3):e0265.
60. American Diabetes Association. Professional Practice Committee. (2025) Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care* 48(Supplement 1):S1–S352.
61. MZ. (2025) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 roku. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r> (24.3.2026).
62. Natividade GR, Spiazzi BF, Baumgarten MW, Bassotto C, Pereira AA, Fraga BL, Scalco BG, Mattes NR, Lavinsky D, Kramer CK, Gerchman F. (2025) Ocular Adverse Events With Semaglutide: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Ophthalmol* 143(9):759–768.
63. Mirska D. Semaglutyd – szkodzi czy nie? Dostęp: <https://www.termedia.pl/diabetologia/Semaglutyd-szkodzi-czy-nie-65120.html> (11.12.2025).
64. Mirska D. Stracili wzrok po terapii semaglutydem – dostali odszkodowanie. Dostęp: <https://www.termedia.pl/diabetologia/Stracili-wzrok-po-terapii-semaglutydem-dostali-odszkodowanie,65044.html> (11.12.2025).
65. Duchemin L, Morice A, Morice P-M, Bernardeau C, Alexandre J, Fedrizzi S, Da Silva A, Boismoreau L, Faillie J-L, Dolladille C. (2025) Risk of thyroid cancer related to glucagon-like peptide-1 receptor agonists: A systematic review with meta-analysis of harms of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 27(8):4607–4610.
66. Ko A, Chang Y-C, Bahar F, Wang TH, Xanthavanij N, Yu C-C, Hsieh RJ-L, See XY, Lo S-W, Song J, Hsia YP, Chiang C-H, Xu X, Lin S, Chiang C-H. (2025) Risk for Cancer With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dual Agonists : A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* Online ahead of print(2025):1–9.
67. Vilsbøll T, Stellfeld M, Aroda VR, Dandanell S, David J-P, Kristiansen CTP, Rasmussen S, Roberts FL, Hegedüs L. Assessment of thyroid cancer risk associated with glucagon-like peptide 1 receptor agonist use. *Diabetes, Obesity and Metabolism* (=):1–9.
68. Dankers M, Nelissen-Vrancken MHJMG, Hart BH, Lambooij AC, Dijk L van, Mantel-Teeuwisse AK. (2021) Alignment between outcomes and minimal clinically important differences in the Dutch type 2 diabetes mellitus guideline and healthcare professionals' preferences. *Pharmacology Research & Perspectives* 9(3):e00750.
69. Ryan DH, Yockey SR. (2017) Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Curr Obes Rep* 6(2):187–194.
70. Ali A, Siddiqui AA, Usman MS, Shahid I, Khan MS, Perswani P. (2025) Effect of glucagon-like peptide 1 receptor agonists on systolic blood pressure in patients with obesity, with or without diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Obes* 15(4):e70012.
71. (2019) Validity of Outcome Measures. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Dostęp: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554824/> (4.12.2025).
72. Chae Y, Kwon S-H, Nam JH, Kang E, Im J, Kim H-J, Lee E-K. (2024) Lipid profile changes induced by glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 17(8):721–729.

Spis elementów

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS	16
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej.....	17
Tabela 3.	Przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy	25
Tabela 4.	Badania RCT spełniające kryteria włączenia do analizy	26
Tabela 5.	Badania RWD spełniające kryteria włączenia do analizy	26
Tabela 6.	Uproszczona charakterystyka badań dla interwencji włączonych do analizy	36
Tabela 7.	Uproszczona ocena RoB 2 badań dla interwencji włączonych do analizy.....	37
Tabela 8.	Uproszczona charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do analizy.....	40
Tabela 9.	Uproszczona ocena RoB 2 badań dla komparatorów włączonych do analizy	40
Tabela 10.	Analiza homogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim.....	42
Tabela 11.	Wyniki uzyskiwane w grupach referencyjnych (PLC) dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim metodą Büchera.....	43
Tabela 12.	Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii względem wartości wyjściowej - porównanie pośrednie metodą Buchera.....	46
Tabela 13.	Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej - porównanie pośrednie metodą Buchera	46
Tabela 14.	Zmiana parametrów hemodynamicznych względem wartości wyjściowej - porównanie pośrednie metodą Buchera	47
Tabela 15.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe - porównanie pośrednie metodą Buchera.....	47
Tabela 16.	Ogólne zdarzenia niepożądane - porównanie pośrednie metodą Buchera	48
Tabela 17.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane - porównanie pośrednie metodą Buchera.....	49
Tabela 18.	Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii względem wartości wyjściowej w badaniu SUSTAIN-2 [15]	49
Tabela 19.	Osiągnięcie celu terapeutycznego HbA1c <7% w badaniu SUSTAIN-2 [15].....	50
Tabela 20.	Zmiana parametrów antropometrycznych względem wartości wyjściowej w badaniu SUSTAIN-2 [15]	50
Tabela 21.	Zmiana parametrów hemodynamicznych względem wartości wyjściowej w badaniu SUSTAIN-2 [15]	51
Tabela 22.	Zmiana jakości życia mierzona kwestionariuszem SF-36v2 raportowana w badaniu SUSTAIN-2 [15]	51
Tabela 23.	Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SUSTAIN-2 [15]	52
Tabela 24.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SUSTAIN-2 dla porównania SEM vs SITA [15].....	53
Tabela 25.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe raportowane w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej	54
Tabela 26.	Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii i masy ciała względem wartości wyjściowej w badaniu Tan 2024 – analiza IPTW [25].....	55
Tabela 27.	Osiągnięcie celu terapeutycznego HbA1c <7% w badaniu Tan 2024 – analiza IPTW [25]	55
Tabela 28.	Zestawienie komunikatów bezpieczeństwa dla SEM - komunikaty PRAC	57
Tabela 29.	Potencjalne sygnały poważnego ryzyka / nowe informacje o bezpieczeństwie zidentyfikowane w systemie FEARS dla SEM.....	59
Tabela 30.	Liczba zdarzeń niepożądanych wg kategorii po zastosowaniu SEM raportowana w VigiBase (stan na 28.10.2025 r.).....	60
Tabela 31.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa na podstawie badań z rzeczywistej praktyki klinicznej [54–57]	61
Tabela 32.	Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonych do analizy	65
Tabela 33.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy klinicznej	70
Tabela 34.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniu SUSTAIN-6 [16]	82
Tabela 35.	Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii, masy ciała oraz ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej w badaniu SUSTAIN-6 [16]	83

Tabela 36.	Średnia zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 względem wartości wyjściowej w badaniu SUSTAIN-6 [17]	84
Tabela 37.	Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SUSTAIN-6 [16]	85
Tabela 38.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SUSTAIN-6 [16]	86
Tabela 39.	Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów w badaniu SUSTAIN-6 [16]	87
Tabela 40.	Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii, masy ciała oraz ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej w badaniu STEP 2 [18]	88
Tabela 41.	Osiągnięcie celu terapeutycznego HbA _{1c} <7% w badaniu STEP 2 [18]	88
Tabela 42.	Średnia zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 względem wartości wyjściowej w badaniu STEP 2 [18]	88
Tabela 43.	Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu STEP 2 [18]	89
Tabela 44.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu STEP 2 [18]	89
Tabela 45.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz inne punkty końcowe dot. skuteczności w badaniu FLOW [19]	90
Tabela 46.	Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii i masy ciała względem wartości wyjściowej w badaniu FLOW [19]	90
Tabela 47.	Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu FLOW [19]	91
Tabela 48.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu FLOW [19]	91
Tabela 49.	Szczegółowe SAE raportowane w badaniu FLOW [19]	91
Tabela 50.	Zmiana maksymalnego dystansu chodu względem wartości początkowych w badaniu STRIDE (pierwszorzędowy punkt końcowy) [20]	92
Tabela 51.	Punkty końcowe dotyczące zdarzeń i interwencji w przebiegu PAD raportowane w badaniu STRIDE [20]	92
Tabela 52.	Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii i masy ciała względem wartości wyjściowej w badaniu STRIDE [20]	93
Tabela 53.	Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 względem wartości początkowych w badaniu STRIDE [20]	93
Tabela 54.	Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu STRIDE [20]	94
Tabela 55.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu STRIDE [20]	94
Tabela 56.	Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii, masy ciała i ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej w badaniu SUSTAIN FORTE [14]	95
Tabela 57.	Osiągnięcie celu HbA _{1c} <7,0% w badaniu SUSTAIN FORTE [14]	96
Tabela 58.	Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SUSTAIN FORTE [14]	96
Tabela 59.	Szczegółowe AE raportowane w badaniu SUSTAIN FORTE [14]	96
Tabela 60.	Kumulacja wyników badań SUSTAIN-6 oraz STEP-2 – analiza wrażliwości	98
Tabela 61.	Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii, masy ciała oraz ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej - porównanie pośrednie metodą Buchera, analiza wrażliwości	98
Tabela 62.	Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii względem wartości wyjściowej w badaniu EMPA-REG OUTCOME [21, 22]	99
Tabela 63.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniu EMPA-REG OUTCOME [21, 22]	99
Tabela 64.	Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu EMPA-REG OUTCOME [21]	100
Tabela 65.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu EMPA-REG OUTCOME [21, 22]	100
Tabela 66.	Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii względem wartości wyjściowej w badaniu DECLARE-TIMI 58 [23]	101
Tabela 67.	Zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniu DECLARE-TIMI 58 [23]	102
Tabela 68.	Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu DECLARE-TIMI 58 [23]	102
Tabela 69.	Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu DECLARE-TIMI 58 [23]	103
Tabela 70.	Charakterystyka badania SUSTAIN-6 [16]	104
Tabela 71.	Charakterystyka badania SUSTAIN-2 [15]	107
Tabela 72.	Charakterystyka badania SUSTAIN FORTE [14]	110
Tabela 73.	Charakterystyka badania EMPA-REG OUTCOME [21]	112
Tabela 74.	Charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 [23]	115
Tabela 75.	Charakterystyka badania FLOW [19]	117
Tabela 76.	Charakterystyka badania STRIDE [20]	120

Tabela 77.	Charakterystyka badania STEP 2 [18]	122
Tabela 78.	[REDACTED]	
Tabela 79.	Charakterystyka badań RWD - metodyka	127
Tabela 80.	Charakterystyka badań RWD - charakterystyka wyjściowa populacji.....	128
Tabela 81.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SUSTAIN-6 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	133
Tabela 82.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SUSTAIN-2 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	135
Tabela 83.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SUSTAIN FORTE na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	138
Tabela 84.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EMPA-REG OUTCOME na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	140
Tabela 85.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DECLARE-TIMI 58 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	142
Tabela 86.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania FLOW na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	144
Tabela 87.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania STRIDE na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	147
Tabela 88.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania STEP 2 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration	149
Tabela 89.	Ocena wiarygodności badań RWD w skali NOS	151
Tabela 90.	Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych [11–13, 72].....	152
Tabela 91.	Strategia przeszukania z bazy PubMed dla badań RCT	153
Tabela 92.	Strategia przeszukania z bazy Embase dla badań RCT.....	153
Tabela 93.	Strategia przeszukania z bazy Cochrane Trials dla badań RCT	154
Tabela 94.	Strategia przeszukania z bazy PubMed dla badań RWD	154
Tabela 95.	Strategia przeszukania z bazy Embase dla badań RWD	154
Tabela 96.	Strategia przeszukania z bazy PubMed dla opracowań wtórnych.....	155
Tabela 97.	Strategia przeszukania z bazy Embase dla opracowań wtórnych	156
Tabela 98.	Strategia przeszukania z bazy Cochrane Reviews dla opracowań wtórnych	156
Tabela 99.	Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji regulatorowych i producentów leków	157
Tabela 100.	Badania kliniczne w toku	158
Tabela 101.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów - przeszukanie w kierunku badań RCT	159
Tabela 102.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów - przeszukanie w kierunku badań RWD	165
Tabela 103.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów - przeszukanie w kierunku badań opracowań wtórnych.....	169
Tabela 104.	Formularz do charakterystyki badań RCT	178
Tabela 105.	Formularz do charakterystyki badań RWD – metodyka	179
Tabela 106.	Formularz do charakterystyki badań RWD – wyjściowa charakterystyka populacji.....	180
Tabela 107.	Formularz do ekstrakcji wyników dychotomicznych	180
Tabela 108.	Formularz do ekstrakcji wyników ciągłych	181
Tabela 109.	Formularz do oceny wiarygodności badań pierwotnych na podstawie narzędzia RoB2..	181
Tabela 110.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) - tłumaczenie własne.....	184

Aneks A. Analiza uzupełniająca

A.1. Skuteczność i bezpieczeństwo SEM w porównaniu do PLC

A.1.1. Badanie SUSTAIN-6

A.1.1.1 OCENA SKUTECZNOŚCI

W ramach analizy pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniu SUSTAIN-6 wykazano skuteczność (*superiority*) SEM względem PLC u dorosłych pacjentów z niedostatecznie wyrównaną cukrzycą typu 2 i podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym (potwierdzona CVD lub obecność czynników ryzyka sercowo-naczyniowego). Ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego MACE (zgon sercowo-naczyniowy, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub niezakończony zgonem udar) w 104 tyg. badania było o 26% niższe w grupie SEM w porównaniu z PLC (HR 95% CI = 0,74; [0,58; 0,95]). Redukcja ryzyka była jeszcze większa w podgrupie pacjentów z BMI ≤ 30 kg/m², w której wyniosła 42% (42%; HR = 0,58 [0,39; 0,87]). Wyniki dla pozostałych punktów końcowych sercowo-naczyniowych, przedstawione także oddzielnie dla każdej z dwóch dawek SEM zgodnie z przydziałem do grup badania, zaprezentowano w tabeli (Tabela 34).

W badaniu SUSTAIN-6 wykazano również, że stosowanie SEM, zarówno w dawce 0,5 mg, jak i 1,0 mg, po 104 tygodniach terapii prowadziło do dodatkowej, istotnej klinicznie redukcji HbA1c względem PLC (odpowiednio o -0,66% oraz -1,05%; Tabela 35). Ponadto w grupach SEM zaobserwowano istotną statystycznie, dodatkową redukcję masy ciała w porównaniu z PLC: o -2,87 kg dla dawki 0,5 mg oraz -4,35 kg dla dawki 1,0 mg.

W grupie stosującej SEM w dawce 1,0 mg odnotowano również istotne obniżenie SBP o 2,58 mmHg względem PLC, bez istotnego wpływu na DBP. W przypadku dawki 0,5 mg nie zaobserwowano istotnych zmian ani w SBP, ani w DBP. Istotny statystycznie wpływ na tętno odnotowano natomiast dla obu dawek SEM: wzrost o 2,47 uderzeń/min dla dawki 1,0 mg oraz o 2,02 uderzeń/min dla dawki 0,5 mg.

Tabela 34.
Zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniu SUSTAIN-6 [16]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	n (%)	N	n (%)	HR [95% CI]	p
MACE (I-rzędowy punkt końcowy) ^a	SEM 0,5 mg	826	bd	824	bd	0,77 [0,55; 1,08]	0,13
	SEM 1,0 mg	822	bd	825	bd	0,71 [0,49; 1,02]	0,06

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	n (%)	N	n (%)	HR [95% CI]	p
	SEM ogółem	1648	108 (7)	1649	146 (9)	0,74 [0,58; 0,96]	<0,001* 0,02^f
MACE (I-rzędowy punkt końcowy) ^a , podgrupa pacjentów z BMI ≤ 30 kg/m ²	SEM ogółem	596	39 (7)	64	584 (11)	0,58 [0,39; 0,87]	bd
MACE (rozszerzony) ^b	SEM ogółem	1648	199 (12)	1649	264 (16)	0,74 [0,62; 0,89]	0,002
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, udar niezakończony zgonem	SEM ogółem	1648	122 (7)	1649	158 (10)	0,77 [0,61; 0,97]	0,03
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	SEM ogółem	1648	62 (4)	1649	60 (4)	1,05 [0,74; 1,50]	0,79
Zgon z przyczyny sercowo-naczyniowej	SEM 0,5 mg	826	bd	824	bd	1,02 [0,55; 1,86]	0,96
	SEM 1,0 mg	822	bd	825	bd	0,95 [0,54; 1,67]	0,85
	SEM ogółem	1648	44 (3)	1649	46 (3)	0,98 [0,65; 1,48]	0,92
Nie zakończony zgonem zawał mięśnia sercowego	SEM 0,5 mg	826	bd	824	bd	0,88 [0,52; 1,48]	0,62
	SEM 1,0 mg	822	bd	825	bd	0,62 [0,36; 1,07]	0,09
	SEM ogółem	1648	47 (3)	1649	64 (4)	0,74 [0,51; 1,08]	0,12
Nie zakończony zgonem udar	SEM 0,5 mg	826	bd	824	bd	0,57 [0,31; 1,06]	0,07
	SEM 1,0 mg	822	bd	825	bd	0,68 [0,32; 1,47]	0,33
	SEM ogółem	1648	27 (2)	1649	44 (3)	0,61 [0,38; 0,99]	0,04
Hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej	SEM ogółem	1648	22 (1)	1649	27 (2)	0,82 [0,47; 1,44]	0,49
Rewaskularyzacja	SEM ogółem	1648	83 (5)	1649	126 (8)	0,65 [0,50; 0,86]	0,003
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	SEM ogółem	1648	59 (4)	1649	54 (3)	1,11 [0,77; 1,61]	0,57
Powikłania retinopatii ^c	SEM ogółem	1648	50 (3)	1649	29 (2)	1,76 [1,11; 2,78]	0,02
Nowa lub pogarszająca się nefropatia ^d	SEM ogółem	1648	62 (4)	1649	100 (6)	0,64 [0,46; 0,88]	0,005

Okres obserwacji = 104 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

a) I-rzędowy punkt końcowy obejmował pierwszy przypadek zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego lub niezakończony zgonem udar. Ocenę I-rzędowego punktu końcowego zaplanowano dla łącznych grup SEM (0,5 lub 1,0 mg) oraz PLC (0,5 lub 1,0 mg).

b) Rozszerzony punkt końcowy obejmował zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar, rewaskularyzację (wieńcową lub obwodową), hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca.

c) Powikłania związane z retinopatią obejmowały: krwotok do ciała szklanego, rozwój retinopatii cukrzycowej prowadzącej do utraty widzenia i wymagającej leczenia dośrodkowego lub laserowej fotokoagulacji siatkówki.

d) Nowa lub nasilająca się nefropatia obejmuje: utrzymującą się makroalbuminurię, trwałe podwojenie stężenia kreatyniny w surowicy oraz klirens kreatyniny poniżej 45 ml/min/1,73 m² powierzchni ciała (zgodnie z kryteriami modyfikacji diety w chorobach nerek, MDRD – Modification of Diet in Renal Disease), lub konieczność wdrożenia ciągłej terapii nerkowej zastępczej.

e) superiority.

f) non-inferiority.

Tabela 35.
Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii, masy ciała oraz ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej w badaniu SUSTAIN-6 [16]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	Średnia	N	Średnia	ETD [95% CI]	p
Kontrola glikemii							
HbA1c [%]	SEM 0,5 mg	826	-1,1	824	-0,4	-0,66 [-0,80; -0,52]	<0,0001
	SEM 1,0 mg	822	-1,4	825	-0,4	-1,05 [-1,19; -0,91]	<0,0001
HbA1c [mmol/mol]	SEM 0,5 mg	826	-11,9	824	-4,8	-7,17 [-8,67; -5,66]	<0,0001
	SEM 1,0 mg	822	-15,4	825	-3,9	-11,48 [-12,99; -9,97]	<0,0001

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	Średnia	N	Średnia	ETD [95% CI]	p
Parametry antropometryczne							
Masa ciała [kg]	SEM 0,5 mg	826	-3,6	824	-0,7	-2,87 [-3,47; -2,28]	<0,0001
	SEM 1,0 mg	822	-4,9	825	-0,5	-4,35 [-4,94; -3,75]	<0,0001
Parametry hemodynamiczne							
SBP (mmHg)	SEM 0,5 mg	826	-3,44	824	-2,17	-1,27 [-2,77; 0,23]	0,10
	SEM 1,0 mg	822	-5,37	825	-2,78	-2,59 [-4,09; -1,08]	<0,001
DBP (mmHg)	SEM 0,5 mg	826	-1,37	824	-1,42	0,04 [-0,83; 0,92]	bd
	SEM 1,0 mg	822	-1,57	825	-1,71	0,14 [-0,74; 1,03]	bd
Tętno (uderzenia/min)	SEM 0,5 mg	826	2,12	824	0,09	2,02 [1,07; 2,98]	<0,0001
	SEM 1,0 mg	822	2,41	825	-0,07	2,47 [1,52; 3,43]	<0,0001

Okres obserwacji = 104 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznej różnicy przedstawiono w Aneks E. ETD – szacowana różnica efektu leczenia (ang. estimated treatment difference).

A.1.1.2 WPŁYW NA JAKOŚĆ ŻYCIA

Pacjenci stosujący SEM (analiza łączna dawek 0,5 mg i 1,0 mg) w badaniu SUSTAIN-6 raportowali istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w zakresie komponentu fizycznego skali SF-36 w porównaniu z PLC (EDT 95%CI = 0,7 [0,1; 1,2]) (Tabela 36). Poprawa ta była widoczna w poszczególnych domenach, w tym w zakresie zdrowia ogólnego, funkcjonowania fizycznego oraz bólu.

Różnica w zakresie złożonego komponentu psychicznego nie osiągnęła istotności statystycznej, choć odnotowano korzystne zmiany w wybranych domenach, w tym w zdrowiu psychicznym oraz witalności.

Tabela 36.
Średnia zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 względem wartości wyjściowej w badaniu SUSTAIN-6 [17]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	ETD [95% CI]	p
Komponent fizyczny	SEM 0,5/1,0 mg	1664	1,0 (0,2)	1647	0,4 (0,2)	0,7 [0,1; 1,2]	0,018
Zdrowie ogólne	SEM 0,5/1,0 mg	1664	2,0 (0,2)	1648	1,1 (0,2)	0,90 [0,35; 1,45]*	bd
Ograniczenia roli – Problemy fizyczne	SEM 0,5/1,0 mg	1664	0,5 (0,3)	1648	-0,0 (0,3)	0,50 [-0,33; 1,33]*	bd
Funkcjonowanie fizyczne	SEM 0,5/1,0 mg	1664	0,5 (0,2)	1647	-0,2 (0,2)	0,70 [0,15; 1,25]*	bd
Ból	SEM 0,5/1,0 mg	1664	1,2 (0,3)	1648	0,3 (0,3)	0,90 [0,07; 1,73]*	bd
Komponent psychiczny	SEM 0,5/1,0 mg	1664	0,5 (0,3)	1647	-0,2 (0,3)	0,7 [-0,13; 1,53]	0,054
Zdrowie psychiczne	SEM 0,5/1,0 mg	1664	0,9 (0,2)	1648	-0,4 (0,2)	1,30 [0,75; 1,85]*	bd
Witalność	SEM 0,5/1,0 mg	1664	0,9 (0,2)	1648	0,2 (0,2)	0,70 [0,15; 1,25]*	bd
Ograniczenia roli – Problemy emocjonalne	SEM 0,5/1,0 mg	1664	0,2 (0,3)	1648	-0,0 (0,3)	0,20 [-0,63; 1,03]*	bd
Funkcjonowanie społeczne	SEM 0,5/1,0 mg	1664	0,3 (0,3)	1648	-0,2 (0,3)	0,50 [-0,33; 1,33]*	bd

Analiza post-hoc przeprowadzona łącznie dla ramion SEM 0,5 mg / 1,0 mg vs PLC 0,5 mg / 1,0 mg. Okres obserwacji = 104 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznej różnicy przedstawiono w Aneks E. ETD – szacowana różnica efektu leczenia (ang. estimated treatment difference).

a) MD [95%CI], obliczenia własne.

A.1.1.3 PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Wyniki badania SUSTAIN-6 wskazują, że SEM (0,5 mg oraz 1,0 mg) nie zwiększa ryzyka AE ani poważnych AE w porównaniu z PLC. Co więcej, w grupach stosujących SEM odnotowano niższy odsetek SAE względem PLC, a różnica ta była istotna statystycznie dla dawki 0,5 mg vs PLC (0,88 [0,77; 0,99], NNT = 21). Jednocześnie SEM wiązał się ze zwiększonym ryzykiem AE prowadzących do przerwania leczenia (0,5 mg: 2,20 [1,44; 2,82], NNH = 17; 1,0 mg: 1,90 [1,42; 2,53], NNH = 14), na które składały się głównie zdarzenia żołądkowo-jelitowe (Tabela 37).

Ryzyko zdarzeń żołądkowo-jelitowych było istotnie wyższe w grupach SEM w porównaniu z PLC – o 42% dla dawki 0,5 mg oraz o 49% dla dawki 1,0 mg (0,5 mg: 1,42 [1,27; 1,59], NNH = 6; 1,0 mg: 1,49 [1,33; 1,67], NNH = 5). Zdarzenia te miały przeważnie nasilenie łagodne do umiarkowanego i pojawiały się głównie w pierwszych 30 dniach terapii (nie zaprezentowano).

Nie zaobserwowano istotnego wpływu SEM na ryzyko pozostałych szczegółowych AE, takich jak hipoglikemia, zaburzenia sercowe, zaburzenia funkcji trzustki, nerek i inne (Tabela 38). Nie odnotowano również zwiększonego ryzyka nowotworów ogółem, nowotworów złośliwych ani nowotworów trzustki czy tarczycy. Jedynym wyjątkiem był niewielki wzrost ryzyka łagodnych zmian nowotworowych dla dawki 1,0 mg vs PLC (1,59 [1,05; 2,42], NNH = 40); dla dawki 0,5 mg różnica ta nie była istotna statystycznie.

Wśród szczegółowych SAE istotną różnicę na niekorzyść SEM odnotowano wyłącznie dla zaburzeń żołądkowo-jelitowych przy dawce 0,5 mg (1,81 [1,09; 3,02], NNH = 46) (Tabela 39). Jednocześnie w grupie stosującej SEM 1,0 mg raportowano mniejszą częstość procedur medycznych klasyfikowanych jako SAE, co prawdopodobnie wynika z ochronnego działania leku w zakresie układu sercowo-naczyniowego oraz jego ogólnej skuteczności (0,65 [0,44; 0,95], NNT = 38).

Tabela 37.
Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SUSTAIN-6 [16]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
AE ogółem	SEM 0,5 mg	826	740 (90)	824	748 (91)	0,99 [0,96; 1,02]	-0,01 [-0,04; 0,02]
	SEM 1,0 mg	826	732 (89)	824	736 (89)	0,998 [0,97; 1,03]	-0,002 [-0,03; 0,03]
SAE ogółem	SEM 0,5 mg	826	289 (35)	824	329 (40)	0,88 [0,77; 0,99]	NNT = 21 [11; 365]
	SEM 1,0 mg	826	276 (34)	824	298 (36)	0,93 [0,81; 1,06]	-0,03 [-0,07; 0,02]
Poważne AE ogółem	SEM 0,5 mg	826	200 (24)	824	216 (26)	0,92 [0,78; 1,09]	-0,02 [-0,06; 0,02]
	SEM 1,0 mg	826	207 (25)	824	194 (24)	1,07 [0,90; 1,27]	0,02 [-0,02; 0,06]
AE prowadzące do przerwania leczenia	SEM 0,5 mg	826	95 (12)	824	47 (6)	2,02 [1,44; 2,82]	NNH = 17 [11; 32]
	SEM 1,0 mg	826	119 (14)	824	63 (8)	1,90 [1,42; 2,53]	NNH = 14 [10; 26]

Okres obserwacji = 109 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

a) Obliczenia własne.

Tabela 38.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SUSTAIN-6 [16]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
AE żołądkowo-jelitowe ogółem	SEM 0,5 mg	826	419 (51)	824	294 (36)	1,42 [1,27; 1,59]	NNH = 6 [5; 9]
	SEM 1,0 mg	826	430 (52)	824	290 (35)	1,49 [1,33; 1,67]	NNH = 6 [4; 8]
Biegunka	SEM 0,5 mg	826	148 (18)	824	98 (12)	1,51 [1,19; 1,91]	NNH = 16 [10; 38]
	SEM 1,0 mg	826	151 (18)	824	87 (11)	1,74 [1,36; 2,23]	NNH = 12 [8; 22]
Nudności	SEM 0,5 mg	826	143 (17)	824	62 (8)	2,30 [1,74; 3,05]	NNH = 10 [7; 15]
	SEM 1,0 mg	826	180 (22)	824	67 (8)	2,70 [2,07; 3,51]	NNH = 7 [5; 9]
Wymioty	SEM 0,5 mg	826	87 (11)	824	43 (5)	2,02 [1,42; 2,87]	NNH = 18 [12; 36]
	SEM 1,0 mg	826	122 (15)	824	34 (4)	3,60 [2,49; 5,20]	NNH = 9 [7; 12]
Poważna lub objawowa hipoglikemia ^b	SEM 0,5 mg	826	191 (23)	824	177 (21)	1,08 [0,90; 1,29]	0,02 [-0,02; 0,06]
	SEM 1,0 mg	826	178 (22)	824	173 (21)	1,03 [0,86; 1,24]	0,01 [-0,03; 0,05]
Zaburzenia serca	SEM 0,5 mg	826	173 (21)	824	189 (23)	0,91 [0,76; 1,10]	-0,02 [-0,06; 0,02]
	SEM 1,0 mg	826	150 (18)	824	173 (21)	0,87 [0,72; 1,06]	-0,03 [-0,07; 0,01]
Migotanie przedsionków	SEM 0,5 mg	826	27 (3)	824	32 (4)	0,84 [0,51; 1,39]	-0,01 [-0,02; 0,01]
	SEM 1,0 mg	826	23 (3)	824	26 (3)	0,89 [0,51; 1,54]	-0,004 [-0,02; 0,01]
Ostre zapalenie trzustki	SEM 0,5 mg	826	6 (1)	824	3 (<1)	2,00 [0,50; 7,95]	0,004 [-0,003; 0,01]
	SEM 1,0 mg	826	3 (<1)	824	9 (1)	0,33 [0,09; 1,23]	-0,01 [-0,02; 0,001]
Zaburzenia pęcherzyka żółciowego ogółem	SEM 0,5 mg	826	32 (4)	824	38 (5)	0,84 [0,53; 1,33]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	SEM 1,0 mg	826	26 (3)	824	23 (3)	1,13 [0,65; 1,97]	0,004 [-0,01; 0,02]
Kamica żółciowa	SEM 0,5 mg	826	21 (3)	824	19 (2)	1,10 [0,60; 2,04]	0,002 [-0,01; 0,02]
	SEM 1,0 mg	826	17 (2)	824	12 (1)	1,42 [0,68; 2,96]	0,01 [-0,01; 0,02]
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	SEM 0,5 mg	826	4 (<1)	824	6 (1)	0,67 [0,19; 2,35]	-0,002 [-0,01; 0,01]
	SEM 1,0 mg	826	0 (0)	824	2 (<1)	0,20 [0,01; 4,17]	-0,002 [-0,01; 0,002]
Ostra niewydolność nerek	SEM 0,5 mg	826	42 (5)	824	34 (4)	1,23 [0,79; 1,92]	0,01 [-0,01; 0,03]
	SEM 1,0 mg	826	23 (3)	824	35 (4)	0,66 [0,39; 1,11]	-0,01 [-0,03; 0,003]
Reakcja alergiczna	SEM 0,5 mg	826	49 (6)	824	46 (6)	1,06 [0,72; 1,57]	0,003 [-0,02; 0,03]
	SEM 1,0 mg	826	49 (6)	824	57 (7)	0,86 [0,60; 1,25]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia	SEM 0,5 mg	826	8 (1)	824	9 (1)	0,89 [0,34; 2,29]	-0,001 [-0,01; 0,01]
	SEM 1,0 mg	826	9 (1)	824	12 (1)	0,75 [0,32; 1,78]	-0,004 [-0,01; 0,01]
Nowotwór (ogółem)	SEM 0,5 mg	826	66 (8)	824	70 (8)	0,94 [0,68; 1,30]	-0,01 [-0,03; 0,02]
	SEM 1,0 mg	826	89 (11)	824	69 (8)	1,29 [0,96; 1,75]	0,02 [-0,004; 0,05]
Nowotwór łagodny (ogółem)	SEM 0,5 mg	826	40 (5)	824	36 (4)	1,11 [0,71; 1,72]	0,005 [-0,02; 0,02]
	SEM 1,0 mg	826	54 (7)	824	34 (4)	1,59 [1,05; 2,42]	NNH = 40 [21; 359]
Nowotwór złośliwy (ogółem)	SEM 0,5 mg	826	26 (3)	824	35 (4)	0,74 [0,45; 1,22]	-0,01 [-0,03; 0,01]
	SEM 1,0 mg	826	40 (5)	824	35 (4)	1,15 [0,74; 1,79]	0,01 [-0,01; 0,03]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
Nowotwór złośliwy trzustki	SEM 0,5 mg	826	0 (0)	824	2 (<1)	0,20 [0,01; 4,15]	-0,002 [-0,01; 0,002]
	SEM 1,0 mg	826	1 (<1)	824	2 (<1)	0,50 [0,05; 5,52]	-0,001 [-0,01; 0,003]
Rak rdzeniasty tarczycy	SEM 0,5 mg	826	0 (0)	824	0 (0)	-	-
	SEM 1,0 mg	826	0 (0)	824	0 (0)	-	-

Okres obserwacji = 109 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

a) Obliczenia własne

b) Punkt końcowy obejmuje epizody ciężkiej hipoglikemii (zgodnie z kryteriami Amerykańskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego) lub epizody objawowej hipoglikemii potwierdzone badaniem stężenia glukozy w osoczu (<56 mg/dl).

Tabela 39.

Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane u ≥5% pacjentów w badaniu SUSTAIN-6 [16]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
Zaburzenia serca	SEM 0,5 mg	826	110 (13)	824	122 (15)	0,90 [0,71; 1,14]	-0,01 [-0,05; 0,02]
	SEM 1,0 mg	826	91 (11)	824	108 (13)	0,85 [0,65; 1,10]	-0,02 [-0,05; 0,01]
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	SEM 0,5 mg	826	69 (8)	824	81 (10)	0,85 [0,63; 1,15]	-0,01 [-0,04; 0,01]
	SEM 1,0 mg	826	55 (7)	824	67 (8)	0,82 [0,58; 1,16]	-0,01 [-0,04; 0,01]
Procedury chirurgiczne i medyczne	SEM 0,5 mg	826	47 (6)	824	65 (8)	0,72 [0,50; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,002]
	SEM 1,0 mg	826	40 (5)	824	62 (8)	0,65 [0,44; 0,95]	NNT = 38 [21; 308]
Zaburzenia układu nerwowego	SEM 0,5 mg	826	41 (5)	824	56 (7)	0,73 [0,49; 1,08]	-0,02 [-0,04; 0,004]
	SEM 1,0 mg	826	33 (4)	824	39 (5)	0,85 [0,54; 1,34]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	SEM 0,5 mg	826	45 (5)	824	39 (5)	1,15 [0,76; 1,75]	0,01 [-0,01; 0,03]
	SEM 1,0 mg	826	27 (3)	824	35 (4)	0,77 [0,47; 1,27]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	SEM 0,5 mg	826	22 (3)	824	35 (4)	0,63 [0,37; 1,06]	-0,02 [-0,03; 0,002]
	SEM 1,0 mg	826	39 (5)	824	29 (4)	1,35 [0,84; 2,16]	0,01 [-0,01; 0,03]
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	SEM 0,5 mg	826	40 (5)	824	22 (3)	1,81 [1,09; 3,02]	NNH = 46 [24; 293]
	SEM 1,0 mg	826	35 (4)	824	28 (3)	1,25 [0,77; 2,04]	0,01 [-0,01; 0,03]

Okres obserwacji = 109 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

a) Obliczenia własne.

A.1.2. Badanie STEP 2

A.1.2.1 OCENA SKUTECZNOŚCI

Wyniki badania STEP 2 potwierdzają, że u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą nadwagą lub otyłością (≥ 27 kg/m²) pomimo wcześniejszych nieskutecznych prób redukcji masy ciała oraz niewystarczająco wyrównaną glikemią mimo stosowania leków hipoglikemizujących, zastosowanie SEM w dawce 1,0 mg pozwala uzyskać dodatkowe korzyści kliniczne (Tabela 40). Obejmują one przede wszystkim poprawę kontroli glikemii (klinicznie istotna, dodatkowa redukcja HbA1c o -1,1%) oraz redukcję masy ciała (dodatkowa redukcja o -3,4 kg) w porównaniu z PLC.

W grupie stosującej SEM obserwowano również korzystny wpływ na inne parametry kliniczne, w tym dodatkową redukcję SBP o -2,40 mmHg oraz zmniejszenie obwodu talii o -2,2 cm. Osiągnięcie celu terapeutycznego HbA1c < 7% odnotowano u większego odsetka pacjentów w grupie SEM niż w grupie PLC (79% vs 72%), choć różnica ta nie osiągnęła istotności statystycznej (Tabela 41).

Tabela 40.

Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii, masy ciała oraz ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej w badaniu STEP 2 [18]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	Średnia	N	Średnia	ETD [95% CI]	p
Kontrola glikemii							
HbA1c [%]	SEM 1,0 mg	403	-1,5 (0,1)	403	-0,4 (0,1)	-1,1 [-1,3; -0,9]	bd
HbA1c [mmol/mol]	SEM 1,0 mg	403	-15,9 (0,8)	403	-4,1 (0,8)	-11,8 [-14,0; -9,7]	bd
Parametry antropometryczne							
Masa ciała [kg]	SEM 1,0 mg	403	-6,9 (0,4)	403	-3,5 (0,4)	-3,40 [-4,51; -2,29]*	bd
Obwód talii [cm]	SEM 1,0 mg	403	-6,7 (0,4)	403	-4,5 (0,4)	-2,20 [-3,31; -1,09]*	bd
Parametry hemodynamiczne							
SBP (mmHg)	SEM 1,0 mg	403	-2,9 (0,9)	403	-0,5 (0,8)	-2,40 [-4,76; -0,04]*	bd
DBP (mmHg)	SEM 1,0 mg	403	-0,6 (0,5)	403	-0,9 (0,5)	0,30 [-1,09; 1,69]*	bd

Okres obserwacji = 68 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E. ETD – szacowana różnica efektu leczenia (ang. estimated treatment difference).

a) MD [95%CI]. Obliczenia własne.

Tabela 41.

Osiągnięcie celu terapeutycznego HbA1c < 7% w badaniu STEP 2 [18]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	n (%)	N	n (%)	OR [95% CI]	p
Osiągnięcie celu: HbA1c < 7%	SEM 1,0 mg	381	299 (79)	376	272 (72)	1,3942 [0,9995; 1,9447]*	bd

Okres obserwacji = 68 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.

a) Wartość raportowana w publikacji: RR = 1,08 [0,9998; 1,1772], RD = 0,06 [0,0002; 0,1226] (obliczenia własne).

A.1.2.2 WPŁYW NA JAKOŚĆ ŻYCIA

W badaniu STEP 2 nie raportowano istotnego wpływu SEM na funkcjonowanie fizyczne oceniane w ramach jakości życia za pomocą kwestionariusza SF-36 w porównaniu z PLC (Tabela 42). Nie przedstawiono wyników dla pozostałych domen tego kwestionariusza.

Tabela 42.

Średnia zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 względem wartości wyjściowej w badaniu STEP 2 [18]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	Średnia	N	Średnia	MD [95% CI]*	p
Komponent fizyczny (PCS): funkcjonowanie fizyczne (PF)	SEM 1,0 mg	403	52,6 (7,1)	403	50,5 (9,0)	2,10 [-20,37; 24,57]	bd

Okres obserwacji = 68 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

a) Obliczenia własne.

A.1.2.3 PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Wyniki badania STEP 2 wskazują, że SEM podawany w dawce 1,0 mg nie prowadził do wzrostu ryzyka AE, SAE, AE prowadzących do zgonu ani AE prowadzących do przerwania leczenia w porównaniu do PLC (Tabela 43). Istotne różnice odnotowano jedynie w zakresie szczegółowych AE dotyczących układu żołądkowo-jelitowego. Ponadto nie raportowano istotnego wpływu na ryzyko ciężkich hipoglikemii, nowotworów złośliwych, ostrego zapalenia trzustki ani kamicy żółciowej (Tabela 44).

Tabela 43.
Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu STEP 2 [18]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
AE ogółem	SEM 1,0 mg	402	329 (82)	402	309 (77)	1,06 [0,99; 1,14]	0,05 [-0,01; 0,11]
SAE ogółem	SEM 1,0 mg	402	31 (8)	402	37 (9)	0,84 [0,53; 1,32]	-0,01 [-0,05; 0,02]
AE prowadzące do zgonu	SEM 1,0 mg	402	1 (<1) ^a	402	1 (<1) ^a	1,00 [0,06; 15,93]	0,00 [-0,01; 0,01]
AE prowadzące do przerwania leczenia	SEM 1,0 mg	402	20 (5)	402	14 (4)	1,43 [0,73; 2,79]	0,01 [-0,01; 0,04]

Okres obserwacji = 68 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.

a) Obliczenia własne.

b) W grupie przyjmującej SEM 1 mg zgon nastąpił w wyniku zatrzymania krążenia i oddychania u pacjenta z historią choroby tętnic wieńcowych, trójnaczyniowej choroby i kardiomiopatii rozstrzeniowej ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory o 20%.

c) W grupie przyjmującej PLC zgon nastąpił w wyniku przerzutowego raka wątrobowokomórkowego, zatoru płucnego i niewydolności oddechowej u pacjenta z historią nadużywania alkoholu, marskością wątroby, hepatołonią, otyłością i cukrzycą typu 2.

Tabela 44.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu STEP 2 [18]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	n (%)	N	n (%)	RR [95% CI]*	RD/NNH [95% CI]*
AE żołądkowo-jelitowe ogółem	SEM 1,0 mg	402	231 (58)	402	138 (34)	1,67 [1,43; 1,96]	NNH = 4 [3; 6]
Nudności	SEM 1,0 mg	402	129 (32)	402	37 (9)	3,49 [2,49; 4,89]	NNH = 4 [3; 5]
Biegunka	SEM 1,0 mg	402	89 (22)	402	48 (12)	1,85 [1,34; 2,56]	NNH = 9 [6; 19]
Wymioty	SEM 1,0 mg	402	54 (13)	402	11 (3)	4,91 [2,61; 9,25]	NNH = 9 [6; 14]
Poważna hipoglikemia ^b	SEM 1,0 mg	402	22 (6)	402	12 (3)	1,83 [0,92; 3,65]	0,025 [-0,003; 0,053]
Nowotwory złośliwe	SEM 1,0 mg	402	7 (2)	402	8 (2)	0,88 [0,32; 2,39]	-0,002 [-0,021; 0,016]
Kamica żółciowa	SEM 1,0 mg	402	3 (1)	402	3 (1)	1,00 [0,20; 4,92]	0,00 [-0,01; 0,01]
Ostre zapalenie trzustki	SEM 1,0 mg	402	0	402	1 (<1)	0,33 [0,01; 8,16]	-0,002 [-0,009; 0,004]

Okres obserwacji = 68 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.

a) Obliczenia własne.

b) Raportowane jako hipoglikemia poważna lub potwierdzona badaniem poziomu glukozy we krwi.

A.1.3. Badanie FLOW

A.1.3.1 OCENA SKUTECZNOŚCI

W badaniu FLOW, w ramach oceny pierwszorzędnego punktu końcowego, przeprowadzono analizę wpływu SEM (1,0 mg) na ryzyko dużych zdarzeń nerkowych (złożony punkt końcowy) w porównaniu z PLC u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą CKD (Tabela 45). Analiza wykazała przewagę

SEM względem PLC, z redukcją ryzyka tego zdarzenia o 34% (HR = 0,76 [0,66; 0,88]). Wśród składowych punktu końcowego istotną różnicę odnotowano zarówno dla pogorszenia eGFR o $\geq 50\%$ (HR = 0,73 [0,59; 0,89]), jak i zgonu z przyczyn nerkowych (HR = 0,71 [0,56; 0,89]) lub sercowo-naczyniowych (HR = 0,71 [0,56; 0,89]).

W badaniu oceniano również wpływ terapii na MACE, którego ryzyko w grupie SEM było o 18% niższe niż w grupie PLC (HR = 0,82 [0,68; 0,98]). Ponadto odnotowano zmniejszenie ryzyka zgonu z dowolnej przyczyny, którego ryzyko było o 20% niższe w grupie SEM (HR = 0,80 [0,67; 0,95]).

Dodatkowo wykazano, że pacjenci stosujący SEM osiągnęli redukcję HbA1c o 0,81% oraz masy ciała o 4,1 kg (Tabela 46).

Tabela 45.

Zdarzenia sercowo-naczyniowe oraz inne punkty końcowe dot. skuteczności w badaniu FLOW [19]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM (N = 1767)	PLC (N = 1766)	SEM vs PLC	
				HR [95% CI]	p
I-rzędowy złożony punkt końcowy: duże zdarzenia nerkowe ^{a)}	SEM 1,0 mg	331 (19)	410 (23)	0,76 [0,66; 0,88]	0,0003
Duże zdarzenia nerkowe ^{a)} , podgrupa pacjentów z BMI ≤ 30 kg/m ²	SEM 1,0 mg	142 (19)	164 (22)	0,82 [0,65; 1,03] ^{c)}	bd
Redukcja eGFR utrzymująca się na poziomie $\geq 50\%$ wartości początkowej ^{b)}	SEM 1,0 mg	165 (9)	213 (12)	0,73 [0,59; 0,89]	bd
eGFR utrzymujący się na poziomie < 15 ml/min/1,73m ² ^{b)}	SEM 1,0 mg	92 (5)	110 (6)	0,80 [0,61; 1,06]	bd
Rozpoczęcie terapii nerkozastępczej ^{b)}	SEM 1,0 mg	87 (5)	100 (6)	0,84 [0,63; 1,12]	bd
Zgon z przyczyn związanych z nerkami ^{b)}	SEM 1,0 mg	5 (<1)	5 (<1)	0,71 [0,56; 0,89]	bd
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	SEM 1,0 mg	123 (7)	169 (10)	0,71 [0,56; 0,89]	bd
MACE^{d)}	SEM 1,0 mg	212 (12)	254 (14)	0,82 [0,68; 0,98]	0,029
Niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego	SEM 1,0 mg	52 (3)	64 (4)	0,80 [0,55; 1,15]	bd
Niezakończony zgonem udar	SEM 1,0 mg	63 (4)	51 (3)	1,22 [0,84; 1,77]	bd
Zgon z dowolnej przyczyny	SEM 1,0 mg	227 (13)	279 (16)	0,80 [0,67; 0,95]	0,01

Okres obserwacji = 104 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.a) Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy obejmował poważne zdarzenia związane z chorobą nerek, na które składały się: wystąpienie niewydolności nerek (rozpoczęcie długotrwałej dializoterapii, przeszczep nerki lub spadek eGFR do < 15 ml/min/1,73m² utrzymujący się przez ≥ 28 dni) spadek eGFR o 50% lub więcej od wartości wyjściowej lub zgon z przyczyn związanych z nerkami lub układem sercowo-naczyniowym.b) Punkt końcowy niespełniający kryteriów włączenia do niniejszej analizy; przedstawiono uzupełniająco (I-rzędowy punkt końcowy wraz ze składowymi), c) p dla interakcji BMI ≤ 30 vs > 30 : 0,451; d) Punkt końcowy MACE obejmował: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar.

Tabela 46.

Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii i masy ciała względem wartości wyjściowej w badaniu FLOW [19]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	Średnia [95%CI]	N	Średnia [95%CI]	ETD [95% CI]	p
Kontrola glikemii							
HbA1c [%]	SEM 1,0 mg	1767	-0,87 [bd]	1766	-0,06 [bd]	-0,81 [-0,90; -0,72]	bd
Parametry antropometryczne							
Masa ciała [kg]	SEM 1,0 mg	1767	-5,55 [bd]	1766	-1,45 [bd]	-4,10 [-4,56; -3,65]	bd

Okres obserwacji = 104 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

A.1.3.2 PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

W badaniu FLOW, obejmującym pacjentów z cukrzycą typu 2 i współistniejącą CKD, SAE występowały rzadziej w grupie SEM niż w grupie PLC (RR = 0,92 [0,87; 0,98], NNT = 25). Niższa częstość SAE w grupie SEM wynikała przede wszystkim z rzadszego występowania ciężkich zakażeń i infekcji (17,9% vs 21,3%) oraz ciężkich zaburzeń sercowo-naczyniowych (15,4% vs 18,1%). Nie odnotowano zwiększenia ryzyka AE prowadzących do przerwania leczenia; w przypadkach tych dominowały dolegliwości żołądkowo-jelitowe. Jednocześnie nie stwierdzono istotnego wpływu SEM na ryzyko ciężkich hipoglikemii, ostrego zapalenia trzustki, chorób pęcherzyka żółciowego, ostrej niewydolności nerek ani reakcji alergicznych. Nie zaobserwowano również zwiększonego ryzyka nowotworów, w tym nowotworów złośliwych.

Tabela 47.
Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu FLOW [19]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM (N=1767)	PLC (N=1766)	SEM vs PLC	
				RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a
SAE ogółem	SEM 1,0 mg	877 (50)	950 (54)	0,92 [0,87; 0,98]	NNT = 25 [14; 116]
AE prowadzące do przerwania leczenia	SEM 1,0 mg	233 (13)	211 (12)	1,10 [0,93; 1,31]	0,01 [-0,01; 0,03]

Okres obserwacji = 104 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.
a) Obliczenia własne.

Tabela 48.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu FLOW [19]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM (N=1767)	PLC (N=1766)	SEM vs PLC	
				RR [95% CI] ^a	RD/NNT/NNH [95% CI] ^a
Poważna hipoglikemia	SEM 1,0 mg	37 (2)	37 (2)	0,999 [0,637; 1,569]	-0,00001 [-0,00946; 0,00943]
Ostre zapalenie trzustki	SEM 1,0 mg	10 (<1)	7 (<1)	1,43 [0,54; 3,74]	0,002 [-0,003; 0,006]
Ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego	SEM 1,0 mg	32 (2)	39 (2)	0,82 [0,52; 1,30]	-0,004 [-0,013; 0,005]
Ostra niewydolność nerek	SEM 1,0 mg	172 (10)	182 (10)	0,94 [0,78; 1,15]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Reakcja alergiczna	SEM 1,0 mg	6 (<1)	9 (<1)	0,67 [0,24; 1,87]	-0,002 [-0,006; 0,003]
Nowotwór (ogółem)	SEM 1,0 mg	115 (7)	97 (6)	1,18 [0,91; 1,54]	0,01 [-0,01; 0,03]
Nowotwór złośliwy (ogółem)	SEM 1,0 mg	120 (7)	104 (6)	1,15 [0,89; 1,49]	0,01 [-0,01; 0,03]
Rak prostaty	SEM 1,0 mg	9 (1)	6 (1)	1,50 [0,53; 4,20]	0,002 [-0,003; 0,006]

Okres obserwacji = 104 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.
a) Obliczenia własne.

Tabela 49.
Szczegółowe SAE raportowane w badaniu FLOW [19]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM (N=1767)	PLC (N=1766)	SEM vs PLC	
				RR [95% CI] ^a	RD/NNT/NNH [95% CI] ^a
AE żołądkowo-jelitowe ogółem	SEM 1,0 mg	95 (5)	94 (5)	1,01 [0,77; 1,33]	0,001 [-0,014; 0,015]
Zaburzenia pracy serca ogółem	SEM 1,0 mg	273 (15)	319 (18)	0,86 [0,74; 0,99]	NNT = 39 [20; 659]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM (N=1767)	PLC (N=1766)	SEM vs PLC	
				RR [95% CI] ^a	RD/NNT/NNH [95% CI] ^a
Ostra niewydolność nerek	SEM 1,0 mg	124 (7)	123 (7)	1,01 [0,79; 1,28]	0,001 [-0,016; 0,017]

Okres obserwacji = 104 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.
Poza wymienionymi powyżej punktami końcowymi w badaniu nie odnotowano żadnych SAE występujących u >5% pacjentów.
a) Obliczenia własne.

A.1.4. Badanie STRIDE

A.1.4.1 OCENA SKUTECZNOŚCI

Celem badania STRIDE była ocena skuteczności SEM w porównaniu z PLC w odniesieniu do punktów końcowych związanych z PAD, w tym wpływu na zmianę maksymalnego dystansu chodu. W badaniu potwierdzono, że stosowanie SEM pozwala uzyskać dodatkową korzyść w postaci wydłużenia maksymalnego dystansu chodu o 13% względem wartości wyjściowych w porównaniu z PLC (ETR = 1,13 [1,06; 1,21])(Tabela 50).

Wykazano ponadto, że SEM zmniejsza ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego związanego z PAD o 54% (HR = 0,46 [0,24; 0,84]) oraz ryzyko jednego z jego kluczowych składników, tj. konieczności leczenia ratunkowego (HR = 0,48 [0,21; 0,98])(Tabela 51).

Dodatkowo w badaniu odnotowano korzystny wpływ SEM na parametry metaboliczne w porównaniu z PLC, obejmujący dodatkową redukcję HbA1c o 1,0% oraz redukcję masy ciała o 4,1 kg (Tabela 52).

Tabela 50.
Zmiana maksymalnego dystansu chodu względem wartości początkowych w badaniu STRIDE (pierwszorzędowy punkt końcowy) [20]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	mediana [IQR]	N	mediana [IQR]	ETR [95% CI]	p
Maksymalny dystans chodu ^a	SEM 1,0 mg	396	1,21 [0,95; 1,55]	396	1,08 [0,86; 1,36]	1,13 [1,06; 1,21]	0,0004

Okres obserwacji = 52 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.

ETR – szacowany współczynnik efektu leczenia (ang. estimated treatment ratio)

a) Punkt końcowy niespełniający kryteriów włączenia do niniejszej analizy; przedstawiono uzupełniająco (pierwszorzędowy punkt końcowy badania STRIDE).

Tabela 51.
Punkty końcowe dotyczące zdarzeń i interwencji w przebiegu PAD raportowane w badaniu STRIDE [20]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM (N = 396)	PLC (N = 396)	SEM vs PLC	
				HR [95% CI]	p
Punkt końcowy złożony: leczenie ratunkowe, zgon z jakiegokolwiek przyczyny, poważne zdarzenia w obrębie kończyn ^a	SEM 1,0 mg	15 (4)	32 (8)	0,46 [0,24; 0,84]	bd
Konieczność leczenia ratunkowego ^a	SEM 1,0 mg	10 (3)	21 (5)	0,48 [0,21; 0,98]	bd
Konieczność przyjmowania leków ratunkowych ^a	SEM 1,0 mg	3 (1)	8 (2)	bd	bd
Rewaskularyzacja, n (%) ^a	SEM 1,0 mg	8 (2)	13 (3)	bd	bd
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny, n (%)	SEM 1,0 mg	4 (1)	9 (2)	0,44 [0,12; 1,34]	bd

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM (N = 396)	PLC (N = 396)	SEM vs PLC	
				HR [95% CI]	p
Poważne zdarzenia w obrębie kończyn (ostre lub przewlekłe niedokrwienie kończyny wymagające hospitalizacji)	SEM 1,0 mg	6 (2)	5 (1)	1.21 [0,36; 4,20]	bd

Okres obserwacji = 52 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.

a) Punkt końcowy niespełniający kryteriów włączenia do niniejszej analizy; przedstawiono uzupełniająco.

Tabela 52.

Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii i masy ciała względem wartości wyjściowej w badaniu STRIDE [20]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	Średnia	N	Średnia	ETD [95% CI]	p
Kontrola glikemii							
HbA1c [%]	SEM 1,0 mg	304	-0,8 (1,1)	311	0,2 (1,1)	-1,0 [-1,1; -0,8]	<0,0001
Parametry antropometryczne							
Masa ciała [kg]	SEM 1,0 mg	310	-5,2 (4,8)	318	-1,2 (4,2)	-4,1 [-4,8; -3,4]	<0,0001

Okres obserwacji = 52 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

ETD – szacowana różnica efektu leczenia (ang. estimated treatment difference).

A.1.4.2 WPŁYW NA JAKOŚĆ ŻYCIA

W badaniu FLOW nie odnotowano istotnego wpływu SEM na funkcjonowanie fizyczne oceniane za pomocą kwestionariusza SF-36 w porównaniu z placebo u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz PAD (Tabela 53). Nie przedstawiono wyników dla pozostałych domen tego kwestionariusza.

Tabela 53.

Zmiana jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 względem wartości początkowych w badaniu STRIDE [20]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM		PLC		SEM vs PLC	
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	ETD [95% CI]	P
Komponent fizyczny	SEM 1,0 mg	311	2,97 (0,36)	320	1,72 (0,35)	1,25 [0,26; 2,24]	0,013

Okres obserwacji = 52 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E. ETD – szacowana różnica efektu leczenia (ang. estimated treatment difference).

A.1.4.3 PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Analiza bezpieczeństwa w badaniu FLOW wykazała, że SEM stosowany u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz PAD nie zwiększał ryzyka AE, SAE, AE prowadzących do przerwania leczenia ani AE zakończonych zgonem w porównaniu do PLC (Tabela 54). Istotne różnice odnotowano jedynie dla dwóch kategorii: AE prawdopodobnie związanych z leczeniem (RR = 3,90 [2,04; 7,45], NNH = 12) oraz AE żołądkowo-jelitowych ogółem (RR = 3,28 [2,13; 5,07], NNH = 7), wśród których najczęściej zgłaszano nudności (RR = 7,31 [2,21; 24,24], NNH = 20) (Tabela 55).

Tabela 54.
Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu STRIDE [20]

Punkt końcowy	Dawka SEM	SEM (N=396)	PLC (N=395)	SEM vs PLC	
				RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
AE ogółem	SEM 1,0 mg	210 (53)	182 (46)	1,151 [0,999; 1,326]	0,06954 [0,00003; 0,13906]
SAE ogółem	SEM 1,0 mg	74 (19)	78 (20)	0,95 [0,71; 1,26]	-0,01 [-0,07; 0,04]
AE prowadzące do przerwania leczenia	SEM 1,0 mg	28 (7)	17 (4)	1,64 [0,91; 2,95]	0,03 [-0,00; 0,06]
AE związane z leczeniem ^b	SEM 1,0 mg	43 (11)	11 (3)	3,90 [2,04; 7,45]	NNH = 12 [8; 21]
AE prowadzące do zgonu	SEM 1,0 mg	3 (1)	8 (2)	0,37 [0,10; 1,40]	-0,013 [-0,029; 0,004]

Okres obserwacji = 52 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.

a) Obliczenia własne.

b) AE uznane przez badacza za prawdopodobnie związane z leczeniem.

Tabela 55.
Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu STRIDE [20]

Punkt końcowy	SEM (N=396)	PLC (N=395)	SEM vs PLC	
			RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
AE żołądkowo-jelitowe ogółem	79 (20)	24 (6)	3,28 [2,13; 5,07]	NNH = 7 [5; 10]
Biegunka	10 (3)	4 (1)	2,49 [0,79; 7,88]	0,015 [-0,003; 0,033]
Nudności	22 (6)	3 (1)	7,31 [2,21; 24,24]	NNH = 20 [13; 41]
Wymioty	9 (2)	2 (<1)	4,49 [0,98; 20,64]	0,018 [0,001; 0,034]
Zaburzenia pracy serca ogółem ^b	24 (6)	23 (6)	1,04 [0,60; 1,81]	0,002 [-0,031; 0,035]
Nowotwór ogółem	17 (4)	10 (3)	1,70 [0,79; 3,66]	0,02 [-0,01; 0,04]

Okres obserwacji = 52 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.

a) Obliczenia własne.

b) SAE: SEM vs PLC, n (%): 20 (5) vs 14 (4); RR = 1,42 [0,73; 2,78]. Poza wymienionymi powyżej punktami końcowymi w badaniu nie odnotowano żadnych SAE występujących u >5% pacjentów.

A.2. Skuteczność i bezpieczeństwo SEM w wyższej dawce

A.2.1. Badanie SUSTAIN Forte

A.2.1.1 OCENA SKUTECZNOŚCI

W badaniu SUSTAIN FORTE wykazano, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, z niewystarczająco kontrolowaną glikemią pomimo stosowania terapii hipoglikemizującej opartej na metforminie ± pochodnych sulfonylomocznika, zastosowanie SEM w dawce 2 mg – wyższej niż obecnie zarejestrowana – zapewniało większą skuteczność w redukcji HbA1c (pierwszorzędowy punkt końcowy) niż standardowa dawka 1 mg. Wyższa dawka SEM umożliwiła dodatkową redukcję HbA1c o 0,23% lub 0,18%, w zależności od zastosowanej metody estymacji (Tabela 56). Osiągnięcie celu terapeutycznego HbA1c < 7,0% było istotnie bardziej prawdopodobne w grupie 2 mg niż w grupie 1 mg (RR = 1,17 [1,06; 1,29], NNT = 11) (Tabela 57).

Dodatkowo odnotowano, że u pacjentów stosujących SEM 2 mg możliwe było uzyskanie dodatkowej redukcji masy ciała o 0,93 kg oraz BMI o 0,3 kg/m² w porównaniu z dawką 1 mg.

Tabela 56.
Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii, masy ciała i ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej w badaniu SUSTAIN FORTE [14]

Punkt końcowy	SEM 2 mg		SEM 1 mg		SEM 2 mg vs SEM 1 mg	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	ETD [95% CI]	p
Kontrola glikemii						
HbA1c [%]; oszacowanie efektu produktu leczniczego ^a	433	-2,2 (bd)	422	-1,9 (bd)	-0,23 [-0,36; -0,11]	0,0003
HbA1c [%]; oszacowanie efektu strategii leczenia ^b	480	-2,1 (bd)	481	-1,9 (bd)	-0,18 [-0,31; -0,04]	0,0098
Parametry antropometryczne						
Masa ciała [kg]; oszacowanie efektu produktu leczniczego ^a	434	-6,9 (bd)	425	-6,0 (bd)	-0,93 [-1,68; -0,18]	0,015
Masa ciała [kg]; oszacowanie efektu strategii leczenia ^b	480	-6,4 (bd)	481	-5,6 (bd)	-0,77 [-1,55; 0,01]	0,054
BMI [kg/m ²]	480	-2,4 (bd)	481	-2,1 (bd)	-0,30 [-0,57; -0,04]	0,026
Obwód talii [cm]	480	-5,8 (bd)	481	-5,2 (bd)	-0,54 [-1,34; 0,26]	0,18
Parametry hemodynamiczne						
SBP [mmHg]	480	-5,3 (14,9)	481	-4,5 (14,0)	MD = -0,8 [-2,63; 1,03] ^c	bd
DBP [mmHg]	480	-0,8 (8,9)	481	-0,4 (9,0)	MD = -0,4 [-1,53; 0,73] ^c	bd

Punkt końcowy	SEM 2 mg		SEM 1 mg		SEM 2 mg vs SEM 1 mg	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	ETD [95% CI]	p
Tętno [uderzenia/min]	480	3,6 (bd)	481	2,6 (bd)	bd	0,055

Okres obserwacji = 40 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

a) Ocena punktu końcowego z zastosowaniem strategii estymacji: oszacowanie efektu produktu leczniczego zakładała, że uczestnicy nie przerwali leczenia i nie rozpoczęli przyjmowania leków ratunkowych (ang. rescue medications).

b) Ocena punktu końcowego z zastosowaniem strategii estymacji: oszacowanie efektu strategii leczenia zakładała oszacowanie w całej populacji, niezależnie od przerywania leczenia lub zastosowania leków ratunkowych).

c) Obliczenia własne.

Tabela 57.

Osiągnięcie celu HbA1c <7,0% w badaniu SUSTAIN FORTE [14]

Punkt końcowy	SEM 2 mg (N = 480)	SEM 1 mg (N = 481)	SEM 2 mg vs SEM 1 mg	
			OR [95% CI]	p
Osiągnięcie celu: HbA1c <7,0%	324 (67)	277 (58)	1,60 [1,21; 2,13] ^a	0,001

Okres obserwacji = 40 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.

a) wartość raportowana w publikacji; RR = 1,17 [1,06; 1,29], NNT = 11 [7; 27] (obliczenia własne).

A.2.1.2 PROFIL BEZPIECZEŃSTWA

Wyższa dawka SEM oceniana w badaniu SUSTAIN FORTE nie wiązała się ze wzrostem ryzyka AE, SAE, poważnych AE, AE prowadzących do przerywania leczenia ani ryzyka zgonu w porównaniu z dawką 1 mg (Tabela 58). Nie odnotowano również istotnego statystycznie wpływu SEM 2 mg na szczegółowe AE oceniane w niniejszej analizie w porównaniu do komparatora (Tabela 59).

Tabela 58.

Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu SUSTAIN FORTE [14]

Punkt końcowy	SEM 2 mg (N=479)	SEM 1 mg (N=480)	SEM 2 mg vs SEM 1 mg	
			RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
AE ogółem	272 (57)	251 (52)	1,09 [0,97; 1,22]	0,04 [-0,02; 0,11]
SAE	21 (4)	25 (5)	0,84 [0,48; 1,48]	-0,01 [-0,04; 0,02]
Zgony	2 (<1)	1 (<1)	2,00 [0,18; 22,03]	0,002 [-0,005; 0,01]
Poważne AE	19 (4)	26 (5)	0,73 [0,41; 1,31]	-0,01 [-0,04; 0,01]
AE prowadzące do przerywania leczenia	21 (4)	22 (5)	0,96 [0,53; 1,72]	-0,002 [-0,03; 0,02]

Okres obserwacji = 40 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.

a) Obliczenia własne.

Tabela 59.

Szczegółowe AE raportowane w badaniu SUSTAIN FORTE [14]

Punkt końcowy	SEM 2 mg (N=479)	SEM 1 mg (N=480)	SEM 2 mg vs SEM 1 mg	
			RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
AE żołądkowo-jelitowe ogółem	163 (34)	148 (31)	1,10 [0,92; 1,33]	0,03 [-0,03; 0,09]
Nudności	69 (14)	70 (15)	0,99 [0,73; 1,34]	-0,002 [-0,05; 0,04]
Biegunka	45 (9)	42 (9)	1,07 [0,72; 1,60]	0,01 [-0,03; 0,04]
Wymioty	37 (8)	32 (7)	1,16 [0,73; 1,83]	0,01 [-0,02; 0,04]
Hipoglikemia 1 stopnia	41 (9)	54 (11)	0,76 [0,52; 1,12]	-0,03 [-0,06; 0,01]
Hipoglikemia 2 stopnia	12 (3)	18 (4)	0,67 [0,33; 1,37]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Hipoglikemia 3 stopnia	2 (<1)	1 (<1)	2,00 [0,18; 22,03]	0,002 [-0,005; 0,009]
Reakcje alergiczne	7 (2)	9 (2)	0,78 [0,29; 2,08]	-0,004 [-0,02; 0,01]

Punkt końcowy	SEM 2 mg (N=479)	SEM 1 mg (N=480)	SEM 2 mg vs SEM 1 mg	
			RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
Ostra kamica żółciowa	0 (0)	2 (<1)	0,20 [0,01; 4,16]	-0,004 [-0,01; 0,003]
Zapalenie trzustki	0 (0)	0 (0)	-	-
Nowotwory ogółem	7 (2)	11 (2)	0,64 [0,25; 1,63]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Nowotwory złośliwe	4 (<1)	5 (1)	0,80 [0,22; 2,97]	-0,002 [-0,01; 0,01]
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	3 (<1)	2 (<1)	1,50 [0,25; 8,96]	0,002 [-0,007; 0,01]

Okres obserwacji = 40 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.

a) Obliczenia własne.

Aneks B. Analiza wrażliwości do porównania pośredniego

Tabela 60.
Kumulacja wyników badań SUSTAIN-6 oraz STEP-2 – analiza wrażliwości

Punkt końcowy	Badanie	SEM		PLC		MD/EDT [95%CI]
		N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	
HbA1c [%]	Sustain-6	822	-1,4	825	-0,4	-1,05 [-1,19; -0,91]
	STEP-2	403	-1,5 (0,1)	403	-0,4 (0,1)	-1,1 [-1,3; -0,9]
	metaanaliza					-1,07 [-1,18; -0,95]
						Test dla heterogeniczności: I ² = 0%, p>0,5
Masa ciała [kg]	Sustain-6	822	-4,9	825	-0,5	-4,35 [-4,94; -3,75]
	STEP-2	403	-6,9 (0,4)	403	-3,5 (0,4)	-3,40 [-4,51; -2,29] ^a
	metaanaliza					-4,14 [-4,66; -3,61]
						Test dla heterogeniczności: I ² = 54%, p=0,14
SBP [mmHg]	Sustain-6	822	-5,37	825	-2,78	-2,59 [-4,09; -1,08]
	STEP-2	403	-2,9 (0,9)	403	-0,5 (0,8)	-2,40 [-4,76; -0,04] ^a
	metaanaliza					-2,54 [-3,80; -1,27]
						Test dla heterogeniczności: I ² = 0%, p>0,5

Okres obserwacji w badaniu Sustain-6 wynosił 104 tyg., a w STEP-2 68 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E. Kolor niebieski - wyniki kumulacji; obliczenia własne; EDT – szacowana różnica efektu leczenia (ang. estimated treatment difference).

a) Obliczenia własne.

