

*Levemir<sup>®</sup> (insulina detemir)*  
*w leczeniu cukrzycy typu 2*

***Analiza kliniczna***

**Wersja 2.1**

**Kraków 2014**

**Wykonawca:**

*Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik*

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

**Autorzy:**

[Redacted names of authors]

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

**Wersja 2.1 – ostatnia aktualizacja dnia 18 sierpnia 2014 r.**

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów.....</b>	<b>11</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>14</b>
<b>1 Analiza kliniczna.....</b>	<b>21</b>
1.1 Cel opracowania.....	22
1.2 Zarys problemu zdrowotnego.....	22
1.3 Metodyka .....	23
1.3.1 Wyszukiwanie danych źródłowych.....	23
1.3.1.1 Źródła danych pierwotnych .....	23
1.3.1.2 Strategia wyszukiwania badań klinicznych .....	24
1.3.1.3 Kryteria włączania i wykluczania pierwotnych badań klinicznych .....	27
1.3.1.4 Źródła danych wtórnych .....	30
1.3.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych.....	31
1.3.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych.....	31
1.3.2 Ocena bezpieczeństwa .....	31
1.3.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników .....	32
1.3.4 Ocena wiarygodności źródeł danych.....	32
1.3.5 Analiza statystyczna .....	32
1.4 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych.....	34
1.5 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	52
1.6 DET + OADs vs NPH + OADs – badania z randomizacją.....	55
1.6.1 Opis metodyki włączonych badań.....	55
1.6.2 Charakterystyka włączonej populacji.....	58
1.6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających selekcji do badania.....	58
1.6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	60
1.6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	62
1.6.4 Skuteczność kliniczna .....	65
1.6.4.1 Zmiana zawartości HbA1c .....	66
1.6.4.2 Odsetek chorych z HbA1c $\leq$ 7,0%.....	67
1.6.4.3 Odsetek chorych z HbA1c $\leq$ 7,0% bez przypadków hipoglikemii .....	68
1.6.4.4 Zmiana stężenia glukozy na czczo .....	69
1.6.4.5 Hipoglikemia ogółem .....	70
1.6.4.5.1 Hipoglikemia nocna.....	71

1.6.4.5.2	Hipoglikemia łagodna ( <i>minor</i> ).....	73
1.6.4.5.3	Hipoglikemia ciężka ( <i>major</i> ).....	73
1.6.4.5.4	Hipoglikemia objawowa (symptoms only).....	75
1.6.4.5.5	Liczba epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok.....	76
1.6.4.6	Zmiana masy ciała .....	79
1.6.4.7	Dawkowanie insuliny .....	81
1.6.5	Bezpieczeństwo.....	83
1.6.5.1	Jakiegokolwiek działania niepożądane .....	83
1.6.5.2	Ciężkie działania niepożądane (serious).....	84
1.6.5.3	Działania niepożądane związane z leczeniem.....	84
1.6.5.4	Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych .....	84
1.6.5.5	Zgony.....	86
1.6.5.6	Poszczególne działania niepożądane .....	86
1.6.5.6.1	Reakcje w miejscu podania .....	86
1.6.5.6.2	Reakcje alergiczne.....	87
1.6.5.6.3	Ból głowy.....	88
1.6.5.6.4	Zaburzenia kardiologiczne .....	88
1.7	DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs – badania z randomizacją.....	90
1.7.1	Opis metodyki włączonych badań.....	90
1.7.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	92
1.7.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających selekcji do badania.....	92
1.7.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	93
1.7.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	94
1.7.4	Skuteczność kliniczna .....	97
1.7.4.1	Zmiana zawartości HbA1c .....	97
1.7.4.2	Odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0%.....	98
1.7.4.3	Odsetek chorych z HbA1c ≤ 6,5%.....	98
1.7.4.4	Odsetek chorych z HbA1c ≤ 6,5% bez przypadków hipoglikemii .....	99
1.7.4.5	Hipoglikemia ogółem .....	100
1.7.4.5.1	Hipoglikemia łagodna ( <i>minor</i> ).....	100
1.7.4.5.2	Hipoglikemia ciężka ( <i>major</i> ).....	101
1.7.4.5.3	Liczba epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok.....	101
1.7.4.6	Zmiana masy ciała .....	103
1.7.4.7	Zmiana obwodu talii.....	103

1.7.4.8	Dawkowanie insuliny .....	104
1.7.4.9	Jakość życia i satysfakcja z leczenia.....	104
1.7.5	Bezpieczeństwo.....	106
1.7.5.1	Ciężkie działania niepożądane (serious).....	106
1.7.5.2	Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych .....	106
1.7.5.3	Zgony.....	107
1.7.5.4	Poszczególne działania niepożądane .....	107
1.7.5.5	Zmiany parametrów laboratoryjnych .....	111
1.8	Efektywność praktyczna – badania bez grupy kontrolnej .....	113
1.8.1	Prospektywne badania bez randomizacji i bez grupy kontrolnej .....	113
1.8.1.1	Opis metodyki włączonych badań.....	113
1.8.1.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	117
1.8.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	117
1.8.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	119
1.8.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 122	
1.8.1.4	Skuteczność kliniczna .....	127
1.8.1.4.1	Zmiana zawartości HbA1c .....	128
1.8.1.4.2	Liczba chorych uzyskujących zawartość HbA1c < 7,0% lub ≤ 6,5%.....	129
1.8.1.4.3	Zmiana stężenia glukozy na czczo .....	130
1.8.1.4.4	Zmiana stężenia glukozy po posiłku.....	132
1.8.1.4.5	Hipoglikemia .....	132
1.8.1.4.6	Zmiana masy ciała .....	137
1.8.1.4.7	Zmiana wskaźnika BMI.....	138
1.8.1.4.8	Zmiana obwodu talii i bioder .....	139
1.8.1.4.9	Jakość życia i satysfakcja z leczenia.....	139
1.8.1.5	Bezpieczeństwo.....	140
1.8.1.5.1	Czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych.....	143
1.8.2	Retrospektywne badania na podstawie rejestrów .....	145
1.8.2.1	Opis metodyki włączonych badań.....	145
1.8.2.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	146
1.8.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do włączonych badań .....	146
1.8.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	147

1.8.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 148	
1.8.2.4	Skuteczność kliniczna .....	149
1.8.2.4.1	Zmiana zawartości HbA1c .....	149
1.8.2.4.2	Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c < 7% .....	150
1.8.2.4.3	Zmiana masy ciała .....	150
1.8.2.4.4	Hipoglikemia .....	151
1.8.2.4.5	Przestrzeganie przepisanej terapii ( <i>adherence</i> ).....	151
1.8.2.4.6	Czas trwania terapii ( <i>persistence</i> ) .....	152
1.8.2.4.7	Średnie dzienne zużycie insuliny.....	152
1.8.3	Podsumowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir na podstawie badań bez grupy kontrolnej.....	153
1.9	Efektywność praktyczna – badania bez randomizacji z grupą kontrolną .....	156
1.9.1	DET ± OADs vs MIX ± OADs – prospektywne badania bez randomizacji z grupą kontrolną .....	156
1.9.1.1	Opis metodyki włączonych badań.....	156
1.9.1.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	158
1.9.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	158
1.9.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	158
1.9.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 159	
1.9.1.4	Skuteczność kliniczna .....	161
1.9.1.4.1	Zmiana zawartości HbA1c .....	161
1.9.1.4.2	Zmiana stężenia glukozy na czczo .....	162
1.9.1.4.3	Zmiana masy ciała .....	162
1.9.1.4.4	Hipoglikemia .....	163
1.9.1.5	Bezpieczeństwo.....	164
1.9.1.1	Dodatkowa ocena skuteczności stosowania insuliny detemir w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wartości BMI z badania A1CHIEVE .....	166
1.9.2	DET + OADs vs NPH + OADs – prospektywne badania bez randomizacji z grupą kontrolną .....	169
1.9.2.1	Opis metodyki włączonych badań.....	169
1.9.2.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	171
1.9.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	171
1.9.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	171

1.9.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 171	
1.9.2.4	Skuteczność kliniczna .....	172
1.9.2.4.1	Zmiana zawartości HbA1c .....	172
1.9.2.4.2	Zmiana stężenia glukozy na czczo .....	173
1.9.2.4.3	Zmiana masy ciała .....	173
1.9.2.4.4	Hipoglikemia .....	174
1.9.2.4.5	Jakość życia i satysfakcja z leczenia.....	175
1.9.2.5	Bezpieczeństwo.....	176
1.9.3	Retrospektywne badania na podstawie rejestrów .....	177
1.9.3.1	Opis metodyki włączonych badań.....	177
1.9.3.1	Charakterystyka włączonej populacji.....	179
1.9.3.1.1	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do włączonych badań .....	179
1.9.3.1.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	181
1.9.3.2	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 182	
1.9.3.3	Skuteczność kliniczna .....	183
1.9.3.3.1	Zmiana zawartości HbA1c .....	183
1.9.3.3.1.1	Odsetek chorych uzyskujących określoną zawartość bądź redukcję HbA1c 185	
1.9.3.3.2	Zmiana masy ciała .....	186
1.9.3.3.3	Hipoglikemia .....	188
1.9.3.3.4	Przestrzeganie przepisanej terapii ( <i>adherence</i> ).....	189
1.9.3.3.5	Czas trwania terapii ( <i>persistence</i> ) .....	190
1.9.3.3.6	Czas do zmiany terapii insuliną .....	192
1.9.3.3.7	Użycie dodatkowego leczenia.....	192
1.9.3.3.8	Średnie dzienne zużycie insuliny.....	193
1.9.4	Podsumowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir na podstawie badań bez randomizacji z grupą kontrolną .....	194
1.10	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu leczniczego Levemir® .....	196
1.11	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPR, EMA oraz FDA .....	199
1.12	Badania odnalezione w bazie clinicaltrials.gov .....	201
1.13	Wyniki .....	203
1.14	Dyskusja .....	217

1.15	Ograniczenia przeprowadzonej analizy .....	223
1.16	Wnioski końcowe .....	225
<b>2</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>226</b>
<b>3</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>232</b>
3.1	Populacja chorych leczonych wcześniej insuliną .....	233
3.1.1	DET + BOLUS vs NPH + BOLUS – badania z randomizacją .....	233
3.1.1.1	Opis metodyki włączonych badań.....	233
3.1.1.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	237
3.1.1.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających selekcji do badania.....	237
3.1.1.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	239
3.1.1.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 242	
3.1.1.4	Skuteczność kliniczna .....	247
3.1.1.4.1	Zmiana zawartości HbA1c .....	247
3.1.1.4.2	Odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0% bez epizodów hipoglikemii .....	249
3.1.1.4.3	Zmiana stężenia glukozy na czczo .....	250
3.1.1.4.4	Hipoglikemia ogółem .....	251
3.1.1.4.4.1	Hipoglikemia nocna .....	252
3.1.1.4.4.2	Hipoglikemia łagodna (minor) .....	254
3.1.1.4.4.3	Hipoglikemia ciężka (major) .....	255
3.1.1.4.4.4	Hipoglikemia objawowa (symptoms only) .....	256
3.1.1.4.4.5	Liczba epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok .....	257
3.1.1.4.5	Zmiana masy ciała .....	261
3.1.1.4.5.1	Zmiany BMI.....	263
3.1.1.4.6	Dawkowanie insuliny .....	264
3.1.1.4.7	Jakość życia i satysfakcja z leczenia.....	265
3.1.1.5	Bezpieczeństwo.....	266
3.1.1.5.1	Jakiegokolwiek działania niepożądane .....	266
3.1.1.5.2	Ciężkie działania niepożądane (serious) .....	266
3.1.1.5.3	Działania niepożądane związane z leczeniem.....	268
3.1.1.5.4	Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych .....	269
3.1.1.5.5	Zgony.....	270
3.1.1.5.6	Poszczególne działania niepożądane .....	271
3.1.1.5.7	Ciężenie tętnicze krwi .....	272



3.1.1.5.8	Zmiany parametrów laboratoryjnych .....	272
3.1.2	DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs – badania z randomizacją.....	274
3.1.2.1	Opis metodyki włączonych badań.....	274
3.1.2.2	Charakterystyka włączonej populacji.....	277
3.1.2.2.1	Kryteria selekcji osób podlegających selekcji do badania.....	277
3.1.2.2.2	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych.....	278
3.1.2.3	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji 280	
3.1.2.4	Skuteczność kliniczna .....	283
3.1.2.4.1	Zmiana zawartości HbA1c .....	284
3.1.2.4.2	Odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0%.....	285
3.1.2.4.3	Zmiana stężenia glukozy na czczo.....	285
3.1.2.4.4	Hipoglikemia ogółem .....	286
3.1.2.4.4.1	Hipoglikemia nocna .....	287
3.1.2.4.4.2	Hipoglikemia łagodna (minor).....	287
3.1.2.4.4.3	Hipoglikemia ciężka (major) .....	288
3.1.2.4.4.4	Hipoglikemia objawowa (symptoms only) .....	289
3.1.2.4.4.5	Liczba epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok.....	289
3.1.2.4.5	Zmiana masy ciała .....	291
3.1.2.4.6	Zmiany BMI .....	291
3.1.2.4.7	Dawkowanie insuliny .....	292
3.1.2.5	Bezpieczeństwo.....	294
3.1.3	Wyniki (populacja wcześniej leczona insuliną).....	295
3.2	Opis skal wykorzystanych w raporcie .....	302
3.2.1	ICD-10.....	302
3.2.2	ADDQoL/AWI.....	302
3.2.3	SF-36.....	302
3.2.4	EQ-5D .....	303
3.2.5	Skala DiabMedSat oraz skala DPM.....	303
3.2.6	DSC-R.....	304
3.2.7	HFS.....	304
3.2.8	WHO-5.....	304
3.2.9	DTSQ.....	304
3.2.10	ITAS.....	305

3.2.11	ITSQ .....	305
3.2.12	IWQL.....	305
3.2.13	PGWBI .....	305
3.3	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa .....	306
3.4	Badania pierwotne wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń.....	309
3.5	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie pełnych tekstów .....	322
3.6	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend.....	324
3.7	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu.....	327
3.7.1	Badania RCT.....	327
3.7.2	Badania bez randomizacji i grupy kontrolnej.....	339
3.7.2.1	Prospektywne badania bez randomizacji i bez grupy kontrolnej .....	339
3.7.2.2	Retrospektywne badania na podstawie rejestrów .....	348
3.7.3	Badania bez randomizacji z grupą kontrolną .....	352
3.7.3.1	Prospektywne badania bez randomizacji z grupą kontrolną .....	352
3.7.3.2	Retrospektywne badania na podstawie rejestrów .....	356
3.7.4	Badania oceniające populację chorych leczonych wcześniej insuliną .....	362
3.8	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	377
3.9	Spis tabel.....	379
3.10	Spis wykresów.....	388

## Wykaz skrótów

<b>AACE</b>	z ang. <i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>
<b>ADRs</b>	działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Adverse Drug Reactions</i> )
<b>AEs</b>	działania niepożądane (z ang. <i>Adverse Events</i> )
<b>ALT</b>	aminotransferaza alaninowa (z ang. <i>Alanine Transaminase</i> )
<b>AOTM</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>AST</b>	aminotransferaza asparaginowa (z ang. <i>Aspartate Transaminase</i> )
<b>bd.</b>	brak danych
<b>BG</b>	stężenie glukozy we krwi (z ang. <i>Blood Glucose</i> )
<b>BHI</b>	dwufazowa insulina ludzka (z ang. <i>Biphasic Human Insulin</i> )
<b>BIA</b>	mieszanka insuliny aspart z zawiesiną protaminową aspart w stosunku 30%:70% (z ang. <i>Biphasic Insulin Aspart 30</i> )
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (z ang. <i>Body Mass Index</i> )
<b>CI</b>	przedział ufności (z ang. <i>Confidence Interval</i> )
<b>CV</b>	zdarzenia sercowo-naczyniowe (z ang. <i>Cardiovascular Events</i> )
<b>DBP</b>	rozkurczowe ciśnienie krwi (z ang. <i>Diastolic Blood Pressure</i> )
<b>DET</b>	insulina detemir
<b>DET<sub>R</sub></b>	insulina detemir podawana rano
<b>DET<sub>W</sub></b>	insulina detemir podawana wieczorem
<b>DM2</b>	cukrzyca typu 2 (z ang. <i>Diabetes Mellitus type 2</i> )
<b>DPP-4</b>	inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (z ang. <i>Dipeptidyl Peptidase-4 inhibitors</i> )
<b>EBM</b>	<i>Evidence Based Medicine</i>
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (z ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EQ-5D</b>	standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (z ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i> )
<b>FBG</b>	stężenie glukozy na czczo we krwi (z ang. <i>Fasting Blood Glucose</i> )
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (z ang. <i>Food And Drug Administration</i> )
<b>FPG</b>	stężenie glukozy w osoczu na czczo (z ang. <i>Fasting Plasma Glucose</i> )
<b>GGN</b>	górną granicę normy
<b>GLP</b>	agonista peptydu glukagonopodobnego typu 1 (z ang. <i>Glucagon-like Peptide-1 agonist</i> )
<b>HbA1c</b>	hemoglobina glikowana (zawartość wyrażona jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny)
<b>HDL</b>	lipoproteiny o wysokiej gęstości (z ang. <i>High Density Lipoprotein</i> )
<b>HR</b>	hazard względny (z ang. <i>Hazard Ratio</i> )
<b>HSI</b>	insulina ludzka krótko działająca (z ang. <i>Human Soluble Insulin</i> )
<b>ILPS</b>	zawiesina protaminowa insuliny lispro (z ang. <i>Insulin Lispro Protamine Suspension</i> )
<b>INS</b>	insulina
<b>IQR</b>	rozstęp międzykwartyłowy (z ang. <i>Interquartile Range</i> )
<b>IS</b>	istotne statystycznie
<b>ITT</b>	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>Intention-To-Treat</i> )
<b>IVRS</b>	interaktywny system głosowy (z ang. <i>Interactive Voice Response System</i> )
<b>LDL</b>	lipoproteiny o niskiej gęstości (z ang. <i>Low Density Lipoprotein</i> )

<b>LOCF</b>	z ang. <i>last observation carried forward</i>
<b>mc.</b>	masa ciała
<b>MD</b>	średnia różnica (z ang. <i>Mean Difference</i> )
<b>MET</b>	metformina
<b>mITT</b>	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (z ang. <i>modified Intention-To-Treat</i> )
<b>MODY</b>	cukrzyca u nastolatków (z ang. <i>Maturity Onset Diabetes In Youth</i> )
<b>MPR</b>	wskaźnik przestrzegania zasad terapii (z ang. <i>Medication Possesion Ratio</i> )
<b>nd.</b>	nie dotyczy
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego w określonym czasie (z ang. <i>Number Needed to Treat</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (z ang. <i>Number Needed to Harm</i> )
<b>NOS</b>	z ang. <i>New Ottawa Scale</i>
<b>NPH</b>	insulina izofanowa (z ang. <i>Neutral Protamine Hagedorn</i> )
<b>NS</b>	nieistotne statystycznie
<b>NYHA</b>	z ang. <i>New York Heart Assotiation</i>
<b>OADs</b>	doustne leki przeciwcukrzycowe (z ang. <i>Oral Antidiabetic Drugs</i> )
<b>OUN</b>	ośrodkowy układ nerwowy
<b>p.p.</b>	punkt procentowy
<b>pc.</b>	powierzchnia ciała
<b>PG</b>	stężenie glukozy w osoczu (z ang. <i>Plasma Glucose</i> )
<b>PP</b>	populacja zgodna z protokołem badania (z ang. <i>Per Protocol</i> )
<b>PPG</b>	stężenie glukozy po posiłku (z ang. <i>Post-Prandial Glucose</i> )
<b>QoL</b>	jakość życia (z ang. <i>Quality of Life</i> )
<b>RB</b>	korzyść względna (z ang. <i>Relative Benefit</i> )
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (z ang. <i>Randomized Controlled Trial</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne (z ang. <i>Relative Risk</i> )
<b>SADRs</b>	ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem (z ang. <i>Serious Adverse Drug Reactions</i> )
<b>SAEs</b>	ciężkie działania niepożądane (z ang. <i>Serious Adverse Events</i> )
<b>SBP</b>	skurczowe ciśnienie krwi (z ang. <i>Systolic Blood Pressure</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (z ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SMPG</b>	stężenie glukozy w osoczu w ocenie chorego (z ang. <i>Self-Monitored Plasma Glucose</i> )
<b>SU</b>	pochodne sulfonilomocznika (z ang. <i>Sulfonylureas</i> )
<b>TC</b>	cholesterol całkowity (z ang. <i>Total Chlesterol</i> )
<b>TDDI</b>	całkowita dobową dawką insuliny (z ang. <i>Total Daily Dose Of Insulin</i> )
<b>TEAEs</b>	działania niepożądane występujące w trakcie leczenia (z ang. <i>Treatment-Emergent Adverse Events</i> )
<b>TRIG</b>	trójglicerydy (z ang. <i>Triglicerides</i> )
<b>TZD</b>	tiazolidynodiony (z ang. <i>Thiazolidinediones</i> )
<b>w.k.</b>	wartość końcowa
<b>w.p.</b>	wartość początkowa
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i> )

**WMD**

średnia ważona różnica (z ang. *Weighted Mean Difference*)

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej długo działającego analogu insuliny detemir (Levemir®) w leczeniu cukrzycy typu 2, ze szczególnym uwzględnieniem grupy chorych nie objętych aktualnie refundacją tj. populacji nieleczonych uprzednio insuliną (zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w Analizie Problemu Decyzyjnego).

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.

Analizie poddano przede wszystkim efektywność kliniczną insuliny detemir w populacji chorych na cukrzycę typu 2, nie objętych obecnie kryteriami refundacyjnymi. Grupę taką stanowią pacjenci, którzy nie otrzymywali uprzednio terapii insuliną NPH (tj. każdą insuliną zawierającą komponentę protaminy, w tym także mieszanek ludzkich oraz analogowych, zgodnie z definicją Konsultanta Krajowego oraz stanowiskiem Ministerstwa Zdrowia w sprawie interpretacji obecnego wskazania refundacyjnego dla długodziałających analogów insuliny). Według algorytmu terapeutycznego przyjętego w wytycznych postępowania klinicznego, znajdującego potwierdzenie w polskiej praktyce (opinia eksperta klinicznego, ██████████), insulinoterapię rozpoczyna się po wtórnej nieskuteczności leków doustnych przy HbA1c zdefiniowanym na poziomie > 7%. Powyższe

kryteria populacji uwzględnione zostały w metodyce niniejszej analizy. Z uwagi na minimalne wymagania, zgodnie z którymi populacja zdefiniowana w kryteriach włączenia do analizy klinicznej musi być zgodna z populacją docelową wskazaną we wniosku (cukrzyca typu 2), w analizie uwzględniono także wyniki w podgrupie chorych leczonych uprzednio insuliną. Należy jednak zaznaczyć, iż populacja ta jest już objęta refundacją i stanowiła przedmiot oceny AOTM (pozytywna rekomendacja Prezesa AOTM nr 92 z dnia 29 lipca 2013 r.). Z tego względu ocenę wśród pacjentów leczonych insuliną, na podstawie badań z randomizacją, przedstawiono w ramach analizy dodatkowej zamieszczonej w załączniku.

Do analizy skuteczności klinicznej w populacji chorych nieleczonych insuliną włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, oceniające efektywność kliniczną insuliny detemir w różnych schematach insulinoterapii w porównaniu do insuliny NPH oraz w odniesieniu do mieszanek insulinowych (MIX).

Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano także badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. W przypadku takich badań, ze względu na obecność licznych prób klinicznych, z których część opisywała populację kilku-kilkunastu tysięcy chorych, wykluczono próby oceniające mniej niż 100 pacjentów leczonych insuliną detemir.