Tabela 61.
Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii, masy ciała oraz ciśnienia krwi względem wartości wyjściowej - porównanie pośrednie metodą Buchera, analiza wrażliwości

Punkt końcowy	MD [95% CI]	
	SEM vs EMP	SEM vs DAP
HbA1c [%]	-0,65 [-0,78; -0,52]	-0,65 [-0,77; -0,53]
Masa ciała [kg]	-2,42 [-3,00; -1,84]	-2,33 [-2,89; -1,79]
SBP [mmHg]	0,45 [-1,09; 1,99]	0,16 [-1,14; 1,46]

Okres obserwacji dla SEM w badaniu Sustain-6 wynosił 104 tyg., a w STEP-2 68 tyg., dla EMP wynosił 94 tyg., natomiast dla DAP 48 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

Aneks C. Wyniki uzupełniające dla komparatorów

C.1. Badanie EMPA-REG OUTCOME

C.1.1. Analiza skuteczności

Tabela 62.
Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii względem wartości wyjściowej w badaniu EMPA-REG OUTCOME [21, 22]

Punkt końcowy	EMP		PLC		EMP vs PLC
	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	Skorygowana MD [95% CI]
Kontrola glikemii					
HbA1c [%]	2058	bd	1967	bd	-0,42 [-0,48; -0,36]
Parametry antropometryczne					
Masa ciała [kg] ^a	2174	-2,07 (0,09)	2138	-0,34 (0,09)	-1,72 [-1,97; -1,48]
Parametry hemodynamiczne					
SBP [mmHg]	2072	-3,51 (0,32)	1974	-0,52 (0,32)	-2,99 [-3,87; -2,11]
DBP [mmHg]	2072	-2,00 (0,18)	1974	-1,12 (0,18)	-0,89 [-1,39; -0,39]

Okres obserwacji = 94 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

a) Raportowano dla 52 tyg. okresu obserwacji.

Tabela 63.
Zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniu EMPA-REG OUTCOME [21, 22]

Punkt końcowy	EMP (N = 2345)	PLC (N = 2333)	EMP vs PLC	
			HR [95% CI]	p
MACE: Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem	243 (10)	282 (12)	0,85 [0,72; 1,01]	0,07
MACE: Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem; podgrupa pacjentów z BMI < 30 kg/m ²	225 ^a (10)	148 ^a (13)	0,74 [0,60; 0,91]	bd
MACE (rozszerzony): Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem lub udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja niestabilnej dławicy piersiowej	300 (13)	333 (14)	0,89 [0,76; 1,04]	0,15
Zgon z dowolnej przyczyny	137 (6)	194 (8)	0,70 [0,56; 0,87]	0,001
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	90 (4)	137 (6)	0,65 [0,50; 0,85]	0,002
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; podgrupa pacjentów z BMI < 30 kg/m ²	80 ^a (4)	78 ^a (7)	0,50 [0,37; 0,68]	bd
Zawał mięśnia sercowego zakończony lub niezakończony zgonem (bez zawału bezobjawowego)	101 (4)	126 (5)	0,79 [0,61; 1,03]	0,09
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	96 (4)	121 (5)	0,79 [0,60; 1,03]	0,08
Bezobjawowy zawał mięśnia sercowego ^a	19 (2)	15 (1)	1,32 [0,67; 2,60]	0,42

Punkt końcowy	EMP (N = 2345)	PLC (N = 2333)	EMP vs PLC	
			HR [95% CI]	p
Hospitalizacja niestabilnej dławicy piersiowej	69 (3)	66 (3)	1,03 [0,74; 1,45]	0,85
Zabieg rewaskularyzacji wieńcowej	154 (7)	186 (8)	0,81 [0,65; 1,00]	0,05
Udar zakończony lub niezakończony zgonem	85 (4)	69 (3)	1,22 [0,89; 1,68]	0,21
Udar niezakończony zgonem	77 (3)	60 (3)	1,27 [0,91; 1,79]	0,16
Przejęściowy atak niedokrwienności	19 (1)	23 (1)	0,83 [0,45; 1,53]	0,56
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	60 (3)	95 (4)	0,62 [0,45; 0,86]	0,004
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, z wyłączeniem zgonu z powodu udaru mózgu	133 (6)	198 (8)	0,66 [0,53; 0,83]	<0,001
Nowa lub pogarszająca się nefropatia	261 (13)	388 (19)	0,61 [0,53; 0,72]	<0,001

Okres obserwacji = 161 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.

a) Dane dla 1174 pacjentów w grupie EMPA 10 mg i 1211 w grupie PLC.

b) Dane dla 2279 pacjentów w grupie EMPA 10 mg i 1120 w grupie PLC.

C.1.2. Profil bezpieczeństwa

Tabela 64.

Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu EMPA-REG OUTCOME [21]

Punkt końcowy	EMP (N = 2345)	PLC (N = 2333)	EMPA vs PLC	
			RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a
AE ogółem	2112 (90)	2139 (92)	0,98 [0,96; 1,0003]	-0,02 [-0,03; 0,0003]
Poważne AE	536 (23)	592 (25)	0,90 [0,81; 0,997]	NNT = 40 [21; 1491]
SAE ogółem	876 (37)	988 (42)	0,88 [0,82; 0,95]	NNT = 21 [13; 46]
AE prowadzące do zgonu	97 (4)	119 (5)	0,81 [0,62; 1,05]	-0,01 [-0,02; 0,002]
AE prowadzące do przerwania leczenia	416 (18)	453 (19)	0,91 [0,81; 1,03]	-0,02 [-0,04; 0,01]

Okres obserwacji = 161 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E. a) Obliczenia własne

Tabela 65.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu EMPA-REG OUTCOME [21, 22]

Punkt końcowy	EMP (N = 2345)	PLC (N = 2333)	EMP vs PLC	
			RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a
Ostra niewydolność nerek	121 (5)	155 (7)	0,78 [0,62; 0,98]	NNT = 68 [36; 748]
Potwierdzone AE związane z hipoglikemią ^a	656 (28)	650 (28)	1,004 [0,92; 1,10]	0,001 [-0,02; 0,03]
Nowotwór (ogółem)	106 (5)	78 (3)	1,35 [1,01; 1,80]	NNH = 84 [43; 1568]

Okres obserwacji = 161 tyg. **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.

a) Potwierdzone AE związane z hipoglikemią obejmuje: poziom glukozy w osoczu <70 mg/dl lub zdarzenie wymagające pomocy.

b) Obliczenia własne.

C.2. Badanie DECLARE-TIMI 58

C.2.1. Analiza skuteczności

Tabela 66.

Zmiana parametrów dotyczących kontroli glikemii względem wartości wyjściowej w badaniu DECLARE-TIMI 58 [23]

Punkt końcowy	DAP		PLC		DAP vs PLC	
	N	Średnia [95%CI]	N	Średnia [95%CI]	LSM [95% CI]	p
Kontrola glikemii						
HbA1c [%]	8582	-0,4* [bd]	8578	-0,2* [bd]	0,42 [0,40; 0,45]	bd
Parametry antropometryczne						
Masa ciała [kg]	8582	-4* [bd]	8578	-2* [bd]	1,8 [1,7; 2,0]	bd
Parametry hemodynamiczne						
SBP [mmHg]	8582	-3 ^{ab} [bd]	8578	0 ^{ab} [bd]	2,7 [2,4; 3,0]	bd
DBP [mmHg]	8582	-2 ^{ab} [bd]	8578	-1 ^{ab} [bd]	0,7 [0,6; 0,9]	bd

Okres obserwacji: 209 tyg.; **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych oraz informacje o minimalnej istotnej klinicznie różnicy przedstawiono w Aneks E.

a) Obliczenia własne.

b) Wartości na wykresie podane w zaokrągleniu do całości, co może nie odzwierciedlać w pełni uzyskiwanych efektów.

Tabela 67.
Zdarzenia sercowo-naczyniowe w badaniu DECLARE-TIMI 58[23]

Punkt końcowy	DAP (N = 8582)	PLC (N = 8578)	DAP vs PLC	
			HR [95% CI]	p
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca	417 (5)	496 (6)	0,83 [0,73; 0,95]	0,005^a
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca; podgrupa pacjentów z BMI <30 kg/m ²	143 ^d (4)	147 ^d (4)	bd	bd
MACE: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny	756 (9)	803 (9)	0,93 [0,84; 1,03]	0,17 ^a <0,001^a
MACE: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego lub udar niedokrwienny; podgrupa pacjentów z BMI <30 kg/m ²	296 ^d (9)	308 ^d (9)	bd	bd
Złożony punkt końcowy nerkowy ^a	370 (4)	480 (6)	0,76 [0,67; 0,87]	bd
Zgon z dowolnej przyczyny	529 (6)	570 (7)	0,93 [0,82; 1,04]	bd
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	212 (3)	286 (3)	0,73 [0,61; 0,88]	bd
Zawał mięśnia sercowego	393 (5)	441 (5)	0,89 [0,77; 1,01]	bd
Udar niedokrwienny	235 (3)	231 (3)	1,01 [0,84; 1,21]	bd
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	245 (3)	249 (3)	0,98 [0,82; 1,17]	bd
Zgon z przyczyn niezwiązanych z układem sercowo-naczyniowym	211 (2)	238 (3)	0,88 [0,73; 1,06]	bd
Redukcja eGFR o ≥40% do <60 ml/min/1,73 m ² , ESRD lub zgon z przyczyn nerkowych	127 (2)	238 (3)	0,53 [0,43; 0,66]	bd

Okres obserwacji: 219 tyg.; **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie E.

a) Złożony punkt końcowy nerkowy definiowano jako pojawienie się jednego z następujących zdarzeń: redukcja eGFR ≥40% do <60 ml/min/1,73 m², nowy przypadek ESRD (ang. end-stage renal disease; schyłkowa niewydolność nerek) lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych.

b) Superiority.

c) Non-inferiority.

d) Dane dla 3432 pacjentów w grupie DAP i 3532 w grupie PLC.

C.2.2. Profil bezpieczeństwa

Tabela 68.
Ogólne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu DECLARE-TIMI 58 [23]

Punkt końcowy	DAP (N = 8574)	PLC (N = 8569)	DAP vs PLC	
			RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
SAE	2925 (34)	3100 (36)	0,94 [0,91; 0,98]	NNT = 49 [29; 158]
AE prowadzące do przerwania leczenia	693 (8)	592 (7)	1,17 [1,05; 1,30]	NNH = 85 [50; 259]

Okres obserwacji: 219 tyg.; **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie E.

a) obliczenia własne.

Tabela 69.

Szczegółowe zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu DECLARE-TIMI 58 [23]

Punkt końcowy	DAP (N = 8574)	PLC (N = 8569)	DAP vs PLC	
			RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
Poważne zdarzenie hipoglikemiczne	58 (1)	83 (1)	0,70 [0,50; 0,98]	NNT = 343 [178; 4595]
Hipoglikemia ^b	61 (1)	73 (1)	0,84 [0,60; 1,17]	-0,001 [-0,004; 0,001]
Ostre uszkodzenie nerek	125 (2)	175 (2)	0,71 [0,57; 0,90]	NNT = 172 [103; 522]
Nowotwór (ogółem)	481 (6)	486 (6)	0,99 [0,88; 1,12]	-0,001 [-0,01; 0,01]

Okres obserwacji: 219 tyg.; **Bold** – wynik istotny statystycznie; definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks E.

a) obliczenia własne.

b) Raportowane jako SAE.

Aneks D. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy

D.1. Badania RCT

Tabela 70.
Charakterystyka badania SUSTAIN-6 [16]

SUSTAIN-6
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy 3a, oceniające bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe oraz długoterminowy wpływ leczenia SEM podawanym raz w tygodniu we wstrzyknięciu podskórnym u pacjentów z cukrzycą typu 2 w porównaniu z PLC.
Kryteria włączenia
- Pacjenci z rozpoznaniem cukrzycy typu 2; - Wiek ≥ 50 lat i klinicznie potwierdzone choroby układu krążenia lub wiek ≥ 60 lat i choroby układu krążenia bez dowodów klinicznych; - Definicja potwierdzonej choroby układu krążenia (CVD) (wymagane spełnienie ≥ 1 kryterium) - Przeżyty zawał mięśnia sercowego. - Przeżyty udar mózgu lub przemijający atak niedokrwienny (TIA). - Przeżyty zabieg rewaskularyzacji tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych. - Zwężenie $>50\%$ w angiografii lub badaniach obrazowych tętnic wieńcowych, szyjnych lub kończyn dolnych. - Przeżyta objawowa choroba wieńcowa, potwierdzona: - dodatnim testem wysiłkowym, - dodatnim badaniem obciążeniowym lub innym obrazowaniem serca, - lub epizodem niestabilnej dławicy z jednoznaczными zmianami w EKG. - Bezobjawowe niedokrwienie mięśnia sercowego udokumentowane dodatnim: - badaniem medycyny nuklearnej, - testem wysiłkowym, - badaniem echokardiograficznym obciążeniowym, - lub innym badaniem obrazowym serca. - Przewlekła niewydolność serca w klasie NYHA II–III. - Przewlekła choroba nerek potwierdzona: - eGFR < 60 ml/min/1,73 m² (wg MDRD). - Definicja czynników ryzyka sercowo-naczyniowego u pacjentów bezobjawowych (wymagane spełnienie ≥ 1 kryterium) - Utrzymująca się mikroalbuminuria (30–299 mg/g) lub białkomocz. - Nadciśnienie tętnicze z przerostem lewej komory udokumentowanym w EKG lub badaniach obrazowych. - Dysfunkcja skurczowa lub rozkurczowa lewej komory potwierdzona w badaniach obrazowych. - Wskaźnik kostka–ramię (ABI) $< 0,9$. - Brak wcześniejszego leczenia przeciwcukrzycowego lub uprzednia terapia 1 lub 2 doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub leczenie ludzką insuliną NPH (ang. <i>neutral protamin Hagedorn</i>) lub długodziałającym analogiem insuliny lub mieszaną insuliną (oba rodzaje insuliny stosowane samodzielnie lub w połączeniu z 1 lub 2 lekami doustnymi); - HbA1c $\geq 7,0\%$ w trakcie badań przesiewowych.
Kryteria wykluczenia
- Cukrzyca typu 1; - Stosowanie agonistów receptora GLP-1 lub pramlintydu w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym; - Stosowanie inhibitorów DPP-4 w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym; - Leczenie insuliną inną niż wymieniona w kryteriach włączenia w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym (z wyjątkiem krótkotrwałego stosowania w związku z chorobą towarzyszącą); - Nagle pogorszenie kontroli glikemii wymagające natychmiastowej intensyfikacji leczenia w celu zapobiegania ostrym powikłaniom (np. kwasicy ketonowej) w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym; - Przebyte przewlekłe zapalenie trzustki lub idiopatyczne ostre zapalenie trzustki; - Ostry incydent wieńcowy lub mózgowo-naczyniowy w ciągu 90 dni przed randomizacją; - Planowana rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych; - Niewydolność serca w klasie IV wg NYHA; - Przewlekła hemodializa lub dializa otrzewnowa; - Schyłkowa niewydolność wątroby (m.in. wodobrzusze, encefalopatia, krwawienie z żyłaków przełyku, bilirubina $\geq 2,0$ mg/dl, albumina $\leq 3,5$ g/dl, INR $\geq 1,7$ lub przeszczep wątroby w wywiadzie); - Przebyte lub oczekiwane na przeszczep narządu łitego; - Nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka podstawonokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry);

SUSTAIN-6

14. Wywiad osobisty lub rodzinny mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN2) lub rodzinnego rdzeniastego raka tarczycy;
15. Osobisty wywiad nierodzinnego rdzeniastego raka tarczycy;
16. Stężenie kalcytoniny ≥ 50 ng/l w badaniu przesiewowym;
17. Jakiegokolwiek ostre lub zaostrzone przewlekłe schorzenie, które w ocenie badacza może utrudnić realizację badania;
18. Znana lub podejrzewana nadwrażliwość na badany lek lub pokrewny;
19. Używanie narkotyków lub substancji nielegalnych;
20. Wcześniejszy udział w tym badaniu (wcześniej zrandomizowany pacjent)
21. Równoczesny udział w innym badaniu klinicznym dla badanego leku (z wyjątkiem badań stentów);
22. Otrzymanie jakiegokolwiek z badanych produktów w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym (lub dłużej, zgodnie z lokalnymi przepisami);
23. Jakiegokolwiek inny czynnik, który w opinii badacza może ograniczyć przestrzeganie protokołu lub raportowanie działań niepożądanych;
24. Kobiety w wieku rozrodczym będące w ciąży, karmiące piersią, planujące ciążę lub niestosujące skutecznej antykoncepcji.

POPULACJA		SEM 0,5 mg	SEM 1 mg	PLC 0,5 mg	PLC 1 mg
Liczoność grupy (N)		826	822	824	825
Wiek w latach: średnia (SD)		64,6 (7,3)	64,7 (7,1)	64,8 (7,6)	64,4 (7,5)
Płeć męska, n (%)		495 (60)	518 (63)	482 (58)	507 (61)
Rasa, n (%)	Biała	693 (84)	691 (84)	676 (82)	676 (82)
	Czarna lub afroamerykańska	54 (7)	54 (7)	54 (7)	59 (7)
	Azjatycka	63 (8)	58 (7)	80 (10)	72 (9)
Masa ciała [kg]: średnia (SD)		91,8 (20,3)	92,9 (21,1)	91,8 (20,3)	91,9 (20,8)
BMI [kg/m ²]: średnia (SD)		32,7 (6,29)	32,9 (6,18)	32,9 (6,35)	32,7 (5,97)
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)		14,3 (8,2)	14,1 (8,2)	14,0 (8,5)	13,2 (7,4)
Poziom HbA1c (%), średnia (SD)		8,7 (1,4)	8,7 (1,5)	8,7 (1,5)	8,7 (1,5)
Poziom FPG [mmol/l], średnia (SD)		bd	bd	bd	bd
eGFR [ml/min/1,73 m ²] mediana [zakres]		bd	bd	bd	bd
Obwód talii [cm], średnia (SD)		bd	bd	bd	bd
Ciśnienie krwi [mm Hg], średnia (SD)	Skurczowe	136,1 (18,0)	135,8 (17,0)	135,8 (16,2)	134,8 (17,5)
	Rozkurczowe	77,1 (9,8)	76,9 (10,2)	77,5 (9,9)	76,7 (10,2)
LDL [mg/dl], średnia geometryczna (CV)		81,6 (47,1)	83,3 (41,2)	80,9 (48,1)	83,6 (45,9)
Nigdy nie palący, n (%)		390 (47)	364 (44)	391 (47)	348 (42)
Historia chorób układu krążenia, n (%)	Choroba niedokrwienna serca	493 (60)	495 (60)	510 (62)	496 (60)
	Zawał mięśnia sercowego	266 (32)	264 (32)	267 (32)	275 (33)
	Niewydolność serca	201 (24)	180 (22)	190 (23)	206 (25)
	Udar niedokrwienny	89 (11)	89 (11)	96 (12)	109 (13)
	Udar krwotoczny	28 (3)	24 (3)	27 (3)	29 (4)
	Nadciśnienie	772 (93)	771 (94)	756 (92)	760 (92)
Leczenie przeciwcukrzycowe, n (%)	Metformina (biguanidy)	617 (75)	594 (72)	586 (71)	617 (75)
	Pochodne sulfonilomocznika	349 (42)	349 (42)	363 (44)	349 (42)
	Insulina	479 (58)	477 (58)	478 (58)	479 (58)
	Tiazolidynediony	14 (2)	21 (3)	18 (2)	23 (3)

SUSTAIN-6					
	Inhibitory α -glukozydazy	9 (1)	7 (1)	16 (2)	10 (1)
	Medlitynidy	25 (3)	23 (3)	24 (3)	15 (2)
	SGLT-2	0 (0)	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)
	DPP-4c	1 (<1)	2 (<1)	2 (<1)	0 (0)
SCHEMAT BADANIA					
Układ badania	Równoległy 1:1:1:1				
Schemat dawkowania	- SEM w dawce 0,5 mg podawany podskórnym raz w tygodniu; - SEM w dawce 1 mg podawany podskórnym raz w tygodniu; - PLC odpowiadające semaglutydowi (0,5 mg lub 1 mg) podawane podskórnym raz w tygodniu. Zastosowano schemat eskalacji dawki: dawka początkowa wynosiła 0,25 mg przez 4 tygodnie, następnie zwiększono ją do 0,5 mg przez kolejne 4 tygodnie, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej (0,5 mg lub 1,0 mg). W trakcie leczenia nie wolno było zmieniać dawki podtrzymującej SEM ani PLC.				
Kointerwencje	Dodatkowe leki przeciwcukrzycowe (z wyłączeniem leków wpływających na szlak inkrzynowy, takich jak inni agonści receptora GLP-1, inhibitory DPP-4 lub pramlintyd) mogły być dodawane do schematu leczenia w celu utrzymania docelowej kontroli glikemii (według uznania badacza).				
Okres interwencji/ obserwacji	104 tygodnie/ 5 tygodni				
OCENA WIARYGODNOŚCI					
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA				
Testowana hipoteza	Non-inferiority Superiority (nieplanowana w hipotezie, charakter eksploracyjny)				
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją według: statusu choroby sercowo-naczyniowej (rozpoznana choroba vs CKD vs czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego), leczenia insuliną (brak vs insulina bazowa/mieszanka insulin) oraz eGFR (<30 ml vs >30 ml/min/1,73m ²)				
Ukrycie kodu alokacji	TAK, przy użyciu systemu IVRS/IWRS (ang. interactive voice/web response system)				
Zaślepienie	TAK, podwójne				
Metoda analizy wyników	ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) Bezpieczeństwo dot. utraty z badania: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)				
Cross-over	Brak				
Utrata z badania, n/N (%)	SEM ogółem: 25/1642 (1,5%)		PLC ogółem: 40/1644 (2,4%)		
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK				
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy PK (złożony PK): - Pierwsze wystąpienie któregośkolwiek z następujących zdarzeń: - Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, - niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego (w tym uślojony) lub - niezakończony zgonem udar; II-rzędowy PK: - Pierwsze wystąpienie rozszerzonego złożonego punktu sercowo-naczyniowego obejmującego: - zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, - niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, - niezakończony zgonem udar mózgu, - rewaskularyzację (wierciową lub obwodową), - hospitalizację z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca; Dodatkowy złożony punkt końcowy: - zgon z jakiegokolwiek przyczyny, - niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego,				

SUSTAIN-6	
	• niezakończony zgonem udar mózgu; • Ocena poszczególnych składowych złożonych punktów końcowych; • Ocena powikłań retinopatii; • Ocena nowych przypadków lub pogorszenia nefropatii; • Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; • Zmiana obwodu talii względem wartości wyjściowej; • Zmiana poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej; • Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowej; • Zmiana poziomu insuliny na czczo względem wartości wyjściowej; • Zmiana ciśnienia krwi skurczowego i rozkurczowego względem wartości wyjściowej; • Zmiana tętna względem wartości wyjściowej; • Zmiana stężenia lipidów względem wartości wyjściowej; • Wskaźnik proinsulina/insulina; • Stosunek albumin do kreatyniny w moczu (UACR); • Ocena czynności komórek β trzustki (HOMA-B); • Jakość życia (SF-36) • Bezpieczeństwo.
Metody oceny stosowane w badaniu	Pomiar masy ciała, badania laboratoryjne, pomiar ciśnienia tętniczego
Lokalizacja badania	230 ośrodków (Stany Zjednoczone, Algieria, Argentyna, Australia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Dania, Niemcy, Indie, Izrael, Włochy, Malezja, Meksyk, Polska, Rosja, Hiszpania, Tajwan, Tajlandia, Turcja, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Novo Nordisk

CV – współczynnik zmienności (ang. coefficient variation)
 a) iloraz wartości końcowej do początkowej (ratio to baseline)
 b) wynik dostępny łącznie dla wszystkich ocenianych grup;
 c) pacjenci zrandomizowani przez pomyłkę, DPP-4 stanowiły kryterium wykluczenia

Tabela 71.
 Charakterystyka badania SUSTAIN-2 [15]

SUSTAIN-2
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy 3a, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SEM raz w tygodniu w porównaniu z SIT raz dziennie w terapii dodanej do metforminy, tiazolidynedionów lub obu tych leków u pacjentów z cukrzycą typu 2.
Kryteria włączenia
1. Wiek ≥ 18 lat (Japonia: Wiek ≥ 20 lat); 2. Pacjenci z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 i stabilnym leczeniem w okresie 90 dni przed skринingiem z metforminą ≥ 1500 mg (lub maksymalna tolerowana dawka), pioglitazonem ≥ 30 mg (lub maksymalna tolerowana dawka), rosiglitazonem ≥ 4 mg (lub maksymalna tolerowana dawka) lub kombinacją metforminy/pioglitazonu lub metforminy/rosiglitazonu (dawki jak w przypadku terapii indywidualnych); Stabilność zdefiniowana jako niezmiennione leczenie i niezmienniona dawka; 3. HbA1c 7,0-10,5% (53-91 mmol/mol) (oba włącznie).
Kryteria wykluczenia
1. Kobiety w wieku rozrodczym, które są w ciąży, karmią piersią lub planują zajście w ciążę, lub nie stosują odpowiedniej metody antykoncepcyjnej przez cały czas trwania badania, w tym w okresie 5 tygodni po zakończeniu badania (odpowiednie środki antykoncepcyjne zgodne z lokalnym prawem lub praktyką); 2. Jakikolwiek przewlekłe schorzenie lub ciężka choroba, które, zdaniem badacza, mogą zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub przestrzeganiu protokołu; 3. Leczenie środkami obniżającymi poziom glukozy innymi niż wymienione w kryteriach włączenia w okresie 90 dni przed skринingiem. Wyjątek stanowi krótkotermiowe leczenie (≤ 7 dni łącznie) insuliną w związku z chorobą towarzyszącą; 4. Historia przewlekłego lub idiopatycznego ostrego zapalenia trzustki; 5. Wartość kalcytoniny w skринingu ≥ 50 ng/L (pg/ml); 6. Osobista lub rodzinna historia rdzeniastego raka tarczycy (MTC) lub zespołu mnogiej neoplazji endokrynnej typu 2; 7. Upośledzona funkcja nerek zdefiniowana jako szacunkowy wskaźnik filtracji kłębuszkowej (eGFR) < 60 ml/min/1,73 m² według modyfikacji diety w chorobach nerek (MDRD) (wersja 4 zmiennych); 8. Ostre zawał serca lub incydent mózgowo-naczyniowy w ciągu 90 dni przed randomizacją; 9. Nowydział serca, klasa IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA); 10. Znana lub podejrzewana nadwrażliwość na badany lek lub pokrewny; 11. Wcześniejszy udział w tym badaniu (udział definiowany jako podpisanie świadomej zgody); 12. Rozpoznana retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca w opinii badacza pilnego leczenia;

SUSTAIN-2

13. Rozpoznanie nowotworu złośliwego w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem raka podstawokomórkowego lub kłaczystokomórkowego skóry);
 14. Niezdolność intelektualna, brak chęci lub bariera językowa uniemożliwiająca właściwe zrozumienie lub przestrzeganie procedur badania;
 15. Wskaźnik masy ciała (BMI) < 18,5 kg/m² (dotyczy Indii)

POPULACJA		SEM 0,5 mg	SEM 1,0 mg	SIT 100 mg
Liczebność grupy (N)		409	409	407
Wiek w latach: średnia (SD)		54,8 (10,2)	56,0 (9,4)	54,6 (10,4)
Płeć męska, n (%)		207 (51)	205 (50)	208 (51)
Rasa, n (%)	Biała	279 (68)	279 (68)	281 (69)
	Czarna lub afroamerykańska	18 (4)	24 (6)	17 (4)
	Azjatycka	106 (26)	99 (24)	102 (25)
Masa ciała [kg], średnia (SD)		89,9 (20,4)	89,2 (20,7)	89,3 (19,7)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		32,4 (6,2)	32,5 (6,6)	32,5 (5,8)
Czas trwania cukrzycy typu 2 w latach, średnia (SD)		6,4 (4,7)	6,7 (5,6)	6,6 (5,1)
Poziom HbA1c (%), średnia (SD)		8,0 (0,9)	8,0 (0,9)	8,2 (0,9)
Poziom FPG [mmol/l], średnia (SD)		9,3 (2,4)	9,3 (2,2)	9,6 (2,2)
eGFR [ml/min/1,73 m ²] mediana (zakres)		97 (60,0-317,0)	97 (55,0-171,0)	98 (53,0-194,0)
Obwód talii [cm], średnia (SD)			106,3 (14,3)*	
Ciśnienie krwi [mm Hg], średnia (SD)	Skurczowe	132,7 (16,1)	132,6 (13,9)	132,7 (14,6)
	Rozkurczowe	80,6 (9,8)	80,9 (9,1)	80,5 (8,7)
Cholesterol LDL [mg/dl] średnia geometryczna (CV)		bd	bd	bd
Nigdy nie palący n (%)		bd	bd	bd
Historia chorób układu krążenia, n (%)	Choroba niedokrwienna serca	bd	bd	bd
	Zawał mięśnia sercowego	bd	bd	bd
	Niewydolność serca	bd	bd	bd
	Udar niedokrwienny	bd	bd	bd
	Udar krwotoczny	bd	bd	bd
	Nadciśnienie	bd	bd	bd
Leczenie przeciwcukrzycowe, n (%)	Metformina	404 (99)	407 (100)	405 (100)
	Pochodne sulfonilomocznika	1 (<1)	0	1 (<1)
	Tiazolidinediony	23 (6)	20 (5)	23 (6)
	Metformina plus tiazolidinediony	20 (5)	18 (4)	22 (5)
	Kombinacje doustnych leków	0	0	1 (<1)

SCHEMAT BADANIA

Układ badania	Równoległy w stosunku 2:2:1:1
Schemat leczenia	- SEM 0,5 mg podawany podskórnym (s.c., pod skórę) raz w tygodniu, w udo, brzuchu lub górą część ramienia, o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków. - SEM 1,0 mg podawany podskórnym (s.c., pod skórę) raz w tygodniu, w udo, brzuchu lub górą część ramienia, o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków. - Doustna SIT 100 mg raz dziennie; - PLC dla SIT (0 mg) podawane doustnie raz dziennie, identyczne pod względem wyglądu, smaku i zapachu do SIT

SUSTAIN-2			
	• PLC dla SEM podawane podskórnie, dopasowane objętościowo do każdej dawki SEM. Schemat eskalacji dawki: dawka podtrzymująca osiągnięta po 4 tyg. stosowania SEM w dawce 0,25 mg raz w tygodniu, następnie po 4 tyg. stosowania SEM w dawce 0,50 mg. Dwie grupy doustnej SIT 100 mg (z SEM PLC 0,5 mg i 1,0 mg) zostały połączone do analiz.		
Kointerwencje	Uczestnicy kontynuowali dotychczasowe leczenie przeciwcukrzycowe przez cały okres badania, utrzymując stabilne dawki sprzed randomizacji. W przypadku wystąpienia nieakceptowalnej hiperglikemii pomimo leczenia produktem badanym i terapią towarzyszącą, dopuszczano intensyfikację leczenia (tzw. terapię ratunkową) według wcześniej określonych kryteriów, według uznania badacza, z wyłączeniem agonistów receptora GLP-1, inhibitorów DPP-4 oraz pramlintydu.		
Okres interwencji / obserwacji	56 tygodni/ 5 tygodni		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	Non-inferiority i superiority		
Randomizacja	TAK, bez stratyfikacji		
Ukrycie kodu alokacji	TAK, przy użyciu systemu IVRS/IVRS (ang. interactive voice/web response system)		
Zaslepienie	TAK, podwójne		
Metoda analizy wyników	mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)		
Cross-over	Brak		
Utrata z badania, n/N (%)	53/409 (13)	61/409 (15)	32/407 (8)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy PK: • Zmiana poziomu HbA1c względem wartości wyjściowej; II-rzędowe PK: • Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; • Zmiana samodzielnie mierzonego stężenia glukozy w osoczu (SMPG) względem wartości wyjściowej; • Zmiana obwodu talii (średnia z trzech pomiarów); • Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowej; • Zmiana ciśnienia krwi skurczowego i rozkurczowego względem wartości wyjściowej; • Zmiana stężenia białka C-reaktywnego (CRP) względem wartości wyjściowej; • Zmiana stężenia lipidów na czczo względem wartości wyjściowej; • Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ lub $\geq 10\%$; • Wskaźnik proinsulina/ insulina • Ocena stężenia markerów czynności endokrynnej trzustki (insulina, C-peptyd, glukagon, proinsulina); • Ocena czynności i oporności komórek β trzustki (HOMA-B oraz HOMA-IR); • Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c: • $< 7\%$ (53 mmol/mol); • $< 7\%$ bez poważnej lub potwierdzonej stężeniem glukozy we krwi objawowej hipoglikemii, i bez przyrostu masy ciała; • $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol); • Jakość życia (SF-36, DTSQs) • Bezpieczeństwo		
Metody oceny stosowane w badaniu	Badania laboratoryjne, pomiary masy ciała, obwodu talii i BMI, pomiar ciśnienia tętniczego krwi		

SUSTAIN-2	
Lokalizacja badania	128 ośrodków (szpitali, instytucji klinicznych lub prywatnych praktyk) w Europie (Bułgaria, Czechy, Węgry, Norwegia, Portugalia, Rumunia, Hiszpania, Szwecja, Turcja i Ukraina), Argentynie, Hongkongu, Indiach, Japonii, Meksyku, Rosji, RPA i Tajlandii
Sponsor badania	Novo Nordisk A/S

a) wynik dostępny łącznie dla wszystkich ocenianych grup;

Tabela 72.
Charakterystyka badania SUSTAIN FORTE [14]

SUSTAIN FORTE

Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaslepięte badanie kliniczne fazy 3b, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii SEM podawanym raz w tygodniu w dawce 2 mg względem dawki 1 mg u pacjentów z nieodpowiednio kontrolowaną cukrzycą typu 2, leczonych metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika.