Obecność zdefiniowanego komparatora była wymagana w badaniach z randomizacją, w przypadku jego braku nie były one włączane do analizy klinicznej, ponieważ pojedyncze ramię z interwencją podlega ograniczeniom metodyki prób z randomizacją i nie reprezentuje w pełni efektywności praktycznej leku, ani jego efektywności ogólnej, tak jak badania zaprojektowane jako próby obserwacyjne.

W przypadku badań oceniających efektywność praktyczną – badania obserwacyjne oraz próby na podstawie rejestrów, które posiadały grupę kontrolną nie spełniającą kryteriów włączenia, uwzględniano pojedyncze ramie z badaną interwencją, gdyż wyniki z takiej obserwacji były użyteczne dla poszerzonej analizy efektywności praktycznej.

W przypadku pacjentów leczonych wcześniej insuliną (podgrupa obecnie objęta refundacją), ze względu na uzupełniający charakter analizy, włączano jedynie badania z randomizacją, porównujące oceniany lek ze zdefiniowanymi komparatorami, opublikowane w pełnych tekstach, których opis przedstawiono w załączniku.

Zastosowano także ograniczenie dotyczące długości okresu obserwacji, który we włączonych próbach musiał wynosić co najmniej 12 tygodni. Ograniczenie to zastosowano, ponieważ głównym punktem końcowym w większości analizowanych badań była ocena zmian zawartości hemoglobiny glikowanej w wyniku leczenia, odzwierciedlająca średnie stężenie glukozy we krwi z okresu wcześniejszych 12 tygodni. Takie same lub podobne ograniczenia ze względu na długość okresu leczenia zastosowali również autorzy opisanych w niniejszym raporcie przeglądów systematycznych.

Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych oraz przegląd rejestru badań klinicznych *novonordisk-trials.com*, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną wyłącznie streszczenia (oraz opisy badań w przypadku bazy *novonordisk-trials.com*), które prezentują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów. Przejrzano również rejestr badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*), w celu identyfikacji aktualnie trwających badań klinicznych.

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzą-

cych z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne, oraz opisy rejestrów chorych i analiz post-marketingowych. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

## Wyniki

**W** wyniku wyszukiwania badań wtórnych w raporcie uwzględniono 11 przeglądów systematycznych: *Bi 2012, Frier 2013, Garg 2010, Jensen 2010, Keating 2012, Ligthelm 2011, Nelson 2011, Pollock 2011, Pontiroli 2011, Pontiroli 2012* i *Waugh 2010*, które potwierdziły czułość zastosowanej strategii (odnaleziono również 4 inne przeglądy: *Asche 2012, Esposito 2012, Giugliano 2011, Giugliano 2011a*, w których wyniki dotyczące insuliny detemir przedstawiano w sposób ograniczony, jednak dodatkowo potwierdziły one trafności strategii wyszukiwania).

Ogółem autorzy przeglądów wnioskowali o podobnej skuteczności klinicznej insuliny detemir w porównaniu z insuliną NPH w poprawie kontroli glikemii (redukcja zawartości HbA1c i stężenia glukozy w osoczu na czczo) u chorych z cukrzycą typu 2 nieleczonych dotychczas insuliną, przy istotnie mniejszym ryzyku hipoglikemii ogółem, mniejszej liczbie epizodów nocnych w przeliczeniu na pacjenta-rok, a także mniejszym przyroście masy ciała. Podobnie efekty pod względem częstości hipoglikemii i zmian masy ciała odnotowano w porównaniu insuliny detemir z mieszkanką BIA, przy czym jej zastosowanie dodatkowo wiązało się z istotnie większym odsetkiem chorych uzyskujących zawartość HbA1c  $\leq 7,0\%$  i  $\leq 6,5\%$ .

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej insulina detemir dodana do OADs, u chorych niestosujących wcześniej insuliny, skutkowała znamiennej redukcją zawartości HbA1c i stężenia glukozy, oraz zmniejszeniem ryzyka hipoglikemii i masy ciała chorych. Ponadto odnotowano zmniejszenie intensywności stosowania leków doustnych.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir u chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie otrzymywali wcześniej insuliny, przedstawiano w sposób ograniczony. Jedynie w przeglądzie *Keating 2012* podano, że profil bezpieczeństwa tego

analogu był zbliżony w porównaniu zarówno z insuliną NPH, jak i mieszanką BIA, w badaniach z randomizacją. Również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej insulina detemir miała akceptowalny profil bezpieczeństwa, odznaczający się niską częstością działań niepożądanych związanych z leczeniem.

#### Badania z randomizacją

Schemat leczenia **DET + OADs vs NPH + OADs** w populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono dwie prospektywne otwarte próby III fazy z randomizacją porównujące insulinę detemir z NPH: *Philis-Tsimikas 2006* i *Hermansen 2006* przeprowadzone u chorych z cukrzycą typu 2, z brakiem kontroli glikemii na dotychczasowym leczeniu doustnym (średnia wyjściowa zawartość HbA1c wynosząca od 8,5% do 9,15%). Łącznie ocenie poddano 973 chorych w okresie obserwacji odpowiednio 20 i 24 tygodni. Opisany schemat (**DET + OADs vs NPH + OADs**) charakteryzuje się:

- znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania kontroli glikemii (HbA1c  $\leq 7,0\%$ ) bez epizodów hipoglikemii: **RB = 1,34 (95% CI: 1,01; 1,80), NNT = 12 (95% CI: 6; 336)** (*Hermansen 2006*);
- nie gorszym (*non-inferiority*) wpływem na długookresową kontrolę glikemii (zmiana stężenia HbA1c) (metaanaliza), oraz podobnym wpływem na zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (metaanaliza) oraz odsetkiem chorych z docelową zawartością HbA1c  $\leq 7,0\%$  (*Hermansen 2006*);
- podobnym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii ogółem: **RR = 0,65 (95% CI: 0,39; 1,07)**,  $p = 0,0898$  (metaanaliza) przy istotnie mniejszym o 41% ryzyku wystąpienia hipoglikemii nocnej: **RR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,74) ( $p < 0,0001$ ), NNT = 8 (95% CI: 6; 13)** (metaanaliza); a także istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia łagodnych hipoglikemii: **RR = 0,63 (95% CI: 0,52; 0,75); NNT = 5 (95% CI: 4; 7)** (*Hermansen 2006*), łagodnych hipoglikemii nocnych:

**0,48 (95% CI: 0,34; 0,66), NNT = 6 (95% CI: 4; 10)** (*Hermansen 2006*) oraz objawowych hipoglikemii: **RR = 0,78 (95% CI: 0,67; 0,90), NNT = 7 (95% CI: 5; 17)** (*Hermansen 2006*), a także podobnym ryzykiem wystąpienia ciężkich hipoglikemii ( $p = 0,8642$ , metaanaliza) oraz ciężkich hipoglikemii nocnych;

- istotnie mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii ogółem i hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok, odpowiednio **RR = 0,52 (95% CI: 0,42; 0,65) ( $p < 0,0001$ )** i **RR = 0,44 (95% CI: 0,32; 0,61) ( $p < 0,0001$ )** (metaanaliza), a także łagodnych: **RR = 0,48 (95% CI: 0,35; 0,65) ( $p < 0,001$ )** (*Hermansen 2006*), łagodnych nocnych: **RR = 0,39 (95% CI: 0,26; 0,58) ( $p < 0,001$ )** (*Hermansen 2006*), objawowych: **RR = 0,56 (95% CI: 0,42; 0,74) ( $p < 0,001$ )** (*Hermansen 2006*) i objawowych nocnych: **RR = 0,54 (95% CI: 0,34; 0,85) ( $p = 0,008$ )** (*Hermansen 2006*);
- znamienne niższym przyrostem masy ciała: **WMD = -1,26 (95% CI: -1,69; -0,82),  $p < 0,0001$**  (metaanaliza);
- porównywalnymi dawkami ocenianych insulin (*Philis-Tsimikas 2006*).

Schemat leczenia **DET (+/- BOLUS) + OADs vs MIX (+/- BOLUS) + OADs** w populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną

W wyniku przeglądu systematycznego włączono jedną otwartą prospektywną próbę III fazy z randomizacją, porównującą insulinę detemir w schemacie insulinoterapii podstawowej dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) z insulinoterapią zawierającą mieszanki (*premix*) analogów insulin (BIA) podawanych dwa razy dziennie i OADs u chorych na cukrzycę typu 2: *4-T* (*Holman 2007, Holman 2009, Farmer 2011*). Do badania włączono 469 ocenianych chorych, którzy nie przyjmowali wcześniej insuliny i na wyłącznie leczeniu doustnym nie uzyskali kontroli glikemii – średnie stężenie wyjściowe HbA1c wyniosło około 8,5%. Całkowity okres leczenia wynosił 3 lata, autorzy podali także wyniki po roku – redukcja HbA1c była istotnie mniejsza w grupie DET + OADs vs MIX



+ OADs (**MD = 0,5 [95% CI: 0,31; 0,69], p < 0,001**), podobnie jak odsetki chorych z HbA1c ≤ 7,0% (**RB = 0,67 [95% CI: 0,51; 0,86], p < 0,001**), przy istotnie statystycznie mniejszym ryzyku hipoglikemii oraz korzystniejszym wpływie na masę ciała (odpowiednio **RR = 0,80 [95% CI: 0,73; 0,87], p < 0,001** i **MD = -2,8 kg [95% CI: -3,54; -2,06], p < 0,001**). Brak kontroli glikemii w 24 tygodniu leczenia lub później było wskazaniem do dalszej intensyfikacji insulinoaterapii poprzez dodanie 3 dawek bolusowych w postaci analogu szybko działającego w grupie insuliny detemir, po 3 latach intensyfikacja dotyczyła blisko 82% chorych. Z tego powodu w analizowanym badaniu już przed końcem rocznej obserwacji i dla obserwacji trzyletniej mamy do czynienia z oceną kohorty insuliny detemir jako DET w skojarzeniu z OADs oraz DET + BOLUS. Ze względu na różnice w dawkach insuliny i wnioski w zależności od okresu obserwacji we wnioskach końcowych uwzględniono wyniki ostateczne, odzwierciedlające naturalny przebieg choroby i konieczność intensyfikacji insulinoaterapii.

Opisywany schemat (**DET [+/- BOLUS] + OADs vs MIX [+/- BOLUS] + OADs**) charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na długookresową kontrolę glikemii (brak różnic w redukcji HbA1c), brakiem różnic w odsetku chorych z HbA1c ≤ 6,5% bez przypadków hipoglikemii;
- istotnie wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia docelowego progu glikemii HbA1c ≤ 7,0%: **RB = 1,28 (95% CI: 1,09; 1,51) (p = 0,02), NNT = 8 (95% CI: 5; 21)**; oraz HbA1c ≤ 6,5%: **RB = 1,35 (95% CI: 1,07; 1,72) (p = 0,03), NNT = 9 (95% CI: 6; 41)**;
- znamienne niższą liczbą epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok (**p < 0,001**), a także hipoglikemii łagodnych (**p < 0,001**) i objawowych (**p = 0,01**); przy braku różnic w ryzyku wystąpienia hipoglikemii ogółem, łagodnych, ciężkich i objawowych;
- istotnie niższym przyrostem masy ciała: **MD = -2,1 kg (95% CI: -3,48; -0,72), p = 0,005** i istotnie niższym zwiększeniem

obwodu talii: **MD = -1,8 cm (95% CI: -3,18; -0,42), p = 0,04**;

- istotnie lepszą jakością życia (**MD = 0,8 pkt., p < 0,04**), wyrażoną przez skorygowaną punktację kwestionariusza oceny zadowolenia z leczenia insuliną (ITSQ); oraz brakiem różnic w ocenie jakości życia kwestionariuszem EQ-5D;
- znamienne wyższą średnią końcową dawką insuliny (**1,03 vs 0,78 U/kg, p < 0,001**).

#### Prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej

##### Schemat leczenia **DET ± OADs** w populacji chorych nieleczonych insuliną

Zidentyfikowano 5 prospektywnych badań bez randomizacji i grupy kontrolnej – *Echtay 2013*, *IDEALS (Belhadj 2012)*, *LIGHT (Vergès 2012)*, *PREDICTIVE (Lüddecke 2007, Dornhorst 2007, Dornhorst 2008)*, *SOLVE (Khunti 2012, Khunti 2012a, Caputo 2013, Liebl 2013, Yale 2013)*, w których ocenianą interwencją stanowiła insulina detemir podawana w warunkach standardowej opieki medycznej. Łącznie włączono 26109 chorych nieleczonych uprzednio insuliną (populacja docelowa, w obrębie której wykonano ocenę skuteczności insuliny detemir), w tym 23732 pacjentów w próbach *Echtay 2013*, *IDEALS*, *LIGHT*, *SOLVE* i podgrupa 2377 chorych z badania *PREDICTIVE* (u których do wcześniejszego schematu OADs dodano insulinę detemir). Okres obserwacji wynosił 12-24 tygodnie. Oceniani chorzy mieli podwyższoną zawartość HbA1c, wynoszącą średnio od 8,2% do 9,6% (40,9% chorych z badania *SOLVE* miało wyjściowo HbA1c ≥ 9,0%). Opisywany schemat (**DET ± OADs**) charakteryzuje się:

- istotną poprawę kontroli glikemii (redukcja zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej o **0,86-2,0 p.p., p < 0,001**), ocena wykonana we wszystkich badaniach w okresie leczenia do 24 tyg.;
- zwiększenie odsetka pacjentów z docelową zawartością HbA1c do 12-19% (≤ 6,5%) (*Echtay 2013*, *SOLVE*) i 20-40,3% (< 7%) (*Echtay 2013*, *IDEALS*, *LIGHT*, *SOLVE*);

- istotne zmniejszenie (w stosunku do wartości wyjściowej) stężenia glukozy na czczo o **3,1-4,3 mmol/l (p < 0,001)** (ocena wykonana we wszystkich badaniach), a także stężenia glukozy po posiłku o **5,4 mmol/l (p < 0,0001)** (*Echtay 2013*);
- istotną redukcję ryzyka ciężkiej hipoglikemii o **0,04 oraz 0,1 zdarzenia/pacjento-rok (p < 0,001)** (*SOLVE, PREDICTIVE*) i ciężkiej hipoglikemii nocnej o **0,006 zdarzenia/pacjento-rok (p < 0,001)** (*SOLVE*);
- znamiennej redukcję odsetka pacjentów z hipoglikemią ogółem średnio o **98,6% (p < 0,0001)** (*IDEALS*), zwiększenie liczby epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok o 2,4 (*LIGHT*) lub łagodnej hipoglikemii o 0,255 (*SOLVE*), w zależności od źródła danych;
- redukcję masy ciała o **0,5-0,7 kg (p < 0,001)** (*LIGHT, PREDICTIVE, SOLVE*) lub istotne jej zwiększenie o **1,06 kg (p < 0,0001)** (*IDEALS*), w zależności od źródła danych;
- istotną redukcję BMI o **0,2 kg/m<sup>2</sup> (p < 0,001)** (*SOLVE*), oraz znamienne zmniejszenie obwodu talii i bioder, ciśnienia tętniczego krwi i stężenia lipidów (*SOLVE*);
- istotną poprawę satysfakcji chorych ze stosowanej terapii, p < 0,001 (*SOLVE*).
- istotną redukcję zawartości HbA1c o **1,00 (95% CI: -1,16; -0,84) p.p. (p = 0,0467)** (*Xie 2011*), podobne redukcje odnotowano w pozostałych badaniach, ale autorzy nie podali istotności statystycznej;
- uzyskanie zawartości HbA1c < 7% u 19,2-33,3% chorych (*Davis 2013, Heintjes 2010, Xie 2011*);
- zwiększenie masy ciała o 0,2-0,4 kg (brak oceny istotności zmian) (*Davis 2013, Heintjes 2010*);
- niską częstość występowania hipoglikemii w przeliczeniu na odsetek pacjentów (4,1-5,9%) i liczbę zdarzeń na pacjenta na rok (0,13) (*Davis 2013, Xie 2011*);
- dobowe zużycie insuliny o medianie 24,7-26,8 U/dzień lub wynoszące średnio 31,8 U/dzień (*Heintjes 2010* oraz *Xie 2011*).

#### Retrospektywne badania na podstawie rejestrów

##### Schemat leczenia **DET ± OADs** w populacji chorych nieleczonych insuliną

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono trzy publikacje (*Davis 2013, Heintjes 2010* oraz *Xie 2011*), w których wyniki uzyskano z dużych rejestrów zawierających dane na temat chorych leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dane dotyczyły 2039 chorych w okresie obserwacji 12 miesięcy. Wyjściowo wszyscy chorzy w analizowanych badaniach mieli podwyższoną zawartość HbA1c, która wynosiła około 9,4% w próbach *Davis 2013* oraz *Xie 2011*, natomiast w próbie *Heintjes 2010* była nieco niższa i wynosiła 8,4%. Opisany schemat (**DET ± OADs**) charakteryzuje się:

##### Prospektywne badania obserwacyjne z grupą kontrolną

Odnaleziono 2 próby kohortowe na podstawie których możliwe było porównanie insuliny detemir z mieszkanką analogów insuliny ludzkiej (próba *A1CHIEVE*) oraz z insuliną NPH (próba *DE-LIGHT*).

##### Schemat leczenia **DET ± OADs vs MIX ± OADs** w populacji chorych nieleczonych insuliną

W wieloośrodkowej, prospektywnej próbie obserwacyjnej z grupą kontrolną *A1CHIEVE* ocenie poddano chorych z cukrzycą typu 2, spośród których 44872 nie była wcześniej leczona insuliną (ocenił ich chorzy mieli podwyższoną zawartość HbA1c, średnia wyjściowa zawartość 9,4%). W badaniu tym, w warunkach odpowiadających rzeczywistej praktyce klinicznej, oceniano bezpieczeństwo oraz efektywność kliniczną trzech analogów insuliny: insuliny detemir, insulinoterapii z zastosowaniem mieszanek insuliny oraz analogu insuliny aspart szybko działającego. Dodatkowo dozwolone było kontynuowanie poprzednio stosowanej terapii przeciwcukrzycowej. Ze względu na przyjęte kryteria w raporcie opisywano porównanie dwóch grup: insulina detemir ± OADs (interwencja) vs mieszanek insuliny ± OADs (kontrola). Należy zaznaczyć, że porównania przedstawione w badaniu nie dotyczą tylko rodzajów insuliny, ale też schematów insulino-

terapii, ponadto autorzy odstąpili od oceny statystycznej końcowych różnic między interwencjami ze względu na brak randomizacji, oraz brak pełnych danych na temat charakterystyk pacjentów determinujących rodzaj zastosowanej insuliny oraz czasu rozpoczęcia terapii, a także z uwagi na brak informacji o ewentualnym współistniejącym leczeniu bądź schorzeniach współistniejących, wyniki przedstawiono tylko opisowo i generalnie nie wykonywano porównania pomiędzy grupami. Opisywany schemat (**DET ± OADs vs MIX ± OADs**) charakteryzuje się:

- istotną statystycznie poprawą kontroli HbA1c w obu grupach odpowiednio o **2,1 i 2,2 p.p.**, **p < 0,001** dla zmian w obu grupach;
- redukcją stężenia glukozy na czczo odpowiednio o **4,2 i 4,0 mmol/l**, w obu grupach zmiana istotna statystycznie, **p < 0,001**;
- istotną statystycznie redukcją masy ciała o **0,3 kg w grupie DET ± OADs (p < 0,001)**, w przeciwieństwie do grupy MIX ± OADs, gdzie raportowano istotne zwiększenie masy ciała o 0,3 kg (p < 0,001);
- brakiem istotnych zmian odsetka chorych z hipoglikemią (p > 0,05 dla zmian w obu grupach), oraz istotną redukcją odsetka pacjentów z ciężką hipoglikemią, z 0,4% do 0,01% (DET ± OADs) vs z 0,5% do 0,02% (MIX ± OADs) (p < 0,0001 dla obu zmian);
- brakiem istotnego wpływu na odsetek chorych z hipoglikemią nocną (p = 0,3078) lub łagodną (p = 0,0669) (DET ± OADs), w przeciwieństwie do redukcji odsetka pacjentów z nocną hipoglikemią z 1,4% do 1,1% (p = 0,0007) i zwiększeniem odsetka z łagodną hipoglikemią z 3,8% do 4,2% (p = 0,0113) w grupie insuliny NPH;
- istotnym korzystnym wpływem na ciśnienie tętnicze i gospodarkę lipidową w obu grupach (**p < 0,001**).

Schemat leczenia **DET + OADs vs NPH + OADs** w populacji chorych nieleczonych insuliną

W badaniu *DE-LIGHT*, które jest wieloośrodkową próbą obserwacyjną mającą na celu ocenę sku-

teczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir w porównaniu z insuliną NPH w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej uczestniczyło 8125 chorych nieleczonych wcześniej insuliną (średnia wyjściowa zawartość HbA1c odpowiednio 8,5% i 8,3%), obserwowanych przez 24 tygodnie. Opisywany schemat (**DET + OADs vs NPH + OADs**) charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na kontrolę glikemii (brakiem różnic w końcowej zawartości HbA1c, p = 0,385) i istotnie większą skutecznością w redukcji stężenia glukozy we krwi na czczo (**2,5 vs 2,1 mmol/l; p = 0,004**);
- istotnym wpływem na zmniejszenie masy ciała chorych o **1,16 kg (p = 0,003)**, w porównaniu do nieistotnych zmian o 0,4 kg w grupie insuliny NPH (p = 0,4);
- istotnie mniejszą częstością hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok (**0,61 vs 0,85 (p < 0,0001)**), a także hipoglikemii nocnych (**0,11 vs 0,24 (p < 0,0001)**) i ciężkich (**0,0038 vs 0,0081 (p = 0,0037)**);
- istotnie lepszą jakością życia chorych w ocenie DTSQc (**p < 0,0001**) i AD-DQoL/AWI (**p = 0,0053**), a także w ocenie skali VAS (**p < 0,0001**).

**Retrospektywne badania z grupą kontrolną na podstawie rejestrów**

Schemat leczenia **DET ± OADs vs NPH ± OADs** oraz schemat **DET ± OADs vs MIX ± OADs** w populacji chorych nieleczonych

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono cztery publikacje (*Buysman 2011, Eliasson 2014, Gordon 2010, Hall 2011*), w których dane uzyskano z dużych rejestrów zawierających informacje na temat chorych leczonych w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Badania te oceniały insulinę detemir oraz inne rodzaje insulin stosowane w leczeniu cukrzycy – w każdym badaniu obecna była przynajmniej jedna grupa zawierająca komparator uwzględniany w niniejszej analizie, odpowiednio w poszczególnych badaniach insulina detemir vs NPH, vs NPH i MIX oraz vs NPH. W badaniu

*Buysman 2011*, opisano głównie stosowanie się chorych do przepisanej terapii, czas trwania i przebieg leczenia. W próbach klinicznych opisano łącznie obserwację obejmującą 12670 (insulina detemir 1762, insulina NPH 5167, insulina MIX 5741) chorych. Informacje o wyjściowej zawartości HbA1c podano w badaniach *Eliasson 2014*, *Gordon 2010* oraz *Hall 2011*, średnia zawartość była zbliżona i wynosiła od 8,3% do 9,9%.