Kryteria włączenia

1. Wiek ≥ 18 lat;
2. Pacjenci z cukrzycą typu 2 rozpoznaną ≥ 180 dni przed badaniem przesiewowym;
3. HbA1c 8,0–10,0% (64–86 mmol/mol);
4. Leczenie stałą dawką metforminy (≥ 1500 mg lub maksymalna tolerowana lub skuteczna dawka) w monoterapii lub w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika (połowa lub więcej maksymalnej zatwierdzonej dawki zgodnie z lokalnymi regulacjami lub maksymalnie tolerowana lub skuteczna dawka) przez co najmniej 90 dni przed badaniem przesiewowym.

Kryteria wykluczenia

1. Terapia cukrzycy lub otyłości jakimkolwiek innym lekiem niż wymienione w kryteriach włączenia, w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym (z wyjątkiem krótkotrwałego stosowania insuliny tj. przez ≤ 14 dni przed badaniem przesiewowym lub w cukrzycy ciążowej);
2. Niewydolność nerek mierzona jako eGFR <30 ml/min/1,73 m²;
3. Niekontrolowana i potencjalnie niestabilna retinopatia cukrzycowa lub makulopatia, potwierdzone badaniem dna oka;
4. Planowane rozpoczęcie lub zmiana leczenia (na >14 kolejnych dni) lekami wpływającymi na masę ciała lub metabolizm glukozy (np. orlistat, hormony tarczycy, kortykosteroidy);
5. Wywiad osobisty lub rodzinny mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2 (MEN2) lub rodzinnego rdzeniastego raka tarczycy;
6. Stężenie kalcytoniny ≥ 100 ng/L (oznaczone w laboratorium centralnym podczas badania przesiewowego);
7. Obecność lub wywiad w kierunku przewlekłego lub ostrego zapalenia trzustki;
8. Obecność lub przebieg nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed badaniem przesiewowym (z wyjątkiem raka podstawokomórkowego lub kolczystokomórkowego skóry oraz jakiegokolwiek raka in situ);
9. Zawał serca, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub przemijający atak niedokrwienny (TIA) w ciągu 180 dni przed badaniem przesiewowym;
10. Planowana rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych;
11. Znana lub podejrzewana nadwrażliwość na badany lek lub pokrewny;
12. Wcześniejszy udział w tym badaniu (udział definiowany jako podpisanie świadomej zgody);
13. Przyjęcie innego badanego produktu leczniczego w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym;
14. Kobiety w wieku rozrodczym będące w ciąży, karmiące piersią, planujące ciążę lub nie stosujące skutecznej antykoncepcji;
15. Jakiegokolwiek schorzenie, brak chęci lub zdolności, które zdaniem badacza mogą zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub zgodności z protokołem.

POPULACJA	SEM 1 mg	SEM 2 mg
Liczoność grupy (N)	481	480
Wiek w latach: średnia (SD)	58,2 (9,9)	57,9 (10,0)
Płeć męska, n (%)	284 (59)	279 (58)
Rasa, n (%)		
Biała	427 (89)	420 (88)
Czarna lub afroamerykańska	17 (4)	26 (5)
Azjatycka	36 (7)	33 (7)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	96,6 (24,4)	100,1 (22,6)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	34,4 (7,2)	34,8 (6,8)
Czas trwania cukrzycy typu 2 w latach, średnia (SD)	9,8 (6,2)	9,2 (6,2)

SUSTAIN FORTE			
Poziom HbA1c (%), średnia (SD)		8,8 (0,6)	8,9 (0,6)
Poziom FPG [mmol/l], średnia (SD)		10,9 (2,7)	10,7 (2,8)
eGFR [ml/min/1,73 m ²] średnia (SD)		93,0 (17,5)	93,9 (16,4)
Obwód talii [cm], średnia (SD)		112,2 (16,4)	113,4 (16,4)
Ciśnienie krwi [mm Hg], średnia (SD)	Skurczowe	134 (14)	134 (14)
	Rozkurczowe	80 (10)	81 (9)
Cholesterol LDL [mg/dl], średnia geometryczna (CV)		bd	bd
Nigdy nie palący, n (%)		bd	bd
Historia chorób układu krążenia, n (%)	Choroba niedokrwienna serca	bd	bd
	Zawał mięśnia sercowego	bd	bd
	Niewydolność serca	bd	bd
	Udar niedokrwienny	bd	bd
	Udar krwotoczny	bd	bd
	Nadciśnienie	bd	bd
Leczenie przeciwcukrzycowe, n (%)	Metformina	481 (100)	480 (100)
	Pochodne sulfonilomocznika	259 (54)	253 (53)
SCHEMAT BADANIA			
Układ badania		Równoległy 1:1	
Dawkowanie		- SEM w dawce 1 mg podawany podskórną (s.c., pod skórę) raz w tygodniu, w udo, brzuchu lub górną część ramienia, o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków - SEM w dawce 2 mg podawany podskórną (s.c., pod skórę) raz w tygodniu, w udo, brzuchu lub górną część ramienia, o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków Zastosowano schemat eskalacji dawki: dawka początkowa wynosiła 0,25 mg przez 4 tygodnie, następnie zwiększano ją do 0,5 mg na kolejne 4 tygodnie i do 1,0 mg po następnych 4 tygodniach. Następnie dawkę zwiększano 2,0 mg (w postaci dwóch wstrzyknięć po 1,0 mg SEM) lub utrzymywano dawkę 1,0 mg z PLC.	
Kointerwencje		Od 16. tygodnia, w przypadku utrzymywania się hiperglikemii, dopuszczano – zgodnie z decyzją badacza – intensyfikację leczenia podstawowego lub włączenie nowego leku przeciwhiperglikemicznego, z wyłączeniem agonistów receptora GLP-1, inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 oraz analogów amyliny.	
Okres interwencji/ obserwacji		40 tyg. (12 tyg. okresu eskalacji dawki, następnie 28 tyg. okresu podtrzymującego)/ 7 tyg.	
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)		IIA	
Testowana hipoteza		Superiority	
Randomizacja		TAK, ze stratyfikacją według kraju prowadzenia badania (Japonia vs pozostałe państwa)	
Ukrycie kodu alokacji		TAK, przy użyciu systemu IVRS/IVRS (ang. interactive voice/web response system)	
Zaslepienie		TAK, podwójne	
Metoda analizy wyników		Skuteczność: ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) Bezpieczeństwo: mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)	
Cross-over		Brak	
Utrata z badania, n/N (%)		34/481 (7%)	38/480 (8%)

SUSTAIN FORTE	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy PK: • Zmiana poziomu HbA1c (%) względem wartości wyjściowej. II-rzędowe PK: • Zmiana BMI względem wartości wyjściowej. • Zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej. • Zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) względem wartości wyjściowej. • Zmiana obwodu talii względem wartości wyjściowej. • Zmiana tętna względem wartości wyjściowej. • Odsetek pacjentów z redukcją masy ciała o $\geq 5\%$ lub $\geq 10\%$. • Odsetek pacjentów z poziomem HbA1c $< 7\%$ lub $\leq 6,5\%$. • Bezpieczeństwo.
Metody oceny stosowane w badaniu	Pomiar masy ciała, badania laboratoryjne, pomiar ciśnienia tętniczego, pomiar obwodu talii
Lokalizacja badania	125 ośrodków (Stany Zjednoczone, Bułgaria, Kanada, Czechy, Grecja, Węgry, Japonia, Polska, Słowacja, Ukraina)
Sponsor badania	Novo Nordisk

Tabela 73.
Charakterystyka badania EMPA-REG OUTCOME [21]

EMPA-REG OUTCOME [21]
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy 3, oceniające wpływ EMP (10 mg lub 25 mg raz dziennie) na zachorowalność i śmiertelność sercowo-naczyniową w porównaniu z PLC u pacjentów z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, otrzymujących standardowe leczenie.
Kryteria włączenia
1. Wiek ≥ 18 lat (Japonia: ≥ 20 lat; Indie: 18–65 lat); 2. Rozpoznana cukrzyca typu 2; 3. HbA1c $\geq 7,0\%$ i $\leq 10,0\%$ u pacjentów wcześniej leczonych lub $\geq 7,0\%$ i $\leq 9,0\%$ u pacjentów nieleczonych 4. Stosowanie diety i aktywności fizycznej, u pacjentów leczonych po raz pierwszy (lub wcześniej leczonych dowolną terapią podstawową (z wyłączeniem pioglitazonu - Japonia). Leczenie przeciwcukrzycowe musi pozostawać niezmienione przez ≥ 12 tygodni przed randomizacją. Jeśli insulina stanowi część terapii podstawowej, całkowita dzienna dawka insuliny nie może ulec zmianie o więcej niż 10% dziennie w ciągu 12 tygodni. 5. BMI ≤ 45 kg/m². 6. Pisemna, świadoma zgoda na udział w badaniu. 7. Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, definiowane jako co najmniej jedno z poniższych: a. Przebyty zawał serca (> 2 mies. przed uzyskaniem zgody); b. Choroba wieńcowa wielonaczyniowa (≥ 2 tętnice z $\geq 50\%$ zwężeniem lub rewaskularyzacja ≥ 2 naczyń); c. Choroba niedonaczyniowa ze zwężeniem $\geq 50\%$ oraz dodatni test obciążeniowy lub epizod niestabilnej dławicy ≤ 12 mies. wcześniej; d. Ostatni epizod niestabilnej dławicy > 2 mies. wcześniej z potwierdzoną chorobą wieńcową; e. Przebyty udar niedokrwienny lub krwotoczny (> 2 mies. wcześniej); f. Choroba tętnic obwodowych potwierdzona badaniem obrazowym, zabiegiem rewaskularyzacyjnym, amputacją z przyczyn naczyniowych lub wskaźnikiem kostka-ramię $< 0,9$.
Kryteria wykluczenia
1. Niekontrolowana hiperglikemia (> 240 mg/dl po nocnym poście), potwierdzona drugim pomiarem; 2. Wskaźniki uszkodzenia wątroby (ALT, AST lub ALP $> 3 \times$ górnej granicy normy) w badaniu przesiewowym lub okresie wstępnym; 3. Planowane zabiegi kardiochirurgiczne lub angioplastyka w ciągu 3 miesięcy; 4. eGFR < 30 ml/min/1,73 m² (wg wzoru MDRD); 5. Operacja bariatryczna w ciągu ostatnich 2 lat lub inne zabiegi przewodu pokarmowego powodujące przewlekłe zaburzenia wchłaniania; 6. Dyskrazje krwi lub choroby powodujące hemolizę lub niestabilność krwinek czerwonych; 7. Historia nowotworu złośliwego (z wyjątkiem raka podstawonokomórkowego) lub leczenie onkologiczne w ciągu ostatnich 5 lat; 8. Przeciwwskazania do leczenia standardowego zgodnie z lokalną charakterystyką produktu leczniczego; 9. Leczenie farmakologiczne otyłości lub inne leczenie prowadzące do niestabilnej masy ciała w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym; 10. Leczenie steroidami ogólnoustrojowymi w momencie uzyskania zgody lub zmiana dawek hormonów tarczycy w ciągu 6 tygodni przed zgodą;

EMPA-REG OUTCOME [21]

11. Jakikolwiek niekontrolowane zaburzenie endokrynologiczne (z wyjątkiem cukrzycy typu 2);
12. Kobiety przed menopauzą, które są w ciąży, karmią piersią, nie stosują skutecznej antykoncepcji lub odmawiają testów ciąży w trakcie badania;
13. Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków w ciągu 3 miesięcy przed uzyskaniem zgody;
14. Udział w innym badaniu klinicznym lub przyjmowanie badanego leku w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem leczenia;
15. Ostry zespół wieńcowy, udar lub TIA w ciągu 2 miesięcy przed uzyskaniem zgody;
16. Jakikolwiek schorzenie lub stan kliniczny, który zdaniem badacza może zagrażać bezpieczeństwu pacjenta (w tym aktywne zakażenia układu moczowo-płciowego).

POPULACJA		EMP 10 mg	EMP 25 mg	PLC
Liczebność grupy (N)		2345	2342	2333
Wiek w latach: średnia (SD)		63,0 (8,6)	63,2 (8,6)	63,2 (8,8)
Płeć męska, n (%)		1653 (70)	1683 (72)	1680 (72)
Rasa, n (%)	Biała	1707 (73)	1696 (72)	1678 (72)
	Czarna lub afroamerykańska	119 (5)	118 (5)	120 (5)
	Azjatycka	505 (22)	501 (21)	511 (22)
Masa ciała [kg], średnia (SD)		85,9 (18,8)	86,5 (19,0)	86,6 (19,1)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		30,6 (5,2)	30,6 (5,3)	30,7 (5,2)
Czas trwania cukrzycą typu 2 w latach, średnia (SD)		bd	bd	bd
Poziom HbA1c [%], średnia (SD) ^a		8,07 (0,86)	8,06 (0,84)	8,08 (0,84)
eGFR [ml/min/1,73 m ²], średnia (SD) ^b		74,3 (21,8)	74,0 (21,4)	73,8 (21,1)
Obwód talii [cm], średnia (SD)		bd	bd	bd
Ciśnienie krwi w mm Hg (SD)	Skurczowe	134,9 (16,8)	135,6 (17,0)	135,8 (17,2)
	Rozkurczowe	76,6 (9,8)	76,6 (9,7)	76,8 (10,1)
Cholesterol LDL [mg/dl], średnia geometryczna (CV)		bd	bd	bd
Nigdy nie palący, n (%)		bd	bd	bd
Historia chorób układu krążenia, n (%)	Ogółem	2333 (99)	2324 (99)	2307 (99)
	Choroba wieńcowa	1782 (76)	1763 (75)	1763 (76)
	Wielonaczyniowa choroba tętnic wieńcowych	1078 (46)	1101 (47)	1100 (47)
	Historia zawału mięśnia sercowego ^d	1107 (47)	1083 (46)	1083 (46)
	Pomostowanie aortalno-wieńcowe	594 (25)	581 (25)	563 (24)
	Historia udaru mózgu ^d	535 (23)	549 (23)	553 (24)
	PAD	465 (20)	517 (22)	479 (21)
	Choroba wieńcowa pojedynczego naczynia ^d	258 (11)	240 (10)	238 (10)
	Niewydolność serca	240 (10)	222 (9)	244 (10)
	Metformina	1729 (74)	1730 (74)	1734 (74)
Leczenie przeciwcukrzycowe, n(%) ^c	Insulina	1132 (48)	1120 (48)	1135 (49)
	Pochodne sulfonilomocznika	985 (42)	1029 (44)	992 (43)
	DPP-4	282 (12)	247 (11)	267 (11)
	Tiazolidynediony	96 (4)	102 (4)	101 (4)
	GLP-1	68 (3)	58 (2)	70 (3)
	Monoterapia	704 (30)	676 (29)	691 (30)
	Terapia dwoma lekami	1110 (47)	1149 (49)	1148 (49)

EMPA-REG OUTCOME [21]			
SCHEMAT BADANIA			
Układ badania	Równoległy 1:1:1		
Schemat dawkowania	• EMP 10 mg raz dziennie, • EMP 25 mg raz dziennie, • PLC odpowiadające EMP.		
Kointerwencje	Dozwolone terapie współistniejące: • Dopuszczalne krótkotrwale (≤ 2 tyg.) stosowanie steroidów ogólnoustrojowych; • Dozwolone steroidy miejscowe i wziewne; • Hormony tarczycy – bez zmian dawki (zmiany należy odnotować w dokumentacji źródłowej i eCRF); • Inne leczenia uznane za niezbędne dla dobra pacjenta – według decyzji badacza. W ciągu pierwszych 12 tyg. po randomizacji pacjenci przyjmujący leki przeciwcukrzycowe powinni kontynuować ich przyjmowanie jako terapię podstawową. Dawka powinna pozostać niezmieniona, jeśli to możliwe. Po 12 tyg. (wizyta 6.) leki podstawowe mogą pozostać niezmienione lub zostać zmienione częściowo lub całkowicie w zależności od oceny klinicznej badacza, aby zapewnić najlepszą opiekę zgodnie z lokalnymi wytycznymi. Ponadto dopuszczono terapię ratunkową w przypadku wystąpienia hiperglikemii na czczo >240 mg/dl ($>13,3$ mmol/l; dla Francji >200 mg/dl $>11,1$ mmol/l), potwierdzonej drugim pomiarem w różne dni. Wybór leczenia ratunkowego (w tym modyfikacja terapii podstawowej lub zwiększenie dawki insuliny $>10\%$) według decyzji badacza.		
Okres interwencji/ obserwacji, mediana	2,6 lat/ 3,1 lat		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	Non-inferiority i superiority		
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem wyjściowego poziomu HbA1c ($<8,5\%$ vs $\geq 8,5\%$), BMI (<30 vs ≥ 30), eGFR (30–59 vs 60–89 vs ≥ 90 ml/min/1,73m ³) i regionu geograficznego (Ameryka Północna (w tym Nowa Zelandia i Australia) vs Ameryka Łacińska vs Europa vs Afryka vs Azja)		
Ukrycie kodu alokacji	TAK, przy użyciu systemu IVRS/IVRS (ang. interactive voice/web response system)		
Zaslepienie	TAK, podwójne		
Metoda analizy wyników	mITT (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)		
Cross-over	Brak		
Utrata z badania, n (%)	81/2345 (3,5%)	63/2342 (2,7%)	67/2333 (2,9%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy PK (złożony PK): • zgon z przyczyn sercowo naczyniowych, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego (z wyłączeniem zawałów niemych) lub niezakończony zgonem udaru mózgu (3-punktowy MACE). II-rzędowy PK: • zgon z przyczyn sercowo naczyniowych, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego (z wyłączeniem zawałów niemych) lub niezakończony zgonem udaru mózgu oraz hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej (4-punktowy MACE); • Poszczególne składowe złożonych punktów końcowych; • Zmiana HbA1c (%) względem wartości wyjściowych; • Złożony PK dotyczący mikroangiopatii obejmujący rozpoczęcie fotokoagulacji laserowej, krwotok do ciała szklanego, utratę widzenia związaną z cukrzycą, nowe lub postępujące uszkodzenie nerek (nowa makroalbuminuria, podwojenie		

EMPA-REG OUTCOME [21]	
	stężenia kreatyniny z eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m ² , rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego lub zgon z powodu choroby nerek), • Bezpieczeństwo.
Metody oceny stosowane w badaniu	Pomiar masy ciała, pomiar ciśnienia krwi, badania fizykalne, badania laboratoryjne, badania obrazowe
Lokalizacja badania	590 ośrodków (Argentyna, Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Kolumbia, Chorwacja, Czechy, Dania, Estonia, Francja, Wielka Brytania, Grecja, Hong Kong, Węgry, Indie, Indonezja, Włochy, Japonia, Korea Południowa, Malezja, Meksyk, Holandia, Nowa Zelandia, Norwegia, Peru, Polska, Rumunia, Rosja, Singapur, RPA, Hiszpania, Tajwan, Ukraina, Stany Zjednoczone)
Sponsor badania	Boehringer Ingelheim i Eli Lilly
a) Dane dla 2333 pacjentów w grupie PLC, 2344 pacjentów w grupie EMP 10 mg i 2341 pacjentów w grupie EMP 25 mg. b) Brak danych dla dwóch pacjentów z grupy EMP 25 mg. c) Dane dla 2309 pacjentów w grupie PLC, 2318 pacjentów w grupie EMP 10 mg i 2308 pacjentów w grupie EMP 25 mg. d) Brak danych dla jednego pacjenta z grupy PLC. e) Lek przyjmowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym	

Tabela 74.
Charakterystyka badania DECLARE-TIMI 58 [23]

DECLARE-TIMI 58 [23]
Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy 3, oceniające wpływ DAP w dawce 10 mg, stosowanej raz dziennie w porównaniu z PLC na funkcje sercowo-naczyniowe i funkcjonowanie nerek u pacjentów cukrzycą typu 2 i chorobą układu sercowo-naczyniowego o podłożu miażdżycowym.
Kryteria włączenia
1. Wiek ≥ 40 lat; 2. Rozpoznanie cukrzycy typu 2 (udokumentowana diagnoza cukrzycy typu 2 i/lub leczenie antyhiperglikemizujące i/lub dieta i/lub spełnienie kryteriów Amerykańskiego Stowarzyszenia Diabetologicznego: glukoza na czczo >126 mg/dl (7 mmol/l) lub HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ lub stężenie glukozy po 2 godzinach ≥ 200 mg/dl (11,1 mmol/l) w teście doustnego obciążenia glukozą lub stężenie glukozy ≥ 200 mmol/l w czasie przypadkowego pomiaru); 3. Wysokie ryzyko sercowo-naczyniowe, w tym: a. Ustalona CVD, definiowana jako wystąpienie choroby wieńcowej (przeżyty zawał, angioplastyka wieńcowa (PCI) lub pomostowanie aortalno-wieńcowe (CABG), $\geq 50\%$ zwężenie w ≥ 2 tętnicach), naczyń mózgowych (udar niedokrwienny lub zabieg na tętnicach szyjnych) lub choroba tętnic obwodowych (rewaskularyzacja, amputacja kończyn z powodu niedokrwienia, chromanie przestankowe z ABI $<0,9$); b. lub brak CVD, ale ≥ 2 czynniki ryzyka takie jak wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn i ≥ 60 lat dla kobiet oraz co najmniej jeden z następujących: dyslipidemia (LDL-C >130 mg/dl lub leczenie hipolipemizujące), nadciśnienie ($>140/90$ mmHg lub leczenie hipotensyjne) lub palenie tytoniu (≥ 5 papierosów/dzień ≥ 1 rok); 4. U kobiet w wieku rozrodczym ujemny wynik testu ciążowego z moczu oraz gotowość do stosowania metody antykoncepcji, uznanej przez badacza za wiarygodną przez cały okres badania i 4 tygodnie po przyjęciu ostatniej dawki.
Kryteria wykluczenia
1. Stosowanie leków: 2. obecne lub niedawne stosowanie pioglitazonu lub rosiglitazonu; 3. wcześniejsze leczenie jakimkolwiek inhibitorem SGLT2; 4. przewlekłe stosowanie doustnych kortykosteroidów (>30 dni) w dawce ≥ 10 mg prednizonu/dobę (lub równoważnik); 5. Ostry incydent sercowo-naczyniowy (m.in. zawał, udar, przemijający atak niedokrwienny (TIA), rewaskularyzacja, zdekompensovana niewydolność serca) <8 tygodni przed randomizacją; 6. Ciśnienie skurczowe >180 mmHg lub rozkurczowe >100 mmHg; 7. Cukrzyca typu 1, MODY lub włóma; 8. Rak pęcherza moczowego lub radioterapia dolnej części brzucha/miednicy w wywiadzie; 9. Inny nowotwór złośliwy w ciągu ostatnich 5 lat (z wyjątkiem skutecznie leczonych raków skóry innych niż czerniak); 10. Przewlekłe zapalenie pęcherza moczowego (≥ 3 zakażenia dróg moczowych w ostatnim roku); 11. Schorzenia, które zdaniem badacza mogą uniemożliwić ukończenie badania (np. NYHA IV, aktywny nowotwór, marskość, ciężka choroba płuc lub autoimmunologiczna); 12. Ciąża lub karmienie piersią; 13. Udział w planowaniu lub prowadzeniu badania lub innych badań dla DAP; 14. Wcześniejszy udział lub randomizacja w tym badaniu; 15. Udział w innym badaniu klinicznym lub ryzyko nieprzestrzegania protokołu; 16. HbA_{1c} $\geq 12\%$ lub $<6,5\%$ (z zastrzeżeniem, że udział pacjentów z $6,5\text{--}7,0\%$ ograniczony do ok. 5%); 17. AST/ALT $>3\times$ GGN lub bilirubina całkowita $>2,5\times$ GGN; 18. Klirens kreatyniny <60 ml/min; 19. Niewyjaśniony krwiomocz (potwierdzony mikroskopowo).

DECLARE-TIMI 58 [23]			
POPULACJA		DAP 10 mg	PLC
Liczebność grupy (N)		8582	8578
Wiek w latach: średnia (SD)		63,9 (6,8)	64,0 (6,8)
Płeć męska, n (%)		5411 (63)	5327 (62)
Rasa, n (%)	Biała	6843 (80)	6810 (79)
	Czarna lub afroamerykańska	295 (3)	308 (4)
	Azjatycka	1148 (13)	1155 (13)
Masa ciała [kg], średnia (SD)		91 (bd)	91 (bd)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		32,1 (6,0)	32,0 (6,1)
Czas trwania cukrzycą typu 2 w latach, mediana [IQR]		11,0 [6,0; 16,0]	10,0 [6,0; 16,0]
Poziom HbA1c (%), średnia (SD)		8,3 (1,2)	8,3 (1,2)
Poziom FPG [mmol/l], średnia (SD)		bd	bd
eGFR [ml/min/1,73m ²], średnia (SD)		85,4 (15,8)	85,1 (16,0)
Obwód talii [cm], średnia (SD)		bd	bd
Ciśnienie krwi [mm Hg], średnia (SD)	Skurczowe	135,1 (15,3)	134,8 (15,5)
	Rozkurczowe	78 (bd)	77 (bd)
Cholesterol LDL [mg/dl], średnia geometryczna (CV)		bd	bd
Nigdy nie palący n (%)		bd	bd
Historia chorób sercowo-naczyniowych, n (%)	Choroba wieńcowa	2824 (33)	2834 (33)
	PAD	522 (6)	503 (6)
	Choroba naczyniowa mózgu	653 (8)	648 (8)
	Niewydolność serca	852 (10)	872 (10)
	Choroby o podłożu miażdżycowym	3474 (40)	3500 (41)
Leczenie przeciwcukrzycowe, n (%)	Metformina	7020 (82)	7048 (82)
	Pochodne sulfonilomocznika	3615 (42)	3707 (43)
	DPP-4	1418 (17)	1470 (17)
	GLP-1	397 (5)	353 (4)
	Insulina	3567 (42)	3446 (40)
SCHEMAT BADANIA			
Układ badania	Równoległy 1:1		
Schemat dawkowania	DAP w dawce 10 mg, w postaci tabletek, podawana doustnie raz dziennie; PLC odpowiadające DAP w dawce 10 mg podawane doustnie raz dziennie.		
Kointerwencje	Zgodnie z decyzją lekarza prowadzącego dopuszczono stosowanie innych leków przeciwcukrzycowych (z wyjątkiem otwartej terapii inhibitorem SGLT2, pioglitazonem lub rosiglitazonem)		
Okres interwencji/ obserwacji mediana [IQR]	bd/ 4,2 lata [3,9; 4,4], co odpowiada 69 547 pacjentolat		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA		
Testowana hipoteza	Non-inferiority i superiority		

DECLARE-TIMI 58 [23]		
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem kategorii wyjściowej miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ustalona choroba miażdżycowa lub liczne czynniki ryzyka) oraz obecności krwimoczu (tak lub nie).	
Ukrycie kodu alokacji	TAK, przy użyciu systemu IVRS/IVRS (ang. interactive voice/web response system)	
Zaslepienie	TAK, podwójne	
Metoda analizy wyników	ITT (wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji)	
Cross-over	Brak	
Utrata z badania, n/N (%)	Utrata ogółem: 1811/8582 (21%) Utrata w okresie obserwacji: 638/8582 (7%)	Utrata ogółem: 2151/8578 (25%) Utrata w okresie obserwacji: 715/2151 (8%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	TAK	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowe PK: • Złożony PK – redukcja poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru niedokrwinnego); • Redukcja zgonów z powodów sercowo-naczyniowych lub hospitalizacji z powodu niewydolności serca; II-rzędowe PK: • Złożony PK nerkowy: • trwały spadek eGFR $\geq 40\%$ do < 60 ml/min/1,73 m², nowa schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn nerkowych lub sercowo-naczyniowych; • trwały spadek eGFR $\geq 40\%$ do < 60 ml/min/1,73 m², nowa schyłkowa niewydolność nerek lub zgon z przyczyn nerkowych; • Zgon z jakiegokolwiek przyczyny; • Bezpieczeństwo.	
Metody oceny stosowane w badaniu	Badania laboratoryjne, badania fizyczne, pomiar masy ciała, pomiar ciśnienia krwi	
Lokalizacja badania	882 ośrodki (Stany Zjednoczone, Argentyna, Australia, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chiny, Czechy, Francja, Niemcy, Hong Kong, Węgry, Indie, Izrael, Włochy, Japonia, Meksyk, Holandia, Filipiny, Polska, Rumunia, Rosja, Słowacja, RPA, Korea Południowa, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Tajlandia, Turcja, Ukraina, Wielka Brytania, Wietnam)	
Sponsor badania	Astra Zeneca i Bristol-Myers Squibb	

Tabela 75.
Charakterystyka badania FLOW [19]

FLOW
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaslepienie randomizowane badanie kliniczne 3 fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo podawanego raz w tygodniu SEM w postaci wstrzyknięcia podskórnego w porównaniu z PLC u pacjentów z cukrzycą typu 2 i CKD
Kryteria włączenia
1. Wiek ≥ 18 lat (Japonia: Wiek minimum 20 lat); 2. Rozpoznanie cukrzycy typu 2; 3. HbA1c $\leq 10\%$ (≤ 86 mmol/mol); 4. Niewydolność nerek zdefiniowana jako: a) eGFR (na podstawie kreatyniny w surowicy) ≥ 50 i ≤ 75 ml/min/1,73m² (wg wzoru CKD-EPI) i wskaźnik albuminy do kreatyniny w moczu > 300 i < 5000 mg/g lub b) eGFR ≥ 25 i < 50 ml/min/1,73m² (wg wzoru CKD-EPI) i wskaźnik albuminy do kreatyniny w moczu > 100 i < 5000 mg/g; 5. Leczenie maksymalną dawką zalecaną w ChPL lub maksymalną dawką tolerowaną inhibitora układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA), obejmującą inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) lub antagonistę receptora angiotensyny II (ARB), chyba że takie leczenie jest przeciwwskazane lub nietolerowane. Dawka leczenia musi być stabilna przez co najmniej 4 tygodnie przed datą wykonania badań laboratoryjnych użytych do oceny kryterium włączenia nr 4 i powinna pozostać niezmienną do czasu wizyty przesiewowej.
Kryteria wykluczenia
1. Nadwrażliwość na produkt badany lub pokrewne; 2. Wcześniejszy udział w badaniu – udział definiowany jako poddanie randomizacji;

FLOW

3. Kobiety w wieku rozrodczym, które są w ciąży, karmią piersią lub planują zajście w ciążę, lub nie stosują odpowiedniej metody antykoncepcyjnej;
4. Udział w jakimkolwiek badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed wizytą przesiewową;
5. Jakikolwiek schorzenie lub choroba, które, zdaniem badacza, mogą zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub przestrzeganiu protokołu;
6. Wrodzone lub dziedziczne choroby nerek, w tym wielotorbiolowość nerek, autoimmunologiczne choroby nerek, w tym kłębuszkowe zapalenie nerek, lub wrodzone wady układu moczowego;
7. Stosowanie agonisty receptora GLP-1 w ciągu 30 dni przed wizytą przesiewową;
8. Osobista lub rodzinna historia rdzeniastego raka tarczycy (MTC) lub zespołu mnogiej neoplazji endokrynnej typu 2 (MEN 2);
9. Zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub przemijającego ataku niedokrwinnego w ciągu 60 dni przed wizytą przesiewową;
10. Niewydolność serca, klasa IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA);
11. Planowany zabieg rewaskularyzacji tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych;
12. Przewlekła lub okresowa hemodializa lub dializa otrzewnowa wykonywana w momencie włączenia do badania lub w ciągu ostatnich 90 dni;
13. Niekontrolowana i potencjalnie niestabilna retinopatia cukrzycowa lub makulopatia, potwierdzona badaniem dna oka wykonanym w ciągu 90 dni przed wizytą przesiewową lub między wizytą przesiewową a randomizacją;
14. Obecność lub wywiad w kierunku nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed wizytą przesiewową (dopuszczalne są przypadki raka podstawonokomórkowego i płaskonabłonkowego skóry oraz wszelkie raki nabłonkowe in situ);
15. Przebyty przeszczep narządu litego lub oczekiwanie na przeszczep;
16. Jednoczesne stosowanie ACE i ARB.

POPULACJA		SEM 1 mg	PLC
Liczebność grupy (N)		1767	1766
Wiek w latach: średnia (SD)		66,6 (9,0)	66,7 (9,0)
Płeć męska, n (%)		1248 (70,6)	1216 (68,9)
Rasa, n (%)	Biała	1155 (65,4)	1168 (66,1)
	Czarnoskóra lub afroamerykańska	78 (4,4)	82 (4,6)
	Azjatycka	439 (24,8)	407 (23,0)
Masa ciała [kg], średnia (SD)		89,5 (19,8)	89,8 (21,2)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		31,9 (6,1)	32,0 (6,5)
Czas trwania cukrzycy, n (%)	<15 lat	774 (43,8)	753 (42,6)
	≥15 lat	992 (56,1)	1013 (57,4)
Poziom HbA1c (%) (SD)		7,8 (1,3)	7,8 (1,3)
Poziom FPG [mmol/l] (SD)		bd	bd
eGFR [ml/min/1,73m ²] (SD)		46,9 (15,6)	47,1 (14,7)
Obwód talii [cm], średnia (SD)		bd	bd
Ciśnienie krwi [mm Hg], średnia (SD)	Skurczowe	138,9 (16,1)	138,4 (15,4)
	Rozkurczowe	76,8 (10,0)	76,1 (10,0)
Cholesterol LDL [mg/dl], średnia geometryczna (CV)		bd	bd
Nigdy nie palący, n (%)		883 (50)	864 (49)
Historia chorób układu krążenia, n (%)	Choroba wieńcowa	bd	bd
	PAD	bd	bd
	Choroba naczyniowa mózgu	bd	bd
	Zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu	405 (22,9)	403 (22,8)
	Przewlekła niewydolność serca	342 (19,4)	336 (19,0)
	Choroby o podłożu miażdżycowym	bd	bd

FLOW			
Leczenie przeciwcukrzycowe, n (%)	Inhibitor SGLT2	227 (15,7)	273 (15,5)
	Inhibitor ACE	625 (35,4)	615 (34,8)
	ARB	1066 (60,3)	1061 (60,1)
	Leki obniżające poziom lipidów	1418 (80,2)	1416 (80,2)
	Leki moczopędne	870 (49,2)	910 (51,5)
	Insulina	1083 (61,3)	1085 (61,4)
SCHEMAT BADANIA			
Układ badania	Równoległy 1:1		
Schemat dawkowania	SEM i PLC podawano raz na tydzień we wstrzyknięciu podskórnym. Zastosowano 8-tygodniowy schemat zwiększania dawki SEM. Dawkę zwiększano od 0,25 mg/tydzień przez 4 tygodnie i 0,5 mg/tydzień przez kolejne 4 tygodnie, następnie stosowano dawkę podtrzymującą 1 mg/tydzień przez resztę okresu leczenia. W przypadku niemożliwych do zaakceptowania AE możliwe było wydłużenie odstępów między zwiększaniem dawek, przerwanie leczenia lub zastosowanie niższych dawek podtrzymujących.		
Kointerwencje	Dozwolono równoczesne stosowanie standardowego leczenia. Zabroniono stosowanie agonistów receptora GLP-1 przez cały okres badania. Dodatkowe leki sercowo-naczyniowe i przeciwhiperglikemiczne, z wyjątkiem agonistów receptora GLP-1, mogą być dodawane lub zmieniane w trakcie badania w obu grupach terapeutycznych według uznania badacza i zgodnie z lokalnymi wytycznymi terapeutycznymi. Podczas badań przesiewowych pacjenci muszą być leczeni stabilną, maksymalną, oznaczoną lub tolerowaną dawką leku blokującego układ RAA (inhibitora ACE lub ARB) jako standardowego leczenia PChN w cukrzycy typu 2.		
Okres interwencji/ obserwacji	104 tygodnie / mediana FU: 3,4 lata		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA		
Testowana hipoteza	Wyszej skuteczności (superiority) dla SEM w porównaniu z PLC		
Randomizacja	Randomizacja 1:1 przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej, ze stratyfikacją ze względu na stosowanie inhibitorów SGLT-2 na początku badania (tak vs nie)		
Ukrycie kodu alokacji	Interaktywny system odpowiedzi internetowej		
Zaslepienie	Podwójne		
Metoda analizy wyników	Populacja ITT (wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji)		
Cross-over	Brak		
Utrata z badania, n/N (%)	43/1767 (2,4%)	58/1766 (3,3%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Tak		
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy PK: czas do pierwszego wystąpienia poważnego zdarzenia związanego z chorobą nerek, złożonego PK, obejmującego: wystąpienie utrzymującego się spadku eGFR o $\geq 50\%$ w porównaniu z wartością wyjściową, utrzymujące się eGFR < 15 ml/min/1,73m ² , rozpoczęcie dializoterapii lub przeszczepienie nerki, zgon z przyczyn związanych z funkcją nerek, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych. II-rzędowy PK: Roczne tempo zmiany eGFR; Zmiana poziomu eGFR; Czas do pierwszego wystąpienia jednego ze zdarzeń ze złożonego punktu końcowego obejmującego poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (niezakończony zgonem zawał mięśnia sercowego, niezakończony zgonem udar mózgu lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych); Czas do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; Czas do pierwszego wystąpienia poważnych zdarzeń dotyczących kończyn (hospitalizacja z powodu ostrego lub przewlekłego niedokrwienia kończyny); Zmiana względna w stosunku albuminy do kreatyniny w moczu, Zmiana masy ciała.		

FLOW	
	Zmiana stężenia HbA1c, Zmiana ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, Liczba ciężkich epizodów hipoglikemii, Bezpieczeństwo, Jakość życia pacjentów.
Metody oceny stosowane w badaniu	Badania laboratoryjne, pomiar masy ciała, pomiar ciśnienia krwi
Lokalizacja badania	387 ośrodków w 28 państwach (Stany Zjednoczone, Argentyna, Australia, Belgia, Brazylia, Bułgaria, Kanada, Chiny, Francja, Niemcy, Grecja, Węgry, Indie, Izrael, Włochy, Japonia, Malezja, Meksyk, Holandia, Polska, Rosja, Słowacja, RPA, Hiszpania, Tajlandia, Turcja, Ukraina, Wielka Brytania)
Sponsor badania	Novo Nordisk

Tabela 76.
Charakterystyka badania STRIDE [20]

STRIDE		
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie randomizowane badanie kliniczne 3 fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo podawanego raz w tygodniu SEM w postaci wstrzyknięcia podskórnego w porównaniu z PLC u pacjentów cukrzycą typu 2 i PAD		
Kryteria włączenia		
1. Wiek ≥ 18 lat (Japonia i Tajwan: wiek minimum 20 lat); 2. Rozpoznanie cukrzycy typu 2 ≥ 180 dni przed badaniem przesiewowym; 3. Objawowa choroba tętnic obwodowych (PAD) z chromaniem przestankowym, odpowiadająca stadium IIIa wg Fontaine spełniająca wszystkie następujące warunki: test przesiewowy na płaskiej bieżni (dystans chodu bez bólu ≥ 200 m), test przesiewowy na bieżni ze stałym pochyleniem (dystans chodu ≤ 600 m), wskaźnik kostka-ramię (ABI, ang. ankle-brachial index) $\leq 0,90$ lub wskaźnik palec-ramię (TBI, ang. toe-brachial index) ≤ 70 (w przypadku choroby obustronnej wybierana jest noga o najniższym wskaźniku); 4. U pacjentów z PAD stosujących farmakoterapię lub inne metody leczenia (np. ćwiczenia) leczenie musi być stabilne przez ≥ 90 dni przed badaniem przesiewowym, zgodnie z oceną badacza; 5. HbA1c $\leq 10\%$ (≤ 86 mmol/mol).		
Kryteria wykluczenia		
1. Nadwrażliwość na produkt badany lub pokrewne; 2. Wcześniejszy udział w badaniu – udział definiowany jako poddanie randomizacji; 3. Kobiety w wieku rozrodczym: w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę, lub nie stosują odpowiedniej metody antykoncepcyjnej; 4. Udział w jakimkolwiek badaniu klinicznym w ciągu 90 dni przed wizytą przesiewową; 5. Stosowanie agonisty receptora GLP-1 w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym; 6. Ograniczona zdolność chodzenia z powodu innego niż PAD (np. choroby sercowo-naczyniowej, choroby Parkinsona, otyłość); 7. Planowane zabiegi ortopedyczne w obrębie nóg lub inne poważne operacje wpływające na mobilność pacjenta; 8. Zabieg rewaskularyzacji naczyń 180 dni przed badaniem przesiewowym; 9. Planowana rewaskularyzacja tętnicza do 180 dni przed badaniem przesiewowym; 10. Zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub przemijającego ataku niedokrwinnego w ciągu 180 dni przed badaniem przesiewowym; 11. Niewydolność serca, klasa IV według Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA); 12. Zaburzenia czynności nerek stwierdzone na podstawie najnowszych dostępnych pomiarów wykonanych przed randomizacją (eGFR <30 ml/min/1,73m²); 13. Obecność lub wywiad w kierunku nowotworu złośliwego w ciągu 5 lat przed wizytą przesiewową (dopuszczalne są przypadki raka podstawonokomórkowego i płaskonabłonkowego skóry oraz wszelkie raki in situ); 14. Osobista lub rodzinna (pokrewieństwo pierwszego stopnia) historia rdzeniastego raka tarczycy (MTC) lub zespołu mnogiej neoplazji endokrynnej typu 2 (MEN 2); 15. Niekontrolowana i potencjalnie niestabilna retinopatia cukrzycowa lub makulopatia, potwierdzona badaniem dna oka wykonanym w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym lub między badaniem a randomizacją; 16. Jakikolwiek przewlekłe schorzenie lub ciężka choroba, które, zdaniem badacza, mogą zagrażać bezpieczeństwu uczestnika lub przestrzeganiu protokołu; 17. Obecność lub wywiad w kierunku ostrego lub przewlekłego zapalenia trzustki (tylko dla uczestników na terenie Węgier).		
POPULACJA	SEM	PLC
Liczebność grupy (N)	396	396

STRIDE			
Wiek w latach: mediana [IQR]		68,0 [60,0; 73,0]	68,0 [62,0; 73,0]
Płeć męska, n (%)		289 (73)	308 (78)
Rasa, n (%)	Kaukaska	259 (65)	279 (70)
	Czarnoskóra lub afroamerykańska	4 (1)	4 (1)
	Azjatycka	131 (33)	109 (28)
Masa ciała [kg]: mediana [IQR]		81,5 [70,8; 93,5]	83,1 [71,5; 95,4]
BMI [kg/m ²]	Mediana [IQR]	28,7 [25,6; 32,9]	28,5 [25,7; 33,1]
	<30, n (%)	231 (58)	238 (60)
Czas trwania cukrzycy w latach, mediana [IQR]		12,1 [6,2; 18,2]	12,2 [6,7; 20,2]
Poziom HbA1c (%), mediana [IQR]		7,0 [6,5; 7,8]	7,2 [6,5; 8,1]*
Poziom FPG [mmol/l] (SD)		bd	bd
eGFR [ml/min/1,73 m ²], mediana [IQR]		89,0 [70,0; 99,0]	87,0 [67,0; 98,5]
Obwód talii [cm], średnia (SD)		bd	bd
Ciśnienie krwi w mm Hg, mediana [IQR]	Skurczowe	134 [124; 144]	134 [123; 144]
	Rozkurczowe	76 [69; 82]	75 [68; 81]
Cholesterol LDL, mg/dl, średnia geometryczna (CV)*		69,2 (0,5)	68,7 (0,5)
Nigdy nie palący n (%)		bd	bd
Historia chorób układu krążenia, n (%)	Nadciśnienie	340 (86)	357 (90)
	Choroba wieńcowa	162 (41)	178 (45)
	Rewaskularyzacja wieńcowa	122 (31)	129 (33)
	Zawał mięśnia sercowego	59 (15)	89 (22)
	CKD	57 (14)	68 (17)
	Udar	21 (5)	30 (8)
	Niewydolność serca	55 (14)	54 (14)
Uprzednie leczenie lekami doustnymi, n (%)	Metformina	315 (80)	319 (81)
	Inhibitory SGLT-2	146 (37)	132 (33)
	Pochodne sulfonilomocznika	87 (22)	87 (22)
	Inhibitory DPP-4	80 (20)	64 (16)
	Tiazolidynediony	26 (7)	12 (3)
	Insulina	118 (30)	133 (34)
SCHEMAT BADANIA			
Układ badania		Równoległy 1:1	
Dawkowanie		SEM 1 mg i PLC podawano raz na tydzień we wstrzyknięciu podskórnym przez 52 tygodnie. Zastosowano 8-tygodniowy schemat zwiększania dawki SEM. Dopuszczono zmniejszenie dawki, wydłużenie odstępów między eskalacją dawki oraz przerwy w leczeniu, jeśli leczenie SEM wiąże się z niedopuszczalnymi AE lub z powodu innych okoliczności.	
Kointerwencje		Dozwolono stosowanie standardowego leczenia cukrzycy lub choroby tętnic objawowych, a także leków przeciw nadciśnieniu i obniżających poziom lipidów, antykoagulantów, aspiryny i innych leków przeciwplatek, z wyjątkiem agonistów receptorów GLP-1.	
Okres interwencji/ obserwacji		52 tygodnie / mediana FU: 13,2 miesiące	

STRIDE		
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	
Testowana hipoteza	Wyższej skuteczności (superiority) dla SEM w porównaniu z PLC	
Randomizacja	Randomizacja 1:1 przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej, b.d. o stratyfikacji	
Ukrycie kodu alokacji	Interaktywny system odpowiedzi internetowej	
Zaslepienie	Podwójne	
Metoda analizy wyników	Skuteczność: analiza ITT (wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji) Bezpieczeństwo: analiza mITT (wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu lub PLC)	
Cross-over	Brak	
Utrata z badania, n/N (%)	57/396 (14,4%)	43/396 (10,9%)
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	Tak	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	I-rzędowy PK: Zmiana maksymalnego dystansu marszu w teście na bieżni przy stałym obciążeniu, prędkości i nachyleniu II-rzędowe PK: Jakość życia mierzona kwestionariuszem Vascul-QoL-6, Zmiana dystansu chodu bez bólu w teście na bieżni przy stałym obciążeniu, Zmiana wskaźnika ABI, Zmiana HbA1c, Zmiana masy ciała, Zmiana ciśnienia skurczowego, Zmiana wartości cholesterolu całkowitego, LDL i HDL, trójglicerydów, Zmiany w kwestionariuszach WQ, SF-36 Bezpieczeństwo	
Metody oceny stosowane w badaniu	Badania laboratoryjne, pomiar masy ciała, pomiar ciśnienia krwi, kwestionariusze oceny jakości życia	
Lokalizacja badania	112 ośrodków w 20 państwach (Stany Zjednoczone, Austria, Belgia, Kanada, Chiny, Czechy, Dania, Niemcy, Grecja, Węgry, Indie, Japonia, Łotwa, Norwegia, Malezja, Polska, Hiszpania, Szwecja, Tajwan, Tajlandia)	
Sponsor badania	Novo Nordisk	

CV – współczynnik zmienności (ang. coefficient variation)
a) N=381 w grupie leczonej SEM i N=376 w grupie PLC; b) N=395.

Tabela 77.
Charakterystyka badania STEP 2 [18]

STEP 2
Wieloośrodkowe, międzynarodowe, podwójnie zaslepienie randomizowane badanie kliniczne 3 fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo podawanego raz w tygodniu SEM w postaci wstrzyknięcia podskórnego w porównaniu z PLC u pacjentów z cukrzycą typu 2 i otyłością lub nadwagą
Kryteria włączenia
1. Wiek ≥ 18 lat w momencie podpisania świadomej zgody; 2. BMI ≥ 27 kg/m²; 3. W wywiadzie ≥ 1 nieskuteczna próba odchudzania, zgłoszona przez pacjenta; 4. Cukrzyca typu 2 zdiagnozowana ≥ 180 dni przed dniem badania przesiewowego; 5. Pacjent uprzednio leczony: a) dietą i ćwiczeniami fizycznymi w monoterapii lub stabilnym leczeniem metforminą, pochodną sulfonilomocznika, SGLT2i lub glitazonem w monoterapii lub b) <3 doustnymi lekami obniżającymi poziom glukozy (metformina, pochodne sulfonilomocznika, SGLT2i lub glitazon) zgodnie z lokalnymi regulacjami. Dozwolone wszystkie zatwierdzone i dostępne na rynku leki zawierające metforminę, pochodne sulfonilomocznika, SGLT2i lub glitazon, a także produkty złożone. Leczenie lekami doustnymi powinno być stabilne (ten sam lek/leki, dawka i częstotliwość dawkowania) przez ≥ 90 dni przed badaniem przesiewowym; 6. HbA1c w przedziale 7-10% (53-86 mmol/mol).

STEP 2

Kryteria wykluczenia

- Kryteria włączenia związane z cukrzycą:
 - Leczenie jakimkolwiek lekiem na cukrzycę lub otyłość innym niż wymienione w kryteriach włączenia w ciągu ostatnich 90 dni przed badaniem przesiewowym;
 - Przyjmowanie jakiegokolwiek innego leku badanego obniżającego poziom glukozy we krwi w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym lub przyjmowanie jakiegokolwiek leku badanego niemającego wpływu na cukrzycę w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym;
 - Leczenie agonistą receptora GLP-1 w ciągu 180 dni przed badaniem przesiewowym;
 - Niewydolność nerek mierzona przez centralne laboratorium podczas badania przesiewowego jako eGFR <30 ml/min/1,73 m² (<60 ml/min/1,73 m² u pacjentów leczonych SGLT2i) zgodnie z równaniem kreatyniny zdefiniowanym w raporcie Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012;
 - Niekontrolowana i potencjalnie niestabilna retinopatia cukrzycowa lub makulopatia, potwierdzona badaniem dna oka z rozszerzaniem źrenic, przeprowadzonym przez okulistę lub równie wykwalifikowanego pracownika ochrony zdrowia (np. optometrystę) w ciągu ostatnich 90 dni przed badaniem przesiewowym lub w okresie między badaniem przesiewowym a randomizacją.
- Związane z otyłością:
 - Samodzielnie zgłoszona zmiana masy ciała >5 kg w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym, niezależnie od dokumentacji medycznej;
 - Wcześniejsze lub planowane (w okresie badania) leczenie otyłością za pomocą operacji lub urządzenia odchudzającego. Dopuszcza się: liposukcję i/lub abdominoplastykę, jeśli wykonane je powyżej roku przed badaniem przesiewowym, założenie opaski żołądkowej lub balonu wewnątrzżołądkowego lub rękawu pomostowania dwunastniczo-jelitowego, jeśli zostały usunięte powyżej roku przed badaniem przesiewowym;
 - Niekontrolowana choroba tarczycy, definiowana jako stężenie TSH >6 mIU/l lub $<0,4$ mIU/l, mierzone w laboratorium centralnym podczas badania przesiewowego.
- Związane ze zdrowiem psychicznym:
 - Występowanie w wywiadzie poważnych zaburzeń depresyjnych w ciągu 2 lat przed badaniem przesiewowym;
 - Rozpoznanie innych poważnych zaburzeń psychicznych (np. schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej);
 - Wynik ≥ 15 w Kwestionariuszu Zdrowia Pacjenta (ang. Patient Health Questionnaire-9) podczas badania przesiewowego;
 - Próba samobójcza w wywiadzie;
 - Zachowanie samobójcze w ciągu 30 dni przed badaniem przesiewowym;
 - Mysli samobójcze odpowiadające typowi 4 lub 5 w skali Columbia-Suicide Severity Rating Scale w ciągu ostatnich 30 dni przed badaniem przesiewowym.
- Ogólne zasady bezpieczeństwa:
 - Stosowanie chłasniskich leków nieziolowych lub innych leków miejscowych nieziolowych o nieznanym/nieokreślonym składzie w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym;
 - Występowanie ostrego zapalenia trzustki w ciągu ostatnich 180 dni przed badaniem przesiewowym;
 - Przewlekłe zapalenie trzustki w wywiadzie lub jego występowanie;
 - Stężenie kalcytoniny ≥ 100 ng/l, oznaczone w laboratorium centralnym podczas badania przesiewowego;
 - Występowanie u pacjenta lub krewnego pierwszego stopnia mnogiej gruczołowości wewnątrzwydzielniczej typu 2 lub raka rdzenia śluzowego tarczycy w wywiadzie;
 - Występowanie nowotworów złośliwych w ciągu ostatnich 5 lat przed badaniem przesiewowym. Dopuszcza się raka podstawonokomórkowego i płaskonabłonkowego skóry oraz wszelkie nowotwory in situ;
 - Którekolwiek z poniższych: zawał mięśnia sercowego, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub przemijający atak niedokrwienności w ciągu ostatnich 60 dni przed badaniem przesiewowym;
 - Pacjent obecnie sklasyfikowany jako pacjent w IV klasie według Nowojorskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (ang. New York Heart Association);
 - Operacja zaplanowana na czas trwania badania, z wyjątkiem drobnych zabiegów chirurgicznych;
 - Znane lub podejrzewane nadużywanie alkoholu lub narkotyków;
 - Znana lub podejrzewana nadwrażliwość na produkt(y) badany(e) lub produkty pokrewne;
 - Wcześniejszy udział w tym badaniu. Udział definiuje się jako podpisanie świadomej zgody;
 - Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 90 dni przed badaniem przesiewowym;
 - Inni pacjenci z tego samego gospodarstwa domowego uczestniczący w jakimkolwiek badaniu SEM;
 - Kobieta w ciąży, karmiąca piersią, planująca zajście w ciążę lub w wieku rozrodczym, która nie stosuje wysoce skutecznej metody antykoncepcji;
 - Jakiegokolwiek zaburzenie, niechęć lub niezdolność, nieobjęte żadnym z pozostałych kryteriów wykluczenia, które zdaniem badacza mogą zagrozić bezpieczeństwu pacjentki lub jej przestrzeganiu protokołu.

POPULACJA		SEM 1 mg	PLC
Liczebność grupy (N)		403	403
Wiek w latach: średnia (SD)		56 (10)	55 (11)
Płeć męska, n (%)		200 (49,6)	213 (52,9)
Rasa, n (%)	Kaukaska	272 (68)	242 (60)
	Czarnoskóra lub afroamerykańska	28 (7)	37 (9)
	Azjatycka	97 (24)	108 (27)
	Masa ciała [kg], średnia (SD)	99,0 (21,1)	100,5 (20,9)
BMI [kg/m ²]	Średnia (SD)	35,3 (5,9)	35,9 (6,5)

STEP 2		
<30, n (%)		66 (16) 77 (19)
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)		7,7 (5,9) 8,2 (6,2) ^a
Poziom HbA1c (%), mediana [IQR]		8,1 (0,8) 8,1 (0,8)
Poziom FPG [mmol/l], średnia (SD)		8,6 (2,3) ^a 8,8 (2,3) ^a
eGFR [ml/min/1,73 m ²] średnia (SD)		93,43 (21,43) 92,32 (23,47)
Obwód talii [cm], średnia (SD)		113,9 (14,0) 115,5 (13,9)
Ciśnienie krwi [mm Hg], średnia (SD)	Skurczowe	130 (14) 130 (13)
	Rozkurczowe	80 (9) 80 (9)
Cholesterol LDL [mg/dl] średnia (SD)		2,3 (46,7) ^a 2,3 (37,8) ^a
Nigdy nie palący n (%)		bd bd
Historia chorób układu krążenia, n (%)	Nadciśnienie	285 (71) 287 (71)
	Choroba wieńcowa	40 (10) 33 (8)
	Rewaskularyzacja wieńcowa	bd bd
	Zawał mięśnia sercowego	bd bd
	CKD	bd bd
	Udar	bd bd
	Niewydolność serca	bd bd
Uprzednie leczenie lekami doustnymi, n (%)	Metformina (biguanidy)	379 (94) 362 (90)
	Inhibitory SGLT-2	96 (24) 105 (26)
	Pochodne sulfonilomocznika	99 (25) 99 (25)
	Inhibitory DPP-4	3 (1) 1 (<1)
	Tiazolidynediony	16 (4) 19 (5)
	Insulina	0 1 (<1)
	Inhibitory α-glukozydazy	1 (<1) 0
Agoniści receptora GLP-1		1 (<1) 0
SCHEMAT BADANIA		
Układ badania	Równoległy 1:1	
Schemat dawkowania	SEM w dawkach 1,0 mg lub 2,4 mg (wraz z odpowiadającym PLC) lub PLC podawane podskórną, raz w tygodniu.	
	Zastosowano schemat 16 tyg. eskalacji dawki. Dawka początkowa wynosiła 0,25 mg, następnie zwiększano ją przez kolejne 16 tygodni, aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej (1,0 mg lub 2,4 mg).	
Kointerwencje	Dozwolono stosowanie doustnych leków przeciwcukrzycowych. Aby złagodzić hipoglikemię wywołaną przez przyjmowane pochodne sulfonilomocznika, uczestnicy zostali poproszeni o zmniejszenie ich dawki o około 50% według uznania badacza. W przypadku utrzymującej się hiperglikemii można było rozpocząć leczenie ratunkowe.	
Okres interwencji/ obserwacji	68 tygodni / 7 tygodni	
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA	
Testowana hipoteza	Superiority	
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem leczenia cukrzycy (poradnictwo dot. diety i ćwiczeń fizycznych / leki obniżające poziom glukozy (metformina lub SGLTi) / przyjmowanie pojedynczego doustnego leku obniżającego	

D.2. Badania RWD

Tabela 79.
Charakterystyka badań RWD - metodyka

Cecha	Inzucchi 2024 [26]	Tan 2024 [27]	Tan 2025 [28]
Metoda badania	Badanie kohortowe, z dostosowaniem IPTW, retrospektywne	Badanie kohortowe, z dostosowaniem IPTW, retrospektywne	Badanie kohortowe, z dostosowaniem propensity score, retrospektywne
Typ wg AOTMiT	IIID	IIID	IIID
Kryteria włączenia	Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z cukrzycą typu 2 i ASCVD stosujący SEM lub inhibitor DPP-4 ≥ 90 dni	Pacjenci z cukrzycą typu 2 w wieku ≥ 18 lat realizujący recepty na SEM lub inhibitor DPP-4	Pacjenci w wieku ≥ 66 lat z cukrzycą typu 2 i ASCVD z ≥ 2 receptami na leki hipoglikemizujące
Interwencja	SEM s.c. raz w tygodniu, zgodnie z praktyką kliniczną	SEM s.c. raz w tygodniu, zgodnie z praktyką kliniczną	Agoniści receptora GLP-1 (w tym SEM)
Komparator	DPP-4i (SIT, saksagliptyna, linagliptyna, alogliptyna)	DPP-4i (SIT, saksagliptyna, linagliptyna, alogliptyna)	Inna nieinsulinowa terapia obniżająca poziom glukozy, w tym DPP-4i i SGLT-2i
Oceniane punkty końcowe	Udar niedokrwienny mózgu, zawał mięśnia sercowego, wykorzystanie zasobów systemu opieki zdrowotnej	Zmiana HbA1c, zmiana BMI, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c $\geq 7\%$ i $\geq 8\%$, czas do rozszerzenia leczenia o nowy lek obniżający poziom glukozy, czas do rozpoczęcia insulinoaterapii, odsetek osób ze zmianą kategorii BMI	MACE, zdarzenia sercowo-naczyniowe (udar niedokrwienny, zawał mięśnia sercowego), wykorzystanie zasobów systemu opieki zdrowotnej
Okres zbierania danych	1.01.2019 do 2.07.2022*	1.01.2018 do 10.10.2020	1.01.2006 do 31.12.2022
FU (mies.)	10,7	24	bd
Lokalizacja	USA	USA	USA
Źródło danych	Optum's de-identified Clinformatics® Data Mart Database (CDM) oraz Komodo Healthcare Map™	Optum's Clinformatics® Data Mart	Medicare
Źródło finansowania	Novo Nordisk	Novo Nordisk	Novo Nordisk
Ocena w skali NOS	8/9	8/9	8/9

IPTW – ważenie według odwrotności prawdopodobieństwa otrzymania danego leczenia (ang. inverse probability of treatment weighting); a) Historię miażdżycowej choroby układu sercowo-naczyniowego (ASCVD; ang. atherosclerotic cardiovascular disease) zbadano od 2001 r. (CDM) lub 2016 r. (Komodo Health).

Tabela 80.

Charakterystyka badań RWD - charakterystyka wyjściowa populacji

Badanie	Inzucchi 2024 [26]				Tan 2024 [27]		Tan 2025 [28]			
	Kohorta CDM		Kohorta KH		SEM	DPP-4i	SEM vs DPP-4i		SEM vs SGLT-2i	
Ramię badania	SEM	DPP-4i	SEM	DPP-4i			SEM	DPP-4i	SEM	SGLT2i
Liczebność grupy (N)	14 461	38 630	48 303	109 179	865	779	23 970	43 019	29 199	68 027
Wiek w latach: średnia (SD)	70,26 (10,09)	71,04 (10,30)	61,74 (10,75)	62,83 (11,28)	60,36 (10,65)	60,85 (11,35)	73,63 (5,39)	74,03 (5,90)	73,21 (5,23)	73,30 (5,36)
Płeć męska, n (%)	7260 (50)	19 255 (50)	24 328 (50)	54 079 (50)	443 (51)	420 (54)	14 193 (59)	25 328 (59)	17 651 (61)	41 637 (61)
Masa ciała [kg], średnia (SD)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
BMI, n (%)	<25 kg/m ²	374 (3)	1271 (3)	1874 (4)	5457 (5)	3 (<1)	16 (2)	bd	bd	bd
	25 do <30 kg/m ²	1048 (7)	2791 (7)	4356 (9)	10 615 (10)	35 (4)	41 (5)	bd	bd	bd
	30 do <35 kg/m ²	1440 (10)	3737 (10)	6096 (13)	13 287 (12)	102 (12)	75 (10)	bd	bd	bd
	35 do <40 kg/m ²	1109 (8)	2757 (7)	4597 (10)	9832 (9)	91 (11)	71 (9)	bd	bd	bd
	≥40 kg/m ²	1293 (9)	3144 (8)	6003 (12)	12 456 (11)	111 (13)	84 (11)	bd	bd	bd
	Status nieznan	9197 (64)	24 930 (65)	25 377 (53)	57 531 (53)	523 (61)	492 (63)	bd	bd	bd
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)	5,64 (4,35)	5,55 (4,28)	3,92 (1,61)	3,83 (1,59)	bd	bd	7,59 (4,41)	7,43 (4,42)	7,35 (4,34)	7,27 (4,36)
Poziom HbA1c [%], średnia (SD)	8,18 (1,66)	8,10 (1,61)	8,32 (1,81)	8,25 (1,77)	8,27 (1,67)	8,25 (1,62)	bd	bd	bd	bd
Palenie tytoniu: nigdy, n (%)	12833 (89)	33884 (88)	39949 (83)	89 710 (82)	780 (90)	711 (91)	26 928 (93)	38 726 (90)	26 694 (91)	61 854 (91)
Choroba niedokrwienna serca, n (%)	1728 (12)	4594 (12)	5347 (11)	12321 (11)	15 (2)	13 (2)	898 (4)	1781 (4)	1087 (4)	2411 (4)
Zawał mięśnia sercowego w historii, n (%)	1729 (12)	4605 (12)	6165 (13)	13 566 (12)	8 (<1)	12 (2)	1034 (4)	1868 (4)	1283 (4)	3005 (4)
Niewydolność serca, n (%)	3435 (24)	9401 (24)	950 (20)	21851 (20)	60 (7)	48 (6)	5984 (25)	10 820 (25)	7274 (25)	16 860 (25)
Udar niedokrwienny w historii, n (%)	2126 (15)	6020 (16)	6849 (14)	15 944 (15)	18 (2)	18 (2)	956 (4)	1741 (4)	1115 (4)	2585 (4)
Nadciśnienie, n (%)	13 427 (93)	36 023 (93)	bd	bd	741 (86)	666 (86)	23 093 (96)	41 468 (96)	28 187 (97)	65 691 (97)
ASCVD, n (%)	14 461 (100)	38 630 (100)	48 303 (100)	109 179 (100)	775 (90)	693 (89)	23 970 (100)	43 019 (100)	29 199 (100)	68 027 (100)
PAD, n (%)	7446 (51)	20 215 (52)	22 125 (46)	50 988 (47)	102 (12)	87 (11)	5281 (22)	9794 (23)	6334 (22)	14 262 (21)
CKD, n (%)	5359 (37)	14 760 (38)	11 456 (24)	27 224 (25)	3 (<1) ^a	6 (1) ^a	8348 (35)	15 066 (35)	10 294 (35) ^b	23 639 (35) ^b

KH – kohorta pacjentów z bazy danych Komodo Healthcare Map™, CDM – kohorta pacjentów z bazy danych Optum's de-identified Clinformatics® Data Mart Database; P=IPTW – ważenie według odwrotności prawdopodobieństwa otrzymania danego leczenia (ang. *inverse probability of treatment weighting*); PSM – dopasowanie na podstawie wyniku skłonności (ang. *propensity score matching*); Przedstawiono charakterystyki kohort po dostosowaniu (IPTW w przypadku Inzucchi 2024 oraz Tan 2024, PSM w przypadku Tan 2025). a) Raportowano jako CKD 5 stopnia; b) Raportowano jako CKD stopnia 1-4.