Schemat leczenia **DET ± OADs vs NPH ± OADs** w populacji chorych nieleczonych charakteryzuje się:

- podobną poprawą kontroli glikemii (brak różnicy między grupami w redukcji zawartości HbA1c (*Eliasson 2014*, *Gordon 2010*), przy istotnych zmianach w obu grupach [**p < 0,001**], odpowiednio **o -1,0 i -0,9, p.p.** w *Gordon 2010*) oraz podobnym odsetkiem z docelową zawartością HbA1c  $\leq 7,5\%$  (*Gordon 2010*);
- brakiem różnic w przyroście masy ciała (1,7 vs 2,3 kg, przy istotnym zwiększeniu w obrębie grup, **p < 0,001**) (*Gordon 2010*);
- liczbą epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok, wynoszącą 0,12 vs 0,14, oraz odsetkiem chorych z hipoglikemią, równym odpowiednio 4,9% i 5,5% (*Gordon 2010*, *Hall 2011*);
- całkowitą użytą dawką insuliny, wynoszącą 0,72 vs 0,81 U/kg/dzień (*Gordon 2010*).

Schemat leczenia **DET ± OADs vs MIX ± OADs** w populacji chorych nieleczonych insuliną charakteryzuje się:

- podobną poprawą kontroli glikemii (brak różnicy między grupami w redukcji zawartości HbA1c, przy istotnych zmianach w obrębie obu grup [**p < 0,001**], odpowiednio **o -1,0 i -1,2, p.p.**) podobnym odsetkiem z docelową zawartością HbA1c  $\leq 7,5\%$  (*Gordon 2010*);
- znamienne mniejszym przyrostem masy ciała: **2,3 vs 3,3 kg, MD = -1,6 (95% CI: -2,73; -0,47)** (*Gordon 2010*);

- liczbą epizodów hipoglikemii, wynoszącą 0,12 vs 0,25 zdarzenia/pacjento-rok (*Gordon 2010*);
- mniejszym całkowitym zużyciem insuliny, 0,72 vs 0,78 U/kg/dzień (*Gordon 2010*).

## Wnioski

Insulina detemir, długo działający analog insuliny, jest terapią o udowodnionej efektywności u chorych z cukrzycą typu 2, w tym u chorych leczonych wcześniej insuliną, wymagających modyfikacji insulinoterapii w związku z brakiem kontroli glikemii lub epizodami hipoglikemii, jak również u pacjentów nieleczonych dotychczas insuliną, którą to populację oceniono przede wszystkim w ramach niniejszego raportu. Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono na podstawie wiarygodnych badań z randomizacją, wyniki umacniają i potwierdzają obserwacje wykonane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wnioski wynikające z oceny efektywności klinicznej insuliny detemir na podstawie włączonych badań dowodzą, że lek ten pozwala na uzyskanie skutecznej kontroli glikemii mierzonej zarówno za pomocą parametru HbA1c, jak również FPG i nie stwierdzono różnic w efektywności tego leku wobec insuliny NPH oraz mieszanki insuliny. Jednocześnie, co ważne detemir cechuje się korzystnym profilem działania, w większości przypadków lepszym od pozostałych terapii, w zakresie ryzyka wystąpienia epizodów niedocukrzenia (hipoglikemii). Wykazano dodatkowo, że stosowanie insuliny detemir charakteryzuje się korzystnym wpływem na kontrolę masy ciała wykazany w próbach RCT. Wyrazem korzyści terapeutycznych związanych ze stosowaniem DET jest poprawa odczuwanej satysfakcji pacjentów z leczenia.

**Powyższe wnioski odpowiadają na obecny paradigmat wyrównania metabolicznego, który skuteczność terapii cukrzycy typu 2 definiuje poprzez osiągnięcie założonej zawartości HbA1c, ale bez zwiększenia liczby przypadków hipoglikemii i przyrostu masy ciała.**

# Analiza kliniczna

Rozdział

I

## 1.1 Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej długo działającego analogu insuliny detemir (Levemir®) w leczeniu cukrzycy typu 2, ze szczególnym uwzględnieniem populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną, tj. wskazania, o które ma być rozszerzona obecna populacja refundacyjna (patrz Rozdz. 3).

## 1.2 Zarys problemu zdrowotnego

Cukrzycą nazywa się grupę chorób metabolicznych, których cechą charakterystyczną jest występowanie hiperglikemii spowodowanej defektem wydzielania i/lub działania insuliny, która z kolei może prowadzić do uszkodzeń, niewydolności i zaburzeń czynności różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych (*SPTD 2012*). Najczęstszą formą cukrzycy jest cukrzyca typu 2 (DM2, z ang. *Diabetes Mellitus Type 2*) – należąca do najbardziej rozpowszechnionych chorób przewlekłych (*Matecki 2007*).

Dwoma podstawowymi mechanizmami prowadzącymi do hiperglikemii wynikającej ze względnego niedoboru insuliny są: upośledzenie wydzielania tego hormonu oraz obniżona wrażliwość na insulinę (*Matecki 2007*). Cukrzyca typu 2 związana jest klasycznie z insulinoopornością, jednakże w wielu populacjach istotna jest również utrata funkcjonalności komórek  $\beta$  trzustki (*Nussey 2001*). Za czynniki powiązane z insulinoopornością uważa się postępującą wraz z wiekiem akumulację trzewnej tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenie aktywności fizycznej.

U ponad połowy osób z cukrzycą objawy nie występują, jednak oznaki wskazujące na możliwość wystąpienia cukrzycy obejmują: zmniejszenie masy ciała, wzmożone pragnienie, wielomocz, osłabienie i pojawienie się zmian ropnych na skórze oraz stanów zapalnych narządów moczowo-płciowych. Wczesne rozpoznawanie oraz szybkie wdrożenie leczenia jest istotnym czynnikiem w zapobieganiu powikłań cukrzycy.

Liczne badania wskazują na rosnącą gwałtownie liczbę chorych na cukrzycę (*Luźniak 2009*). Jest to związane z szeregiem czynników, między innymi starzeniem się populacji oraz zmianami stylu życia, zwłaszcza dietetycznymi: łatwą dostępnością pokarmów bogatych w tłuszcz i węglowodany proste (*Godziejewska-Zawada 2008*). Chorobowość na DM2 wzrasta wraz z wiekiem, ulegając zwielokrotnieniu między 40. a 60. rokiem życia (*Matecki 2007, Polakowska 2011*). Globalnie przewiduje się, że chorobowość związana z cukrzycą, z której od 90% do 95% stanowi DM2, wzrośnie z poziomu 171 milionów chorych w 2000 roku do 366 milionów pacjentów w roku 2030 – wg danych WHO liczba chorych na cukrzycę w Polsce będzie się wtedy zawierać w zakresie 2,2-2,5 mln (*Davidson 2009, Po-*

lakowska 2011). W Polsce wskaźnik chorobowości w odniesieniu do cukrzycy typu 2 w roku 2002 wynosił 4-7% w populacji wielkomiejskiej i 2-4% dla pozostałej ludności. Średnio, aktualnie wynosi on 3,5% (wg WHO) – jest to wartość zbliżona do tej w większości krajów europejskich oraz w Stanach Zjednoczonych, gdzie mieści się ona w granicach odpowiednio między 2-6% i 2-4% (Nowakowski 2002, Sieradzki 2012). Wskaźnik częstości DM2 standaryzowany dla całej populacji Polskiej wynosi 5,37% i wykazuje stałą tendencję wzrostową, co liczbowo odpowiada to ponad 2 milionom osób chorujących na tę postać cukrzycy.

### 1.3 Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

#### 1.3.1 Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby (K.P. oraz Ł.K.) w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza (M.K.) do uzyskania konsensusu.

##### 1.3.1.1 Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM, stosując poniżej opisane strategie (rozdział 1.3.1.2), przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,

- *EmBase* przez *Elsevier*,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*.

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov; Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research, www.novonordisk-trials.com*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (do 04.07.2014 r.):

- *American Diabetes Association Scientific Session* – lata 2004-2013;
- *European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting* – lata 2004-2013;
- *International Diabetes Federation World Diabetes Congress* – z 2011 i 2013 roku;
- *World Congress on Controversies to Consensus, Obesity and Hypertension* – z 2008, 2010 i 2012 roku;
- *Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease* – lata 2010-2013;
- *American Association of Clinical Endocrinologists Annual Meeting* – lata 2004-2014.

#### **1.3.1.2 Strategia wyszukiwania badań klinicznych**

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty leczenia i działania niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań dotyczących insuliny detemir w leczeniu cukrzycy typu 2, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne obserwacyjne, w tym bez grupy kontrolnej, pragmatyczne i opisy rejestrów (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnych kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.



Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	detemir[all]
2	levemir[tw]
3	NN304[tw]
4	"NN-304"[tw]
5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)
6	diabetes[all]
7	diabetic[all]
8	(#6 OR #7)
9	"type 2"[all]
10	"type II"[all]
11	maturity-onset[all]
12	adult-onset[all]
13	(#9 OR #10 OR #11 OR #12)
14	(#5 AND #8 AND #13)
15	(insulin[all] OR insulins[all])
16	long-acting[all]
17	(#15 AND #16)
18	meta-analysis[pt]
19	systematic[sb]
20	(#18 OR #19)
21	(#17 AND #20)
22	(#14 OR #21)

Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*
1	detemir
2	levemir
3	nn304

Nr	Kwerendy*
4	'nn 304'
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	'diabetes'/exp
7	diabetic
8	#6 OR #7
9	'type 2'
10	'type ii'
11	'adult onset'
12	'maturity onset'
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12
14	#5 AND #8 AND #13
15	'insulin'/exp OR 'insulins'/exp
16	'long acting'
17	#15 AND #16
18	[systematic review]/lim
19	[meta analysis]/lim
20	#18 OR #19
21	#17 AND #20
22	#14 OR #21

\* w każdej z kwerend zastosowano dodatkowo filtr [embase]/lim.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy*
1	detemir in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
2	levemir in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
3	NN304 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
4	"NN 304" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
5	#1 or #2 or #3 or #4 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)

Nr	Kwerendy*
6	diabetes in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
7	diabetic in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
8	#6 or #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
9	"type 2" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
10	"type II" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
11	adult-onset in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
12	maturity-onset in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
13	#9 or #10 or #11 or #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
14	#5 and #8 and #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)
15	insulin or insulins in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)
16	long-acting in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)
17	#15 and #16 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)
18	#14 OR #17

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do 03 lipca 2014 r.

### 1.3.1.3 Kryteria włączania i wykluczania pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (*Aestimo APD 2014*). Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – pacjenci z cukrzycą typu 2, ze szczególnym uwzględnieniem populacji chorych nie objętych aktualnie refundacją, tj. chorych nieleczonych wcześniej insuliną po niepowodzeniu terapii doustnej (definiowanej zgodnie z wytycznymi oraz polską praktyką kliniczną);
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** –
  - w przypadku chorych nieleczonych wcześniej insuliną: insulina detemir w połączeniu z OAD (DET + OAD),

- w przypadku chorych leczonych wcześniej insuliną: insulina detemir w połączeniu z OAD (DET + OAD) lub w połączeniu z insuliną okołoposiłkową (DET + BOLUS ± OAD);
- **Komparatory (C, z ang. comparison):**
  - w przypadku chorych nieleczonych wcześniej insuliną: (NPH + OAD) insulina NPH z towarzyszącym leczeniem doustnym (OADs) lub mieszanki insuliny ludzkiej lub analogowej ± OAD (MIX ± OAD);
  - w przypadku chorych leczonych wcześniej insuliną: (NPH ± OAD) insulina NPH z lub bez towarzyszącego leczenia doustnego (OADs), mieszanki insuliny ludzkiej lub analogowej ± OAD (MIX ± OAD), (NPH + BOLUS ± OAD) z insuliną okołoposiłkową (ang. *prandial*).
- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. outcome)** – uwzględniono następujące punkty końcowe prezentowane w analizowanych badaniach:
  - zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c po 12 tygodniach leczenia;
  - odsetek chorych uzyskujących docelowy poziom glikemii
  - odsetek chorych uzyskujących docelowy poziom glikemii bez hipoglikemii;
  - zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG lub FBG);
  - częstości występowania przypadków hipoglikemii (ogółem, łagodnej, ciężkiej, nocnej, objawowej) wyrażony jako liczba chorych ze zdarzeniem lub liczba epizodów na osobo-okres;
  - zmiana masy ciała;
  - jakość życia oraz satysfakcja z leczenia;
  - dawkowanie insuliny;
  - bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

Analizę przeprowadzono w podziale na dwie grupy docelowe ze względu na aktualny status refundacyjny produktu Levemir®:

- Pacjenci nieleczeni uprzednio insuliną, po niepowodzeniu terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi – OAD (bez definiowania leków podawanych w kombinacji, niepowodzenie określone zgodnie z opinią eksperta klinicznego oraz wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego 2014); preparaty długodziałających analogów insuliny nie są obecnie refundowane w tej grupie chorych

- Pacjenci leczeni wcześniej insuliną, tj. spełniający kryteria aktualnego wskazania refundacyjnego dla długodziałających analogów insuliny („Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq$  8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii”). Zgodnie z interpretacją wskazania refundacyjnego dla leku Levemir, przedstawionym w piśmie Ministerstwa Zdrowia do Podmiotu odpowiedzialnego (MZ-PLA-460-12499-1030/LP/14), każdą insulinę (w tym analogową), która zawiera domieszkę protaminy można określić jako NPH – spełniającą kryterium do refundacji. W związku z powyższym populację uprzednio leczoną insuliną traktowano jako tożsamą z refundacyjną.

Z uwagi na powyższe metodykę i wyniki analizy przedstawiono w pierwszej kolejności dla populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną (analiza podstawowa), tj. wskazania, o które – zgodnie z wnioskiem – ma być rozszerzona obecna populacja refundacyjna dla produktu Levemir®. W wyniku rozszerzenia aktualnie obowiązującego wskazania insulina detemir byłaby refundowana w populacji wskazanej we wniosku refundacyjnym, tj. cukrzyca typu 2. Populacja leczona uprzednio insuliną, jak wskazano powyżej, stanowiła już przedmiot oceny AOTM (AOTM-DS-4350-2/2013) i proces weryfikacji oraz oceny zakończony został pozytywną rekomendacją Prezesa AOTM. Z tego też względu wyniki w podgrupie chorych leczonych wcześniej insuliną przedstawiono w załączniku do niniejszej analizy.

Do analizy skuteczności klinicznej włączano poprawnie przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, opublikowane w postaci pełnych tekstów, oceniające efektywność kliniczną insuliny detemir w różnych schematach insulinoterapii w porównaniu do zdefiniowanych komparatorów w populacji chorych z cukrzycą typu 2, nieleczonych dotychczas insuliną.

Celem poszerzenia analizy efektywności klinicznej, zwłaszcza w kontekście oceny efektywności praktycznej oraz dodatkowego wnioskowania na temat bezpieczeństwa, włączano także badania kliniczne bez randomizacji (bez względu na obecność grupy kontrolnej), pragmatyczne, postmarketingowe oraz rejestry chorych odnalezione w ramach przeglądu systematycznego. W przypadku takich badań, ze względu na obecność licznych prób klinicznych, z których część opisywała populację kilkunastu tysięcy chorych, wykluczono próby oceniające mniej niż 100 pacjentów leczonych insuliną detemir.

Obecność zdefiniowanego komparatora była wymagana w badaniach z randomizacją, w przypadku jego braku nie były one włączane do analizy klinicznej, ponieważ pojedyncze ramię z interwencją podlega ograniczeniom metodyki prób z randomizacją i nie reprezentuje w pełni efektywności praktycznej leku, ani jego efektywności ogólnej, tak jak badania zaprojektowane jako próby obserwacyj-

ne. W przypadku badań oceniających efektywność praktyczną – badania obserwacyjne oraz próby na podstawie rejestrów, które posiadały grupę kontrolną nie spełniającą kryteriów włączenia, uwzględniano pojedyncze ramię z badaną interwencją, gdyż wyniki z takiej obserwacji były użyteczne dla poszerzonej analizy efektywności praktycznej.

W przypadku pacjentów leczonych wcześniej insuliną (podgrupa obecnie objęta refundacją), ze względu na uzupełniający charakter analizy, włączano jedynie badania z randomizacją, uwzględniające zdefiniowany komparator, opublikowane w pełnym tekście, których opis przedstawiono w załączniku.

Zastosowano także ograniczenie dotyczące długości okresu leczenia insuliną detemir, który we włączonych próbach musiał wynosić co najmniej 12 tygodni (przypadki, w których był on krótszy wykluczano ze względu na nieodpowiednią metodykę badania; dotyczyło to również leczenia insuliną detemir w ramach prób *cross-over*). Ograniczenie to zastosowano, ponieważ głównym punktem końcowym w większości analizowanych badań była ocena zmian zawartości hemoglobiny glikowanej w wyniku leczenia, odzwierciedlająca średnie stężenie glukozy we krwi z okresu wcześniejszych 12 tygodni. Należy przy tym zaznaczyć, że takie same lub podobne ograniczenia ze względu na długość okresu leczenia, zastosowali autorzy opisanych w niniejszym raporcie przeglądów systematycznych, odpowiednio *Frier 2013, Ligthelm 2011, Jensen 2010, Pontiroli 2011, Pontiroli 2012*.

Wykonano także przegląd doniesień konferencyjnych oraz przegląd rejestru badań klinicznych *novonordisk-trials.com*, z założeniem, że do przeglądu systematycznego włączone zostaną wyłącznie streszczenia (oraz opisy badań w przypadku bazy *novonordisk-trials.com*), które prezentują dodatkowe wyniki uzyskane z badań RCT włączonych na podstawie oceny pełnych tekstów. Przejrzano również rejestr badań klinicznych (*clinicaltrials.gov*), w celu identyfikacji aktualnie trwających badań klinicznych i potwierdzenia czułości strategii wyszukiwania.

Nie zastosowano ograniczeń czasowych, natomiast stosowano językowe – uwzględniono jedynie prace opublikowane w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim. Wyniki wyszukiwania przedstawiono za pomocą diagramu QUOROM (*Moher 1999*).

#### 1.3.1.4 Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- *Cochrane Library*,
  - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
  - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,
  - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*,
  - *Health Technology Assessment (HTA) Database*,
  - *Ongoing Reviews Database*;
- *Embase*;
- *MEDLINE* przez *Pubmed*.

### **1.3.1.5 Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych**

Główna strategia wyszukiwania (przedstawiona w rozdziale 1.3.1.2) objęła również możliwość odnalezienia badań wtórnych – przeglądów systematycznych i metaanaliz.

### **1.3.1.6 Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych**

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa insuliny detemir w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Celem włączenia tylko aktualnych przeglądów wprowadzono ograniczenie czasowe – uwzględniano tylko opracowania opublikowane w roku 2010 i później. Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

## **1.3.2 Ocena bezpieczeństwa**

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania obserwacyjne oraz opisy rejestrów chorych i analiz postmarketingowych.

### 1.3.3 Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy (K.P. oraz Ł.K.) za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych (zgodnie z minimalnymi wymaganiami stawianymi raportom HTA). W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby (M.K.). Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

### 1.3.4 Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy (K.P, Ł.K.), wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby (M. K.) do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę pacjentów z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (NICE 2012), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (Wells 2012). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (AOTM 2010).

### 1.3.5 Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela (w przypadku modelu random wykorzystywano metodę DerSimonian-Lairda) obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. W przypadku punktów końcowych typu czas do zdarzenia posługiwano się wartością hazardu względnego (HR). Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średnią ważoną różnicę (WMD). Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (oceny badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej (wartość p). W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ , lub test  $I^2$  powyżej 75%) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy było to możliwe, analizowano zgodnie



z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia oraz wykresy leśne metaanaliz wykonano za pomocą pakietu statystycznego *StatsDirect Statistical Software* v. 2.8.0 (StatsDirect Ltd, Altrincham, UK).

Jeżeli oceniane zdarzenia w jednej z grup nie występowały, do wszystkich wprowadzanych wartości dodawano liczbę „0,5” – korekta Haldane’a. Metoda Peto była stosowana wówczas, gdy ogólnie częstość zdarzeń była mała, co stanowiło o braku dużych różnic w wielkości efektu w grupach eksperymentalnych versus grupy kontrolne (Bradburn 2007).

W analizowanych badaniach RCT autorzy przedstawiali dane dotyczące częstości występowania hipoglikemii na dwa sposoby: jako liczbę chorych ze zdarzeniem hipoglikemii podczas okresu obserwacji lub jako liczbę epizodów hipoglikemii przypadającą na pacjenta w ciągu roku (pacjento-rok). W związku z tym w analizie można zastosować 2 podejścia oceny różnic między ocenianymi schematami leczenia – albo obliczając standardowo ryzyko względne na podstawie liczby pacjentów ze zdarzeniem albo na podstawie liczby epizodów przypadających na pacjento-rok. Autorzy analizowanych badań stosowali różne modele statystyczne szacujące drugi z tych parametrów, który może być interpretowany analogicznie do hazardu względnego. Z uwagi na fakt, że w analizowanych badaniach uwzględniane modele wykorzystane do obliczeń tego parametru wykorzystywały korekcje pod względem wielu czynników wyjściowych, oraz czas wystąpienia powtarzających się zdarzeń, uznano je za najbardziej wiarygodne i przeliczano je na prostsze parametry.

Gdy autorzy analizowanych badań podawali wartość ryzyka względnego (lub częstości względnej – parametr ten był różnie nazywany w poszczególnych badaniach, ale zawsze był wynikiem oceny tego samego parametru) wraz z oceną istotności statystycznej („p”), ale bez przedziału ufności, odtwarzano go ze wspomnianej wartości „p”. W przypadku braku takich danych w badaniach, nie wykonywano własnych obliczeń.

## 1.4 Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W toku systematycznego przeszukania zgodnie ze strategią przedstawioną w Rodz. 1.3.1.2 zidentyfikowano 869 opracowań wtórnych. Do analizy w pełnym tekście włączono 42 publikacje. W pierwszej kolejności poszukiwano aktualnych przeglądów systematycznych (opublikowanych w 2010 roku i nowszych) oceniających insulinę detemir stosowaną jako insulina bazowa u chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie byli wcześniej poddani insulinoterapii (populacja, o którą zostają poszerzone wskazania refundacyjne dla cukrzycy typu 2). Włączano również opracowania dotyczące chorych otrzymujących wcześniej insulinę, przy czym uwzględniano wyłącznie wyniki z badań z randomizacją (analiza w tej populacji miała charakter uzupełniający, ze względu na obecne wskazania refundacyjne insuliny detemir). W przypadku braku w/w danych przedstawiano dane dla mieszanej populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. Wyniki przedstawiano za autorami publikacji, za nadrzędne uznając wyniki metaanaliz (jeżeli były wykonywane, wówczas nie prezentowano wyjściowych danych z badań uwzględnionych w przeglądzie).

Ostatecznie w raporcie włączono 11 przeglądów systematycznych spełniających powyższe kryteria: *Bi 2012, Garg 2010, Frier 2013, Jensen 2010, Keating 2012, Ligthelm 2011, Nelson 2011, Pollock 2011, Pontiroli 2011, Pontiroli 2012* i *Waugh 2010*. Dodatkowo odnaleziono 4 inne przeglądy (*Asche 2012, Esposito 2012, Giugliano 2011, Giugliano 2011a*) włączające badania uwzględnione w niniejszej analizie (głównie próby RCT dotyczące porównania DET vs NPH), ale nie oceniały bezpośrednio efektywności klinicznej insuliny detemir u chorych na cukrzycę typu 2 (dane dotyczące tego leku przedstawiano w sposób ograniczony – jedynie w tabelach opisujących wyniki oceny efektywności klinicznej). Charakterystykę włączonych badań wtórnych zamieszczono w tabelach poniżej

Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną insuliny detemir u chorych z cukrzycą typu 2.