Aneks E. Definicje punktów końcowych

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
Punkty końcowe metaboliczne		
Zmiana HbA1c	SUSTAIN 2, SUSTAIN 6, SUSTAIN FORTE, FLOW, STRIDE, STEP 2, EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58	Zmiana wartości HbA1c od wartości wyjściowej do ostatniej oceny. <i>W analizie jako minimalną wartość istotną klinicznie u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjęto zmianę o 0,5% [68].</i>
Zmiana masy ciała	SUSTAIN 2, SUSTAIN 6, SUSTAIN FORTE, FLOW, STRIDE	Zmiana masy ciała od wartości wyjściowej do ostatniej oceny. Pomiary wykonywane na czczo, bez obuwia, w lekkiej odzieży, [kg] lub lb (dokładność do 0,1).
	STEP 2	Masa ciała mierzona na każdej wizycie, na czczo, po opróżnieniu pęcherza, bez obuwia i w lekkiej odzieży. Używa się tej samej skalibrowanej wagi przez cały czas trwania badania (dokładność do 0,1 kg/lb). <i>W analizie jako minimalną wartość istotną klinicznie u pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjęto zmianę o 5% względem wartości początkowej [68, 69].</i>
Wzrost	SUSTAIN 2, SUSTAIN 6, SUSTAIN FORTE, STEP 2	Wzrost mierzony bez obuwia, w cm lub calach
Obwód talii	SUSTAIN 2, SUSTAIN 6, SUSTAIN FORTE	Zmiana obwodu talii od wartości wyjściowej do ostatniej oceny. Pomiar wykonywany trzykrotnie, w pozycji stojącej, po opróżnieniu pęcherza, w lekkiej odzieży. Obwód mierzony taśmą niemającą tendencji do rozciągania w połowie odległości między łukiem żebrowym a grzebieniem kości biodrowej. Wynik zapisywany do najbliższego mm.
	STEP 2	Obwód talii mierzony w połowie odległości między najniższym żebrzem a grzebieniem biodrowym, taśmą nierozciągliwą, w pozycji stojącej. Wynik w cm lub calach. Używa się tej samej taśmy przez cały okres badania.
Wzrost, masa ciała	DECLARE-TIMI 58	Masa ciała mierzona na każdej wizycie, w lekkiej odzieży, bez obuwia, z dokładnością do 0,1 kg. Wzrost mierzony na pierwszej wizycie (bez obuwia).
Masa ciała, obwód talii	EMPA-REG OUTCOME	Masa ciała mierzona na tej samej wadze, na czczo (z wyjątkami), po opróżnieniu pęcherza, bez butów i odzieży wierzchniej, z opróżnionymi kieszeniami. Obwód talii mierzony na odsłoniętym brzuchu, po wydechu, taśmą nierozciągliwą, na wysokości połowy odległości między najniższym żebrzem a grzebieniem biodrowym.
Wpływ na układ sercowo-naczyniowy		
Ciśnienie krwi	SUSTAIN 2, SUSTAIN 6	Zmiana ciśnienia tętniczego od wartości wyjściowej do ostatniej oceny. Pomiary wykonywane wielokrotnie zgodnie ze standardem: po 5 min odpoczynku, w pozycji siedzącej, bez rozmowy, z unikaniem kofeiny/nikotyny/wysiłku przez 30 min. Na pierwszej wizycie wykonuje się 3 pomiary i wylicza średnią.
	EMPA-REG OUTCOME	Ciśnienie skurczowe i rozkurczowe oraz tętno mierzone trzykrotnie po ok. 2 min odpoczynku. Do dokumentacji wprowadzana jest średnia wartość.
	DECLARE-TIMI 58	Ciśnienie i tętno mierzone dwukrotnie (w odstępie 5 min) po co najmniej 5 min odpoczynku. <i>W analizie jako minimalną wartość istotną klinicznie dla SBP przyjęto zmianę o 5 mmHg względem wartości początkowej [70].</i>
Tętno	SUSTAIN 2, SUSTAIN 6	Zmiana tętna od wartości wyjściowej do ostatniej oceny. Pomiary wykonywane po 5 min odpoczynku w pozycji siedzącej.
Ciśnienie krwi i tętno	STRIDE	Ciśnienie i tętno mierzone po co najmniej 5 min odpoczynku, automatycznym aparatem (manualnie tylko w razie braku sprzętu). Na pierwszej wizycie pomiar

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		na obu ramionach - kolejne wizyty na ramieniu z wyższą wartością. Dokumentowana jest średnia z dwóch ostatnich pomiarów.
MACE	SUSTAIN 2, SUSTAIN 6, FLOW, EMPA-REG OUTCOME, DECLARE-TIMI 58	Czas do pierwszego MACE, definiowanego jako: zgon sercowo-naczyniowy, niefatalny zawał mięśnia sercowego lub niefatalny udar mózgu. Dodatkowo analizowane rozszerzone MACE: MACE, rewaskularyzacja, niestabilna dławica wymagająca hospitalizacji, hospitalizacja z powodu niewydolności serca.
Powikłania retinopatii	SUSTAIN 2, SUSTAIN 6	Czas do pierwszego wystąpienia jednego z: konieczność fotokoagulacji siatkówki, leczenie doszkiełkowe, krwotok do ciała szklistego, utrata wzroku związana z cukrzycą (ostrość $\leq 20/200$).
Złożony punkt nerkowy	FLOW	Czas do pierwszego wystąpienia jednego z: trwale $\geq 50\%$ obniżenie eGFR, trwale eGFR < 15 ml/min/1,73 m ² , rozpoczęcie przewlekłej terapii nerkozastępczej, zgon nerkowy lub sercowo-naczyniowy.
Duże zdarzenia związane z kończynami (MALE)	FLOW	Czas do pierwszej hospitalizacji z powodu ostrego lub przewlekłego niedokrwienia kończyn.
Nowa nefropatia lub powikłanie nefropatii	SUSTAIN 2, SUSTAIN 6, EMPA-REG OUTCOME	Czas do pierwszego wystąpienia jednego z: utrwalona makroalbuminuria, podwojenie stężenia kreatyniny z eGFR ≤ 45 ml/min/1,73 m ² , rozpoczęcie terapii nerkozastępczej (bez odwracalnej przyczyny), zgon z przyczyn nerkowych.
Maksymalny dystans chodu	STRIDE	Porównanie mediany stosunku dystansu chodu do wartości wyjściowej po 52 tygodniach leczenia. Zdarzenia uniemożliwiające test (śmierć, brak możliwości wykonania próby) traktowane są jako niekorzystny wynik.
Jakość życia		
Kwestionariusz SF-36 (Short Form Health Survey) to narzędzie składające się z 36 pytań, oceniających jakość życia związaną ze zdrowiem w ośmiu głównych obszarach funkcjonowania fizycznego i psychicznego. Pytania odnoszą się do stanu zdrowia, ograniczeń w aktywnościach, samopoczucia, bólu oraz wpływu zdrowia na życie codzienne.		
1. Ocena zdrowia ogólnego		
Kwestionariusz rozpoczyna się od dwóch pytań dotyczących ogólnej samooceny zdrowia: „Ogólnie rzecz biorąc, jak ocenił(a)by Pan/Pani swoje zdrowie?” odpowiedzi: doskonale, bardzo dobre, dobre, średnie, słabe „W porównaniu z zeszłym rokiem, jak ocenił(a)by Pan/Pani swoje obecne zdrowie?” odpowiedzi: znacznie lepsze, nieco lepsze, mniej więcej takie samo, nieco gorsze, znacznie gorsze		
2. Ograniczenia w aktywnościach fizycznych (Physical Functioning)		
Jakość życia oceniana narzędziem SF-36	SUSTAIN 2, SUSTAIN 6, STEP 2, EMPA-REG OUTCOME	Pytanie 3 obejmuje 10 codziennych czynności, przy każdej z trzy warianty odpowiedzi: „tak, bardzo mnie ogranicza” „tak, ogranicza mnie trochę” „nie, nie ogranicza mnie wcale” Aktywności to m.in.: intensywne ćwiczenia (bieganie, sporty), umiarkowane aktywności (przesuwanie stołu, odkurzanie), noszenie zakupów, wchodzenie po kilku piętrach schodów, wchodzenie po jednym piętrze, schylanie się, klękanie, kucanie, chodzenie na dłuższe i krótsze dystanse, mycie się i ubieranie.
		3. Ograniczenia w pracy i codziennych obowiązkach z powodu problemów fizycznych (Role-Physical)
		Pytanie 4 dotyczy wpływu zdrowia fizycznego na wykonywanie pracy lub codziennych zadań. Pytany(a) określa, jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni: ograniczył(a) czas poświęcony na pracę, wykonał(a) mniej, niż planował(a), miał(a) ograniczenia co do rodzaju wykonywanych zadań, praca wymagała dodatkowego wysiłku.
		Typ odpowiedzi: przez cały czas / przez większość czasu / czasami / rzadko / nigdy.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
		4. Ograniczenia z powodu problemów emocjonalnych (Role-Emotional) Pytanie 5 odnosi się do wpływu emocji (np. lęku, przygnębienia) na wykonywanie pracy lub codziennych czynności. Pytany(a) określa, jak często: miał(a) mniej czasu na pracę, osiągał(a) mniej niż zwykle, pracował(a) mniej starannie. Skala taka sama jak wyżej (5 kategorii częstotliwości). 5. Wpływ zdrowia na kontakty społeczne (Social Functioning) Pytanie 6: „W jakim stopniu w ostatnich 4 tygodniach zdrowie fizyczne lub emocjonalne utrudniało Panu/Pani kontakty towarzyskie?” Odpowiedzi: wcale nie / trochę / umiarkowanie / dość mocno / bardzo mocno. 6. Ból i jego wpływ na aktywność (Bodily Pain) Pytanie 7: „Jak silny był ból w ostatnich 4 tygodniach?” Odpowiedzi: od brak do bardzo silny (6-stopniowa skala). Pytanie 8: „W jakim stopniu ból utrudniał Panu/Pani pracę i obowiązki domowe?” Odpowiedzi: wcale, trochę, umiarkowanie, znacznie, bardzo mocno. 7. Samopoczucie psychiczne i emocjonalne (Mental Health, Vitality) Pytanie 9 zawiera 9 stwierdzeń, które oceniają m.in.: poczucie energii i żywotności, nerwowość, smutek i przygnębienie, spokój i równowagę, zmęczenie, poczucie szczęścia. Dla każdej pozycji osoba określa, jak często odczuwała dane emocje: przez cały czas, przez większość czasu, czasami, rzadko, nigdy. 8. Wpływ zdrowia na aktywności społeczne Pytanie 10: W jakim stopniu problemy zdrowotne (fizyczne lub emocjonalne) ograniczały wizyty towarzyskie, spotkania z rodziną i znajomymi? Skala: 5-stopniowa (od „przez cały czas” do „wcale”). 9. Przekonania dotyczące własnego zdrowia (General Health Perceptions) Pytanie 11 zawiera 4 stwierdzenia, np.: „Choruję częściej niż inni”, „Moje zdrowie jest tak dobre, jak zdrowie większości ludzi”, „Spodziewam się pogorszenia zdrowia”, „Moje zdrowie jest doskonałe”. Odpowiedzi: zdecydowanie prawda / raczej prawda / nie wiem / raczej fałsz / zdecydowanie fałsz. <i>W analizie jako minimalną wartość istotną klinicznie dla pacjentów z cukrzycą typu 2 przyjęto zmianę o 2 punkty dla domeny zdrowia fizycznego oraz 3 punkty dla domeny zdrowia fizycznego [71]</i>
		Profil bezpieczeństwa
AE	SUSTAIN 2, SUSTAIN 6, SUSTAIN FORTE, EMPA-REG OUTCOME	Każde niekorzystne zdarzenie medyczne po podaniu badanego leku, niezależnie od związku przyczynowego. Obejmuje pogorszenie chorób współistniejących oraz istotne klinicznie odchylenia laboratoryjne wymagające interwencji.

Punkt końcowy	Badanie	Definicja
SAE	SUSTAIN 2, SUSTAIN 6, SUSTAIN FORTE	Zdarzenie skutkujące: zgonem, zagrożeniem życia, hospitalizacją lub jej przedłużeniem, trwałą niepełnosprawnością, wadą wrodzoną.
	EMPA-REGO OUTCOME, DECLARE-TIMI 58	SAE definiowane jako: zgon, zagrożenie życia, trwała niepełnosprawność, hospitalizacja lub jej przedłużenie, wada wrodzona, albo każde inne zdarzenie istotne medycznie według oceny klinicznej.
Poważne AE	SUSTAIN 2, SUSTAIN 6, SUSTAIN FORTE	Zdarzenia znacząco wpływające na codzienne funkcjonowanie pacjenta i niemożliwe do zaakceptowania
Hipoglikemia	SUSTAIN 2, SUSTAIN 6, SUSTAIN FORTE	Dokumentowane są wszystkie epizody z glikemią $\leq 3,9$ mmol/l lub związane z objawami hipoglikemii. Ciężka lub potwierdzona epizodycznie hipoglikemia: glikemia $< 3,1$ mmol/l z objawami lub epizod wymagający pomocy osób trzecich.
	EMPA-REG OUTCOME	Epizody rejestrowane przy glikemii ≤ 70 mg/dl. Klasyfikacja obejmuje: hipoglikemię bezobjawową, objawową (≥ 54 – ≤ 70 mg/dl), cięższą objawową (< 54 mg/dl), oraz epizody ciężkie wymagające pomocy osoby trzeciej.
Poważne zdarzenie hipoglikemiczne	DECLARE-TIMI 58	Epizod wymagający pomocy z powodu zaburzeń świadomości lub zachowania, z poprawą po podaniu glukozy lub glukagonu.

W pozostałych przypadkach nie przedstawiono definicji ocenianych punktów końcowych.

Aneks F. Ocena wiarygodności badań

F.1. Badania RCT

Tabela 81.

Ocena ryzyka błędów systematycznych badania SUSTAIN-6 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	SUSTAIN-6
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	SEM 0,5 mg i 1 mg
Komparator	PLC 0,5 mg i 1 mg
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów	Pierwsze wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończony zgonem zawału mięśnia sercowego (w tym uśajony) lub niezakończony zgonem udar
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.	HR = 0,74 95% CI [0,58; 0,95]
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 błędów systematycznych? (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?	Ukrycie kodu alokacji przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IVRS/IVRS).	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 znaczących różnic pomiędzy ramionami. Randomizacja wykonana została ze stratyfikacją ze względu na status choroby sercowo-naczyniowej (rozpoznana choroba vs CKD vs czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego), leczenie insuliną (brak vs insulina bazowa/mieszanka insulin) oraz eGFR (<30 ml vs >30 ml/min/1,73m ²)	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?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie (pacjenci i badacze)	N
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?	-	ND
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 przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	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?	Niewielka utrata z badania (<5%), a brakujące dane imputowano z wykorzystaniem metody MMRM, co minimalizowało ryzyko wpływu braków danych na wynik analizy.	T
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
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?	Metoda odpowiednia, ocena przez ten sam niezależny, zewnętrzny komitet (Event Adjudication Committee (EAC)). Punkt końcowy oceniany w sposób obiektywny.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy definiowany jednakowo w ocenianych ramionach - ocena według definicji określonych protokołem - identycznych dla wszystkich ramion	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?	Analizowane dane oceniano w sposób zaslepiiony przez niezależny, zewnętrzny komitet EAC	N
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?	-	ND
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 niezaslepiene dane?	Sporządzono protokół badania. 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?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

Tabela 82.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SUSTAIN-2 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	SUSTAIN-2
Projekt badania	
☒	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	SEM 0,5 mg i 1 mg
Komparator:	Sitagliptyna 100 mg/PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
Zmiana poziomu HbA1c (%) względem wartości wyjściowej	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83, 2,77])	
SEM 0,5 mg ETD = -0,77 [-0,92; -0,62] SEM 1 mg ETD = -1,06 [-1,21; -0,91]	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

ilub 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 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?	Ukrycie kodu alokacji przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IVRS/IVRS)	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?	Charakterystyki wyjściowe zrównoważone pomiędzy grupami, z niewielką różnicą w średnim HbA1c (8,2% vs 8,0%) – brak naruszenia procesu randomizacji	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?	Podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze i sponsor)	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	PLC SEM było dopasowane objętością do każdej dawki leku, a PLC sitagliptyny było identyczne pod względem wyglądu, smaku i zapachu	N
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?	-	ND
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?	mITT (wszyscy losowo przydzieleni uczestnicy, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników	-	ND

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)		
uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		
Ocena ryzyka błędów		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 danych na poziomie >5%, nieznacznie większa w grupach SEM	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?	Imputacja danych metodą MMRM. Przyczyny utraty były dobrze udokumentowane i niezwiązane bezpośrednio z wynikiem HbA1c.	PT
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 błędów		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędów przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Próbki krwi do badań (m.in. HbA1c) pobierano w czasie wizyt w ośrodkach i analizowane w laboratoriach centralnych	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzono/definiowano w ten sam sposób w obu grupach; pomiary przeprowadzono w czasie 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?	Zasłepienie badaczy	N
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?	-	ND
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 błędów		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Badanie przeprowadzono w oparciu o wcześniej przygotowany protokół, w którym zdefiniowano punkty końcowe. 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. skał, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	N

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)		
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDÓW: Niskie		

ETD – estimated treatment difference

Tabela 83.

Ocena ryzyka błędów systematycznych badania SUSTAIN FORTE na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	SUSTAIN FORTE
Projekt badania	
☒	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	SEM 2 mg
Komparator	SEM 1 mg
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów	
Zmiana poziomu HbA1c (%) względem wartości wyjściowej	
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.	
ETD = -0,23 [-0,36; -0,11]	
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 błędów systematycznych? (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 błędów wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Ukrycie kodu alokacji przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IVRS/IVRS)	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy ramionami. Randomizacja wykonana została ze stratyfikacją ze względu na kraj prowadzenia badania (Japonia vs pozostałe państwa)	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
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?	Podwójne zaślepienie (pacjenci, personel ośrodka, osoby oceniające i badacze)	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
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?	-	ND
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 przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	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 >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 imputowano z wykorzystaniem metody wielokrotnej imputacji (MI), przy założeniu, że brakujące dane występują losowo (MAR). Przyczyny utraty z badania były dobrze udokumentowane i nie wpływają na wynik HbA1c	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?	Wszystkie badania laboratoryjne wykonano zgodnie z protokołem i instrukcją laboratoryjną, w laboratorium centralnym, z użyciem zwalidowanych procedur oraz elektronicznego systemu gromadzenia danych.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkty końcowe mierzone i definiowano w ten sam sposób w obu grupach. 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?	Zaślepienie personelu, osób oceniających i badaczy	N
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?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
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 niezasłепione dane?	Sporządzono protokół badania. 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?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

ETD – estimated treatment difference

Tabela 84.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania EMPA-REG OUTCOME na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	EMPA-REG OUTCOME
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	Empagliflozyna 10 mg i 25 mg
Komparator	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
Złożony PK: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem	
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.	
HR = 0,86 [0,74; 0,99]	
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

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
☐	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?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Ukrycie kodu alokacji przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IVRS/IVRS).	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy ramionami. Randomizacja wykonana została ze stratyfikacją ze względu na poziom HbA1c (<8,5% vs ≥8,5%), BMI (<30 vs ≥30), eGFR (30–59 vs 60–89 vs ≥90) i regionu geograficznego (Ameryka Północna vs Ameryka Łacińska vs Europa vs Afryka vs Azja)	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?	Podwójne zaślepienie (pacjenci, badacze, osoby zaangażowane w prowadzenie badania lub analizę)	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
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?	-	ND
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?	Analiza mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku)	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?	Niewielka utrata z badania (<5%). Brakujące dane imputowano metodą LOCF i cenzurowano	PT
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
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?	Metoda odpowiednia, ocena przez ten sam niezależny, zewnętrzny komitet	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
	(Clinical Events Committee (CEC). Punkt końcowy oceniany w sposób obiektywny	
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy definiowany jednakowo w ocenianych ramionach - ocena według definicji określonych protokołem - identycznych dla wszystkich ramion	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?	Analizowane dane zasłепione, ocena przez niezależny komitet CEC	N
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?	-	ND
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 niezasłепione dane?	Sporządzono protokół badania. 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?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

Tabela 85.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania DECLARE-TIMI 58 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	DECLARE-TIMI 58	
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	Dapagliflozyna	Komparator: PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu		
Redukcja poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru niedokrwinnego);		
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.		
HR = 0,93 [0,84; 1,03]		
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- ☐ 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?	Ukrycie kodu alokacji przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IVRS/IVRS)	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 znaczących różnic pomiędzy ramionami. Randomizacja została przeprowadzona ze względu na kategorię wyjściowego ryzyka miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej (ustalona choroba miażdżycowa lub liczne czynniki ryzyka) oraz obecność kniwomoczu.	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?	Podwójne zaślepienie (pacjenci, personel ośrodka, osoby oceniające i badacze)	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
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?	-	ND
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?	Analiza ITT (wszyscy pacjenci, którzy zostali poddani randomizacji)	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?	Analiza ITT. Zaobserwowano utratę z badania >5%.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Zastosowano imputację danych poprzez cenzurowanie.	PT
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?		N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy definiowany jednakowo w ocenianych ramionach - ocena według definicji określonych protokołem - identycznych dla wszystkich ramion	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?	Ocena przeprowadzona przez niezależną, zewnętrzną, zaslepioną komisję (CEC)	N
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?	-	ND
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 niezasłепione dane?	Sporządzono protokół badania. 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?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

Tabela 86.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania FLOW na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	FLOW	
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	SEM 1 mg	Komparator: PLC

Ocena ryzyka błędów systematycznych (RoB2)

Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędów

czas do pierwszego wystąpienia poważnego zdarzenia związanego z chorobą nerek

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.

HR = 0,76 95% CI [0,66; 0,88]

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 błędów systematycznych? (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 błędów wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja 1:1 przy użyciu interaktywnego systemu	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	odpowiedzi internetowej, ze stratyfikacją ze względu na stosowanie inhibitorów SGLT-2 na początku badania (tak vs nie)	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędów		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędów wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie, zaślepieniu poddani są pacjenci, opiekunowie pacjentów, badacze i osoby oceniające wyniki badania;	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	SEM i PLC podawane w podskórnych wstrzyknięciach	N
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?	x	x
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	x	x
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	x	x
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
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?	x	x
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?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	x	x
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	x	x
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	x	x
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	-	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	x	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?	Zaślepienie pacjentów, opiekunów personelu, badaczy i osób oceniających wyniki badania	N
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?	-	ND
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 niezaślepienie dane?	Sporządzono protokół badania. 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?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania. Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

N - nie, ND - nie dotyczy, T - tak.

Tabela 87.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania STRIDE na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	STRIDE	
Projekt badania		
☒	• Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐	• Badanie z randomizacją klaseterową w grupach równoległych	
☐	• Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	SEM	Komparator: PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu		
Zmiana maksymalnego dystansu marszu w terenie na bieżni przy stałym obciążeniu		
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. $RR = 1,52$ 95%CI [0,83; 2,77]) lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
		ETR = 1,13 95% CI [1,06; 1,21] ETR – estimated treatment ratio
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?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja 1:1 przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnie statystycznych 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?		PN
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie	PN

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?	x	x
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	x	x
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	x	x
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	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?	x	x
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?	Analiza ITT	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	x	x
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	x	x
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	x	x
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	-	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	x	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?	Ocena zasłепionej komisji	N
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?	-	ND
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 niezasłепione dane?	Sporządzono protokół badania. 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?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	N
5.3 ...wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

N - nie; ND - nie dotyczy; T - tak.

Tabela 88.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania STEP 2 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	STEP 2
Projekt badania	
☒	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
☐	Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	SEM 1,0 mg i 2,4 mg
Komparator	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
Zmiana masy ciała w 68 tygodniu względem wartości początkowej, ETD [95% CI]	
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.	
ETD = -6,21 [-7,28; -5,15]; p<0.0001	
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?	Ukrycie kodu alokacji przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IVRS/IVRS).	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak znaczących różnic pomiędzy ramionami. Randomizacja przeprowadzona ze stratyfikacją względem leczenia cukrzycy (poradnictwo dot. diety i ćwiczeń fizycznych / leki obniżające poziom glukozy (metformina lub SGLT2) / przyjmowanie pojedynczego doustnego leku obniżającego poziom glukozy lub kombinacji maksymalnie 3 doustnych leków obniżających poziom glukozy) oraz względem stężenia HbA1c (<8,5% lub ≥8,5%).	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?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Podwójne zaślepienie (pacjenci i badacze)	N
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?	-	ND
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 przypisanej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci)	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?	Zanotowano utratę z badania >5%.	T
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Zastosowano imputację brakujących danych zgodnie z metodą imputacji wielokrotnej.	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?	Metoda odpowiednia, ocena przeprowadzana podczas wizyt kontrolnych i obliczana za pomocą programu zintegrowanego z CRF.	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
	Punkt końcowy oceniany w sposób obiektywny.	
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy definiowany jednakowo w ocenianych ramionach - ocena według definicji określonych protokołem - identycznych dla wszystkich ramion	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?	Nie, zastosowano podwójne zaślepienie (pacjent, badacz)	N
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?	-	ND
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 6: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?	Sporządzono protokół badania. 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?	Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?	Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup.	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

F.2. Badania RWD

Tabela 89.
Ocena wiarygodności badań RWD w skali NOS

Badanie	NEWCASTLE – OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE									
	Selekcja pacjentów (maks. 4)				Porównywalność grup (maks. 2)		Wyniki (maks. 3)			Łącznie (maks. 9 punktów)
Inzucchi 2024 [26]	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8/9
Tan 2024 [27]	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8/9
Tan 2025 [28]	1	1	1	1	1	1	1	1	0	8/9

F.3. Opracowania wtórne

Tabela 90.
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych [11–13, 72]

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II
Ma 2023	T	C	N	C	T	T	N	C	T	N	T	T	T	T	N	T	Krytycznie niska
Nong 2025	T	C	N	C	T	T	N	T	T	N	T	T	T	T	N	T	Krytycznie niska
Zhang 2022	T	C	N	C	T	T	N	T	T	N	T	T	T	T	N	T	Krytycznie niska

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych.

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 G. Wyniki wyszukiwania

G.1. Strategia wyszukiwania badań

G.1.1. Przeszukanie w kierunku badań pierwotnych

Tabela 91.
Strategia przeszukania z bazy PubMed dla badań RCT

Lp	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	194 066
#2	Diabetic OR diabetes	1 081 484
#3	Semaglutide OR Ozempic	3801
#4	Empagliflozin OR Dapagliflozin OR Vildagliptin OR Sitagliptin	11 230
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	11 212
#6	Randomized Controlled Trial [Publication Type]	650 827
#7	randomized[tiab] OR randomised[tiab] OR randomly[tiab] OR placebo[tiab] OR trial[ti]	1 470 258
#8	#6 OR #7	1 584 585
#9	#5 AND #8	3952
#10	#9 Filters: from 2024/8/1 - 3000/12/12	678

Tabela 92.
Strategia przeszukania z bazy Embase dla badań RCT

Lp	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	437 911
#2	diabetic OR diabetes	1 905 953
#3	Semaglutide OR Ozempic	10 361
#4	Empagliflozin OR Dapagliflozin OR Vildagliptin OR Sitagliptin	34 637
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	33 588
#6	'randomized controlled trial'/exp	1 122 899
#7	'randomized'.ti,ab,kw OR 'randomised'.ti,ab,kw OR 'randomly'.ti,ab,kw OR 'placebo'.ti,ab,kw OR 'trial'.ti	2 346 321
#8	#6 OR #7	2 481 578
#9	#5 AND #8	10 389
#10	#9 AND [01-08-2024]/:sd	2717
#11	#10 AND [embase]/lim	1314
#12	#10 AND [medline]/lim	791
#13	#11 NOT #12	581
#14	#13 AND ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'data papers'/it OR 'editorial'/it OR 'erratum'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it OR 'preprint'/it)	400
#15	#13 NOT #14	181

Tabela 93.
Strategia przeszukania z bazy Cochrane Trials dla badań RCT

Lp	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	27 236
#2	Diabetic OR diabetes	136 686
#3	Semaglutide OR Ozempic	1782
#4	Empagliflozin OR Dapagliflozin OR Vildagliptin OR Sitagliptin	7694
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	7552
#6	MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees	34
#7	(randomized OR randomised OR randomly OR placebo OR trial):ti,ab,kw	1 630 776
#8	#6 OR #7	1 630 776
#9	#5 AND #8	6364
#10	#9 Custom Range from 01/08/2024, Trials	695
	Source: ICTRP	87
	Source: CT.gov	85
	Source: CINAHL	10

G.1.2.Przeszukanie w kierunku badań RWD

Tabela 94.
Strategia przeszukania z bazy PubMed dla badań RWD

Lp	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	194 066
#2	Diabetic OR diabetes	1 081 484
#3	Overweight OR obese OR obesity	545 398
#4	"Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR Cardiovascular Disease[tiab] OR cardiovascular event[tiab] OR coronary artery disease[tiab] OR ischemic heart disease[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR heart failure[tiab] OR stroke[tiab] OR cerebrovascular disease[tiab] OR peripheral arterial disease[tiab] OR peripheral artery disease[tiab] OR proteinuria[tiab] OR left ventricular hypertrophy[tiab] OR LVH[tiab] OR retinopathy[tiab] OR cardiovascular risk[tiab] OR CV risk[tiab] OR CVD risk[tiab] OR hypertension[Mesh] OR hyperlipidemia[Mesh] OR dyslipidemia[tiab]	3 377 546
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	444 265
#6	Semaglutide OR Ozempic	3801
#7	Empagliflozin OR Dapagliflozin OR Vildagliptin OR Sitagliptin	44 230
#8	#6 AND #7	277
#9	real world OR real-world OR observational OR cohort OR registry OR database OR case-control	2 958 477
#10	#5 AND #8 AND #9	31

Tabela 95.
Strategia przeszukania z bazy Embase dla badań RWD

Lp	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	437 911
#2	Diabetic OR diabetes	1 905 953

Lp	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	Overweight OR obese OR obesity	937 776
#4	"cardiovascular disease"/exp OR "cardiovascular disease".ti,ab,kw OR "cardiovascular event".ti,ab,kw OR "coronary artery disease".ti,ab,kw OR "ischemic heart disease".ti,ab,kw OR "myocardial infarction".ti,ab,kw OR "heart failure".ti,ab,kw OR "stroke".ti,ab,kw OR "cerebrovascular disease".ti,ab,kw OR "peripheral arterial disease".ti,ab,kw OR "peripheral artery disease".ti,ab,kw OR "proteinuria".ti,ab,kw OR "left ventricular hypertrophy".ti,ab,kw OR "lvh".ti,ab,kw OR "retinopathy".ti,ab,kw OR "cardiovascular risk".ti,ab,kw OR "cv risk".ti,ab,kw OR "cvd risk".ti,ab,kw OR "hypertension"/exp OR "hyperlipidemia"/exp OR "dyslipidemia".ti,ab,kw	6 497 847
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	1 019 024
#6	Semaglutide OR Ozempic	10 361
#7	Empagliflozin OR Dapagliflozin OR Vildagliptin OR Sitagliptin	34 637
#8	#6 AND #7	1 929
#9	real world OR real-world OR observational OR cohort OR registry OR database OR case-control	7 051 656
#10	#5 AND #8 AND #9	271

G.1.3. Przeszukanie w kierunku opracowań wtórnych

Tabela 96.
Strategia przeszukania z bazy PubMed dla opracowań wtórnych

Lp	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]	194 066
#2	Diabetic OR diabetes	1 081 484
#3	Overweight OR obese OR obesity	545 398
#4	"Cardiovascular Diseases"[Mesh] OR Cardiovascular Disease[tiab] OR cardiovascular event[tiab] OR coronary artery disease[tiab] OR ischemic heart disease[tiab] OR myocardial infarction[tiab] OR heart failure[tiab] OR stroke[tiab] OR cerebrovascular disease[tiab] OR peripheral arterial disease[tiab] OR peripheral artery disease[tiab] OR proteinuria[tiab] OR "left ventricular hypertrophy"[tiab] OR LVH[tiab] OR retinopathy[tiab] OR cardiovascular risk[tiab] OR CV risk[tiab] OR CVD risk[tiab] OR hypertension[Mesh] OR hyperlipidemia[Mesh] OR dyslipidemia[tiab]	3 377 546
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	444 265
#6	Semaglutide OR Ozempic OR GLP-1 receptor agonist[tiab] OR glucagon-like peptide 1 receptor agonist[tiab] OR GLP-1 analog[tiab]	13 748
#7	Empagliflozin OR Dapagliflozin OR sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor[tiab] OR SGLT2 inhibitor[tiab] OR Vildagliptin OR Sitagliptin OR dipeptidyl peptidase 4 inhibitor[tiab] OR dipeptidyl-peptidase IV inhibitor[tiab] OR DPP-4 inhibitor[tiab] OR DPP4 inhibitor[tiab]	23 829
#8	#6 AND #7	3380
#9	Systematic Review [Publication Type]	307 678
#10	Systematic review OR meta-analysis	569 410
#11	#9 OR #10	569 410
#12	#5 AND #8 AND #11	216
#13	#12 Filters: from 2023 - 2025	117

Tabela 97.
Strategia przeszukania z bazy Embase dla opracowań wtórnych

Lp	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	436 431
#2	Diabetic OR diabetes	1 905 953
#3	Overweight OR obese OR obesity	937 776
#4	'cardiovascular disease'/exp OR 'cardiovascular disease'.ti,ab,kw OR 'cardiovascular event'.ti,ab,kw OR 'coronary artery disease'.ti,ab,kw OR 'ischemic heart disease'.ti,ab,kw OR 'myocardial infarction'.ti,ab,kw OR 'heart failure'.ti,ab,kw OR 'stroke'.ti,ab,kw OR 'cerebrovascular disease'.ti,ab,kw OR 'peripheral arterial disease'.ti,ab,kw OR 'peripheral artery disease'.ti,ab,kw OR 'proteinuria'.ti,ab,kw OR 'left ventricular hypertrophy'.ti,ab,kw OR 'lvh'.ti,ab,kw OR 'retinopathy'.ti,ab,kw OR 'cardiovascular risk'.ti,ab,kw OR 'cv risk'.ti,ab,kw OR 'cvd risk'.ti,ab,kw OR 'hypertension'/exp OR 'hyperlipidemia'/exp OR 'dyslipidemia'.ti,ab,kw	6 632 609
#5	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4)	1 038 273
#6	'semaglutide' OR 'ozempic' OR 'glp-1 receptor agonist'.ti,ab,kw OR 'glucagon-like peptide 1 receptor agonist'.ti,ab,kw OR 'glp-1 analog'.ti,ab,kw	24 742
#7	'empagliflozin' OR 'dapagliflozin' OR 'sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor'.ti,ab,kw OR 'sglt2 inhibitor'.ti,ab,kw OR 'vildagliptin' OR 'sitagliptin' OR 'dipeptidyl peptidase 4 inhibitor'.ti,ab,kw OR 'dipeptidyl-peptidase iv inhibitor'.ti,ab,kw OR 'dpp-4 inhibitor'.ti,ab,kw OR 'dpp4 inhibitor'.ti,ab,kw	50 147
#8	#6 AND #7	6 352
#9	'systematic review'/exp	560 613
#10	'systematic review' OR 'meta-analysis' OR 'meta analysis'	890 883
#11	#9 OR #10	890 883
#12	#5 AND #8 AND #11	670
#13	#12 AND [2023-2025]/py	252

Tabela 98.
Strategia przeszukania z bazy Cochrane Reviews dla opracowań wtórnych

Lp	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	27 236
#2	Diabetic OR diabetes	136 686
#3	Overweight OR obese OR obesity	70 589
#4	MeSH descriptor: [Cardiovascular Diseases] explode all trees	160 054
#5	Cardiovascular Disease OR cardiovascular event* OR coronary artery disease OR ischemic heart disease OR myocardial infarction OR heart failure OR stroke OR cerebrovascular disease OR peripheral arterial disease OR peripheral artery disease OR proteinuria OR "left ventricular hypertrophy" OR LVH OR retinopathy OR cardiovascular risk OR CV risk OR CVD risk OR dyslipidemia	257 016
#6	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	25 604
#7	MeSH descriptor: [Hyperlipidemias] explode all trees	8013
#8	(#1 OR #2) AND (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7)	60 008
#9	Semaglutide OR Ozempic	1782
#10	(GLP-1 receptor agonist* OR glucagon-like peptide 1 receptor agonist* OR GLP-1 analog*).ti,ab,kw	3565
#11	#9 OR #10	4710
#12	Empagliflozin OR Dapagliflozin OR Vildagliptin OR Sitagliptin	7694
#13	(sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor* OR SGLT2 inhibitor* OR dipeptidyl peptidase 4 inhibitor* OR dipeptidyl-peptidase IV inhibitor* OR DPP-4 inhibitor* OR DPP4 inhibitor*).ti,ab,kw	5725
#14	#12 OR #13	10 367

Lp	Kwerenda	Liczba rekordów
#15	#11 AND #14	750
#16	MeSH descriptor: [Systematic Review] explode all trees	1
#17	Systematic review OR meta-analysis	52 347
#18	#16 OR #17	52 347
#19	#8 AND #15 AND #18	29
#20	#19 Custom Range from 01/01/2023 to 31/12/2025, Cochrane Reviews	4

G.2. Przeszukanie dodatkowych źródeł danych

Tabela 99.

Wyniki przeszukania stron internetowych towarzystw naukowych, agencji regulatorowych i producentów leków

Pozostałe źródła informacji medycznej	Słowa kluczowe / zapytanie	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych pozycji)
Rejestry badań klinicznych		
https://clinicaltrials.gov	Condition/disease: Diabetes Intervention/treatment: semaglutide with results	62 (0)
https://www.clinicaltrialsregister.eu/	Diabetes AND Semaglutide	46 (0)
Strony agencji regulatorowych		
FDA https://www.fda.gov/	Semaglutide / empagliflozin / dapagliflozin / vildagliptin / sitagliptin	5 (0)
EMA https://www.ema.europa.eu/	Semaglutide / empagliflozin / dapagliflozin / vildagliptin / sitagliptin	5 (1)
Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków		
Novo Nordisk https://www.novonordisk-trials.com/	Disease area: Diabetes Trade Name: Ozempic Proprietary Name: Ozempic	34 (0)

Do analizy włączono wyłącznie opracowania, które dostarczają dodatkowych wyników dla ocenianych punktów końcowych.

Aneks H. Badania kliniczne w toku

Tabela 100.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator / tytuł	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja / komparator	Data rozpoczęcia / zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT04572165 / Epidemiological Assessment of the Risk for Pancreatic Cancer Associated With the Use of Semaglutide in Patients With Type 2 Diabetes - A Cohort Study Based on Nordic Registry Data	Obserwacyjne (Enrolling by invitation)	Dorośli pacjenci leczeni z zastosowaniem SEM lub aktywnego komparatora	600 000	SEM / aktywny komparator	26-01-2021 / 31-12-2024 (Novo Nordisk A/S)
NCT04451837 / Semaglutide and Dapagliflozin in Diabetic Patients With Different Pathophysiology	RCT, II fazy (Active, not recruiting)	Dorośli pacjenci z cukrzycą z niewystarczającą kontrolą glikemii pomimo terapii metforminy	200	SEM / DEP	10-09-2020 / 31-12-2026 (Region Skane)
EudraCT (www.clinicaltrialsregister.eu)					
Nie odnaleziono dodatkowych badań					
Data ostatniego przeszukania: 08.12.2025 r.					

Aneks I. Badania wykluczone z analizy

Tabela 101.

Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów - przeszukiwanie w kierunku badań RCT

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
1.	Apperloo 2025	Populacja	Niezgodna populacja - pacjenci bez T2DM	Semaglutide in patients with overweight or obesity and chronic kidney disease without diabetes: a randomized double-blind PLC-controlled clinical trial. <i>Nat Med.</i> 2025 Jan;31(1):278-285. doi: 10.1038/s41591-024-03327-6.
2.	Berg 2025	Populacja	Niezgodna populacja - Pacjenci z HF niezależnie od obecności T2DM	Rationale and Design of the Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events in Acute Heart Failure (DAPA-ACT HF)-TIMI 68 Trial. <i>JACC Heart Fail.</i> 2025 May;13(5):829-839. doi: 10.1016/j.jchf.2025.03.014.
3.	Das 2025	Populacja	Niezgodna populacja. Badanie prowadzone wyłącznie w Azji (Indie)	Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes SSR Institute of International Journal of Life Sciences. 2025;11:8477-8482.
4.	Eshraghi 2025	Populacja	Badanie uwzględniające <100 pacjentów	Empagliflozin Ameliorates the Oxidative Stress Profile in Type 2 Diabetic Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results of a Randomized, Double-blind, PLC-controlled Study. <i>Rev Recent Clin Trials.</i> 2025;20(2):167-179. doi: 10.2174/0115748871323540241212060946.
5.	Ji 2024	Populacja	Badanie na populacji azjatyckiej (chińska)	Impact of baseline characteristics on the efficacy of once-weekly subcutaneous semaglutide among participants with type 2 diabetes: A post hoc analysis of SUSTAIN China. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2024 Nov;26(11):5312-5324. doi: 10.1111/dom.15888.
6.	Kabir 2023	Populacja	Badanie uwzględniające <100 pacjentów	Effect Of Dapagliflozin On Lipid Profile In Type-2 Diabetes Mellitus <i>Journal of Pharmaceutical Negative Results.</i> 2023;14:644-650.
7.	Kadowaki 2025	Populacja	Badanie na populacji azjatyckiej	Effect of once-weekly subcutaneous semaglutide on abdominal visceral fat area in Japanese adults with overweight and obesity: A post hoc analysis of the STEP 6 trial. <i>Obes Res Clin Pract.</i> 2025 Mar-Apr;19(2):146-153. doi: 10.1016/j.orcp.2025.03.003.
8.	Lim 2025	Populacja	Niezgodna populacja - pacjenci z normoglikemią/stanem przedcukrzycowym	Once-weekly semaglutide 2.4 mg in an Asian population with obesity, defined as BMI ≥25 kg/m ² , in South Korea and Thailand (STEP 11): a randomised, double-blind, PLC-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2025 Oct;13(10):838-847. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00164-0.
9.	Tanaka 2024	Populacja	Badanie na populacji azjatyckiej	Blood pressure reduction with empagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes and cardiovascular diseases: a post-hoc sub-analysis of the PLC-controlled randomized EMBLEM trial. <i>Hypertens Res.</i> 2024 Sep;47(9):2295-2302. doi: 10.1038/s41440-024-01725-4.
10.	Apperloo 2025	Interwencja	Analiza zbiorcza danych dla SEM w formie podskórnej i doustnej	Effect of semaglutide on kidney function across different levels of baseline HbA1c, blood pressure, body weight and albuminuria in SUSTAIN 6 and PIONEER 6. <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2025 Feb 4;40(2):352-359. doi: 10.1093/ndt/glae150.
11.	Aroda 2025	Interwencja	Dawka SEM niezgodna z CHPL	High-Dose Semaglutide (Up to 16 mg) in People With Type 2 Diabetes and Overweight or Obesity: A Randomized, PLC-Controlled, Phase 2 Trial. <i>Diabetes Care.</i> 2025 Jun 1;48(6):905-913. doi: 10.2337/dc24-2425.
12.	Bain 2025	Interwencja	Analiza zbiorcza danych dla SEM w formie podskórnej i doustnej	Cardiovascular, Metabolic, and Safety Outcomes with Semaglutide by Baseline Age: Post Hoc Analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6. <i>Diabetes Ther.</i> 2025 Jan;16(1):15-28. doi: 10.1007/s13300-024-01659-7.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
13.	CTRI/2025/05/0872 21 2025	Interwencja	SEM w formie doustnej	It is a study to measure the effect of Semaglutide Tablet 3 mg/7 mg/14 mg in Adult Patients of Type 2 Diabetes Mellitus by measuring HbA1c level in blood glucose https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2025/05/087221 (Dostęp: 9.12.2025).
14.	Davies 2025	Interwencja	Dawka SEM niezgodna z ChPL	Semaglutide in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction and type 2 diabetes across baseline HbA(1c) levels (STEP-HFpEF DM): a prespecified analysis of heart failure and metabolic outcomes from a randomised, PLC-controlled trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2025 Mar;13(3):196-209. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00304-8.
15.	Jeong 2024	Interwencja	Badanie ukierunkowane na ocenę schematu złożonego dapagliflozyna + metformina + ewogliptyna	Efficacy and safety of dapagliflozin add-on to evogliptin plus metformin therapy in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, PLC-controlled study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2024 Nov;26(11):5065-5077. doi: 10.1111/dom.15838.
16.	Kim 2024	Interwencja	Badanie ukierunkowane na ocenę skuteczności terapii potrójnej metformina + DAPA + saksagliptyna	Efficacy and tolerability of initial triple combination therapy with metformin, dapagliflozin and saxagliptin compared with stepwise add-on therapy in drug-naïve patients with type 2 diabetes (TRIPLE-AXEL study): A multicentre, randomized, 104-week, open-label, active-controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2024 Sep;26(9):3642-3652. doi: 10.1111/dom.15705.
17.	Kumar 2024	Interwencja	Analiza łączna dla SEM w dawce 10 lub 25 mg	A RANDOMIZED CLINICAL STUDY TO EVALUATE THE ROLE OF EMPAGLIFLOGIN (SGLT 2 RECEPTOR INHIBITOR) ON MORTALITY AND MORBIDITY OWING TO HEART FAILURE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS <i>International Journal of Academic Medicine and Pharmacy.</i> 2024;6:2164-2168.
18.	Kumthekar P 2025	Interwencja	Ocena skuteczności terapii złożonej dapagliflozyna+linagliptyna	Fixed-dose Combination of Dapagliflozin and Linagliptin in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Metformin: a Randomized Double-blind Multicenter Trial <i>Journal of diabetology: official journal of diabetes in asia study group.</i> 2025;16:50-56.
19.	Lingvay 2025	Interwencja	Dawka SEM niezgodna z ChPL	Once-weekly semaglutide 7A 2 mg in adults with obesity and type 2 diabetes (STEP UP T2D): a randomised, controlled, phase 3b trial. <i>Lancet Diabetes Endocrinol.</i> 2025 Nov;13(11):935-948. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00225-6.
20.	Solomon 2024	Interwencja	SEM w dawce 2,4 mg	Effect of Semaglutide on Cardiac Structure and Function in Patients With Obesity-Related-Heart Failure. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2024 Oct 22;84(17):1587-1602. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.021.
21.	Verma 2024	Interwencja	SEM w dawce 2,4 mg	Atrial Fibrillation and Semaglutide Effects in Obesity-Related Heart-Failure With Preserved Ejection Fraction: STEP-HFpEF Program. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2024 Oct 22;84(17):1603-1614. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.023.
22.	Verma 2024	Interwencja	SEM w dawce 2,4 mg	Efficacy of Semaglutide by Sex in Obesity-Related Heart-Failure With Preserved Ejection Fraction: STEP-HFpEF Trials. <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2024 Aug 27;84(9):773-785. doi: 10.1016/j.jacc.2024.06.001.
23.	Yan 2025	Interwencja	Dawka SEM niezgodna z ChPL	U.S. Eligibility and Preventable Cardiovascular, Diabetes, and Kidney Outcomes From Semaglutide in the SELECT Trial. <i>JACC Adv.</i> 2025 Jun;4(6 Pt 2):101773. doi: 10.1016/j.jaccadv.2025.101773.
24.	Zhou 2025	Interwencja	Analiza zbiorcza danych dla SEM w formie podskórnej i doustnej	Effect of semaglutide versus PLC on cardiorenal outcomes by prior cardiovascular disease and baseline body mass index: Pooled post hoc analysis of SUSTAIN 6 and PIONEER 6. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2025 Oct;27(10):5706-5715. doi: 10.1111/dom.16621.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
25.	Bonnesen 2025	Komparator	Niezgodny komparator - brak porównania z PLC uniemożliwiający włączenie do porównania pośredniego	Effectiveness of Empagliflozin vs Dapagliflozin for Kidney Outcomes in Type 2 Diabetes. JAMA Intern Med. 2025 Mar 1;185(3):314-323. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.7381.
26.	Cao 2025	Komparator	Niezgodny komparator - brak porównania z PLC uniemożliwiający włączenie do porównania pośredniego	Efficacy and safety of empagliflozin in patients over 65 with type 2 diabetes mellitus complicating cardiorenal syndromes type II and IV. J Med Biochem. 2025 Jul 4;44(4):905-914. doi: 10.5937/jomb0-54743.
27.	Ding 2025	Komparator	Brak porównania z PLC uniemożliwia włączenie do porównania pośredniego	The research of dapagliflozin on cognitive function in middle-aged and older patients with type 2 diabetes mellitus and mild cognitive impairment: a 36-week prospective parallel control study. Eur J Pharmacol. 2025 Sep 5;1002:177819. doi: 10.1016/j.ejphar.2025.177819.
28.	Fukada 2025	Komparator	Niezgodny komparator - tokoferol	Effectiveness and risks of dapagliflozin in treatment for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. Front Med (Lausanne). 2025 Mar 25;12:1542741. doi: 10.3389/fmed.2025.1542741.
29.	Hao Z 2024	Komparator	Niezgodny komparator - insulina	Empagliflozin combined with short-term intensive insulin therapy improves glycemic variability and 1,5-anhydroglucitol in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial International journal of diabetes in developing countries. 2024;44:486-495.
30.	Huerta 2025	Komparator	Niezgodny komparator - brak porównania z PLC	Dapagliflozin prevents glucocorticoid-induced hyperglycaemia: Results from the DAPACOID Phase II Clinical Trial. Diabetes Obes Metab. 2025 Oct;27(10):6050-6054. doi: 10.1111/dom.16629.
31.	Khanina 2025	Komparator	Niezgodny komparator - dapagliflozyna vs wildagliptyna	Effects of Dapagliflozin vs. Vildagliptin on the Lipid Profile of Patients With Uncontrolled Type 2 Diabetes. Cureus. 2025 Jul 30;17(7):e89091. doi: 10.7759/cureus.89091.
32.	Mesri Alamdari 2025	Komparator	Brak porównania PLC uniemożliwia uwzględnienie badania w porównaniu pośrednim	Comparison of the effects of empagliflozin and sitagliptin, as an add-on to metformin, on cardio-metabolic and glycemic parameters of patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind clinical trial. BMC Res Notes. 2025 Jul 31;18(1):339. doi: 10.1186/s13104-025-07214-2.
33.	Mindrescu 2025	Komparator	Brak porównania PLC uniemożliwia uwzględnienie badania w porównaniu pośrednim	SGLT-2 Inhibitors and Metabolic Outcomes: A Primary Data Study Exploring the Microbiota-Diabetes Connection. Metabolites. 2025 Jun 18;15(6):411. doi: 10.3390/metabo15060411.
34.	Ovchinnikov 2025	Komparator	Niezgodny komparator - brak porównania PLC uniemożliwia uwzględnienie badania w porównaniu pośrednim	Effects of empagliflozin on functional capacity, LV filling pressure, and cardiac reserves in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure with preserved ejection fraction: a randomized controlled open-label trial. Cardiovasc Diabetol. 2025 May 9;24(1):196. doi: 10.1186/s12933-025-02756-y.
35.	Pahlavan 2025	Komparator	Brak komparatora. Badanie jednoramienne	Adding empagliflozin to ongoing metformin improves metabolic profile, tg-g and fib-4 indexes and liver function tests in type 2 diabetic patients with NAFLDS: a clinical trial. Expert Rev Endocrinol Metab. 2025 Aug 25:1-9. doi: 10.1080/17446651.2025.2550733.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
36.	Singh 2025	Komparator	Badanie dla komparatora. Brak porównania z PLC	Efficacy and Safety of Triple Fixed Dose Combination of Dapagliflozin+Sitagliptin+Metformin IR in Indian Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Phase 3 Study in Comparison with Dual FDC Sitagliptin+Metformin IR. Adv Ther. 2025 Oct;42(10):5187-5201. doi: 10.1007/s12325-025-03323-3.
37.	Singh 2025	Komparator	Badanie dla komparatora. Brak porównania z PLC	Efficacy of Dapagliflozin+Sitagliptin+Metformin Versus Sitagliptin+Metformin in T2DM Inadequately Controlled on Metformin Monotherapy: A Multicentric Randomized Trial. Adv Ther. 2025 Feb;42(2):801-812. doi: 10.1007/s12325-024-03037-y.
38.	Triplitt 2025	Komparator	Porównanie monoterapii DAPA z terapią łączoną DAPA i eksenatyd	Changes in β -Cell Function and Insulin Sensitivity During Treatment With Dapagliflozin Alone or in Combination With Exenatide in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2025 Sep 1;48(9):1545-1552. doi: 10.2337/dc25-0490.
39.	Werida 2025	Komparator	Nie zgodny komparator - empagliflozyna vs wildagliptyna	Comparative effects of empagliflozin and vildagliptin on inflammation and atrial function in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease: EMPA-VILDA-Response trial. Eur J Pharmacol. 2025 Oct 10;1007:178244. doi: 10.1016/j.ejphar.2025.178244.
40.	Yaribeygi 2024	Komparator	Badanie dla komparatora. Brak porównania z PLC	Efficacy of Adding Sitagliptin to Ongoing Metformin on Metabolic Profile, Triglyceride-Glucose Index, Vitamin D3, and Liver Tests in Patients Type 2 Diabetes Mellitus and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. Curr Ther Res Clin Exp. 2024 Oct 16;101:100764. doi: 10.1016/j.curtheres.2024.100764.
41.	Alghamdi 2025	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Dapagliflozin reduces epicardial adipose tissue in patients with heart failure and type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2025 Oct 6. doi: 10.1111/dom.70164.
42.	Bonaca 2025	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Design and baseline characteristics of the STRIDE trial: evaluating semaglutide in people with symptomatic peripheral artery disease and type 2 diabetes. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2025 Jan 11;10(8):728-737. doi: 10.1093/ehjcvp/pvae071.
43.	Cherney 2025	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Rationale, design and baseline characteristics of REMODEL, a mechanism-of-action trial with semaglutide in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant. 2025 Oct 30;40(11):2182-2192. doi: 10.1093/ndt/gfaf114.
44.	Haller 2025	Punkty końcowe	Analiza dodatkowa do badania DECLARE-TIMI (zależność pomiędzy Gal-3 a funkcją nerek)	Galectin-3 and kidney function in type 2 diabetes treated with dapagliflozin: Analysis from DECLARE-TIMI 58. ESC Heart Fail. 2025 Sep 15. doi: 10.1002/ehf2.15415.
45.	James 2025	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Effect of once-weekly subcutaneous semaglutide on arterial inflammation in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease using PET-MRI: Primary results of a randomized, double-blind, PLC-controlled trial. Am Heart J. 2025 Nov;289:17-27. doi: 10.1016/j.ahj.2025.05.001.
46.	Mahaffey 2025	Punkty końcowe	Dodatkowa analiza do badania FLOW. Brak dodatkowych punktów końcowych (analiza w podgrupach)	Cardiovascular outcomes with semaglutide by severity of chronic kidney disease in type 2 diabetes: the FLOW trial. Eur Heart J. 2025 Mar 24;46(12):1096-1108. doi: 10.1093/eurheartj/ehae613.
47.	Mann 2024	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania FLOW. Brak dodatkowych punktów końcowych	Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. Nat Med. 2024 Oct;30(10):2849-2856. doi: 10.1038/s41591-024-03133-0.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
48.	Manubolu 2024	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Effect of Semaglutide on Epicardial Adipose Tissue in Type 2 Diabetes: Insights From the STOP (Semaglutide Treatment effect On coronary atherosclerosis Progression) Randomized Trial. J Am Coll Cardiol. 2024 Aug 27;84(9):865-867. doi: 10.1016/j.jacc.2024.05.065.
49.	Manwick 2025	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Effects of dapagliflozin on the progression of left ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Cardiovasc Diabetol. 2025 May 30;24(1):232. doi: 10.1186/s12933-025-02796-4.
50.	Prattley 2024	Punkty końcowe	Dodatkowa analiza do badania FLOW. Brak dodatkowych punktów końcowych	Effects of Semaglutide on Heart-Failure Outcomes in Diabetes and Chronic Kidney Disease in the FLOW Trial. J Am Coll Cardiol. 2024 Oct 22;84(17):1615-1628. doi: 10.1016/j.jacc.2024.08.004.
51.	Rasouli 2025	Punkty końcowe	Material konferencyjny do badania STRIDE. Brak dodatkowych punktów końcowych	Benefit of Semaglutide in Symptomatic Peripheral Artery Disease by Baseline Type 2 Diabetes Characteristics: Insights From STRIDE, a Randomized, PLC-Controlled, Double-Blind Trial. Diabetes Care. 2025 Sep 1;48(9):1529-1535. doi: 10.2337/dc25-1082.
52.	Rossing 2025	Punkty końcowe	Publikacja dodatkowa do badania FLOW. Brak dodatkowych punktów końcowych	Effects of Semaglutide With or Without Concomitant Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use in Participants With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease: A FLOW Trial Prespecified Secondary Analysis. Diabetes Care. 2025 Nov 1;48(11):1878-1887. doi: 10.2337/dc25-0472.
53.	Verma 2025	Punkty końcowe	Dodatkowa analiza do badania STRIDE. Brak dodatkowych punktów końcowych (analiza w podgrupach)	Sex Differences in Effectiveness of Semaglutide in Patients With Peripheral Artery Disease: The STRIDE Trial. J Am Coll Cardiol. 2025 Aug 31;S0735-1097(25)07554-0. doi: 10.1016/j.jacc.2025.08.046.
54.	Wang 2024	Punkty końcowe	Analiza post hoc do badania SUSTAIN 6 brak dodatkowych punktów końcowych	Effect of semaglutide on primary prevention of diabetic kidney disease in people with type 2 diabetes: A post hoc analysis of the SUSTAIN 6 randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2024 Nov;26(11):5157-5166. doi: 10.1111/dom.15860.
55.	Wanner 2024	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych (analiza post hoc do badania EMPA-REG OUTCOME)	How do SGLT2 inhibitors protect the kidney? A mediation analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. Nephrol Dial Transplant. 2024 Aug 30;39(9):1504-1513. doi: 10.1093/ndt/gfae032.
56.	Abdel Jawad 2025	Typ publikacji	Analiza post hoc do wykluczonego badania	Efficacy and safety of dapagliflozin in patients hospitalized with COVID-19 with and without type 2 diabetes: a prespecified analysis of the DARE-19 randomized trial. Cardiovasc Diabetol. 2025 Jul 30;24(1):307. doi: 10.1186/s12933-025-02875-6.
57.	Elmaraghi 2024	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	Effects of Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitor on Stroke and Myocardial Infarction with Reference to EMPA-REG Trial Outcomes World Heart Journal. 2024;16:145-154.
58.	Emanuelsson 2025	Typ publikacji	Analiza post hoc 2 wykluczonych badań	Effect of empagliflozin on plasma lipids and lipoproteins in type 2 diabetes and heart failure - Empire HF and SIMPLE. J Clin Lipidol. 2025 Mar-Apr;19(2):276-285. doi: 10.1016/j.jacl.2024.12.015.
59.	EUCTR2015-002824-18-IT 2021	Typ publikacji	Raport badania RCT II fazy (dapa vs plc). Brak wyników	MEASUREMENTS OF THE EFFECTS OF DAPAGLIFLOZIN VS PLC ON ENDOGENOUS GLUCOSE PRODUCTION IN RENAL TRANSPLANT SUBJECTS WITH OR WITHOUT TYPE 2 DIABETES AND TYPE 2 DIABETIC SUBJECTS WITH NORMAL RENAL FUNCTION https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002824-18-IT (Dostęp: 9.12.2025).

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
60.	Gullaksen 2025	Typ publikacji	Analiza post hoc do wykluczonego badania	Semaglutide, central retinal thickness and continuous glucose monitoring in persons with type 2 diabetes: A post-hoc analysis from a randomised trial. J Diabetes Complications. 2025 Jun;39(6):109039. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2025.109039.
61.	IRCT20230919059469N1 2025	Typ publikacji	Raport do wykluczonego badania	The efficacy of Empagliflozin on the diabetic peripheral neuropathy https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20230919059469N1 (Dostęp: 9.12.2025).
62.	Jun 2025	Typ publikacji	Analiza post hoc do wykluczonego badania	Discrepancies in Dapagliflozin Response in Terms of Glycemic Control and Body Weight Reduction. Endocrinol Metab (Seoul). 2025 Apr;40(2):278-288. doi: 10.3803/EnM.2024.2142.
63.	Kosiborod 2024	Typ publikacji	Łączna analiza kilku badań RCT, w tym badań wykluczonych	Semaglutide versus PLC in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. Lancet. 2024 Sep 7;404(10456):949-961. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01643-X.
64.	Lee 2025	Typ publikacji	Przegląd systematyczny	Cardiovascular and Kidney Outcomes and Mortality With Long-Acting Injectable and Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists in Individuals With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. Diabetes Care. 2025 May 1;48(5):846-859. doi: 10.2337/dc25-0241.
65.	NCT06555146 2024	Typ publikacji	Raport do wykluczonego badania. Nie przedstawiono wyników	Semaglutide's Effect on Renal Hemodynamics and Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Nephropathy https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06555146 (Dostęp: 9.12.2025).
66.	NCT06560333 2024	Typ publikacji	Raport do wykluczonego badania. Nie przedstawiono wyników	iSGLT2 Inhibitor and a iDPP-4 Inhibitor in Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus in Patients Treated With Metformin (TRIAD) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06560333 (Dostęp: 9.12.2025).
67.	NCT06706791 2024	Typ publikacji	Raport do wykluczonego badania. Nie przedstawiono wyników	Effect of Empagliflozin on Quality of Life in Chronic Heart Failure Patients With Diabetes Mellitus Type II https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06706791 (Dostęp: 9.12.2025).
68.	NCT06875193 2025	Typ publikacji	Raport do wykluczonego badania. Nie przedstawiono wyników	DM Treatment to Evaluate the Efficacy and Safety of Dapagliflozin or Pioglitazone in Patients with Type 2 Diabetes https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06875193 (Dostęp: 9.12.2025).
69.	NCT07120828 2025	Typ publikacji	Raport do wykluczonego badania. Nie przedstawiono wyników	The Role of CYP8B1 Polymorphisms in Modulating the Biochemical Pathways Affected by SGLT2 Inhibitors in T2DM and Obesity https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT07120828 (Dostęp: 9.12.2025).
70.	Pedicino 2024	Typ publikacji	Komentarz	Weekly Journal Scan: improved renal outcomes by semaglutide in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes in FLOW trial. Eur Heart J. 2024 Oct 7;45(38):3910-3911. doi: 10.1093/eurheartj/ehae429.
71.	Hayati 2024	Język	Publikacja w języku arabskim	Investigating the effect of empagliflozin on renal function index and the level of hemoglobin A1c (HbA1c) in patients with type 2 diabetes Tehran University Medical Journal. 2024;82:389-396.
72.	Lanther 2024	Język	Publikacja w języku francuskim	[Among patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease, does semaglutide prevent end-stage renal disease, significant loss of kidney function, or death from renal or cardiovascular causes compared to PLC, and is it safe?]. Rev Med Interne. 2024 Oct;45(10):667-668. doi: 10.1016/j.revmed.2024.07.011.

Tabela 102.

Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów - przeszukanie w kierunku badań RWD

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
1.	Aristizabal-Colorado 2025	Populacja	Pacjenci rozpoczynający terapię z powodu niekontrolowanej hipoglikemii bez wcześniejszej farmakoterapii	Semaglutide Versus Empagliflozin in Uncontrolled Type 2 Diabetes: A Cohort Study With 18 Months of Follow-Up (SEMPA18). Cureus. 2025 May 3;17(5):e83416. doi: 10.7759/cureus.83416.
2.	Prasad 2023	Populacja	Pacjenci z przyrostem masy ciała związanym ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych u osób z ciężkimi chorobami psychicznymi	Semaglutide for the treatment of antipsychotic-associated weight gain in patients not responding to metformin - a case series Therapeutic Advances in Psychopharmacology. 2023;13: 20451253231165169.
3.	Abi Zeid Daou 2025	Interwencja	Brak informacji na temat drogi podania SEM (FAERS)	Exploring Connections Between Weight-Loss Medications and Thyroid Cancer: A Look at the FDA Adverse Event Reporting System Database Endocrinology, Diabetes and Metabolism. 2025;8(2):e70038.
4.	Bodini 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	No Differences in Kidney Function Decline Between People With Type 2 Diabetes Starting a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor or a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist: A Real-world Retrospective Comparative Observational Study Clinical Therapeutics. 2024;46:828-834.
5.	Chan 2022	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	The risk of incident atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes treated with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a nationwide cohort study Cardiovascular Diabetology. 2022;21(1):118.
6.	Chan 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości	SGLT2 Inhibitors vs GLP-1 Receptor Agonists and Clinical Outcomes in Patients With Diabetes With/Without Atrial Fibrillation Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2024;109:2617-2629.
7.	Ciardullo 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Adherence to GLP1-RA and SGLT2-I affects clinical outcomes and costs in patients with type 2 diabetes Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2024;40(4):e3791.
8.	Cromer 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Deficits and Disparities in Early Uptake of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and SGLT2i Among Medicare-Insured Adults Following a New Diagnosis of Cardiovascular Disease or Heart Failure Diabetes Care. 2023;46:65-74.
9.	Danysh 2023	Interwencja	Niezgodna interwencja - dapagliflozyna	Post-Authorization Safety Studies of Acute Liver Injury and Severe Complications of Urinary Tract Infection in Patients with Type 2 Diabetes Exposed to Dapagliflozin in a Real-World Setting Drug Safety. 2023;46:175-193.
10.	Davis 2021	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Factors associated with A1C reduction with GLP-1 agonist or SGLT-2 inhibitor use Family Practice. 2021;38:623-629.
11.	De Giorgi 2024	Interwencja	Brak informacji na temat drogi podania SEM	12-month neurological and psychiatric outcomes of semaglutide use for type 2 diabetes: a propensity-score matched cohort study. EClinicalMedicine. 2024 Jul 10;74:102726. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102726.
12.	Fadini 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative renal outcomes of matched cohorts of patients with type 2 diabetes receiving SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists under routine care Diabetologia. 2024;67:2585-2597.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
13.	Horiuchi 2025	Interwencja	Brak informacji na temat drogi podania SEM	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists improve outcomes in individuals with type 2 diabetes with and without heart failure ¹ International Journal of Cardiology. 2025;418:132611.
14.	Htoo 2022	Interwencja	Nie uwzględniono SEM	Comparative Effectiveness of Empagliflozin vs Liraglutide or Sitagliptin in Older Adults With Diverse Patient Characteristics. JAMA Netw Open. 2022 Oct 3;5(10):e2237606. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.37606.
15.	Huynh 2023	Interwencja	Niezgodna interwencja - metformina +/- SGLT2	Reduced mortality and morbidity associated with metformin and SGLT2 inhibitor therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and cirrhosis BMC Gastroenterology. 2023;23(1):450.
16.	Joo 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Diabetic Retinopathy at a Tertiary Care Center Ophthalmology Science. 2024;4(6):100547.
17.	Kishimori 2025	Interwencja	Brak informacji na temat drogi podania SEM (FAERS)	Effectiveness of semaglutide on survival outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Open Heart. 2025 Jul 8;12(2):e003382. doi: 10.1136/openhrt-2025-003382.
18.	Kuo 2025	Interwencja	Brak informacji na temat drogi podania SEM (FAERS)	Semaglutide and the risk of adverse liver outcomes in patients with nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes: a multi-institutional cohort study Hepatology International. 2025;19:395-404.
19.	Kutz 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative Cardiovascular Effectiveness and Safety of SGLT-2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, and DPP-4 Inhibitors According to Frailty in Type 2 Diabetes Diabetes Care. 2023;46:2004-2014.
20.	Lakhani 2025	Interwencja	Brak informacji na temat drogi podania SEM (FAERS)	Association of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists With Optic Nerve and Retinal Adverse Events: A Population-Based Observational Study Across 180 Countries. Am J Ophthalmol. 2025 Sep;277:148-168. doi: 10.1016/j.ajo.2025.05.007.
21.	Lee 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative Effectiveness of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Sodium/Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in Preventing Chronic Kidney Failure and Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and CKD American Journal of Kidney Diseases. 2025;86:301-313.e1
22.	Lopes 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	SGLT2i and GLP1RA effects in patients followed in a hospital diabetology consultation Expert Review of Clinical Pharmacology. 2024;17:1081-1088.
23.	Lopez 2022	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Benefits of Adding Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists to Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetic Patients With Atherosclerotic Disease and Heart Failure American Journal of Cardiology. 2022;181:87-93.
24.	Lyu 2022	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Weight changes following antidiabetic medication use: Real-world evidence from health system data Obesity Science and Practice. 2022;8:657-669.
25.	Naoum 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Glucose-Lowering Drugs with Proven Cardiovascular Benefit Following Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes: Treatment Gaps and Outcomes Journal of Clinical Medicine. 2024;13(18):5541.
26.	Patil 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Evaluating the Safety of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in a Nationwide Veterans Health Administration Observational Cohort Study American Journal of Cardiology. 2023;201:281-293.
27.	Rodriguez-Miguel 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości	Glucose-Lowering Drugs and Primary Prevention of Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes Patients: A

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
				Real-World Primary Care Study Pharmaceuticals. 2024;17(10):1299.
28.	Saeed 2025	Interwencja	Brak informacji na temat drogi podania SEM (FAERS)	Comparison of Semaglutide or Dulaglutide Versus Empagliflozin for Risk for Death and Cardiovascular Outcomes Among Patients With Type 2 Diabetes : Two Target Trial Emulation Studies. Ann Intern Med. 2025 Jul;178(7):930-939. doi: 10.7326/ANNALS-24-00775.
29.	Sharma 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Sex differences in risk of cardiovascular events and mortality with sodium glucose co-transporter-2 inhibitors versus glucagon-like peptide 1 receptor agonists in Australians with type 2 diabetes: a population-based cohort study The Lancet Regional Health - Western Pacific. 2023;33:100692.
30.	Shen 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative effectiveness of insulin glargine, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in veterans with type 2 diabetes Diabetes, Obesity and Metabolism. 2025;27:2120-2130.
31.	Tan 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists vs dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: cardiovascular effects in people with diabetes and cardiovascular disease Cardiovascular Diabetology. 2023;22(1):319.
32.	Thotamgari 2022	Interwencja	Brak informacji na temat drogi podania SEM (FAERS)	Can glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors help in mitigating the risk of atrial fibrillation in patients with diabetes? Cardiovascular Endocrinology and Metabolism. 2022;11(3):e0265.
33.	Vozza 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors Improve Renal Resistive Index in Patients With Type 2 Diabetes: A 26-Week Prospective Observational Real-Life Study Journal of Diabetes Research. 2025;2025:8182211.
34.	Xie 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative effectiveness of SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors, and sulfonylureas on risk of major adverse cardiovascular events: emulation of a randomised target trial using electronic health records The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2023;11:644-656.
35.	Xu 2022	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	GLP-1 receptor agonist versus DPP-4 inhibitor and kidney and cardiovascular outcomes in clinical practice in type-2 diabetes Kidney International. 2022;101:360-368.
36.	Xu 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and the risk of atrial fibrillation in adults with diabetes: a real-world study Journal of General Internal Medicine. 2024;39:1112-1121.
37.	Yen 2025	Interwencja	Nie uwzględniono SEM	Comparative outcomes of adding SGLT2 inhibitors versus incretin-based therapies to insulin in type 2 diabetes Diabetes Research and Clinical Practice. 2025;226:112328.
38.	Yoneda 2024	Interwencja	Niezgodna interwencja - SEM w formie doustnej	Efficacy and safety of switching from a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor to oral semaglutide in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus Diabetology International. 2024;15:569-576.
39.	Cabral Lopes 2023	Komparator	Nie przedstawiono porównania z komparatorami dla SEM podawanego w iniekcjach (FAERS)	Gastrointestinal disorders potentially associated with Semaglutide: an analysis from the Eudravigilance Database Expert Opinion on Drug Safety. 2023;22:455-461.
40.	Chaiyakunapruk 2025	Komparator	Terapia złożona vs monoterapia	Real-world effectiveness of adding newer generation GLP-1RA to SGLT2i in type 2 diabetes Cardiovascular Diabetology. 2025;24(1):177.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
41.	Huynh 2023	Komparator	Ocena skuteczności SEM u pacjentów w podeszłym wieku bez porównania z komparatorem.	Evaluating Weight Loss With Semaglutide in Elderly Patients With Type II Diabetes Journal of Pharmacy Technology. 2023;39:10-15.
42.	Huynh 2023	Komparator	Niezdolny komparator - metformina	Dual metformin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapy reduces mortality and hepatic complications in cirrhotic patients with diabetes mellitus Annals of Gastroenterology. 2023;36:555-563.
43.	Wajid 2023	Komparator	Ocena skuteczności SEM bez porównania z komparatorem.	Efficacy and Tolerability of Semaglutide in Patients With Type-2 Diabetes Mellitus: Experience of a Tertiary Care Hospital, Pakistan Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes. 2023;16:11795514231213568.
44.	Yang 2025	Komparator	Terapia złożona vs monoterapia	Effectiveness of Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors and Semaglutide on Body Composition in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Real-World Cohort Study with Bioelectrical Impedance Analysis Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity . 2025;18:2885-2897.
45.	Cai 2025	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych (abstrakt konferencyjny)	Semaglutide and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. JAMA Ophthalmol. 2025 Apr 1;143(4):304-314. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2024.6555.
46.	Fu 2024	Punkty końcowe	Wyniki dla SEM vs DPP-4 przedstawiono tylko dla 1, niezgodnego punktu końcowego (hipokaliemia)	A population-based cohort defined risk of hyperkalemia after initiating SGLT-2 inhibitors, GLP1 receptor agonists or DPP-4 inhibitors to patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes Kidney International. 2024;105:618-628.
47.	Fu 2024	Punkty końcowe	Wyniki dla SEM vs DPP-4 przedstawiono tylko dla 1, niezgodnego punktu końcowego (hipokaliemia)	SGLT-2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, and DPP-4 inhibitors and risk of hyperkalemia among people with type 2 diabetes in clinical practice: population based cohort study. BMJ. 2024 Jun 26;385:e078483. doi: 10.1136/bmj-2023-078483.
48.	Hofer 2021	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych (abstrakt konferencyjny)	Prescription Patterns of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Patients with Coronary Artery Disease Cardiovascular Drugs and Therapy. 2021;35:1161-1170.
49.	Iwanycky 2025	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych (abstrakt konferencyjny)	RWD112 Real-World Utilization of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Overweight and Obese US Adults Value in Health. 2025;28:S383.
50.	Jenkins 2024	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych (abstrakt konferencyjny)	#1704366 Gastroparesis Incidence Post-Initiation of Semaglutide Versus Sitagliptin in Type 2 Diabetes: A Retrospective TriNetX Database Analysis Endocrine Practice. 2024;30:S35-S36.
51.	NA 2021	Punkty końcowe	Raport NCT do badania RWD. Nie opublikowano wyników	BESTMED: Observational Evaluation of Second Line Therapy Medications in Diabetes. https://clinicaltrials.gov/study/NCT05161429 (Dostęp: 9.12.2025).
52.	Nair 2022	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Real-World Treatment Patterns of Glucose-Lowering Agents Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease or At Risk for Cardiovascular Disease: An Observational, Cross-Sectional, Retrospective Study Diabetes Therapy. 2022;13:1921-1932.
53.	Pradhan 2025	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and the Prevention of Cirrhosis Among Patients With Type 2 Diabetes Diabetes Care. 2025;48:444-454.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
54.	Vencio 2020	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Contemporary use of diabetes medications with a cardiovascular indication in adults with type 2 diabetes: A secondary analysis of the multinational CAPTURE study <i>Diabetologia</i> . 2020;63:S449-S450.
55.	Aristizabal-Colorado 2024	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania	SEMAGLUTIDE VERSUS EMPAGLIFLOZINE, A COHORT STUDY WITH 18 MONTHS FOLLOW-UP (SEMPA18) <i>Diabetes Technology and Therapeutics</i> . 2024;26:A289.
56.	Gupta 2024	Typ publikacji	Brak analizy ocenianych punktów końcowych (abstrakt konferencyjny)	Risk Of Retinopathy In Patients With Type 2 Diabetes On Semaglutide <i>Journal of the Endocrine Society</i> . 2024;8:A479-A480
57.	Senesi 2025	Typ publikacji	Niezgodny typ publikacji - abstrakt konferencyjny	Response to SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists in People with Type 2 Diabetes and Obesity: Age and Sex Differences <i>Obesity Facts</i> . 2025;18:626.
58.	Thotamgari 2021	Typ publikacji	Niezgodny typ publikacji - abstrakt konferencyjny	A real-world disproportionality analysis of atrial fibrillation adverse events for glucagon like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors <i>Circulation</i> . 2021;144:suppl_1.