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
<b>Asche 2012</b>	Ocena korzyści klinicznych i ekonomicznych związanych z wczesnym rozpoczęciem lub intensyfikacją insulinoterapii u chorych z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>przegląd systematyczny</u></li> <li>• <u>oceniana populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni OADs</li> <li>• <u>oceniana interwencja</u>: insulina detemir, NPH, glargine, mieszanki analogów insuliny</li> </ul>	Włączono 76 badań, w tym 4 próby dotyczące DET w populacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>4-T (Holman 2007), Hermansen 2006</u></li> <li>• <u>PREDICTIVE BMI (Fajardo Montañana 2008)</u></li> <li>• <u>PREFER (Liebl 2009)</u></li> </ul>	<p><b><u>POPULACJA NIELECZONA INSULINĄ</u></b></p> <p><b><u>DET + OADS vs NPH + OADS</u></b></p> <p>Badanie Hermansen 2006:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana HbA1c [p.p.]: -1,8 vs -1,9</li> </ul> <p>Badanie 4-T:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana HbA1c (SD) [p.p]: -1,2 (0,1) vs -1,31 (0,1)</li> <li>• hipoglikemia ogółem: 44,02% vs 49,36%</li> </ul> <p><b><u>POPULACJA LECZONA INSULINĄ</u></b></p> <p><b><u>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</u></b></p> <p>Badanie PREDICTIVE BMI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoglikemia ogółem: 34,70% vs 65,30%</li> </ul> <p><b><u>MIESZANA POPULACJA</u></b></p> <p><b><u>DET + BOLUS vs MIX 2x</u></b></p> <p>Badanie PREFER:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hipoglikemia ogółem: 31,10% vs 49/178</li> </ul>	Wcześniejsze rozpoczęcie dodanie insuliny do nieskutecznej terapii OADs lub intensyfikacja dotychczasowych schematów leczenia u chorych z cukrzycą typu 2 prowadzi do skutecznej redukcji zawartości HbA1c, przy akceptowalnej częstości występowania zdarzeń hipoglikemii. Wyniki przeglądu wskazują na możliwość wcześniejszego włączenia insuliny w ramach terapii chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie uzyskują właściwej kontroli glikemii	Granty Novo Nordisk; autorzy zgłosili konflikt interesów
<b>Bi 2012</b>	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania długo działających analogów insuliny w porównaniu do innych opcji terapeutycznych u chorych z cukrzycą typu 2, z niepowodzeniem terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>przegląd systematyczny, z metaanalizą</u></li> <li>• <u>oceniana populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 2 po OAD</li> <li>• <u>oceniania interwencja</u>: długo działające analogi insuliny ludzkiej (glargine, detemir)</li> </ul>	Włączono 22 badania RCT, w tym 3 próby dotyczące DET w populacji chorych nieleczonych INS: Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006 i 4-T (Holman 2009) <p>Pozostałe badania dotyczyły innych leków, insuliny detemir stosowanej w populacji innej niż oceniana w raporcie (chorzy z cukrzycą typu 2,</p>	<p><b><u>POPULACJA NIELECZONA INSULINĄ</u></b></p> <p><b><u>DET + OADs vs NPH + OADs</u></b></p> <p>Wynik metaanalizy (Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana masy ciała [kg]: WMD = -1,26 (95% CI: -1,70; -0,83)</li> </ul>	Długo działające analogi insuliny ludzkiej w porównaniu do analogów szybko działających, insuliny NPH i analogów GLP-1, charakteryzują się zbliżoną skutecznością we wpływie na zmiany zawartości HbA1c u chorych rozpoczynających insuliny po	Granty The Fundamental Research Funds for the Central Universities, National Natural Science Foundation of China Grant Award, the Ministry of Health of the

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Esposito 2012			nieleczeni INS) lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator		niewpewności OADs. Analogi długo działające wykazują nieznacznie mniejszą skuteczność kliniczną względem dwufazowych mieszanek insuliny, ale przy mniejszej częstotliwości występowania działań niepożądanych	People's Republic of China for Key Projects of Clinical Disciplines of Hospitals Affiliated to Ministry of Health (2010-2012), Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University oraz Sun Yat-Sen University Clinical Research 5010 Program (2007-2017); autorzy nie zgłosili konfliktu interesów
	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania 8 różnych grup leków przeciwcukrzycowych u chorych z cukrzycą typu 2	<b>Metodyka:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>przegląd systematyczny;</li> <li>oceniana populacja: chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li>oceniana interwencja: metformina, SU, inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydazy, TZD, gli-nidy, inhibitory DPP-IV, agoniści GLP-1, analogi insuliny ludzkiej (w tym insulina</li> </ul>	Włączono 218 badań, w tym 6 prób dotyczących DET w populacji: <u>chorych nieleczonych INS:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>4-T (Holman 2007), Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</li> </ul> <u>chorych leczonych INS:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Haak 2005, Rašlová 2004</li> </ul> <u>chorych leczonych lub nieleczonych INH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>PREFER (Liebl 2009)</li> </ul>	<b>POPULACJA NIELECZONA INS:</b> <b>DET + OADs vs NPH + OADs</b> <i>Badanie Hermansen 2006:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c [p.p.]: -1,8 vs bd.</li> <li>HbA1c &lt; 7%: 70% vs bd.</li> </ul> <i>Badanie Philis-Tsimikas 2006:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c [p.p.]: -1,5 vs bd.</li> <li>HbA1c &lt; 7%: 38% vs bd.</li> </ul> <b>DET + OADs vs MIX + OADs</b> <i>Badanie 4-T:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c [p.p.]: -0,8 vs -1,1</li> <li>HbA1c &lt; 7%: 28% vs 48%</li> </ul>	Skuteczność kliniczna dostępnych opcji terapeutycznych u chorych z cukrzycą typu 2 jest zróżnicowana w zależności od analizowanego leku. Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c < 7% na końcu leczenia wynosi od 26% w terapii inhibitorami $\alpha$ -glukozydazy do 63% w przypadku leczenia długo działającymi analogami eksenatydu	Nie podano informacji o źródłach finansowania badania; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
<b>Frier 2013</b>		detemir)		<p><b><u>POPULACJA LECZONA INS</u></b>  <b><i>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</i></b></p> <p><i>Badanie Haak 2005:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c [p.p.]: -0,3 vs bd.</li> <li>• HbA1c &lt; 7% [p.p.]: 31% vs bd.</li> </ul> <p><i>Badanie Rašlová 2004</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c [p.p.]: -0,65 vs bd.</li> <li>• HbA1c &lt; 7%: 36% vs bd.</li> </ul> <p><b><u>POPULACJA MIESZANA</u></b>  <b><i>DET + BOLUS vs MIX 2x</i></b></p> <p><i>Badanie PREFER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c [p.p.]: -1,56 vs -1,23</li> <li>• HbA1c &lt; 7%: 60% vs 50%</li> </ul>	i w istotny sposób zależy od wyjściowej zawartości HbA1c	
	Przegląd badań klinicznych oceniających insulinę detemir w porównaniu z insuliną NPH u chorych z cukrzycą typu 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>przegląd systematyczny</u>;</li> <li>• <u>oceniana populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 1 lub 2</li> <li>• <u>ocenia interwencja</u>: insulina DET, NPH</li> </ul>	<p>Włączono 14 badań RCT, w tym 5 prób dotyczących DET w populacji: <u>chorych nieleczonych INS</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</i></li> </ul> <p><u>chorych leczonych INS</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Haak 2005, PREDICTIVE BMI (Fajardo Montañana 2008), Rašlová 2004</i></li> </ul> <p>Pozostałe badania dotyczyły insuliny detemir stosowanej w populacji innej niż oceniana w raporcie</p>	<p><b><u>POPULACJA NIELECZONA INSULINA</u></b>  <b><i>DET + OADs vs NPH + OADs</i></b></p> <p><i>Badanie Hermansen 2006:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c [p.p.]: -1,8 vs -1,9; NS</li> <li>• zmiana FPG: NS</li> <li>• zmiana masy ciała [kg]: IS na korzyść DET</li> <li>• hipoglikemia: RR = 0,53, p &lt; 0,001</li> <li>• nocna hipoglikemia: RR = 0,45, p &lt; 0,0001</li> </ul> <p><i>Badanie Philis-Tsimikas 2006<sup>^</sup>:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c [p.p.]: -1,5/-1,6 vs -1,7; NS</li> <li>• zmiana masy ciała [kg]: IS na korzyść DET</li> <li>• hipoglikemia: RR = 0,47, p = 0,019</li> <li>• nocna hipoglikemia: RR = 0,35, p = 0,031</li> </ul> <p><b><u>POPULACJA LECZONA INSULINA</u></b></p>	Insuliny DET i NPH stosowane u chorych z cukrzycą typu 2, którzy otrzymywali wcześniej wyłącznie OADs, odznaczają się podobnym wpływem na kontrolę glikemii, przy czym insulina detemir wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii i mniejszymi przyrostami masy ciała. Również w populacji pacjentów poddanych insulinoterapii stosowanie insuliny DET w porównaniu do insuliny NPH (obie w schemacie intensywnym) i mieszanek analogów odznacza	Novo Nordisk; autorzy zgłosili konflikt interesów

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Giugliano 2011	Ocena zależności między wyjściową zawartością i zmianą HbA1c w czasie a odsetkiem chorych z cukrzycą typu 2 uzyskujących zawartość HbA1c < 7% w terapii analogami insuliny ludzkiej	<ul style="list-style-type: none"> <li>przegląd systematyczny;</li> <li>oceniana populacja: chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li>oceniana interwencja: insuliny bazowe, dwufazowe mieszanki insuliny, insuliny szybko działające lub schematy intensywne</li> </ul>	Włączono 87 badań, w tym 6 prób dotyczących insuliny detemir w populacji: <u>chorych nieleczonych INS:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>4-T (Holman 2007), Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</li> </ul> <u>chorych leczonych INS:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Haak 2005, Rašlová 2004</li> </ul>	<b>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</b> <i>Badanie Haak 2005:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c [mmol/mol]: -2 vs -4, NS</li> <li>hipoglikemia ogólna: NS</li> <li>hipoglikemia nocna: NS</li> <li>zmiana masy ciała: IS (na korzyść grupy DET)</li> </ul> <i>Badanie PREDICTIVE BMI:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c: NS</li> <li>hipoglikemia ogółem: -38 p.p., p &lt; 0,0001</li> <li>hipoglikemia nocna: -47 p.p., p &lt; 0,0001</li> <li>poważna hipoglikemia: 0 vs 3</li> <li>zmiana masy ciała: IS (na korzyść grupy DET)</li> </ul> <i>Badanie Rašlová 2004:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c: NS</li> <li>hipoglikemia ogółem: RR = 0,89 (95% CI: 0,54; 1,45), p = 0,65</li> <li>hipoglikemia nocna: -46 p.p., p = 0,04</li> <li>zmiana masy ciała: IS (na korzyść grupy DET)</li> </ul>	się podobną kontrolą glikemii, przy istotnie mniejszych przyrostach masy ciała pacjentów	
				<b>POPULACJA NIELECZONA INS:</b> <b>DET + OADs vs NPH + OADs</b> <i>Badanie Hermansen 2006:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c [p.p.]: -1,8 vs bd.</li> <li>HbA1c &lt; 7%: 70% vs bd.</li> </ul> <i>Badanie Philis-Tsimikas 2006^:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c [p.p.]: -1,5/-1,6 vs bd.</li> <li>HbA1c &lt; 7%: 38% vs bd.</li> </ul> <b>DET + OADs vs MIX + OADs</b>	W zależności od zastosowanego schematu leczenia częstość występowania zawartości HbA1c < 7% u chorych z cukrzycą typu 2 wynosi od 28% do 70%. Terapia z udziałem insuliny bazowych w porównaniu do schematów zawierających mieszanki insuliny	Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania i odnośnie konfliktu interesów

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Giugliano 2011a	Ocena skuteczności klinicznej analogów insuliny ludzkiej w uzyskiwaniu zawartości HbA1c w zakresie 6,5-8% u chorych z cukrzycą typu 2	nej insulinoterapii	<u>chorych leczonych lub nieleczonych INS:</u> • <i>PREFER (Liebl 2009)</i>	<i>Badanie 4-T:</i> • zmiana HbA1c [p.p.]: -0,8 vs -1,1 • HbA1c < 7%: 28% vs 48% <b><u>POPULACJA LECZONA INS</u></b> <b><i>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</i></b> <i>Badanie Haak 2005:</i> • zmiana HbA1c [p.p.]: -0,3 vs bd. • HbA1c < 7% [p.p.]: 31% vs bd. <i>Badanie Rašlová 2004</i> • zmiana HbA1c [p.p.]: -0,65 vs bd. • HbA1c < 7%: 36% vs bd. <b><u>POPULACJA MIESZANA</u></b> <b><i>DET + BOLUS vs MIX 2x</i></b> <i>Badanie PREFER:</i> • zmiana HbA1c [p.p.]: -1,56 vs -1,23 • HbA1c < 7%: 60% vs 50%	odznacza się mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania docelowej zawartości HbA1c, ale także mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii i mniejszymi zmianami masy ciała chorych	
		• <u>przegląd systematyczny;</u> • <u>oceniająca populacja:</u> chorzy z cukrzycą typu 2 • <u>oceniająca interwencja:</u> różne schematy insulinoterapii	<u>Włączono 53 badania, w tym 3 próby dotyczące DET w populacji:</u> <u>chorych nieleczonych INS:</u> • <i>4-T (Holman 2007), Hermansen 2006</i> <u>chorych leczonych lub nieleczonych INS:</u> • <i>PREFER (Liebl 2009)</i>	<b><u>POPULACJA NIELECZONA INS:</u></b> <b><i>DET + OADs vs NPH + OADs</i></b> <i>Badanie Hermansen 2006:</i> • średnia końcowa zawartość HbA1c (SD) [%]: 6,8 (0,7) vs bd. • HbA1c < 7%: 70% vs bd. <b><i>DET + OADs vs MIX + OADs</i></b> <i>Badanie 4-T:</i> • średnia końcowa zawartość HbA1c (SD) [%]: 7,6 (1) vs 7,3 (0,9) • HbA1c < 7%: 28% vs 42% <b><u>POPULACJA MIESZANA</u></b> <b><i>DET + BOLUS vs MIX 2x</i></b> <i>Badanie PREFER:</i> • średnia końcowa zawartość HbA1c	Wyniki przeglądu wykazały, że zawartość HbA1c < 7% może być uzyskana przez 53% chorych. Najlepsze efekty kliniczne związane z uzyskaniem określonej docelowej zawartości HbA1c są obserwowane w przypadku intensywnej insulinoterapii. Określenie częstości występowania docelowej zawartości HbA1c w wyniku leczenia może być pomocne w dostosowaniu schematu leczenia indywidualnie dla	Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania i odnośnie konfliktu interesów

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Garg 2010	Przegląd danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analogów insuliny ludzkiej o długim działaniu i agonistów GLP-1 u chorych z cukrzycą typu 2 rozpoczynających insulinoterapię	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>przegląd systematyczny badań klinicznych</u>;</li> <li>• <u>oceniana populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 2, nieleczeni INS (wyłącznie po OADs);</li> <li>• <u>oceny interwencji</u>: insulina detemir lub glargine, agonści receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd)</li> </ul>	Włączono 29 badań RCT, w tym 2 dotyczące DET w populacji chorych nieleczonych INS: <i>Hermansen 2006</i> , <i>Philis-Tsimikas 2006</i>  Pozostałe badania dotyczyły leków, które nie były oceniane w raporcie lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator	(SD) [%]: 6.96 (0.8) v s 7.17 (0.9) • HbA1c < 7%: 60% vs 50%	każdego chorego	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów
				<p><b><u>POPULACJA NIELECZONA INSULINĄ</u></b>  <b><i>DET + OADs vs NPH + OADs</i></b></p> <p><i>Badanie Hermansen 2006:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c [p.p.]: -1,8 vs w.p.: -1,9 p.p.;</li> <li>• FPG na końcu obserwacji [mmol/l]: 6,9 vs 6,6;</li> <li>• dawka INS na końcu obserwacji: 36,1 vs 25,3 U/dzień</li> <li>• objawowa hipoglikemia: 4,92 vs 8,73 zdarz./pacjento-rok</li> <li>• zmiana masy ciała [kg]: 1,2 vs 2,8</li> </ul> <p><i>Badanie Philis-Tsimikas 2006^:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c [%]: -1,48/-1,58 vs -1,74</li> <li>• FPG [mmol/l] na końcu obserwacji: 7,17/8,61 vs 7,77</li> <li>• zmiana masy ciała [kg]: 0,7/1,2 vs 1,6</li> <li>• hipoglikemia: 16,0%/19,4% vs 32,3%</li> <li>• dawka INS na końcu obserwacji: 37/43 vs 33 U/dzień</li> </ul>	Stosowanie insulin bazowych, takich jak insulina detemir, jako terapii dodanej do OADs jest skuteczną kliniczną opcją terapeutyczną u pacjentów z cukrzycą typu 2, ze słabą kontrolą pomimo leczenia doustnego	
Jensen 2010	Ocena efektywności klinicznej terapii analogami insuliny ludzkiej o długim czasie działania w porównaniu z terapią innymi długo działającymi lub średnio długo działającymi analogami u chorych z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>przegląd systematyczny badań klinicznych</u>;</li> <li>• <u>oceniana populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li>• <u>oceny interwencji</u>: insulina detemir, glargine, NPH</li> </ul>	Włączono 13 badań RCT, w tym 2 dotyczące DET w populacji chorych nieleczonych INS: <i>Hermansen 2006</i> , <i>Philis-Tsimikas 2006</i>  Pozostałe badania dotyczyły innych leków, insuliny detemir stosowanej w populacji innej niż oceniana w raporcie (chorzy z cukrzycą typu 2, nieleczeni INS) lub zastoso-	<p><b><u>DET + OADs vs NPH OADs</u></b></p> <p><i>Badanie Hermansen 2006:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana masy ciała [kg]: 1,2 vs 2,8, IS</li> <li>• dawka INS [U/kg]: 0,39 vs 0,26</li> <li>• hipoglikemia: 52% vs 67%, IS</li> </ul> <p><i>Badanie Philis-Tsimikas 2006^:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana masy ciała [kg]: 0,7/1,2 vs 1,6, IS</li> <li>• dawka INS: 0,27/0,32 vs 0,23 U/kg</li> </ul>	Skuteczność ocenianych insulin była porównywalna, z tym, że w przypadku insuliny detemir w porównaniu z NPH konieczne było zużycie większej dawki leku, aby uzyskać kontrolę glikemii. Insulina detemir wiązała się z niższą częstością hipoglikemii	Nie przedstawiono informacji na temat źródeł finansowania badania; autorzy zgłosili konflikt interesów



Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Keating 2012	Przegląd badań klinicznych dotyczących terapii insuliną detemir	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>przegląd systematyczny badań klinicznych</u>;</li> <li>• <u>oceniana populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 1 lub 2</li> <li>• <u>oceniania interwencji</u>: insulina detemir</li> </ul>	wano w nich nieodpowiedni komparator		i mniejszymi przyrostami masy ciała w porównaniu z insuliną NPH	
			<p>Włączono dużą liczbę badań klinicznych, w tym próby dotyczące DET w populacji: <u>chorzych nieleczonych INS</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 próby RCT: 4-T (Holman 2007, Holman 2009), Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</li> <li>• 2 badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej: <u>PRE-DICTIVE</u> (Lüddecke 2007, Dornhorst 2007; podgrupa nieleczona INS: Dornhorst 2008) i <u>SOLVE</u> (Khunti 2012, Khunti 2012a)<sup>5</sup></li> </ul> <p><u>chorzych leczonych insuliną</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 próby RCT: Haak 2005, <u>PREDICTIVE BMI</u> (Fajardo Montañana 2008) i Rašlová 2004</li> </ul> <p><u>chorzych leczonych i nieleczonych INS</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>PREFER</u>(Liebl 2009)</li> </ul> <p>Pozostałe badania dotyczyły populacji innych niż oceniana w raporcie lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator</p>	<p><b>POPULACJA NIELECZONA INSULINĄ</b></p> <p><b>DET + OADs vs NPH + OADs</b></p> <p><i>Badanie Hermansen 2006:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c [p.p.]: MD = 0,13 (95% CI: 0,00; 0,25)</li> <li>• chorzy z HbA1c ≤ 7,0%: 70% vs 74%, NS</li> <li>• chorzy z HbA1c ≤ 7,0%, bez hipoglikemii w ostatnich 12 tyg.: 26% vs 16%, p = 0,008</li> <li>• FPG [mmol/l] na końcu obserwacji: 6,9 vs 6,6</li> <li>• zmiana masy ciała [kg]: 1,2 vs 2,8, p &lt; 0,001</li> <li>• hipoglikemia: 64% vs 80%, p &lt; 0,001</li> <li>• ciężka hipoglikemia: 0,4% vs 3%</li> <li>• łagodna hipoglikemia: 41% vs 64%, p &lt; 0,001</li> <li>• nocna hipoglikemia: 0% vs 0,4%</li> <li>• objawowa hipoglikemia: 52% vs 67%, p &lt; 0,001</li> <li>• profil bezpieczeństwa DET i NPH był zbliżony</li> </ul> <p><i>Badanie Philis-Tsimikas 2006<sup>^</sup>:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c [%] na końcu obserwacji: 7,40/7,50 vs 7,40</li> <li>• FPG [mmol/l] na końcu obserwacji: 7,17/8,61 vs 7,77</li> <li>• zmiana masy ciała [kg]: 0,7/1,2 vs 1,6</li> <li>• hipoglikemia: 16,0%/19,4% vs 32,3%</li> <li>• poważna hipoglikemia: 0%/1,2% vs 0%</li> </ul>	<p>Efektywność kliniczną insuliny detemir u chorych nieleczonych wcześniej insuliną potwierdzono w badaniach z randomizacją i obserwacyjnych. Terapia tym lekiem wykazuje co najmniej taką samą skuteczność w poprawie kontroli glikemii jak terapia insuliną NPH lub mieszkanką analogów insuliny. Stosowanie tego leku wiąże się ze znacznie mniejszymi przyrostami masy ciała w porównaniu ze wspomnianymi powyżej komparatorami.</p> <p>W populacji poddanej uprzednio insulinoterapii dane wskazują na nie mniejszą skuteczność insuliny detemir i NPH (podawanych z insuliną bolusową) w poprawie kontroli glikemii, przy istotnie mniejszych przyrostach masy ciała i istotnie mniejszej lub porównywalnej częstości występowania hipoglikemii ogółem</p>	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych; nie podano informacji o konflikcie interesów

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>•nocna hipoglikemia: 2,4%/4,7% vs 13,4%, p &lt; 0,001</li> <li>•profil bezpieczeństwa DET i NPH był zbliżony</li> <li>•nie odnotowano różnic między grupami w zmianach wartości parametrów laboratoryjnych</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>DET + OADs vs MIX + OADs:</b></p> <p><i>Badanie 4-T:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c: -1,2 vs -1,3 p.p.</li> <li>•chorzy z HbA1c ≤ 7,0%: 63,2% vs 49,4%, p = 0,02</li> <li>•chorzy z HbA1c ≤ 6,5%: 43,2% vs 31,9%, p = 0,03</li> <li>•zmiana FPG [mmol/l]: -2,6 vs -2,8</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: 5,7 vs 6,4</li> <li>•SAEs: 33,3% vs 44,7% p = 0,01</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Efektywność praktyczna DET ± OADs</b></p> <p><i>Badanie PREDICTIVE (Dornhorst 2008):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c: średnia: -1,3 p.p., p &lt; 0,0001</li> <li>•zmiana stężenia glukozy na czczo [mmol/l]: średnia: -3,7, p &lt; 0,0001</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: średnia: -0,7, p &lt; 0,0001</li> </ul> <p><i>Badanie SOLVE (Khunti 2012, Khunti 2012a):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•HbA1c na końcu obserwacji vs w.p. [%]: średnia: 7,5 vs 8,9, p &lt; 0,001</li> <li>•chorzy z HbA1c &lt; 7,0% na końcu obserwacji vs w.p.: 32,8% vs 7,4%</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: -0,6, p &lt; 0,001</li> <li>•dawka INS na końcu obserwacji vs w.p.: średnia: 22 vs 13 U/dzień</li> </ul>	(w zależności od badania). Podobne wnioski wynikają z porównania leczenia insuliną detemir i bolusową w porównaniu z mieszankami podawanymi 2 razy dziennie, z tą różnicą, że schemat intensywnej insulinoterapii wiąże się ze zmiennie lepszą kontrolą glikemii w ocenie zawartości HbA1c na końcu okresu leczenia	