Tabela 103.

Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów - przeszukanie w kierunku badań opracowań wtórnych

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
1.	Al-Shudifat 2025	Populacja	Niezgodna populacja. Pacjenci zarówno z jak i bez T2DM	Comparing Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists to Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review. <i>Cureus</i> . 2025 Feb 5;17(2):e78570. doi: 10.7759/cureus.78570.
2.	Bracchiglione 2025	Populacja	Pacjenci z otyłością, bez T2DM	Semaglutide for adults living with obesity <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2025 Sep 30.
3.	Dharani 2025	Populacja	Pacjenci z cukrzycą T2DM lub T1DM	PREVENTING DIABETIC KIDNEY DISEASE: A SYSTEMATIC REVIEW OF CURRENT PHARMACOLOGICAL APPROACHES <i>International Journal of Applied Pharmaceutics</i> . 2025;17:68-81.
4.	Diallo 2025	Populacja	Pacjenci zarówno z jak i bez T2DM	Prevention of cardiovascular events in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a comprehensive network meta-analysis of eight randomized controlled trials using reconstructed individual patient's data. <i>EClinicalMedicine</i> . 2025 Sep 12;88:103506. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103506.
5.	Garlatti Costa 2025	Populacja	Pacjenci po przeszczepieniu wątroby	Efficacy and Safety of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT-2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus and Obesity in Liver Transplant Recipients: A Systematic Review. <i>J Clin Med</i> . 2025 Jun 30;14(13):4619. doi: 10.3390/jcm141134619.
6.	Samuels 2024	Populacja	Pacjenci po operacji bariatrycznej	Adverse event comparison between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other antiobesity medications following bariatric surgery <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 2024;26:3906-3913.
7.	Shang 2024	Populacja	Pacjenci bez T2DM	Pharmacological treatments for adults with overweight and obesity without diabetes <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2024;2024(4):CD015861.
8.	Alam 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Treatment outcomes and safety profile of SGLT2 inhibitors versus GLP-1 agonists in type 2 diabetes mellitus: Systematic review of real-world observational studies. <i>Wien Med Wochenschr</i> . 2025 Sep 3. doi: 10.1007/s10354-025-01108-5.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
9.	Albulushi 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on heart failure with preserved ejection fraction in diabetic patients: a meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2024 Aug 31;23(1):324. doi: 10.1186/s12933-024-02415-8.
10.	Ali 2022	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	The Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists on Cardioresenal Outcomes: Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. 2022 Aug;38(8):1201-1210. doi: 10.1016/j.cjca.2022.05.011.
11.	Banerjee 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	GLP-1 receptor agonists, SGLT2 inhibitors and noncardiovascular mortality in type 2 diabetes: Insights from a meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2024 Jan;18(1):102943. doi: 10.1016/j.dsx.2024.102943.
12.	Bilal 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Effects of newer anti-hyperglycemic agents on cardiovascular outcomes in older adults: Systematic review and meta-analysis. J Diabetes Complications. 2024 Aug;38(8):108783. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2024.108783.
13.	Bramlage 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative analysis on renal and cardiovascular outcomes of antidiabetic treatment in chronic kidney disease patients-A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2025 Nov;27(11):6254-6263. doi: 10.1111/dom.70010.
14.	Brockmeyer 2024	Interwencja	Nie uwzględniono badań dla SEM	Absolute treatment effects of novel antidiabetic drugs on a composite renal outcome: meta-analysis of digitalized individual patient data. J Nephrol. 2024 Mar;37(2):309-321. doi: 10.1007/s40620-023-01858-8.
15.	Bronden 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Effects of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, SGLT-2 inhibitors and sulphonylureas on mortality, cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: A network meta-analyses-driven approach. Diabet Med. 2023 Aug;40(8):e15157. doi: 10.1111/dme.15157.
16.	Bushi 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Association Between GLP1 RAs Use and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis Health Science Reports. 2025;8: (2):e70490.
17.	Cao 2022	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative efficacy of novel antidiabetic drugs on cardiovascular and renal outcomes in patients with diabetic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2022 Aug;24(8):1448-1457. doi: 10.1111/dom.14702.
18.	Diallo 2022	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Age, sex, race, BMI, and duration of diabetes differences in cardiovascular outcomes with glucose lowering drugs in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine. 2022 Oct 12;54:101697. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101697.
19.	Diallo 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Blood pressure-lowering effects of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for preventing of cardiovascular events and death in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Acta Diabetol. 2023 Dec;60(12):1651-1662. doi: 10.1007/s00592-023-02154-4.
20.	Du 2022	Interwencja	Nie uwzględniono badań dla SEM	Effect of SGLT2 inhibitors versus DPP4 inhibitors or GLP-1 agonists on diabetic foot-related extremity amputation in patients with T2DM: A meta-analysis. Prim Care Diabetes. 2022 Feb;16(1):156-161. doi: 10.1016/j.pcd.2021.12.007.
21.	Evans 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Cardiovascular and renal outcomes of GLP-1 receptor agonists vs. DPP-4 inhibitors and basal insulin in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Diab Vasc Dis Res. 2023 Nov-

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
				Dec;20(6):1479-1641231221740. doi: 10.1177/14791641231221740.
22.	Giugliano 2022	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	The effect of DPP-4 inhibitors, GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on cardiorenal outcomes: a network meta-analysis of 23 CVOTs. Cardiovasc Diabetol. 2022 Mar 16;21(1):42. doi: 10.1186/s12933-022-01474-z.
23.	Gu 2022	Interwencja	SEM w monoterapii, w I linii leczenia	Choice of Glucose-Lowering Drugs as Initial Monotherapy for Type 2 Diabetes Patients with Contraindications or Intolerance to Metformin: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2022 Nov 30;11(23):7094. doi: 10.3390/jcm11237094.
24.	Hanlon 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Age and Sex Differences in Efficacy of Treatments for Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. JAMA. 2025 Mar 25;333(12):1062-1073. doi: 10.1001/jama.2024.27402.
25.	Huang 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Effects of new hypoglycemic drugs on cardiac remodeling: a systematic review and network meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2023 Jun 9;23(1):293. doi: 10.1186/s12872-023-03324-6.
26.	Igweokpa 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Incretin-based drugs and the risk of diabetic retinopathy among individuals with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Diabetes Obes Metab. 2024 Feb;26(2):721-731. doi: 10.1111/dom.15367.
27.	Karakasis 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative safety and efficacy analysis of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors among frail individuals with type 2 diabetes in the era of continuous population ageing European Journal of Internal Medicine. 2025;131:162-165.
28.	Kelsey 2022	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	In CV disease, GLP-1 RAs and SGLT2 inhibitors reduce CV mortality. Ann Intern Med. 2022 Mar;175(3):JC26. doi: 10.7326/J22-0003.
29.	Khan 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	A systematic review and meta-analysis comparing the cardiovascular effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 agonists in type 2 diabetes. J Diabetes Metab Disord. 2025 Oct 11;24(2):221. doi: 10.1007/s40200-025-01741-2.
30.	Khan 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative Effectiveness of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Reducing Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes. Cureus. 2025 May 14;17(5):e84137. doi: 10.7759/cureus.84137.
31.	Khan 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative Cardiovascular and Renal Outcomes of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. Cureus. 2025 Mar 21;17(3):e80932. doi: 10.7759/cureus.80932.
32.	Khanmohammadi 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Glucose-lowering drugs and liver-related outcomes among individuals with type 2 diabetes: A systematic review of longitudinal population-based studies Diabetic Medicine. 2024;41(11):e15437.
33.	Kilickap 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	GLP-1 Receptor Agonists and SGLT-2 Inhibitors in Patients With Versus Without Cardiovascular Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Trial Sequential Analysis. Angiology. 2024 Oct;75(9):820-830. doi: 10.1177/00033197231183229.
34.	Kim 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative Effect of Glucose-Lowering Drugs for Type 2 Diabetes Mellitus on Stroke Prevention: A Systematic Review and Network Meta-Analysis Diabetes and Metabolism Journal. 2024;48:312-320.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
35.	Kumar 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparison of SGLT2 Inhibitors and GLP-1 Receptor Agonists on the Risk of Atrial Fibrillation in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis American Journal of Therapeutics. 2025 Apr 30. doi: 10.1097/MJT.0000000000001968.
36.	Kunutsor 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Cardiovascular and kidney benefits of SGLT-2is and GLP-1RAs according to baseline blood pressure in type 2 diabetes: a systematic meta-analysis of cardiovascular outcome trials Scandinavian Cardiovascular Journal. 2024;58: (1):2418086.
37.	Kunutsor 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Racial, ethnic and regional differences in the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide 1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials Journal of the Royal Society of Medicine. 2024;117:267-283.
38.	Kunutsor 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Glycaemic control and macrovascular and microvascular outcomes in type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials of novel glucose-lowering agents. Diabetes Obes Metab. 2024 May;26(5):1837-1849. doi: 10.1111/dom.15500.
39.	Li 2022	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparison of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide Receptor Agonists for Atrial Fibrillation in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review With Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. J Cardiovasc Pharmacol. 2022 Mar 1;79(3):281-288. doi: 10.1097/FJC.0000000000001197.
40.	Li 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Effect of new glucose-lowering drugs on stroke in patients with type 2 diabetes: A systematic review and Meta-analysis Journal of Diabetes and its Complications. 2023;37(1):108362.
41.	Lin 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative cardiovascular effectiveness of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in atherosclerotic cardiovascular disease phenotypes: a systematic review and meta-analysis European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy. 2025;11:174-189.
42.	Lu 2023	Interwencja	Nie uwzględniono badań dla SEM	Risk of lower limb amputation in diabetic patients using SGLT2 inhibitors versus DPP4 inhibitors or GLP-1 agonists: a meta-analysis of 2 million patients Therapeutic Advances in Drug Safety. 2023;14:14.2042086231178126.
43.	Lv 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Effect of different hypoglycemic drugs and insulin on the risk of new-onset atrial fibrillation in people with diabetes: a network meta-analysis. Eur J Med Res. 2024 Jul 31;29(1):399. doi: 10.1186/s40001-024-01954-w.
44.	Mannucci 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Effects of glucose-lowering agents on cardiovascular and renal outcomes in subjects with type 2 diabetes: An updated meta-analysis of randomized controlled trials with external adjudication of events. Diabetes Obes Metab. 2023 Feb;25(2):444-453. doi: 10.1111/dom.14888.
45.	Mannucci 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Cardiovascular prevention with glucose-lowering drugs in type 2 diabetes: An evidence-based approach to the categories of primary and secondary prevention. Diabetes Obes Metab. 2023 Dec;25(12):3435-3443. doi: 10.1111/dom.15226.
46.	Mantovani 2025	Interwencja	Analiza ukierunkowana na ocenę inhibitorów SGLT-2; brak	Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Use and Risk of Liver-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis of Observational Cohort Studies Diabetes Care. 2025;48:1042-1052.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
			możliwości wyodrębnienia porównania z SEM	
47.	Natale 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists for people with chronic kidney disease and diabetes. Cochrane Database Syst Rev. 2025 Feb 18;2(2):CD015849. doi: 10.1002/14651858.CD015849.pub2.
48.	Nguyen 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative efficacy of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in chronic kidney disease and type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis Diabetes, Obesity and Metabolism. 2023;25:1614-1623.
49.	Pan 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Evaluation of glucose-lowering medications in older people: a comprehensive systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Age Ageing. 2024 Aug 6;53(8):afae175. doi: 10.1093/ageing/afae175.
50.	Rahman 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	The Impact of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist on the Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis and Systematic Review Cardiology Research. 2023;14:250-260.
51.	Ratna 2025	Interwencja	Nie uwzględniono badań dla SEM	Mechanistic Insights Into the Cardioprotective Effects of Modern Glucose-Lowering Drugs in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. Cureus. 2025 Sep 26;17(9):e93284. doi: 10.7759/cureus.93284.
52.	Rizvi 2024	Interwencja	Nie uwzględniono badań dla SEM	A COMPARISON OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS AND DPP-4 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE 2: A SYSTEMATIC REVIEW Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology. 2024;31:2622-2635.
53.	Rodriguez-Valadez 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Cardiovascular and Renal Benefits of Novel Diabetes Drugs by Baseline Cardiovascular Risk: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. Diabetes Care. 2023 Jun 1;46(6):1300-1310. doi: 10.2337/dc22-0772.
54.	Sabouret 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparing benefits from sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in randomized clinical trials: a network meta-analysis. Minerva Cardiol Angiol. 2023 Apr;71(2):199-207. doi: 10.23736/S2724-5683.22.05900-2.
55.	Salmen 2023	Interwencja	Nie uwzględniono badań dla SEM	A Critical View over the Newest Antidiabetic Molecules in Light of Efficacy: A Systematic Review and Meta-Analysis International Journal of Molecular Sciences. 2023;24 (11):9760.
56.	Shi 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Cardiovascular Therapy Benefits of Novel Antidiabetic Drugs in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Complicated With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis. J Diabetes. 2025 Jan;17(1):e70044. doi: 10.1111/1753-0407.70044.
57.	Sohn 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Cardiovascular efficacy and safety of antidiabetic agents: A network meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Obes Metab. 2023 Dec;25(12):3560-3577. doi: 10.1111/dom.15251.
58.	Sohn 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Characteristics predicting the efficacy of SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists on major adverse cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis study. Cardiovasc Diabetol. 2023 Jun 28;22(1):153. doi: 10.1186/s12933-023-01877-6.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
59.	Song 2025	Interwencja	Nie uwzględniono badań dla SEM	Effects of new hypoglycemic drugs on patients with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. <i>Postgrad Med J.</i> 2025 Mar 16;101(1194):330-350. doi: 10.1093/postmj/qgae148.
60.	Tang 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Assessing the benefit-risk profile of newer glucose-lowering drugs: A systematic review and network meta-analysis of randomized outcome trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2025 Mar;27(3):1444-1455. doi: 10.1111/dom.16147.
61.	Wang 2023	Interwencja	Analiza ukierunkowana na ocenę inhibitorów SGLT-2; brak możliwości wyodrębnienia porównania z SEM	Effects of SGLT-2 inhibitors on adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials <i>Diabetology and Metabolic Syndrome.</i> 2023;15(1):113.
62.	Wang 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	A comprehensive meta-analysis on the association of SGLT2is and GLP-1RAs with vascular diseases, digestive diseases and fractures. <i>Acta Diabetol.</i> 2024 Sep;61(9):1097-1105. doi: 10.1007/s00592-024-02289-y.
63.	Wang 2025	Interwencja	Włączone badania dotyczą SEM w formie doustnej	Comparative effectiveness and safety of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors vs glucagon-like peptide 1 receptor agonists in elderly patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2025 Aug 26;16:1486655. doi: 10.3389/fendo.2025.1486655.
64.	Wang 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Target trial emulation of cardiovascular outcome trials of medications used to treat type 2 diabetes using real-world data: a systematic review of observational studies. <i>J Clin Epidemiol.</i> 2025 Sep;185:111872. doi: 10.1016/j.jclinepi.2025.111872.
65.	Wang 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparison of the Effects of SGLT-2i Versus GLP-1RA on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes, Based on Baseline Renal Function. <i>Diabetes.</i> 2025 May 1;74(5):672-681. doi: 10.2337/db24-0688.
66.	Xie 2024	Interwencja	Nie uwzględniono badań dla SEM	Influence of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on fat accumulation in patients with diabetes mellitus and non-alcoholic fatty liver disease or obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized control trials <i>Journal of Diabetes and its Complications.</i> 2024;38(6):108743.
67.	Xu 2022	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Cardiovascular effectiveness of glucagon-like peptide 1 receptor agonists versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: A meta-analysis based on propensity score-matched studies. <i>Prim Care Diabetes.</i> 2022 Feb;16(1):207-210. doi: 10.1016/j.pcd.2021.11.006.
68.	Yang 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Efficacy and safety of drugs for people with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease on kidney and cardiovascular outcomes: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2023 Apr;198:110592. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110592.
69.	Zhang 2025	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative efficacy of GLP-1 RAs/SGLT-2 inhibitors in reducing cardiovascular events in type 2 diabetes according to baseline use of metformin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials <i>European Journal of Medical Research.</i> 2025;30(1):13.
70.	Zheng 2022	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparative efficacy and safety of antihyperglycemic drug classes for patients with type 2 diabetes following failure with metformin monotherapy: A systematic review and network meta-analysis of randomized

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
				controlled trials. Diabetes Metab Res Rev. 2022 May;38(4):e3515. doi: 10.1002/dmrr.3515.
71.	Zhou 2024	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Comparison of cardiovascular outcomes of new antihyperglycemic agents in Type 2 Diabetes Mellitus: a meta-analysis. ESC Heart Fail. 2024 Jun;11(3):1647-1656. doi: 10.1002/ehf2.14726.
72.	Scheen 2023	Interwencja	Ocena całej grupy GLP1, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEM	Do SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists modulate differently the risk of stroke ? Discordance between randomised controlled trials and observational studies. Diabetes Metab. 2023 Sep;49(5):101474. doi: 10.1016/j.diabet.2023.101474.
73.	Bellos 2024	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Safety and Efficacy of Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitors and Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Diabetic Kidney Transplant Recipients: Synthesis of Evidence. Journal of Clinical Medicine. 2024;13(20):6181.
74.	Cesaro 2025	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Reduction of New Onset of Atrial Fibrillation in Patients Treated with Semaglutide: An updated systematic review and meta regression analysis of randomized controlled trials. Eur J Prev Cardiol. 2025 Apr 28:zwaf257. doi: 10.1093/eurjpc/zwaf257.
75.	Cimellaro 2024	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Cardiovascular Effectiveness and Safety of Antidiabetic Drugs in Patients with Type 2 Diabetes and Peripheral Artery Disease: Systematic Review. Medicina (Kaunas). 2024 Sep 20;60(9):1542. doi: 10.3390/medicina60091542.
76.	Cleto 2025	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Semaglutide effects on safety and cardiovascular outcomes in patients with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. Clinical Research. International Journal of Obesity. 2025;49:21-30.
77.	Feier 2024	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Assessment of Thyroid Carcinogenic Risk and Safety Profile of GLP1-RA Semaglutide (Ozempic) Therapy for Diabetes Mellitus and Obesity: A Systematic Literature Review. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(8):4346.
78.	Figlioli 2024	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacological Research. 2024;208:107401.
79.	Glaser 2025	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Impact of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on the incidence of atrial fibrillation. World Journal of Cardiology. 2025;17(7):107510.
80.	Hu 2023	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	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(1):218.
81.	Li 2025	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Meta-analysis of the Effect of Semaglutide on Blood Pressure in Obese Populations. American Journal of Cardiovascular Drugs. 2025;25:655-665.
82.	Małyszczak 2024	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Novel Antidiabetic Drugs and the Risk of Diabetic Retinopathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Med. 2024 Mar 20;13(6):1797. doi: 10.3390/jcm13061797.
83.	Nagendra 2023	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Semaglutide and cancer: A systematic review and meta-analysis: Semaglutide and cancer. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 2023;17(9):102834.
84.	Petrova 2024	Komparator	Niezgodny komparator	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.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
85.	Prentza 2024	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Antidiabetic Treatment and Prevention of Ischemic Stroke: A Systematic Review. J Clin Med. 2024 Sep 28;13(19):5786. doi: 10.3390/jcm13195786.
86.	Shaikh 2024	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	RENAL PROTECTIVE COMPARISON BETWEEN SODIUM-GLUCOSE COTRANSPORTER-2 INHIBITORS VERSUS GLUCAGON-LIKE PEPTIDE-1 RECEPTOR AGONISTS: A SYSTEMATIC REVIEW. Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology. 2024;31:459-478.
87.	Tan 2023	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Associations of antidiabetic drugs with diabetic retinopathy in people with type 2 diabetes: an umbrella review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2024 Jan 3;14:1303238. doi: 10.3389/fendo.2023.1303238.
88.	Tariq 2024	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Long-Term Cardiovascular Outcomes of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists in Type 2 Diabetes: A Systematic Review. Cureus. 2024 Nov 14;16(11):e73705. doi: 10.7759/cureus.73705.
89.	Wen 2025	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	The effects of non-insulin anti-diabetic medications on the diabetic microvascular complications: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. BMC Endocr Disord. 2025 Jul 16;25(1):179. doi: 10.1186/s12902-025-01985-2.
90.	Zaccardi 2022	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Non-inferiority and clinical superiority of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: Systematic analysis of cardiorenal outcome trials in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2022 Aug;24(8):1598-1606. doi: 10.1111/dom.14735.
91.	Zhang 2024	Komparator	Nie przedstawiono porównania ze zdefiniowanymi komparatorami	Semaglutide for the prevention of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 2024;18(6):103067.
92.	Admani 2025	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	The Impact of Different Antidiabetic Drugs on Fracture Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials With a Focus on SGLT2 Inhibitors. American Journal of Medicine Open. 2025;14:100115.
93.	Ahmad 2023	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Impact of novel glucose-lowering therapies on physical function in people with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomised PLC-controlled trials. Diabetic Medicine. 2023;40(6):e15083.
94.	Banerjee 2025	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Histological efficacy of anti-diabetic agents in MASH and the mediating role of weight loss: A network meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2026;28(1):287-295.
95.	Chae 2024	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Lipid profile changes induced by glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. Expert Rev Clin Pharmacol. 2024 Aug;17(8):721-729. doi: 10.1080/17512433.2024.2363838.
96.	Hui 2025	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Effect of diabetes medications on the risk of developing dementia, mild cognitive impairment, or cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. Journal of Alzheimer's Disease. 2025;104:627-648.
97.	Kato 2025	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Antidiabetic agents and dementia risk in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2026 Jan;28(1):256-264.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyny wykluczenia	Referencja
98.	Kuete Defo 2024	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Diabetes, antidiabetic medications and risk of dementia: A systematic umbrella review and meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2024;26:441-462.
99.	Li 2024	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Anti-diabetic agents and the risks of dementia in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. Alzheimer's Research and Therapy . 2024;16:(1):272.
100.	Nogueira 2023	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Comparative effectiveness and cost-effectiveness of cardioprotective glucose-lowering therapies for type 2 diabetes in Brazil: a Bayesian network model. Health Economics Review. 2023;13(1):50.
101.	Pirera 2025	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Efficacy of SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, DPP-4 Inhibitors, and Sulfonylureas on Moderate-to-Severe COPD Exacerbations Among Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Pharmaceuticals. 2025;18(9):1337.
102.	Yu 2023	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	The relationship between the use of GLP-1 receptor agonists and the incidence of respiratory illness: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetology and Metabolic Syndrome. 2023;15(1):164.
103.	Zhang 2023	Punkty końcowe	Porównanie pacjentów rasy azjatyckiej i białej	Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular and kidney outcomes in Asian versus White patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews. 2023;17(7):102804.
104.	Adamu 2023	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	Beyond HbA1c cardiovascular protection in type 2 diabetes mellitus Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa. 2023;28:7-13.
105.	Baxter 2025	Typ publikacji	Badanie kohortowe	Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists and Risk of Thyroid Cancer: An International Multisite Cohort Study Thyroid. 2025;35:69-78.
106.	Bilal 2023	Typ publikacji	Abstrakt do wykluczonego badania	Effects of newer antidiabetic agents on cardiovascular outcomes in older adults: systematic review and meta-analysis Postgraduate Medicine. 2023;135:7-8.
107.	Ferreira 2024	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Across the Spectrum of Heart Failure Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2024;109:4-9.
108.	Gupta 2024	Typ publikacji	Badanie kohortowe	Risk Of Retinopathy In Patients With Type 2 Diabetes On Semaglutide Journal of the Endocrine Society. 2024;8:A479-A480.
109.	Ko 2023	Typ publikacji	List, nie przedstawiono przeglądu systematycznego	Risk of Diabetic Retinopathy between Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (Diabetes Metab J 2023;47:394-404) Diabetes and Metabolism Journal. 2023;47:571-572.
110.	Kuss 2022	Typ publikacji	Meta-analiza indywidualnych danych pacjentów z badań wybranych bez przeglądu systematycznego	Absolute treatment effects for the primary outcome and all-cause mortality in the cardiovascular outcome trials of new antidiabetic drugs: a meta-analysis of digitalized individual patient data. Acta Diabetol. 2022 Oct;59(10):1349-1359. doi: 10.1007/s00592-022-01917-9.
111.	Wolff 2023	Typ publikacji	Meta-analiza indywidualnych danych pacjentów bez przeglądu systematycznego	Meta-analysed numbers needed to treat of novel antidiabetic drugs for cardiovascular outcomes. ESC Heart Fail. 2023 Feb;10(1):552-567. doi: 10.1002/ehf2.14213.
112.	Yanai 2023	Typ publikacji	Artykuł przeglądowy	Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists Versus Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Cardiology Research. 2023;14:12-21.

Aneks J. Formularze wykorzystane w analizie

J.1. Formularz do charakterystyk badań

Tabela 104.
Formularz do charakterystyki badań RCT

Kryteria włączenia	
Kryteria wykluczenia	
POPULACJA	
Liczebność grupy (N)	
Wiek w latach: średnia (SD)	
Płeć męska, n (%)	
Rasa, n (%)	Biała
	Czarna lub afroamerykańska
	Azjatycka
Masa ciała [kg]: średnia (SD)	
BMI [kg/m ²]: średnia (SD)	
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)	
Poziom HbA1c (%), średnia (SD)	
Poziom FPG [mmol/l], średnia (SD)	
eGFR [ml/min/1,73 m ²] mediana [zakres]	
Obwód talii [cm], średnia (SD)	
Ciśnienie krwi [mm Hg], średnia (SD)	Skurczowe
	Rozkurczowe
LDL [mg/dl], średnia geometryczna (CV)	
Nigdy nie palący, n (%)	
Historia chorób układu krążenia, n (%)	Choroba niedokrwienna serca
	Zawał mięśnia sercowego
	Niewydolność serca
	Udar niedokrwienny
	Udar krwotoczny

	Nadciśnienie
	Metformina (biguanidy)
	Pochodne sulfonilomocznika
	Insulina
Leczenie przeciwcukrzycowe, n (%)	Tiazolidynediony
	Inhibitory α -glukozydazy
	Medlitynydy
	SGLT-2
	DPP-4c
SCHEMAT BADANIA	
Układ badania	
Schemat dawkowania	
Kointerwencje	
Okres interwencji/ obserwacji	
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	
Testowana hipoteza	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Zaslepienie	
Metoda analizy wyników	
Cross-over	
Utrata z badania, n/N (%)	
Prawidłowe podanie przyczyn utraty z badania	
Parametry podlegające ocenie w badaniu	•
Metody oceny stosowane w badaniu	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

Tabela 105.
Formularz do charakterystyki badań RWD – metodyka

Cecha
Metoda badania
Typ wg AOTMiT
Kryteria włączenia
Interwencja
Komparator
Oceniane punkty końcowe
Okres zbierania danych
FU (mies.)
Lokalizacja

Cecha
Źródło danych
Źródło finansowania
Ocena w skali NOS

Tabela 106.

Formularz do charakterystyki badań RWD – wyjściowa charakterystyka populacji

Badanie	
Ramie badania	
Liczebność grupy (N)	
Wiek w latach: średnia (SD)	
Płeć męska, n (%)	
Masa ciała [kg], średnia (SD)	
BMI, n (%)	<25 kg/m ²
	25 do <30 kg/m ²
	30 do <35 kg/m ²
	35 do <40 kg/m ²
	≥40 kg/m ²
Status nieznany	
Czas trwania cukrzycy w latach, średnia (SD)	
Poziom HbA1c [%], średnia (SD)	
Palenie tytoniu: nigdy, n (%)	
Choroba niedokrwienna serca, n (%)	
Zawał mięśnia sercowego w historii, n (%)	
Niewydolność serca, n (%)	
Udar niedokrwienny w historii, n (%)	
Nadciśnienie, n (%)	
ASCVD, n (%)	
PAD, n (%)	
CKD, n (%)	

J.2. Formularze do ekstrakcji wyników

Tabela 107.

Formularz do ekstrakcji wyników dychotomicznych

Punkt końcowy	Ramie	Interwencja		Komparator		Porównanie	
		N	n (%)	N	n (%)	Parametr względny	p

Tabela 108.
Formularz do ekstrakcji wyników ciągłych

Punkt końcowy	Ramie	Interwencja		Komparator		Porównanie	
		N	Średnia (miara rozrzutu)	N	Średnia (miara rozrzutu)	Parametr względny	P

J.3. Formularze do oceny wiarygodności badań

Tabela 109.
Formularz do oceny wiarygodności badań pierwotnych na podstawie narzędzia RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja		
Projekt badania		
☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klastrową 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 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?		
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		

- 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?

Ocena ryzyka błędu

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?

- 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?

- 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?

- 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?

- 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?

- 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?

- 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?

Ocena ryzyka błędu

DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach

- 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?

- 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?

- 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?

- 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?

Ocena ryzyka błędu

DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego

- 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?

- 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?

- 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?

- 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?

- 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?

Ocena ryzyka błędu
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 niezasłепione dane?
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?
5.3 ...wielu możliwych analiz danych?
Ocena ryzyka błędu
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:

FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KOHORTOWCH 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

4. Porównywalność

5. 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.) *

6. Punkt końcowy

7. Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem *
- b) odwołanie do dokumentacji *
- c) raportowane przez pacjenta
- d) nie określono

8. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) Tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
- b) nie

9. 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.

Tabela 110.

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 (follow-up)	
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 protokół lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: ☐ pytanie / pytania badawcze ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wyłączenia ☐ ocenę ryzyka błędów systematycznych	☐ 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	

Pytanie	Odpowiedź
☐ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności ☐ uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu	
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	
„Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT ☐ LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI ☐ LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	☐ Tak ☐ Nie
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 do publikacji (np. język publikacji)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„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	
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 do zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbki 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 ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	
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 ☐ Częściowo tak ☐ Nie
„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 (follow-up)	
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)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie NRSI

Pytanie	Odpowiedź
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	
NRSI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ czynników zakłócających oraz ☐ selektywnego doboru badań	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie RCT
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	
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	
„Tak” jeśli: ☐ W przeglądzie zamieszczono informacje o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie do źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.	☐ Tak ☐ Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy 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 uzasadnienie 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
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	☐ Tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
„Tak” jeśli: ☐ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	☐ 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