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>• SADR: 0,2%</li> <li>• ADR: 0,9%, najczęstsze: zaburzenia ogólnoustrojowe, reakcje w miejscu iniekcji, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</li> <li>• poważna hipoglikemia na końcu obserwacji vs w.p.                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ogółem: średnia: 0,005 vs 0,043 zdarz./pacjento-rok, <math>p &lt; 0,001</math></li> <li>○ nocna: średnia: 0 vs 0,006 zdarz./pacjento-rok, <math>p &lt; 0,001</math></li> </ul> </li> <li>• łagodna hipoglikemia na końcu obserwacji vs w.p.: średnia: 1,832 vs 1,557, <math>p &lt; 0,001</math></li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>POPULACJA LECZONA INSULINĄ</u></b>  <b><i>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</i></b></p> <p><i>Badanie Haak 2005:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c [p.p.]: MD = 0,16 (95% CI: 0,003; 0,312)</li> <li>• zmiana stężenia FPG: NS</li> <li>• średnia zmiana masy ciała [kg]: 1,0 vs 1,8, <math>p &lt; 0,05</math></li> <li>• hipoglikemia ogółem: 46,2% vs 49,7%</li> <li>• hipoglikemia nocna: 15,8% vs 23,6%</li> </ul> <p><i>Badanie PREDICTIVE BMI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c <math>\leq 7\%</math>, bez epizodów hipoglikemii: NS</li> <li>• zmiana stężenia FPG: NS</li> <li>• hipoglikemia ogółem: 34,7% vs 65,3%, <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>• hipoglikemia nocna: 30,1% vs 69,9%, <math>p &lt; 0,0001</math></li> </ul> <p><i>Badanie Rašlová 2004:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c: NS</li> <li>• zmiana stężenia FPG: NS</li> </ul>		

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
<b>Ligthelm 2011</b>	Ocena skuteczności analogów insuliny ludzkiej w rutynowej praktyce klinicznej u chorych z cukrzycą typu 2 na podstawie badań obserwacyjnych. Porównanie wyników badań obserwacyjnych z próbami z randomizacją i ocena roli badań obserwacyjnych w dostarczaniu dowodów naukowych dotyczących insulinoterapii u chorych z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>przegląd systematyczny badań klinicznych</u>;</li> <li>• <u>oceniana populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący OADs i wymagający INS</li> <li>• <u>oceniania interwencja</u>: analogi insuliny ludzkiej (w tym insulina detemir)</li> </ul>	<p>Włączono 11 badań obserwacyjnych, w tym 1 dotyczące DET u chorych leczonych wcześniej insuliną lub nie: <i>PREDICTIVE (Dornhorst 2007, podgrupa nieleczona INS: publikacja Dornhorst 2008)</i>. Opisano również 2 badania RCT: <i>Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</i>.</p> <p>Pozostałe badania dotyczyły innych leków lub insuliny detemir stosowanej w populacji innej niż oceniana w raporcie (chorzy z cukrzycą typu 2, nieleczeni INS) lub</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana masy ciała [kg]: 0,51 vs 1,13, <math>p &lt; 0,05</math></li> <li>• hipoglikemia ogółem: 34,6% vs 36,1%</li> <li>• łagodna hipoglikemia: 23,9% vs 23,2%</li> <li>• poważna hipoglikemia: 1,1% vs 0,5%</li> <li>• objawowa hipoglikemia: 23,9% vs 25,3%</li> <li>• nocna hipoglikemia: 14,9% vs 17,5%</li> </ul> <p><b><u>MIESZANA POPULACJA CHORYCH</u></b>  <b><u>DET + BOLUS VS MIX 2x</u></b></p> <p><i>Badanie PREFER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia zmiana HbA1c [p.p.]: -1,56 vs -1,23</li> <li>• średnia końcowa zawartość HbA1c [%]: 6,96 vs 7,17, <math>p &lt; 0,01</math></li> <li>• średnia zmiana FPG [mmol/l]: -2,94 vs -2,88</li> <li>• średnia zmiana masy ciała [kg]: 2,4 vs 2,1</li> </ul> <p><b><u>POPULACJA NIELECZONA INSULINĄ</u></b>  <b><u>Efektywność praktyczna DET ± OADs</u></b></p> <p><i>Badanie PREDICTIVE (Dornhorst 2008):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy stosujący OADs po 14. tyg. vs w.p.: MET: 71% vs 73%; SU: 46% vs 72%; TZD: 8% vs 13%; inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydazy: 5% vs 13%</li> <li>• zmiana HbA1c po 14. tyg.: 1,3 p.p., <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>• chorzy z kontrolą glikemii: 82%</li> <li>• zmiana masy ciała po 14 tyg. [kg]: -0,7, <math>p &lt; 0,0001</math></li> </ul>	<p>Prospektywne badania kohortowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa analogów insuliny ludzkiej w rutynowej praktyce klinicznej u chorych z cukrzycą typu 2, obserwowany w badaniach RCT.</p> <p>W dłuższym okresie czasu terapia insulinami bazowymi (w tym DET) wiąże się z niższą częstością występowania hipoglikemii niż w wa-</p>	Nie przedstawiono informacji na temat źródeł finansowania badania; autor zgłosił konflikt interesów

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania	
Nelson 2011	Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki, a także efektywności klinicznej insuliny detemir u chorych z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>przegląd systematyczny badań klinicznych</u>;</li> <li>• <u>oceniąca populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li>• <u>oceniąca interwencja</u>: insulina detemir, NPH</li> </ul>	zastosowano w nich nieodpowiedni komparator	Włączono 15 badań klinicznych, w tym próby dotyczące insuliny detemir w populacji: <u>chorych nieleczonych INS</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 próby RCT: 4-T (Holman 2007, Holman 2009), Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</li> <li>• 1 badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej: <i>PREDICTIVE</i> (Lüddecke 2007, Dornhorst 2007; podgrupa nieleczona INS: Dornhorst 2008)</li> </ul> <u>chorych leczonych INS</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 próby RCT: <i>Haak 2005</i>, <i>PREDICTIVE BMI</i> (Fajardo Montañana 2008)</li> </ul> Pozostałe badania dotyczyły populacji innych niż oceniana w raporcie (chorzy z cukrzycą typu 2, nieleczeni INS) lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator	<p><b>POPULACJA NIELECZONA INSULINĄ</b></p> <p><b>DET + OADs vs NPH + OADs</b></p> <p><i>Badanie Hermansen 2006:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c: -1,8 vs -1,9 p.p., NS</li> <li>• zmiana odsetka chorych z hipoglikemią: -47% vs -55%, p &lt; 0,001 dla obu zmian</li> <li>• zmiana masy ciała [kg]: 1,2 vs 2,8, p &lt; 0,001</li> </ul> <p><i>Badanie Philis-Tsimikas 2006^:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA1c na końcu obserwacji [%]: 7,4/7,5 vs 7,35; NS</li> <li>• FPG na końcu obserwacji [mmol/l]: 7,17/8,61 vs 7,77; NS</li> <li>• ryzyko wystąpienia hipoglikemii ogółem było niższe o 53%, a hipoglikemii nocnej o 65% w grupie wieczornej iniekcji DET vs NPH, odpowiednio p &lt; 0,019 i p &lt; 0,031</li> <li>• zmiana masy ciała [kg]: DET iniekcja wieczorna 0,7 vs NPH 1,6, p = 0,005</li> </ul> <p><b>DET + OADs vs MIX + OADs</b></p> <p><i>Badanie 4-T:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana masy ciała [kg]: średnia (SD): 3,6 (0,5) vs 5,7 (0,5), p &lt; 0,01</li> <li>• mediana liczby zdarzeń hipoglikemii/pacjento-rok: 1,7 vs 3</li> </ul> <p><b>Efektywność praktyczna DET ± OADs</b></p> <p><i>Badanie PREDICTIVE (Dornhorst 2008):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c po 14. tyg.: średnia (SD): -1,3 (1,3) p.p., p &lt; 0,0001</li> </ul>	W warunkach kontrolowanych i prób prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają efektywność kliniczną insuliny detemir stosowanej w skojarzeniu z insulina bolusową lub z OADs u chorych z cukrzycą typu 2	Novo Nordisk; autor nie zgłosił konfliktu interesów
			Wnioski z badań kontrolowanych i prób prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają efektywność kliniczną insuliny detemir stosowanej w skojarzeniu z insulina bolusową lub z OADs u chorych z cukrzycą typu 2	Novo Nordisk; autor nie zgłosił konfliktu interesów			

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
Pollock 2011	Przegląd badań dotyczących długo działających analogów insuliny ludzkiej stosowanych w rutynowej praktyce klinicznej u chorych z cukrzycą typu 2 i porównanie ich wyników z badaniami klinicz-	<ul style="list-style-type: none"> <li>przegląd systematyczny badań klinicznych;</li> <li>oceniana populacja: chorzy z cukrzycą typu 2;</li> <li>ocenia interwencja: długo działające</li> </ul>	Włączono 13 badań obserwacyjnych, w tym 1 dotycząca DET u chorych leczonych wcześniej insuliną lub nie: PREDICTIVE (Dornhorst 2007, podgrupa nieleczona INS: publikacja Dornhorst 2008). Opisano również 2 badania	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana FPG/FBG po 14. tyg. [mmol/l]: średnia (SD): -3,7 (3,3), <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>zmiana masy ciała [kg] po 14. tyg.: średnia (SD): -0,7 (3,5), <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>chorzy z redukcją masy ciała <math>&gt; 3</math> kg: 13%</li> <li>zmiana częstość hipoglikemii po 14. tyg.: średnia: -0,3 zdarz./pacjento-rok</li> <li>dawka INS: średnia: 22 U/dzień</li> <li>chorzy stosujący DET 1 raz/dzień: 82%</li> </ul> <p><b>POPULACJA LECZONA INSULINĄ</b></p> <p><b>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</b></p> <p><i>Badanie PREDICTIVE BMI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c: NS</li> <li>FPG [mmol/l]: 8,8 (SD: 2,7) vs 8,9 (3,1), NS</li> <li>zmiana masy ciała [kg]: 0,4 vs 1,9, <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>RR hipoglikemii ogółem: 0,62, <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>RR hipoglikemii ogółem: 0,43, <math>p &lt; 0,0001</math></li> </ul> <p><i>Badanie Haak 2005:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała [kg]: 1,0 vs 1,8, <math>p = 0,017</math></li> <li>FPG [mmol/l]: 7,5 (SD: 1,3) vs 7,6 (1,4), <math>p = 0,021</math></li> </ul>		
				<p><b>POPULACJA NIELECZONA INSULINĄ</b></p> <p><b>Efektywność praktyczna DET ± OADs</b></p> <p><i>Badanie PREDICTIVE (Dornhorst 2008):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c: średnia (SD): -1,3 (1,3) p.p.</li> <li>zmiana FPG/FBG [mmol/l]: średnia (SD): -3,7 (3,3)</li> </ul>	Wyniki badań obserwacyjnych dotyczących insuliny detemir są zbieżne z badaniami RCT w okresie leczenia krótszym niż 4 miesiące. Dodatkową korzyścią uzyskiwaną w wyniku	Granty Lilly i częściowo Ossian; autorzy zgłosili konflikt interesów

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
	nymi z randomizacją	analogi insuliny ludzkiej (detemir, glargine)	RCT: <i>Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</i>  Pozostałe badania dotyczyły innych leków lub insuliny detemir stosowanej w populacji innej niż oceniana w raporcie (chorzy z cukrzycą typu 2, nieleczeni INS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana masy ciała [kg]: średnia: -0,7 (3,5), p &lt; 0,0001</li> <li>•chorzy bez zmian lub ze zmniejszeniem masy ciała: 68%</li> <li>•dawka INS: 22 U/dzień</li> <li>•chorzy stosujący DET 2 razy/dzień: 18%</li> <li>•zmiana częstości hipoglikemii na końcu obserwacji vs w.p. [zdarz./pacjento-rok]: ogółem: 1,2 vs 1,4; poważnej: 0,1 vs 0,0; nocna: 0,4 vs 0,3</li> </ul>	leczenia insuliną detemir w praktyce jest zmniejszenie masy ciała chorych, co w niewielkim stopniu jest zależne od zmian w suplementacji doustnej. W okresie obserwacji ≥ 12 miesięcy dane z badań obserwacyjnych nie są wystarczające do oceny zależności efekt-dawka w przypadku insuliny detemir	
<b>Pontioli 2011</b>	Ocena skuteczności intensywnej insulinoterapii w trakcie pierwszego roku leczenia we wpływie na zmiany masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>przegląd systematyczny, z metaanalizą</u></li> <li>• <u>oceniana populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 2;</li> <li>• <u>oceniania interwencji</u>: insulina ludzka, lispro, aspart, glargine, detemir, dwufazowe mieszanki insulin ludzkich i jej analogów</li> </ul>	Włączono 46 badań RCT, w tym 4 próby dotyczące DET w populacji: <u>chorzych nieleczonych INS</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>4-T (Holman 2007), Hermansen 2006</i></li> </ul> <u>chorzych leczonych INS</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Rašlová 2004</i></li> </ul> <u>chorzych leczonych i nieleczonych INS</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>PREFER (Liebl 2009)</i></li> </ul> Pozostałe badania dotyczyły innych leków lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator	<p style="text-align: center;"><b>POPULACJA NIELECZONA INSULINĄ</b></p> <p style="text-align: center;"><b>DET + OADs vs NPH + OADs</b></p> <i>Badanie Hermansen 2006:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>•HbA1c na końcu obserwacji; w.p. [%]: 6,8; 8,6 vs 6,6;8,5</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: 1,1 vs 2,9</li> <li>•hipoglikemia: 64,0% vs 80,0%</li> <li>•dawka INS: 65,0 vs 44,0 U/dzień</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>DET + OADs vs MIX + OADs</b></p> <i>Badanie 4-T:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>•HbA1c na końcu obserwacji [%]: 7,6 vs 7,3;</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: 1,9 vs 4,7</li> <li>•dawka INS: 42,0 vs 30,2 U/dzień</li> <li>•hipoglikemia: 73,9% vs 91,9%</li> </ul> W przypadku populacji chorych leczonych insuliną nie przedstawiono wyników metaanaliz osobno dla porównania insuliny detemir z założonym komparatorem	Zwiększenie masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 w trakcie pierwszego roku insulinoterapii jest związane z intensywnością schematu leczenia oraz rodzajem insuliny. Podczas terapii insuliną detemir podawaną jako insulina bazowa obserwuje się istotnie mniejsze przyrosty masy ciała niż w przypadku innych insulin o różnym czasie działania	Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
<b>Pontioli 2012</b>	Ocena skuteczności klinicznej intensywnych schematów insulinoterapii w trakcie pierwszego roku leczenia u chorych z cukrzycą typu 2; ocena czynników związanych ze zmianą zawartości HbA1c i częstością występowania hipoglikemii	<ul style="list-style-type: none"> <li>przegląd systematyczny, z metaanalizą</li> <li>oceniana populacja: chorzy z cukrzycą typu 2;</li> <li>ocenia interwencja: insulina ludzka, lispro, aspart, glargine, glulizyna detemir, dwufazowe mieszanki insulin ludzkich i jej analogów</li> </ul>	<p>Włączono 67 badań RCT, w tym 5 prób dotyczących DET w populacji: <u>chorych nieleczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>4-T (Holman 2007), Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</li> </ul> <p><u>chorych leczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Rašlová 2004</li> </ul> <p><u>chorych leczonych i nieleczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PREFER (Liebl 2009)</li> </ul> <p>Pozostałe badania dotyczyły innych leków lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator</p>	<p><b>DET + OADs vs NPH + OADs</b></p> <p>Wynik metaanalizy (Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c na końcu obserwacji: SMD = 0,19 (95% CI: 0,07; 0,30) [p.p.]</li> <li>Hipoglikemia: OR = 0,46 (95% CI: 0,46; 0,60)</li> <li>nocna hipoglikemia [liczb. zdarz./pacjento-rok]: SMD = -0,97 (95% CI: -1,22; -0,72), p = 0,016</li> </ul> <p>W przypadku populacji chorych leczonych insuliną nie przedstawiono wyników metaanaliz osobno dla porównania insuliny detemir z założonym komparatorem</p>	Insulina detemir w porównaniu z insuliną NPH u chorych nieleczonych wcześniej insuliną prowadzi do zmniejszenia częstości występowania hipoglikemii ogółem oraz hipoglikemii nocnej, przy porównywalnej kontroli glikemii	Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania; autorzy raportu nie zgłosili konfliktu interesów
<b>Waugh 2010</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa: analogów GLP-1, inhibitorów DPP-4, długodziałających analogów insuliny oraz tiazolidinedionów	<ul style="list-style-type: none"> <li>przegląd systematyczny, z metaanalizą</li> <li>oceniana populacja: chorzy z cukrzycą typu 2;</li> <li>ocenia interwencja: eksenatyd, sitagliptyna, wildagliptyna, insulina glargine, insulina detemir oraz tiazolidinediony</li> </ul>	<p>Włączono 4 badania RCT oceniające DET w populacji chorych leczonych lub nieleczonych wcześniej INS: Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006, Haak 2005 i PREDICTIVE BMI (Fajardo Montaña 2008)</p> <p>Pozostałe badania dotyczyły innych leków lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator</p>	<p><b>MIESZANA POPULACJA</b></p> <p><b>DET + OADs vs NPH + OADs lub</b></p> <p><b>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</b></p> <p>Wynik metaanalizy (Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006, Haak 2005 i Montaña 2008):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoglikemia ogółem: RR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,86)</li> <li>Hipoglikemia nocna: RR = 0,54 (95% CI: 0,42; 0,68)</li> <li>HbA1c: WMD = 0,07% (95% CI: -0,03%; 0,18%)</li> </ul>	W porównaniu z NPH insulina detemir jest równie skuteczną opcją terapeutyczną w celu zapewnienia chorym z cukrzycą typu 2 odpowiedniej kontroli glikemicznej, przy jednoczesnej obserwowanej redukcji częstości hipoglikemii nocnych	Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania; autorzy raportu zgłosili konflikt interesów

^ w badaniu wyróżniono 2 grupy z DET podawanym rano i wieczorem (w powyższej tabeli wyniki dla tych grup wyróżniono za pomocą: „/”).



Trzy przeglądy systematyczne (*Frier 2013, Keating 2012, Nelson 2011*) ukierunkowane były na ocenę wyłącznie insuliny detemir u chorych z cukrzycą typu 2, w tym autorzy przeglądu *Frier 2013* skupili się na ocenie efektywności tego leku w porównaniu z insuliną NPH, a w pracach *Keating 2012, Nelson 2011* jako komparator uwzględniono także mieszaną insulinę (MIX). Pozostałe opracowanie dotyczyły różnych analogów insuliny ludzkiej stosowanych w określonych schematach terapii, przy czym w każdym z nich przedstawiono wyniki dla ocenianej w raporcie populacji – chorych nieleczonych insuliną. W większości przeglądów wyróżniono także dane dla chorych poddanych insulinoterapii (populacja obecnie refundowana).

We wszystkich opracowaniach wtórnych opisano badania kliniczne uwzględnione w niniejszej analizie, co potwierdza czułość zastosowanej strategii wyszukiwania. Najbardziej zbliżone wyniki wyszukiwania uzyskano w przeglądzie *Keating 2012*, w którym włączono próby RCT oceniające insulinę detemir w porównaniu z insuliną NPH, jako insuliny bazowe dodane do OADs u chorych nieleczonych wcześniej insuliną: *Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006* (próby uwzględnione również we wszystkich pozostałych przeglądach), oraz w porównaniu z dwufazową mieszaną analogów insuliny ludzkiej (BIA): *4-T* (publikacja *Holman 2009* prezentująca wyniki z 3 lat obserwacji). Dodatkowo w opisywanym przeglądzie uwzględniono dużą, międzynarodową próbę kohortową dotyczącą insuliny detemir i glargine: *SOLVE* (*Khunti 2012, Khunti 2012a*; w raporcie opisana jako badanie bez grupy kontrolnej). W czterech badaniach wtórnych (*Keating 2012* oraz *Ligthelm 2011, Nelson 2011* i *Pollock 2011*) znalazło się inne duże badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, prowadzone w ramach praktyki klinicznej u chorych z cukrzycą typu 1 lub 2, z nieodpowiednią kontrolą glikemii po OADs i/lub insulinie, lub nieleczonych z powodu cukrzycy: *PREDICTIVE* (publikacja *Dornhorst 2007* z wynikami dotyczącymi europejskiej kohorty chorych oraz *Dornhorst 2008* prezentująca wyniki dla podgrupy nieleczonych wcześniej insuliną). Również w przypadku populacji chorych poddanych insulinoterapii w poszczególnych przeglądach znalazły się badania RCT opisane w niniejszym raporcie, które porównywały insulinę detemir i insulinę bolusową z insuliną NPH (również podawaną z insuliną okołoposiłkową): *Haak 2005, PREDICTIVE BMI* (*Fajardo Montañana 2008*) i *Rašlová 2004*, oraz z mieszaną analogów insuliny stosowaną 2 razy dziennie: *PREFER* (*Liebl 2009*).

Ogółem autorzy przeglądów wnioskowali o podobnej skuteczności klinicznej insuliny detemir w porównaniu z insuliną NPH w poprawie kontroli glikemii (w redukcji zawartości HbA1c i stężenia glukozy w osoczu na czczo) u chorych z cukrzycą typu 2 nieleczonych dotychczas insuliną, jedynie w przeglądzie *Pontiroli 2012* wynik metaanalizy dla powyższego porównania wskazywał na istotnie większą końcową zawartość HbA1c w grupach insuliny detemir w porównaniu do NPH, SMD = 0,19 (95% CI: 0,07; 0,30), przy czym autorzy we wnioskach końcowych stwierdzili niegorszy efekt insuliny detemir

w porównaniu do NPH. Podczas stosowania insuliny detemir raportowano istotnie mniejszą częstość występowania hipoglikemii ogółem niż w przypadku insuliny NPH, OR = 0,46 (95% CI: 0,35; 0,60), podobnie jak mniejszą liczbę epizodów nocnych w przeliczeniu na pacjento-rok, SMD = -0,97 (95% CI: -1,22; -0,72),  $p = 0,016$  (*Pontioli 2012*), a także mniejsze przyrosty masy ciała, SMD = -1,26 (95% CI: -1,70; -0,83) (*Bi 2012*). Podobnie efekty pod względem częstości hipoglikemii i zmian masy ciała odnotowano w porównaniu analizowanego analogu insuliny z mieszanką BIA, przy czym insulina detemir dodatkowo wiązała się z istotnie większym odsetkiem chorych uzyskujących zawartość HbA1c  $\leq 7,0\%$  i  $\leq 6,5\%$ .

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej insulina detemir dodana do OADs, u chorych niestosujących wcześniej żadnej insuliny, skutkowała znamiennej redukcją zawartości HbA1c i stężenia glukozy w osoczu lub we krwi, oraz zmniejszeniem częstości występowania hipoglikemii (przeglądy *Keating 2012*, *Ligthelm 2011*, *Nelson 2011* i *Pollock 2010*). Ponadto jej wprowadzenie do aktualnego schematu leczenia miało korzystny wpływ na zmniejszenie masy ciała chorych (redukcja o 0,6-0,7 kg na końcu obserwacji w badaniach *SOLVE* i *PREDICTIVE*). Ponadto odnotowano zmniejszenie intensywności stosowania przez chorych leków doustnych.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir u chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie otrzymywali wcześniej insuliny przedstawiano w sposób ograniczony. Jedynie w przeglądzie *Keating 2012* podano, że profil bezpieczeństwa tego analogu był zbliżony w porównaniu zarówno z insuliną NPH, jaki i mieszanką BIA, w badaniach z randomizacją. U około 33% chorych otrzymujących insulinę detemir obserwowano ciężkie działania niepożądane w porównaniu do znamiennej większego odsetka 45% pacjentów stosujących wspomnianą mieszankę BIA,  $p = 0,01$ . Również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej insulina detemir miała akceptowalny profil bezpieczeństwa, odznaczający się niską częstością działań niepożądanych związanych z leczeniem (zarówno ciężkich – SADR, jak i sklasyfikowanych jako inne niż ciężkie – ADR).

W przypadku populacji chorych leczonych insuliną – autorzy poszczególnych opracowań wnioskowali o podobnej skuteczności insuliny detemir i insuliny NPH (obie podawane w schemacie intensywnym, w skojarzeniu z insuliną bolusową) w poprawie glikemii, przy istotnie mniejszych przyrostach masy ciała pacjentów otrzymujących insulinę detemir i generalnie zbliżonym ryzyku wystąpienia hipoglikemii (w większość prób RCT dotyczących analizowanej populacji). Natomiast w porównaniu do mieszanek analogów insuliny stosowanych 2 razy dziennie w mieszanej populacji chorych (leczonych insuliną lub nie) zaobserwowano, że intensywna terapia z udziałem insuliny detemir i insuliny okołoposiłkowej skutkuje istotnie mniejszą końcową zawartością HbA1c (dane z badania *PREFER*; przegląd *Keating 2012*). Z kolei w przeglądzie *Waugh 2011* w wyniku metaanaliz obejmujących próby RCT prowa-

dzony w obrębie chorych leczonych i nieleczonych wykazano istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia hipoglikemii ogółem, RR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,86), hipoglikemii nocnej, RR = 0,54 (95% CI: 0,42; 0,68), w przypadku terapii insuliną detemir w porównaniu z kontrolnymi schematami leczenia.

## 1.5 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku zastosowania strategii wyszukiwania (z dnia 03 lipca 2014 r.) w wybranych bazach informacji medycznej, uzyskano łącznie 1877 trafień (Pubmed 499, Embase 1186, Cochrane 192), w tym zidentyfikowano 351 duplikatów.

Odnalezione w ten sposób publikacje analizowano następnie w postaci tytułów oraz streszczeń, poszukując badań spełniających kryteria włączenia. Przegląd tytułów i streszczeń pozwolił na wykluczenie z dalszej oceny 1292 publikacji. Przyczyną wykluczenia 11 publikacji była nieodpowiednia populacja, 54 – nieodpowiednia interwencja, w przypadku 77 publikacji przedstawiono badania o nieodpowiedniej metodyce. Wykluczono ponadto 869 opracowań wtórnych lub artykułów poglądowych, 255 abstraktów z doniesień konferencyjnych oraz 26 publikacji napisanych w języku innym niż uwzględniane w raporcie (innym niż polski, angielski, niemiecki lub francuski).

Pozostałe 234 artykuły zakwalifikowano do analizy w postaci pełnych tekstów. Spośród analizowanych publikacji pełnotekstowych wykluczono 202 pozycje. W przypadku 11 przedstawiono nieprawidłową populację, natomiast w 15 nieprawidłową interwencję. W przypadku 45 badań zastosowano nieodpowiednią metodykę, a w 102 nie odnaleziono poszukiwanych punktów końcowych. W przypadku 12 ocenianych publikacji zastosowano nieodpowiedni komparator. Artykuły wtórne lub poglądowe opisano w kolejnych 17 wykluczonych publikacjach.

Ostatecznie do raportu włączono 32 publikacje. Spośród tych publikacji 27 dotyczyło grupy chorych nie objętych aktualnie refundacją tj. **populacji nieleczonych uprzednio insuliną**. Wśród nich, 5 opisywało badania RCT porównujące insulinę detemir z jednym z komparatorów uwzględnianym w niniejszym raporcie: *Hermansen 2006* oraz *Philis-Tsimikas 2006*, w których przeprowadzono porównanie insuliny detemir podawanej jako insulina bazowa w porównaniu z inną insuliną bazową (porównanie DET + OADs vs NPH + OADs), oraz próbę 4-T (publikacje *Farmer 2011*, *Holman 2007* oraz *Holman 2009*) opisujące insulinę detemir podawanej jako insulina bazowa w porównaniu z mieszanką analogów insuliny (*premix*) (porównanie DET/DET + BOLUS + OADs vs MIX + OADs). Ponadto odnaleziono 7 retrospektywnych badań przeprowadzonych z wykorzystaniem informacji z dużych rejestrów chorych, w tym 4 próby z grupą kontrolną: *Buysman 2011*, *Eliasson 2014*, *Gordon 2010*, *Hall 2011* oraz 3 badania: *Davis 2013*, *Heintjes 2010* i *Xie 2011*, które ze względu na brak odpowiedniego komparatora zostały opisane jako próby jednoramienne (ocenie poddano pojedynczą kohortę). Natomiast pozostałe 15 publikacji opisywało badania prospektywne bez grupy kontrolnej (*Dornhorst 2007*, *Dornhorst 2008*, *Lüddeke 2007* [badanie *PREDICTIVE*], *Caputo 2013*, *Liebl 2013*, *Yale 2013*, *Khunti 2012*, *Khunti 2012a* [badanie *SOLVE*], *Vergès 2012* [badanie *LIGHT*], *Belhadj 2012* [badanie

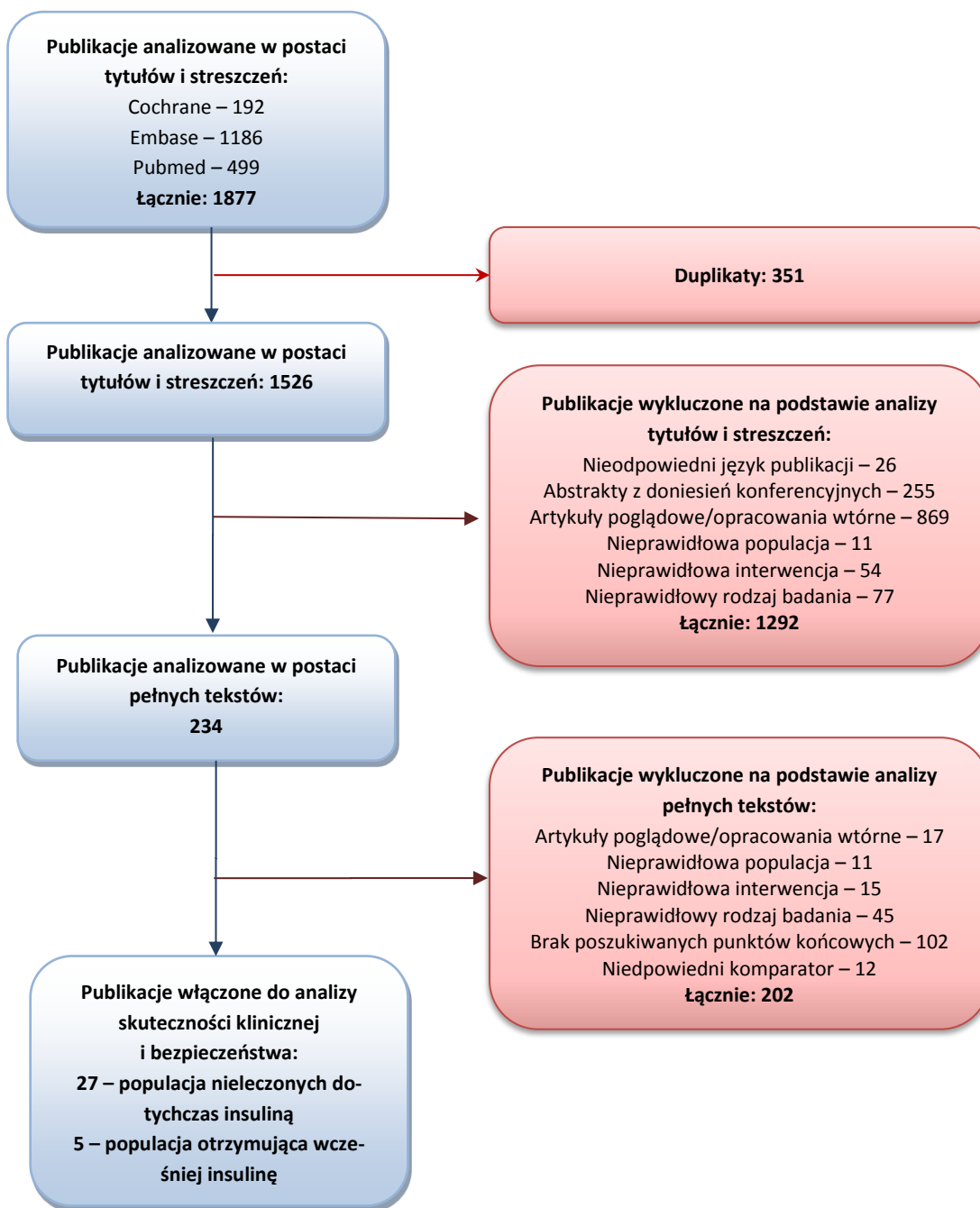
IDEALS], *Echtay 2013*) oraz z grupą kontrolną (publikacje *Khamesh 2014*, *Home 2011* oraz *Shah 2010* opisujące badanie *A1CHIEVE* oraz *Hermanns 2014* opisujące badanie *DE-LIGHT*). Zaznaczyć należy, że w przypadku badania *A1CHIEVE* odnaleziono szereg publikacji prezentujących wyniki dla określonych krajów biorących udział w badaniu – w niniejszej analizie opisano tylko wyniki ogólne, bez prezentacji wyników z poszczególnych krajów (z wyjątkiem Polski, jeśli takie dane były dostępne).

Pozostałe 5 odnalezionych badań dotyczyło chorych na cukrzycę typu 2 z brakiem kontroli glikemii **w trakcie dotychczasowej insulinoterapii (populacja objęta aktualnymi kryteriami refundacyjnymi)**. W przypadku 3 badań, oceniano efektywność kliniczną długo działającego analogu insuliny detemir w porównaniu z ludzką insuliną izofanową (NPH), obie podawane w schemacie intensywnym *basal-bolus*: *Haak 2005*, *PREDICTIVE BMI* (publikacja *Fajardo Montañana 2008*; dodatkowo korzystano z danych zamieszczonych na stronie podmiotu finansującego badanie – firmy Novo Nordisk) i *Rašlová 2004*. W tych 3 próbach chorzy nie otrzymywali OAD (w związku z tym należy zaznaczyć, że dla porównania insuliny detemir z NPH nie odnaleziono badań, w których chorzy otrzymywali równocześnie OAD). Pozostałe 2 próby kliniczne oceniały insulinę detemir podawaną z insuliną bolusową w porównaniu z terapią opartą na mieszankach analogów insuliny podawanych 2 razy dziennie: *PREFER* (publikacja *Liebl 2009* i dodatkowe dane zamieszczone na stronie firmy Novo Nordisk), lub w porównaniu z mieszankami insuliny ludzkiej podawanych 3 razy dziennie (wszystkie insuliny dodane do wcześniejszych OADs): *Shanmugasundar 2012*. Wyniki tych badań opisano w załączniku.

Współczynnik zgodności kappa między analitykami wyniósł 0,9.

Na zamieszczonym poniżej diagramie w sposób schematyczny, zaprezentowano proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych, prezentując liczbę oraz powody wykluczenia artykułów na poziomie tytułów oraz streszczeń, oraz pełnych tekstów. Szczegółowa lista publikacji wykluczonych w wyniku analizy pełnych tekstów odnalezionych artykułów została zamieszczona w załączniku, podano w niej referencję do każdej publikacji wraz z powodem wykluczenia z dalszej analizy.

Wykres 1. Diagram opisujący proces głównego wyszukiwania publikacji pierwotnych.



## 1.6 DET + OADs vs NPH + OADs – badania z randomizacją

### 1.6.1 Opis metodyki włączonych badań

Ocenę efektywności klinicznej długo działającego analogu insuliny detemir w porównaniu z insuliną ludzką NPH o pośrednim czasie działania (obie podawane jako insulina podstawowa dodana do doustnych leków przeciwcukrzycowych) u chorych z cukrzycą typu 2 przeprowadzono w oparciu o dwie prospektywne otwarte próby III fazy z randomizacją: *Hermansen 2006* i *Philis-Tsimikas 2006*. W obu badaniach włączano populację chorych nieleczonych wcześniej insuliną, a wyłącznie OADs i nieuzyskujących kontroli glikemii (kryterium włączenia HbA1c  $\geq 7,5\%$ , średnia wyjściowa zawartość  $> 8,5\%$ ).

W badaniu *Philis-Tsimikas 2006* wyróżniono dwie grupy z insuliną detemir, w których lek podawano raz dziennie rano lub wieczorem, natomiast insulina NPH podawana była wyłącznie w schemacie wieczornym. Ocena różnych czasów podania insuliny detemir nie była punktem końcowym niniejszego opracowania, dlatego w analizie nie przedstawiono szczegółowo wyników dla porównania wieczornego oraz porannego podania insuliny detemir. Ponadto ze względu na potencjalny wpływ czasu podania insuliny na wystąpienie danych punktów końcowych (np. stężenie glukozy na czczo, hipoglikemie, w tym hipoglikemie nocne, itp.) głównej ocenie poddano grupę z równoczesowym komparatorem, tj. detemir wieczorem vs NPH wieczorem, i te wyniki wykorzystano w przypadku metaanalizy obu badań. W próbie *Hermansen 2006* chorzy przez cały okres leczenia otrzymywali dziennie dwie dawki insuliny bazowych (iniekcja rano i wieczorem).

Obie próby były badaniami wieloośrodkowymi przeprowadzonymi w Europie lub USA i finansowanymi przez Novo Nordisk, w których zastosowano zbliżony okres leczenia wynoszący od 20 do 24 tygodni. Szczegóły dotyczące metodyki badań *Hermansen 2006* i *Philis-Tsimikas 2006* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności insuliny detemir u chorych z cukrzycą typu 2; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM Punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczba grup (ITT)	Typ analiz <sup>1</sup>	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Hermansen 2006</i>	ocena nie mniejszej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> ), badanie typu <i>treat-to-target</i>	IIA 3 (R2; B0; W1)	24 tygodnie <sup>2</sup>	tak	237 vs 239	mITT – ocena skuteczności i bezpieczeństwa	58 (Europa)	Novo Nordisk
<i>Philis-Tsimikas</i>	ocena nie mniejszej skuteczności ( <i>non-</i>	IIA 3 (R2; B0; W1)	20 tygodni	tak	168 <sup>3</sup> vs 170 <sup>3</sup> vs 166	mITT – ocena skuteczności i bezpieczeństwa	91 (Europa, USA)	Novo Nordisk

Bada- nie	Hipoteza ba- dawcza	Klasyfikacja AOTM Punktacja Jadad	Okres obser- wacji	Ocena mocy bada- nia	Liczeb- ność grup (ITT)	Typ analiz <sup>1</sup>	Liczba ośrodków	Sponsor
2006	<i>inferiority)</i>					PP – ocena głów- nego punktu końcowego		

<sup>1</sup> w obu badaniach zaznaczono, że ocena efektywności obejmowała populację zgodną z zaplanowanym leczeniem (ITT), którą zdefiniowano jako chorych poddani randomizacji otrzymujący  $\geq 1$  dawkę leków; zgodnie z przedstawioną definicją autorzy badań w rzeczywistości przeprowadzali oceny w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT, z ang. *modified intention-to-treat*);

<sup>2</sup> okres leczenia, po którym wykonywano ocenę efektywności klinicznej; na podstawie danych przedstawionych w publikacji źródłowej i na wykresach w załączniku można przypuszczać, że terapia była poprzedzona 2 tygodniami fazy wstępnej, zatem całkowity okres obserwacji wynosił 26 tygodni;

<sup>3</sup> liczba chorych poddana randomizacji odpowiednio do grupy porannej i wieczornej dawki insuliny detemir.

Głównym punktem końcowym włączonych badań była ocena różnicy zmian zawartości HbA1c podczas terapii insuliną detemir oraz insuliną NPH (obie w skojarzeniu z OADs). Badanie *Hermansen 2006* miało charakter próby typu *treat-to-target*. Autorzy przeprowadzili ocenę nie mniejszej (hipoteza *non-inferiority*) skuteczności klinicznej terapii opartej na insulinie detemir w porównaniu ze schematem zawierającym NPH. W obu próbach wykazywano istotność statystyczną ocenianej hipotezy jeżeli różnica zmian HbA1c między grupami była równa lub mniejsza niż 0,4 p.p. (w *Phillis-Tsimikas 2006* w pierwszej kolejności porównano grupę z wieczorną dawką insuliny detemir vs NPH, gdy to porównanie wykazało *non-inferiority* porównywano dzienną dawkę insuliny detemir vs NPH, gdy w tym porównaniu również udało się wykazać nie gorszy efekt insuliny detemir, oceniano równoważność dwóch dawek insuliny detemir, porannej i wieczornej) lub mniejsza niż 0,4 p.p. (w *Hermansen 2006*). Ponadto autorzy w celu uzyskania odpowiedniej mocy statystycznej oszacowali wielkość próby – badanie *Hermansen 2006* powinno ukończyć 198 chorych w każdej z dwóch grup, a w *Phillis-Tsimikas 2006* należało włączyć ogółem 501 pacjentów.

W obu badaniach ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji mITT, która stanowili chory uczestniczący w randomizacji i otrzymujący  $\geq 1$  dawkę leków (autorzy obu prób zdefiniowali ją jako populację ITT). Dodatkowo w badaniu *Phillis-Tsimikas 2006* główny punkt końcowy oceniano w populacji zgodnej z protokołem badania (PP); w publikacji opisującej to badanie podano, że wyniki tej oceny były zgodne z wynikami analizy mITT i nie zostały przedstawione. Brakujące dane w analizach HbA1c oraz FPG uzupełniano wykorzystując ostatnie dostępne wartości (metoda *last observation carried forward*) u chorych którzy ukończyli przynajmniej 8 tygodni (badanie *Phillis-Tsimikas 2006*) lub 12 tygodni (*Hermansen 2006*) protokołu.

W badaniu *Phillis-Tsimikas 2006* przedstawiono szczegółowy opis procesu randomizacji – w momencie wizyty skryningowej chorzy otrzymywali numery randomizacyjne na podstawie, których odbywało się ich losowanie do jednej z trzech grup: z poranną lub wieczorną dawką insuliny detemir (odpowiednio grupa DET<sub>R</sub> i DET<sub>W</sub>) lub z insuliną NPH (we wszystkich kontynuowano wcześniejsze OADs).



Przydział chorych przeprowadzono w stosunku 1:1:1, za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS). Dodatkowo w randomizacji czynnikiem stratyfikacji była intensywność stosowania leków dostępnych (monoterapia vs terapia skojarzona), a u chorych z ośrodków w USA także terapia tiazolidynodionami (TZD; obecna vs brak). Autorzy próby *Hermansen 2006* podali jedynie informację, że chorych przydzielano do ocenianych grup za pomocą systemu telefonicznego. Natomiast w obu próbach nie zastosowano zaślepienia podawanych leków, co było główną przyczyną ograniczającą ich wiarygodność, jednak zaznaczyć należy że brak zaślepienia wynika ze specyfikacji podawania (dostosowywania dawkowania) analizowanych insulin.

Opisywane badania były próbami dobrej jakości, uzyskując po 3 punkty w 5-cio stopniowej skali Jadad – dwa punkty zostały odjęte za brak zaślepienia. Szczegóły dotyczące oceny jakości metodologicznej włączonych badań RCT (według kryteriów Jadad) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Ocena jakości badań według skali Jadad; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Punktacja Jadad	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
<i>Hermansen 2006</i>	3	tak	do grupy DET + OADs vs grupy NPH + OADs, za pomocą systemu telefonicznego	brak	nd.	tak
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	3	tak	w stosunku 1:1:1 do grupy DET <sub>w</sub> + OADs vs DET <sub>R</sub> + OADs vs NPH + OADs, według numerów randomizacyjnych przypisanych każdemu choremu w momencie wizyty skryningowej, za pomocą systemu IVRS; czynniki stratyfikacji: stosowanie OAD (w monoterapii vs w skojarzeniu), stosowanie TZD (w monoterapii vs w skojarzeniu) <sup>1</sup>	brak	nd.	tak

<sup>1</sup> czynnik stratyfikacji zastosowany tylko w ośrodkach w USA.

Ogółem w obu badaniach większość chorych poddanych randomizacji otrzymała przynajmniej jedną dawkę ocenianych leków. W badaniu *Hermansen 2006* jeden chory (0,4%) nie otrzymał żadnej dawki insuliny NPH, a w grupie insuliny detemir nie odnotowano takiego przypadku – leczenie rozpoczęto odpowiednio u 237 (100%) i 238 (99,6%) pacjentów. Natomiast zaplanowanego okresu leczenia w ocenianych grupach nie ukończyło odpowiednio 10 (4,2%) i 14 (5,9%) pacjentów; różnica między grupami nie była istotna statystycznie. We wspomnianej próbie leczenie przerywano z różnych przyczyn, w tym z powodu działań niepożądanych u 3 (1,3%) chorych w grupie insuliny detemir i u 4 (1,7%) chorych w grupie insuliny NPH. Również autorzy próby *Philis-Tsimikas 2006* podali informacje o przepływie chorych, jednak nie było możliwe ustalenie czy dana przyczyna przerwania udziału w badaniu wystąpiła przed czy już po randomizacji. W badaniu tym włączono 165 (99,4%), 169

(99,4%) i 164 (98,8%) pacjentów odpowiednio do grup insuliny DET<sub>R</sub>, DET<sub>W</sub> lub do grupy insuliny NPH. Ogółem w dwóch grupach z insuliną detemir (z poranną i wieczorną dawką leku) i grupie kontrolnej z badania wycofano zbliżony odsetek chorych, odpowiednio 34/338 (10,1%) i 17/166 (10,2%). Podobnie jak w pierwszej z opisanych prób, również w badaniu *Philis-Tsimikas 2006*, rzadko obserwowano działania niepożądane prowadzące do wycofania udziału w obserwacji – u 8 (2,4%) w grupach insuliny detemir i 4 (2,4%) w grupie insuliny NPH. Ponadto w żadnym z powyższych badań nie odnotowano chorych utraconych z obserwacji. Szczegóły dotyczące przepływu chorych w próbach *Hermansen 2006* i *Philis-Tsimikas 2006* przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Opis utraty chorych w badaniach porównujących insulinę detemir z insuliną NPH; DET + OADs vs NPH + OADs.

Bada- nie	Grupa	Zakończe- nie leczenia ogółem	Zakończe- nie leczenia z powodu AEs	Utrata chorych z obserwa- cji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Zgon	Inne
<i>Philis- Tsimi- kas 2006</i>	DET <sub>R</sub> + OADs (N = 168 <sup>1</sup> )	18 (10,7%)	4 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	14 (8,3%)*
	DET <sub>W</sub> + OADs (N = 170 <sup>1</sup> )	16 (9,4%)	4 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (7,1%)*
	Łącznie (N = 338*)	34 (10,1%)*^	8 (2,4%)*	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	26 (7,7%)* <sup>3</sup>
<i>Her- mansen 2006</i>	NPH + OADs (N = 166 <sup>1</sup> )	17 (10,2%)*^	4 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	13 (7,8%)* <sup>3</sup>
	DET + OADs (N = 237 <sup>2</sup> )	10 (4,2%)*^	3 (1,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	7 (3,0%)* <sup>4</sup>
	NPH + OADs (N = 238 <sup>2</sup> )	13 (5,5%)*^	4 (1,7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	9 (3,8%)* <sup>4</sup>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ nieistotne statystycznie różnice między grupami w odsetku chorych przerywających leczenie ogółem;

<sup>1</sup> liczba chorych poddanych randomizacji (populacja ITT);

<sup>2</sup> liczba chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę ocenianych leków (populacja mITT);

<sup>3</sup> w tym z powodu: braku skuteczności leczenia (odpowiednio 2 vs 1 chory), naruszenie protokołu (12 vs 9), inne (12 vs 3);

<sup>4</sup> w tym z powodu: braku skuteczności leczenia (odpowiednio 0 vs 1 chory), naruszenie protokołu (1 vs 3), inne (6 vs 5).

## 1.6.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 1.6.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających selekcji do badania

W badaniach *Hermansen 2006* i *Philis-Tsimikas 2006* włączano dorosłych chorych na cukrzycę typu 2 (czas trwania choroby musiał wynosić  $\geq 12$  miesięcy), których wcześniejsza terapia opierała się wyłącznie na doustnych lekach przeciwcukrzycowych (OADs) w wyniku której nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii (zawartość HbA1c w zakresie od 7,5% do 10,0% lub 11,0% odpowiednio w *Hermansen 2006* i *Philis-Tsimikas 2006*). Ogółem autorzy opisywanych badań stosowali podobne kryteria włączenia dotyczące wcześniejszej terapii OADs. W obu próbach włączano chorych, którzy stosowali więcej niż jeden lek doustny (ale nie więcej niż dwa w *Hermansen 2006*) przez co najmniej 3 do 4 miesięcy w największych tolerowanych dawkach lub w dawkach wynoszących połowę zalecanej.

W badaniu *Philis-Tsimikas 2006* pokreślono, że w ramach terapii doustnej chorzy musieli przyjmować monoterapię metforminą lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny (*secretagogue*) albo skojarzenie powyższych dwóch leków. W skojarzeniu z OAD mogły być także stosowane inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy, a u chorych z ośrodków w USA dopuszczano także możliwość przyjmowania leku z grupy tiazolidynodionów (a w próbie *Hermansen 2006* nie włączano chorych otrzymujących taki lek).

Natomiast z obydwu badań wykluczano pacjentów, którzy stosowali leki wpływające na glikemię lub jej kontrolę albo OADs niezgodnie ze wskazaniami w danym kraju (dodatkowo w *Philis-Tsimikas 2006*). Z prób *Hermansen 2006* i *Philis-Tsimikas 2006* wykluczano również chorych z nieleczoną retinopatią proliferacyjną lub zwyrodnieniem plamki żółtej lub u których stwierdzono nieświadomość hipoglikemii albo nawracające epizody ciężkiej (*major*) hipoglikemii. Dodatkowo w badaniach wykluczano z powodu choroby sercowo-naczyniowej (*Hermansen 2006*) lub nadciśnienia tętniczego (*Philis-Tsimikas 2006*). W próbie *Philis-Tsimikas 2006* nie brali udziału także pacjenci z jakąkolwiek inną chorobą niż cukrzyca typu 2 lub istotnym klinicznym stanem mogącym utrudniać udział w badaniu, z kolei w *Hermansen 2006* ocenie nie poddawano chorych z wtórną cukrzycą lub cukrzycą typu MODY (u nastolatków, z ang. *maturity onset diabetes in youth*), a także pacjentów z upośledzeniem funkcji nerek lub wątroby. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe kryteria selekcji chorych w opisywanych badaniach.

Tabela 8. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET + OADs vs NPH + OADs.

Kryterium selekcji	<i>Hermansen 2006</i>	<i>Philis-Tsimikas 2006</i>
<b>Kryteria włączenia</b>		
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2</li> <li>czas trwania cukrzycy <math>\geq 12</math> miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2</li> <li>czas trwania cukrzycy <math>\geq 12</math> miesięcy</li> </ul>
Wcześniej-sze leczenie cukrzycy	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak wcześniejszej insulinoterapii</li> <li>zawartość HbA1c: 7,5-10,0% (niewłaściwa kontrola glikemii), pomimo terapii 1 lub 2 OADs w dawkach <math>\geq \frac{1}{2}</math> zalecanej lub największej tolerowanej dawki przez <math>\geq 4</math> miesiące</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak wcześniejszej insulinoterapii</li> <li>zawartość HbA1c: 7,5-11,0%, pomimo terapii <math>\geq 1</math> OAD przez <math>\geq 3</math> miesiące</li> <li>wcześniejsze OADs: metformina lub lek zwiększający wydzielanie insuliny w monoterapii lub terapia skojarzona tymi lekami, w dawkach <math>\geq \frac{1}{2}</math> zalecanej lub największej tolerowanej dawki</li> <li>dozwolone: inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydazy, pod warunkiem że w skojarzeniu z innym OAD i leki z grupy TZD (jedynie u chorych z USA)</li> </ul>
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>BMI <math>\leq 35</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy obu płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>BMI <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>wtórna cukrzyca lub cukrzyca nastolatków (typu MODY)</li> <li>retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki żółtej wymagające leczenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jakąkolwiek choroba (m.in. wątroby, nerek, serca) lub stan kliniczny mogący utrudnić udział chorego w próbie według badacza</li> <li>retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki</li> </ul>

Kryterium selekcji	Hermansen 2006	Philis-Tsimikas 2006
	<ul style="list-style-type: none"> <li>upośledzenie funkcji wątroby (aktywność ALT <math>\geq 2 \times</math> GGN)</li> <li>upośledzenie funkcji nerek (stężenie kreatyniny w osoczu <math>\geq 150 \mu\text{mol/l}</math> (<math>\geq 1,7 \text{ mg/dl}</math>))</li> <li>istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa</li> <li>nieświadomość hipoglikemii lub nawracające przypadki ciężkiej hipoglikemii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>żółtej wymagające leczenia</li> <li>niekontrolowane nadciśnienie tętnicze</li> <li>jakiegokolwiek ograniczenie psychologiczne uniemożliwiający kontakt i współpracę chorego</li> <li>nieświadomość hipoglikemii lub nawracające przypadki ciężkiej hipoglikemii</li> </ul>
Wcześniej-sze leczenie cukrzycy	<ul style="list-style-type: none"> <li>leki z grupy TZD</li> <li>leki mogące wpływać na glikemię</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leki z grupy TZD (chorzy z Europy)</li> <li>monoterapia inhibitorami <math>\alpha</math>-glukozydazy</li> <li>stosowanie OADs niezgodnie ze wskazaniami w danym kraju</li> <li>stosowanie <math>\geq 1</math> leku mogącego wpływać na kontrolę glikemii (steroidy o działaniu ogólnoustrojowym, nieselektywne <math>\beta</math>-adrenolityki, inhibitory monoaminooksydazy)</li> </ul>
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bariera językowa uniemożliwiająca kontakt i współpracę chorego</li> </ul>

### 1.6.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Autorzy badań *Hermansen 2006* i *Philis-Tsimikas 2006* zaznaczyli, że charakterystyki chorych w grupach insuliny detemir i insuliny NPH były porównywalne na początku leczenia. W obydwu badaniach oceniano zbliżoną liczebnie populację chorych, odpowiednio 498 i 475; łącznie 973 chorych, w tym 571 (58,7%) otrzymywało insulinę detemir a 402 (41,3%) insulinę NPH.

W badaniu *Hermansen 2006* łącznie w grupach insuliny detemir (podawanej rano i wieczorem) i grupie kontrolnej oceniano nieco więcej mężczyzn niż kobiet (około 58%), podczas gdy w próbie *Philis-Tsimikas 2006* uzyskano bardziej równomierny rozkładu płci w obu grupach. Opisywane badania włączyły pacjentów o zbliżonej średniej wieku, wynoszącej około 60 lat oraz z podobnym BMI (średnia około  $30 \text{ kg/m}^2$ ), w obu próbach większość ocenianej populacji stanowili chorzy rasy białej (około 90-99%). W momencie rozpoczęcia insulinoaterapii cukrzyca występowała u chorych średnio przez 9-10 lat. W obu badaniach włączeni chorzy charakteryzowali się wysoką średnią zawartością HbA1c, wynoszącą od 8,5% do 9,15%, co wskazuje na brak kontroli glikemii podczas wcześniejszego leczenia dostępnymi lekami przeciwcukrzycowymi. W próbie *Hermansen 2006* około 76% chorych w grupach insuliny detemir i grupie kontrolnej stosowało skojarzenie 2 lub 3 leków doustnych spośród metforminy, leku zwiększającego wydzielanie insuliny lub TZD, natomiast pozostały odsetek pacjentów (około 24%) był leczony tylko metforminą lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny. Podobnie w badaniu *Philis-Tsimikas 2006* terapia z udziałem 2 leków doustnych była częściej stosowana niż monoterapia (metforminą, lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny lub akarbozą), odpowiednio przez około 65% i 35% chorych w obu grupach. Szczegółowe zestawienie wyjściowych charakterystyk pacjentów włączonych do oceny w obu badaniach zawiera tabela poniżej.

Tabela 9. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn, n (%)	Wiek (SD) [lata]	Rasa lub grupa etniczna, n (%)	Masa ciała (SD) [kg] BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Czas trwania choroby (SD) [lata]	Zawartość HbA1c (SD) [%]	Stężenie FPG (SD) [mmol/l]	Rodzaj wcześniejszego leczenia, n (%)		
	DET <sub>R</sub> + OADs	165	98 (59,4%)	58,3 (10,4)	W	161 (97,6%)	83,1 (17,6) <sup>^</sup> 29,8 (5,0)	10,5 (7,6)	9,08 (0,97)	11,45 (2,73)	1 OAD <sup>1</sup>	43 (26,1%)
					B	0 (0%)					2 lub 3 OADs <sup>2</sup>	122 (73,9%)
					A	2 (1,2%)						
	DET <sub>W</sub> + OADs	169	91 (53,8%)	58,7 (10,2)	W	155 (91,7%)	83,5 (19,3) 29,7 (5,1)	10,5 (7,0)	8,88 (0,95)	10,77 (2,78)	1 OAD <sup>1</sup>	36 (21,3%)
					B	5 (3,0%)					2 lub 3 OADs <sup>2</sup>	133 (78,7%)
					A	0 (0%)						
	NPH + OADs	164	94 (57,3%)	58,4 (11,0)	W	144 (87,8%)	85,3 (17,8) 30,4 (4,8)	10,0 (6,9)	9,15 (1,0)	11,46 (2,85)	1 OAD <sup>1</sup>	40 (24,4%)
					B	5 (3,0%)					2 lub 3 OADs <sup>2</sup>	124 (75,6%)
					A	2 (1,2%)						
	DET + OADs	237	117* (49,4%)	61,3 (9,1) (40-80) <sup>3</sup>	W	232 (97,9%*)	82,7 (13,3); (44-128) <sup>3</sup> 28,9 (3,6); (18,1-35,7) <sup>3</sup>	9,6 (6,6); (1-40) <sup>3</sup>	8,61 (0,78); (7,0-10,3) <sup>3</sup>	bd.	1 OAD <sup>4</sup>	82 (34,6%*)
					B	1 (0,4%*)					2 OADs	155* (65,4%)
					A	4 (1,7%*)						
					O	0 (0%)						
	NPH + OADs	238	135* (56,7%)	60,4 (9,3) (27-79) <sup>3</sup>	W	237 (99,6%*)	82,5 (14,2); (42,2-126) <sup>3</sup> 29,0 (3,6); (18,3-35,6) <sup>3</sup>	9,8 (6,2); (1-36) <sup>3</sup>	8,51 (0,76); (6,2-10,4) <sup>3</sup>	bd.	1 OAD <sup>4</sup>	83 (34,9%*)
					B	0 (0%)					2 OAD	155* (65,1%)
					A	0 (0%)						
					O	1 (0,4%*)						

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane dla n = 164 chorych;

<sup>1</sup> metformina lub lek zwiększający wydzielanie insuliny (*secretagogue*);

<sup>2</sup> 2 leki zwiększające wydzielanie insuliny; lek zwiększający wydzielanie insuliny + TZD; metformina + 1 lub 2 leki zwiększające wydzielanie insuliny; metformina + lek zwiększający wydzielanie insuliny + TZD;

<sup>3</sup> zakres;

<sup>4</sup> metformina, lek zwiększający wydzielanie insuliny lub akarboza;

 W rasa biała (*white*), B czarna (*black*), A azjatycka (*asian*), O inna (*other*).

### 1.6.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniach opisywanych w niniejszym podrozdziale (*Hermansen 2006*, *Philis-Tsimikas 2006*) oceniano schematy terapii z udziałem insuliny bazowej (*basal*), które dodano do stosowanych wcześniej doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs), z powodu nieuzyskania kontroli glikemii. Ocenianą interwencją stanowił długo działający analog – insulina detemir, natomiast w grupach kontrolnych stosowano insulinę ludzką NPH o pośrednim czasie działania. Obie insuliny były stosowane we wstrzyknięciu podskórnym, przy czym w próbie *Hermansen 2006* przez cały okres leczenia chorzy otrzymywali dwie dawki (rano, przed śniadaniem i wieczorem), a w *Philis-Tsimikas 2006* wyjściowo podawano jedną dawkę obu leków (w przypadku insuliny detemir wyróżniono dwie grupy – z poranną lub wieczorną iniekcją).

W obu próbach chorzy w pojedynczym wstrzyknięciu otrzymywali 10 U insuliny detemir lub insuliny NPH, przy czym w badaniu *Hermansen 2006* dawka ta była zmniejszona do 6 U u chorych z wyjściowym BMI < 26,0 kg/m<sup>2</sup>. W obu badaniach dawkowanie insuliny bazowej dostosowywano, w oparciu o średnią z samodzielnych pomiarów glukozy w osoczu z 3 kolejnych dni, w celu uzyskania stężenia glukozy w osoczu na czczo lub przed posiłkiem mniejszego lub równego 6,0 mmol/l. Po rozpoczęciu insulinoterapii w obu grupach kontynuowano podawanie OADs (w *Hermansen 2006* podkreślono, że zabroniona była modyfikacja tej terapii lub zmiana na inny lek doustny niż na te, które były kontynuowane: metformina, inhibitor  $\alpha$ -glukozydazy lub lek zwiększający wydzielanie insuliny; zabronione było również stosowanie TZD). Z kolei w badaniu *Philis-Tsimikas 2006* inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy były dozwolone jedynie w skojarzeniu z innym lekiem doustnym, a TZD mogli stosować tylko chorzy z USA. We wspomnianym badaniu zabronione było stosowanie innych leków mogących wpływać na kontrolę glikemii, tj. steroidów o działaniu ogólnoustrojowym, nieselektywnych  $\beta$ -adrenolityków i inhibitorów monoaminooksydazy, przy czym wiadomo, że około 15-21% chorych w obu grupach stosowało dodatkowo kwas acetylosalicylowy, symwastatynę lub atorwastatynę. W badaniach *Philis-Tsimikas 2006* i *Hermansen 2006* okres leczenia insuliną bazową w skojarzeniu z OADs był zbliżony, wynosił odpowiednio 20 i 24 tygodnie. Szczegóły dotyczące procedur medycznych stosowanych w powyższych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Schemat leczenia	Szczegóły dotyczące ustalania wyjściowej dawki i podawania insuliny	Kryteria intensyfikacji leczenia		Kryteria dotyczące dodatkowego leczenia
			Modyfikacja dawki insuliny	Dodanie dawki insuliny	
Philis-Tsimikas 2006	<b>insulina detemir</b> (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed śniadaniem lub wieczorem <sup>5</sup> + OADs w stabilnych dawkach [okres leczenia: 20 tygodni]	<u>insulina detemir:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowa dawka: 10 U/dobę, podawana</li> <li>wieczorną dawkę podawano na godzinę przed ostatnim posiłkiem do momentu zaśnięcia</li> </ul>	<u>dostosowanie dawki insuliny detemir*:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>porannej: w celu uzyskania stężenia PG przed obiadem ≤ 6,0 mmol/l</li> <li>wieczornej: w celu uzyskania stężenia FPG przed śniadaniem ≤ 6,0 mmol/l</li> </ul>	<u> dodanie drugiej dawki insuliny detemir:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<b>Suplementacja doustna:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu kontynuowano wcześniejsze OADs bez zmiany dawkowania</li> <li>dozwolone: inhibitory α-glukozydazy<sup>1</sup>, TZD<sup>2</sup></li> </ul> <b>Inne leki:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>dozwolone<sup>3</sup>: kwas acetylosalicylowy (u około 21% chorych), symwastatyna (19%), atorwastatyna (15%)</li> <li>zabronione: leki mogące wpływać na stężenie glukozy we krwi (np. steroidy o działaniu ogólnoustrojowym, nie-selektywne β-adrenolityki, inhibitory monoaminooksydazy)</li> </ul>
	<b>insulina izofanowa</b> (NPH) (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie wieczorem + OADs w stabilnych dawkach [okres leczenia: 20 tygodni]	<u>insulina NPH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowa dawka: 10 U/dobę, podawana na godzinę przed ostatnim posiłkiem do momentu zaśnięcia</li> </ul>	<u>dostosowanie dawki insuliny NPH*</u> (w celu uzyskania stężenia): <ul style="list-style-type: none"> <li>FPG ≤ 6,0 mmol/l</li> </ul>	<u> dodanie drugiej dawki insuliny NPH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorym w obu grupach zalecano przyjmowanie insuliny o stałej porze dnia oraz aby lek wstrzykiwać podskórnie w okolicy uda, przy czym zalecano także okresową zmianę miejsca administracji w celu uniknięcia lipohipertrofii</li> <li>dawki insuliny dostosowywano na podstawie średniej z samodzielnych pomiarów stężenia glukozy w osoczu z 3 kolejnych dni; dawki dostosowywano w trakcie wizyt kontrolnych lub wywiadów telefonicznych przeprowadzanych przynajmniej co 4 tygodnie</li> </ul>					
Herman-sen 2006	<b>insulina detemir</b> (bazowa), we wstrzyknięciu podskórnym 2 × dziennie, przed śniadaniem i wieczorem + OADs [okres leczenia: 24 tygodnie]	<u>insulina detemir:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowa dawka: 10 U/2 × dobę lub 6 U/2 × dobę (jeżeli stężenie FPG/PG przed obiadem &lt; 7,0 mmol/l lub BMI &lt; 26,0 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>wieczorną dawkę podawano w okresie na godzinę przed obiadem do</li> </ul>	<u>dostosowanie dawki insuliny detemir*</u> (w celu uzyskania stężenia): <ul style="list-style-type: none"> <li>FPG ≤ 6,0 mmol/l</li> <li>PG przed obiadem ≤ 6,0 mmol/l</li> </ul>	<u> dodanie drugiej dawki insuliny detemir:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie dotyczy; wszyscy chorzy otrzymywali wyjściowo dwie dawki leku/dobę</li> </ul>	<b>Suplementacja doustna:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu kontynuowano wcześniejsze OADs: metformina, leki zwiększające wydzielanie INS, inhibitory α-glukozydazy</li> <li>zabronione: TZD, mody-</li> </ul>

Badanie	Schemat leczenia	Szczegóły dotyczące ustalania wyjściowej dawki i podawania insuliny		Kryteria intensyfikacji leczenia		Kryteria dotyczące dodatkowego leczenia
			momentu zażnięcia	Modyfikacja dawki insuliny	Dodanie dawki insuliny	
	<b>insulina izofanowa (NPH)</b> (bazowa), we wstrzyknięciu podskórnym 2 × dziennie, przed śniadaniem i wieczorem + OADs [okres leczenia: 24 tygodnie]	<p><u>insulina NPH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowa dawka: 10 U/2 × dobę lub 6 U/2 × dobę (jeżeli stężenie FPG/PG przed obiadem &lt; 7,0 mmol/l lub BMI &lt; 26,0 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>wieczorną dawkę podawano w okresie na godzinę przed obiadem do momentu zażnięcia</li> </ul>	<p><u>dostosowanie dawki insuliny NPH*</u></p> <p>(w celu uzyskania stężenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FPG ≤ 6,0 mmol/l</li> <li>PG przed obiadem ≤ 6,0 mmol/l</li> </ul>	<p><u>dodanie drugiej dawki insuliny NPH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie dotyczy; wszyscy chorzy otrzymywali wyjściowo dwie dawki leku/dobę</li> </ul>	<p>fikacja lub zmiana na inny OAD niż dozwolone</p> <p><b>Inne leki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dozwolone: nie sprecyzowano</li> <li>zabronione: nie sprecyzowano</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorym w obu grupach zalecano aby insulinę przyjmować o stałej porze dnia oraz aby lek wstrzykiwać podskórną w okolicy uda lub brzucha</li> <li>dawki insulin dostosowywano na podstawie średniej z samodzielnych pomiarów stężenia glukozy w osoczu z 3 kolejnych dni; dawki dostosowywano w trakcie wizyt kontrolnych lub wywiadów telefonicznych przeprowadzanych co najmniej raz w tygodniu przez pierwsze 12 tygodni leczenia, a następnie co dwa tygodnie</li> </ul>						

\* dawkę insuliny dostosowywano według schematu określonego w protokole badania;

<sup>5</sup> w badaniu zastosowano dwie osobne grupy – insuliny detemir podawanej rano lub wieczorem; w niniejszym raporcie przedstawiono dane łącznie dla tych grup;

<sup>1</sup> jedynie w monoterapii; zabronione stosowanie w skojarzeniu z innymi lekami u wszystkich chorych;

<sup>2</sup> jedynie u chorych leczonych w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych; zabronione u chorych leczonych w Europie;

<sup>3</sup> nie sprecyzowano dokładnie jakie inne leki dodatkowe mogły być stosowane w trakcie badania; podane dane dotyczą dodatkowych leków, które były najczęściej stosowane przez chorych.



#### 1.6.4 Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 2 badania z randomizacją umożliwiające porównanie insuliny detemir w skojarzeniu z wcześniej stosowanymi OADs z insuliną izofanową w połączeniu z wcześniejszymi OADs (DET + OADs vs NPH + OADs) w populacji chorych z cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie byli leczeni insuliną: *Philis-Tsimikas 2006* i *Hermansen 2006* oraz errata do niego z aktualizacją wyników dotyczących hipoglikemii, *Hermansen 2007*.

W obu badaniach głównym punktem końcowym była ocena różnicy zmian zawartości HbA1c na ostatniej wizycie kontrolnej w porównaniu do wartości wyjściowych.

Analizę skuteczności we włączonych próbach przeprowadzono w populacji mITT (którą autorzy badań nazywali populacją ITT), tzn. w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. Ponadto w próbie *Philis-Tsimikas 2006* przedstawiono dodatkowo analizę w populacji *per-protocol*, PP.

W próbie *Hermansen 2006* chorzy wyjściowo otrzymywali stosowane insuliny bazowe 2 × dziennie. Z kolei w badaniu *Philis-Tsimikas 2006* insulinę detemir podawano 1 × dziennie, w 2 grupach w zależności od czasu podania, rano (DET<sub>R</sub>) lub wieczorem (DET<sub>W</sub>). Ponieważ czas podawania może mieć duże znaczenie dla obserwowanych efektów leczenia, w przypadku badania *Philis-Tsimikas 2006* za główne uznano porównanie insuliny detemir podawanej wieczorem z insuliną NPH która była podawana również wieczorem, i te dane były brane pod uwagę w przypadku przeprowadzonych metaanaliz. Podejście to było zgodne z tym zaprezentowanym w próbie *Philis-Tsimikas 2006*, gdzie w pierwszej kolejności oceniano różnice pomiędzy grupą insuliny detemir podawaną wieczorem, a grupą kontrolną. Wyniki dla porównania insuliny detemir podawanej rano z insuliną NPH podawaną wieczorem przedstawiono w tabelach w celach poglądowych, nie zostały one jednak wykorzystane w przeprowadzonych metaanalizach.

Odnalezione publikacje były głównym źródłem wyników danego badania. Oprócz nich, wykorzystano również materiały dostępne na stronie [www.novonordisk-trials.com](http://www.novonordisk-trials.com) – wykorzystano z nich dodatkowe informacje dla wyników prezentowanych w głównych publikacjach, które nie były raportowane szczegółowo (np. brak odchylenia standardowego, przedziału ufności). W przypadku gdy materiały te przedstawiały uwzględniane w raporcie punkty końcowe nie opisane w głównych publikacjach, również uwzględniano je w raporcie. Gdy jednak obserwowano różnice pomiędzy wynikami danego punktu końcowego przedstawionymi w publikacjach, a tymi przedstawionymi w materiałach dodatkowych, za prawidłowe uznano dane opublikowane w oficjalnych publikacjach.

W obu badaniach ocenę skuteczności insuliny detemir wykonano w populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną, a zatem w populacji docelowej w niniejszym raporcie.

#### 1.6.4.1 Zmiana zawartości HbA1c

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono w obu włączonych badaniach. Informacje dotyczące oceny zmiany zawartości HbA1c zestawiono w tabeli przedstawionej poniżej, pogrubionym drukiem zaznaczając wyniki istotne statystycznie.

Tabela 11. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres stosowania interwencji	N	DET + OADs		NPH + OADs		MD (95% CI); p	
			w.k. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]	N	w.k. (SD) [%]		Średnia zmiana (SD) [p.p.]
<i>Hermansen 2006</i> <sup>^^</sup>	24 tyg.	237	6,58 (0,06) <sup>†</sup>	-1,8 (bd.)	230	6,46 (0,06) <sup>†</sup>	-1,9 (bd.)	0,13 (0,00; 0,25); NS
<i>Philis-Tsimikas 2006</i> <sup>^^</sup>	DET <sub>R</sub>	165	7,50 (0,96)	-1,58 (1,07)	164	7,35 (0,93)	-1,74 (1,08)	0,13 (-0,07; 0,32); NS <sup>^</sup>
	DET <sub>W</sub>	169	7,40 (0,77)	-1,48 (1,01)		0,10 (-0,08; 0,29); NS <sup>^</sup>		

<sup>^</sup> w dodatkowej analizie PP otrzymano podobne wyniki;

<sup>^^</sup> w badaniu stwierdzono, że zostało spełnione kryterium *non-inferiority* – różnica nieistotna statystycznie i dodatkowo górny przedział ufności < 0,4%;

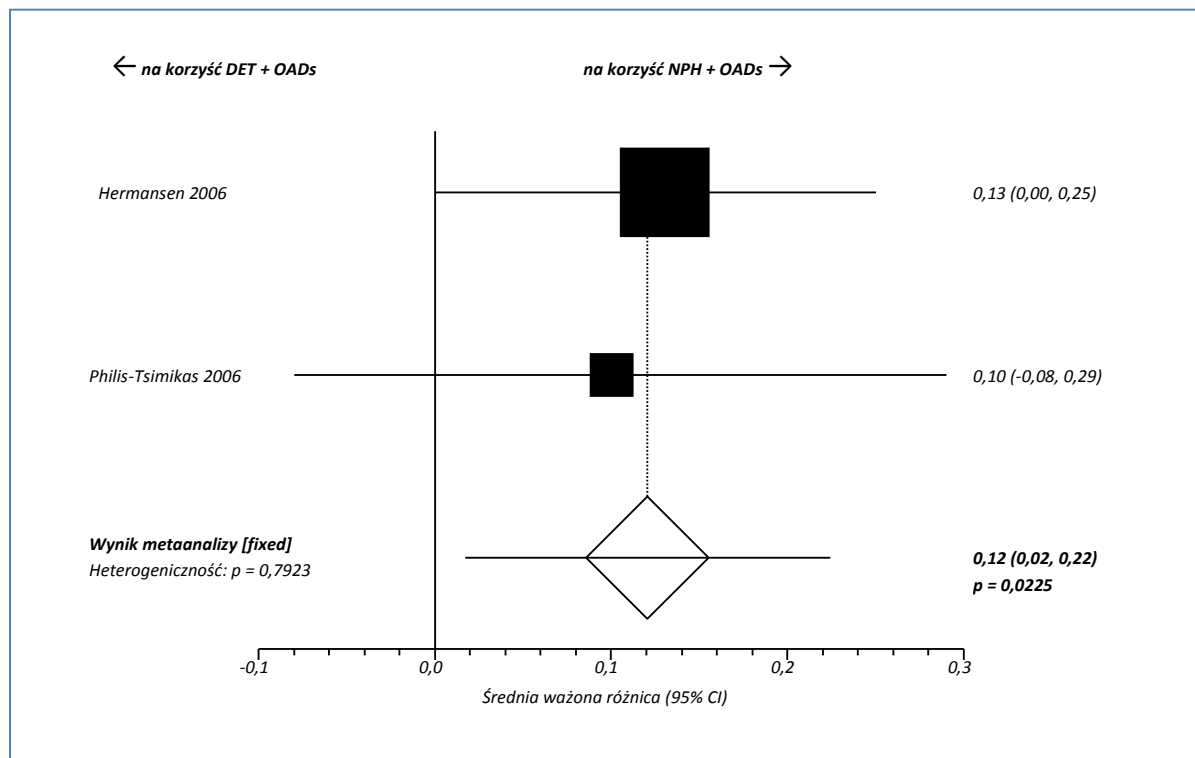
<sup>†</sup> wyniki z uwzględnieniem czynników dopasowania: wartość początkowa, kraj, OADs; średnie wartości końcowe bez dopasowania wyniosły odpowiednio 6,8% i 6,6%.

W powyższych badaniach przyjęto, że wykazanie wartości < 0,4 p.p. dla górnego przedziału ufności różnicy między grupami w HbA1c świadczy o potwierdzeniu hipotezy *non-inferiority*. W obu próbach zaobserwowano nie gorszą skuteczność insuliny detemir w odniesieniu do insuliny izofanowej jako terapii dodanej do OADs (w próbie *Philis-Tsimikas 2006* MD<sub>R</sub> = 0,13 [95% CI: -0,07; 0,32] i MD<sub>W</sub> = 0,10 [95% CI: -0,08; 0,29], odpowiednio dla insuliny detemir podawanej rano i wieczorem; w próbie *Hermansen 2006* MD = 0,13 [95% CI: 0,00; 0,25]). Ponadto w próbie *Philis-Tsimikas 2006* autorzy nie stwierdzili istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego między chorymi otrzymującymi insulinę detemir rano, a pacjentami, którym podawano ją wieczorem – MD = -0,03 (95% CI: -0,21; 0,15).

Na podstawie danych z badań wykonano metaanalizę różnicy średnich zmian zawartości HbA1c w maksymalnych okresach obserwacji tych prób – z uwagi na brak możliwości obliczenia SD dla zmiany HbA1c w badaniu *Hermansen 2006* obliczenia wykonano metodą odwrotnych wariancji. Wynik obliczeń przedstawiono poniżej. Przyjęto, że celem metaanalizy jest wykazanie nie mniejszej (*non-inferiority*) skuteczności porównywanych terapii, podobnie jak we wszystkich powyższych badaniach

– stwierdzano ją w momencie wykazania wartości  $< 0,4$  p.p. dla górnego przedziału ufności różnicy w HbA1c.

Wykres 2. Metaanaliza zmian zawartości HbA1c; DET + OADs vs NPH + OADs.



Przeprowadzona metaanaliza potwierdza obserwacje odnotowane w poszczególnych badaniach – zastosowanie insuliny detemir w skojarzeniu z OADs charakteryzuje się nie gorszą skutecznością niż insulina NPH jako terapia dodana do OADs, **WMD = 0,12 (95% CI: 0,02; 0,22) p.p.,  $p = 0,0225$** . Obliczenia wykonano korzystając z modelu efektów stałych, gdyż heterogeniczność wyjściowych danych była nieistotna ( $p = 0,7923$ ). Próg *non-inferiority* nie zostaje również przekroczony w przypadku zastosowania modelu efektów zmiennych.

#### 1.6.4.2 Odsetek chorych z HbA1c $\leq 7,0\%$

Informacje o częstości uzyskiwania HbA1c  $\leq 7,0\%$  przedstawiono szczegółowo w badaniu *Hermansen 2006*. W drugim badaniu (*Philis-Tsimikas 2006*, dane ze strony [www.novonordisk-trials.com](http://www.novonordisk-trials.com)) zaznaczono jedynie, że odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c  $\leq 7,0\%$  nie różnił się istotnie pomiędzy grupą otrzymującą insulinę detemir rano lub wieczorem a grupą kontrolną (insulina NPH) – oszacowane wartości  $p$  dla obu porównań wyniosły odpowiednio  $p = 0,343$  (detemir rano vs NPH) oraz  $p = 0,351$  (detemir wieczorem vs NPH). Uzyskane dane z badania *Hermansen 2006* prezentuje poniższa tabela.

Tabela 12. Liczba i odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0%; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs			NPH + OADs			RB (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg. <sup>^</sup>	230	161*	70%	233	172*	74%	0,95 (0,84; 1,06)*; NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w okresie ostatnich 12 tygodni leczenia.

W badaniu *Hermansen 2006* nie stwierdzono istotnych różnic w częstotliwości uzyskiwania przez chorych zawartości hemoglobiny glikowanej ≤ 7,0% między grupą insuliny detemir podawaną w skojarzeniu z dotychczasowymi OADs a grupą z insulinoterapią opartą na insulynie NPH jako terapii dodanej do OADs, RB = 0,95 (95% CI: 0,84; 1,06).

#### 1.6.4.3 Odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0% bez przypadków hipoglikemii

Dane odnośnie powyższego punktu końcowego z badania *Hermansen 2006* zamieszczono w poniższej tabeli. Pogrubiony druk oznacza wartość istotną statystycznie. W badaniu *Philis-Tsimikas 2006* (dane ze strony [www.novonordisk-trials.com](http://www.novonordisk-trials.com)) zaznaczono jedynie, że odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 7,0% bez objawowej hipoglikemii, z FPG < 4,0 mmol/l (< 72 mg/dl) lub którymkolwiek z pojedynczych pomiarów FPG < 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl) w czasie ostatnich 4 tygodni leczenia nie różnił się pomiędzy grupą insuliny podawanej rano a grupą otrzymującą insulinę NPH (p = 0,365), oraz pomiędzy grupą otrzymującą insulinę detemir wieczorem, a grupą otrzymującą insulinę NPH (p = 1,000).

Tabela 13. Liczba i odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0% bez przypadków hipoglikemii; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs			NPH + OADs			RB (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
<i>Hermansen 2006</i> <sup>^^</sup>	24 tyg. <sup>^</sup>	230	77	34%	233	58	25%	<b>1,34 (1,01; 1,80)*</b> ; p = 0,052; <b>NNT = 12 (6; 336)*</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w okresie ostatnich 12 tygodni leczenia;

<sup>^^</sup> w głównej publikacji do opisywanego badania wystąpił błąd dotyczący liczby i odsetka chorych uzyskujących opisywany punkt końcowy, prawidłowe dane pochodzą z erraty wydanej do publikacji *Hermansen 2006*.

Odsetek chorych uzyskujących zawartość hemoglobiny glikowanej ≤ 7,0% bez przypadków hipoglikemii w okresie ostatnich 12 tygodni leczenia był większy podczas terapii z wykorzystaniem DET + OADs niż podczas leczenia NPH + OADs, odpowiednio 34% vs 25%, wskazując na przewagę ocenianej interwencji nad grupą NPH w zakresie kontroli metabolicznej. Obserwowane różnice były istotne statystycznie, RR = 1,34 (95% CI: 1,01; 1,80), choć wartość p podana w badaniu nie była znamienna, ale znajdowała się na granicy istotności statystycznej, p = 0,052. Lecząc 12 pacjentów insuliną detemir zamiast insuliną NPH (obie w skojarzeniu z dotychczasowymi OADs) możemy spodziewać się jednego

dodatkowego przypadku osiągnięcia docelowej zawartości HbA1c  $\leq 7,0\%$  bez jednoczesnej hipoglikemii, NNT = 12 (95% CI: 6; 336).

#### 1.6.4.4 Zmiana stężenia glukozy na czczo

Analizę tej zmiennej glikemicznej przedstawiono w większości badań włączonych do oceny efektywności DET + OADs w porównaniu do NPH + OADs – w obu próbach oceniano stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG, z ang. *fasting plasma glucose*). Uzyskane informacje zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 14. Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo w stosunku do wartości wyjściowej; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs			NPH + OADs			MD** (95% CI); p
		N	w.k. (SD) [mmol/l]	Średnia zmiana (SD) [mmol/l]	N	w.k. (SD) [mmol/l]	Średnia zmiana (SD) [mmol/l]	
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	227	6,9 (bd.)	-4,2 (bd.)	224	6,6 (bd.)	-4,2 (bd.)	0,32 (-0,02; 0,66); NS
<i>Philis-Tsimikas 2006</i> <sup>^</sup>	DET <sub>R</sub>	165	8,61 (2,10)	-2,84 (2,93)	164	7,77 (2,95)	-3,70 (3,70)	<b>0,88 (0,31; 1,5)*;</b> <b>p = 0,003</b>
	DET <sub>W</sub>	169	7,17 (2,05)	-3,73 (3,49)				

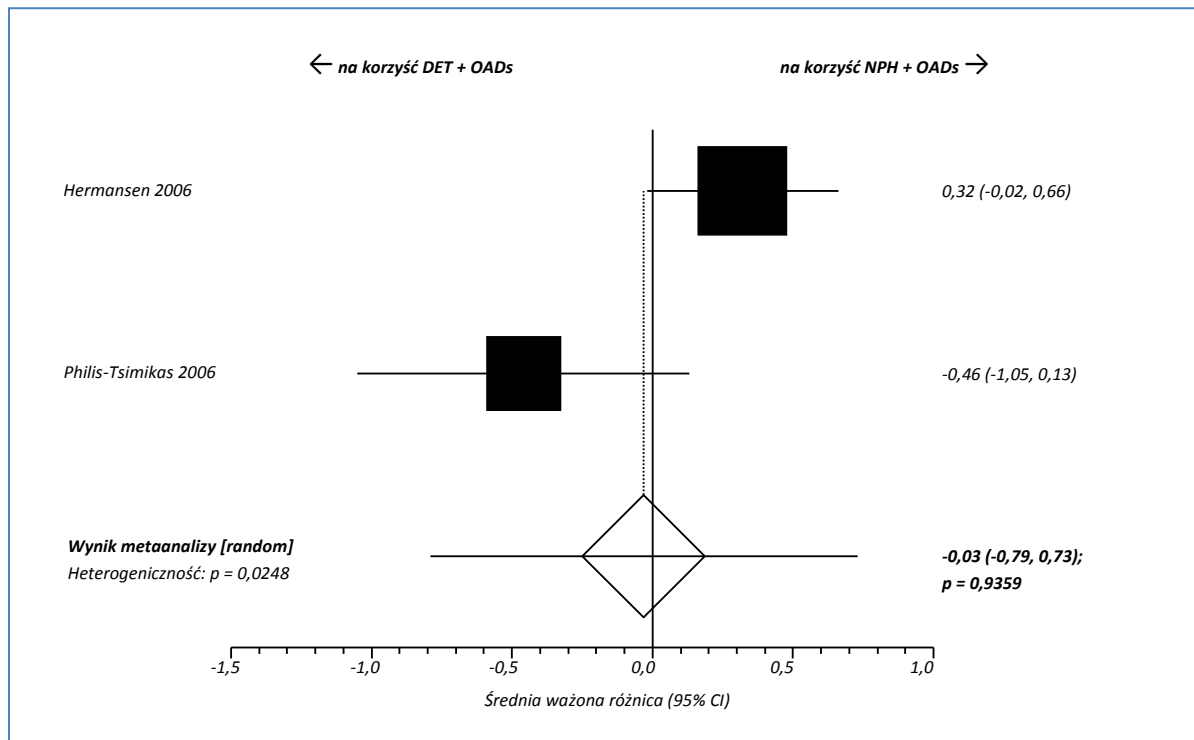
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* dla wartości końcowych.

W żadnym z badań nie stwierdzono istotnych różnic we wpływie insuliny detemir w połączeniu z wcześniej stosowanymi OADs na redukcję stężenia glukozy na czczo w porównaniu do insuliny NPH w skojarzeniu z OADs. Na podstawie wyników pierwszej próby klinicznej obliczono różnicę wartości końcowych wynoszącą 0,11 mmol/l (95% CI: -0,34; 0,56), a w drugim autorzy badania podali wartość MD = 0,32 mmol/l (95% CI: -0,02; 0,66); obie różnice średnich zmian nie były istotne statystycznie. W badaniu *Philis-Tsimikas 2006* podano także, że redukcja stężenia glukozy na czczo była istotnie mniejsza w grupie chorych otrzymujących insulinę detemir rano w porównaniu do pacjentów otrzymujących ją wieczorem,  $p < 0,001$ ; u chorych otrzymujących lek rano redukcja ta okazała się statystycznie znamiennej niż w grupie kontrolnej, MD = 0,88 (95% CI: 0,31; 1,5),  $p = 0,003$ .

Dane z badań *Philis-Tsimikas 2006* i *Hermansen 2006* umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy zmian stężenia glukozy na czczo (wykorzystano metodę odwrotnych wariacji), której rezultat przedstawia wykres zamieszczony poniżej.

Wykres 3. Metaanaliza zmian stężenia glukozy na czczo; DET + OADs vs NPH + OADs.



Podobnie jak w poszczególnych badaniach wykazano, że insulina detemir stosowana jako terapia dodana do dotychczasowych OADs nie różni się skutecznością w zakresie zmniejszania stężenia glukozy na czczo w porównaniu z insuliną NPH również w skojarzeniu z OADs, WMD = -0,03 (95% CI: -0,79; 0,73), p = 0,9359. W obliczeniach wykorzystano model efektów losowych, gdyż stwierdzono znamiennej heterogeniczność danych wykorzystanych w metaanalizie (p = 0,0248).

### 1.6.4.5 Hipoglikemia ogółem

Częstość występowania hipoglikemii oceniono w obu analizowanych badaniach. Dane na temat częstości występowania hipoglikemii w poszczególnych badaniach zawiera poniższa tabela. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki znamienne statystycznie.

Tabela 15. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; DET + OADs vs NPH + OADs.

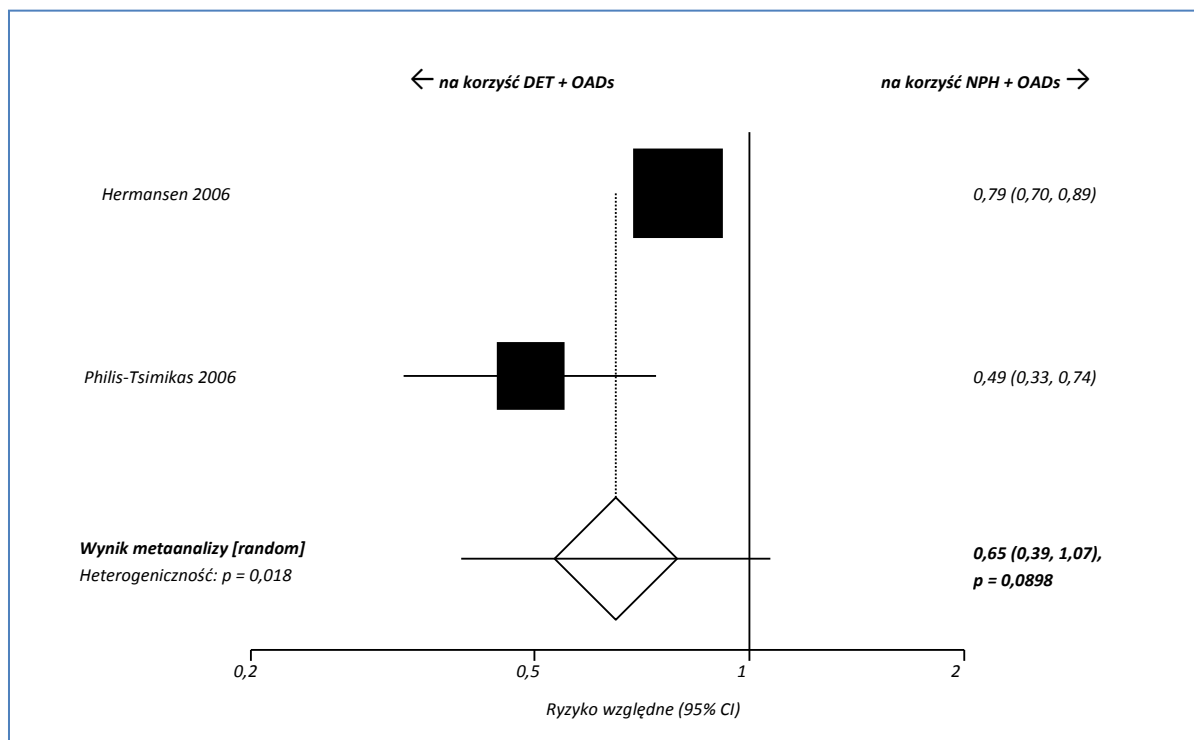
Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs			NPH + OADs			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
Hermansen 2006	24 tyg.	237	151	64%	238	191	80%	<b>0,79 (0,70; 0,89); IS;</b> <b>NNT = 7 (5; 12)*</b>
Philis-Tsimikas 2006	DET <sub>R</sub>	165	32	19,4%	164	53	32,3%	<b>0,60 (0,41; 0,87); IS*;</b> <b>NNT = 8 (5; 29)*</b>
	DET <sub>W</sub>	169	27	16,0%				<b>0,49 (0,33; 0,74); IS;</b> <b>NNT = 7 (4; 14)*</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania hipoglikemii była istotnie niższa u chorych otrzymujących insulinę detemir niż u pacjentów stosujących NPH, odpowiednio 64% vs 80% i 17,7% vs 32,3%. W badaniu *Philis-Tsimikas 2006* podano, że częstość występowania hipoglikemii ogółem nie różniła się znacząco między pacjentami otrzymującymi insulinę detemir rano a chorymi przyjmującymi ten lek wieczorem.

Na podstawie danych z powyższych badań przeprowadzono metaanalizę ryzyka wystąpienia hipoglikemii – jej wynik przedstawia poniższy wykres.

Wykres 4. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii; DET + OADs vs NPH + OADs.



Metaanaliza danych z badań wykazała, że ryzyko wystąpienia hipoglikemii ogółem nie różniło się znacząco podczas terapii insuliną detemir w porównaniu do stosowania insuliny izofanowej jako terapii dodanej do OADs, RR = 0,65 (95% CI: 0,39; 1,07),  $p = 0,0898$ . Ponieważ heterogeniczność danych wykorzystanych w metaanalizie była znacząca ( $p = 0,018$ ), w obliczeniach skorzystano z modelu efektów losowych.

#### 1.6.4.5.1 Hipoglikemia nocna

Informacje na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono w obu analizowanych próbach, gdzie zdefiniowano ją jako zdarzenie hipoglikemii występujące między godziną 23.00 a 6.00. Dane te zestawiono w poniższej tabeli, pogrubionym drukiem zaznaczając wyniki istotne statystycznie.

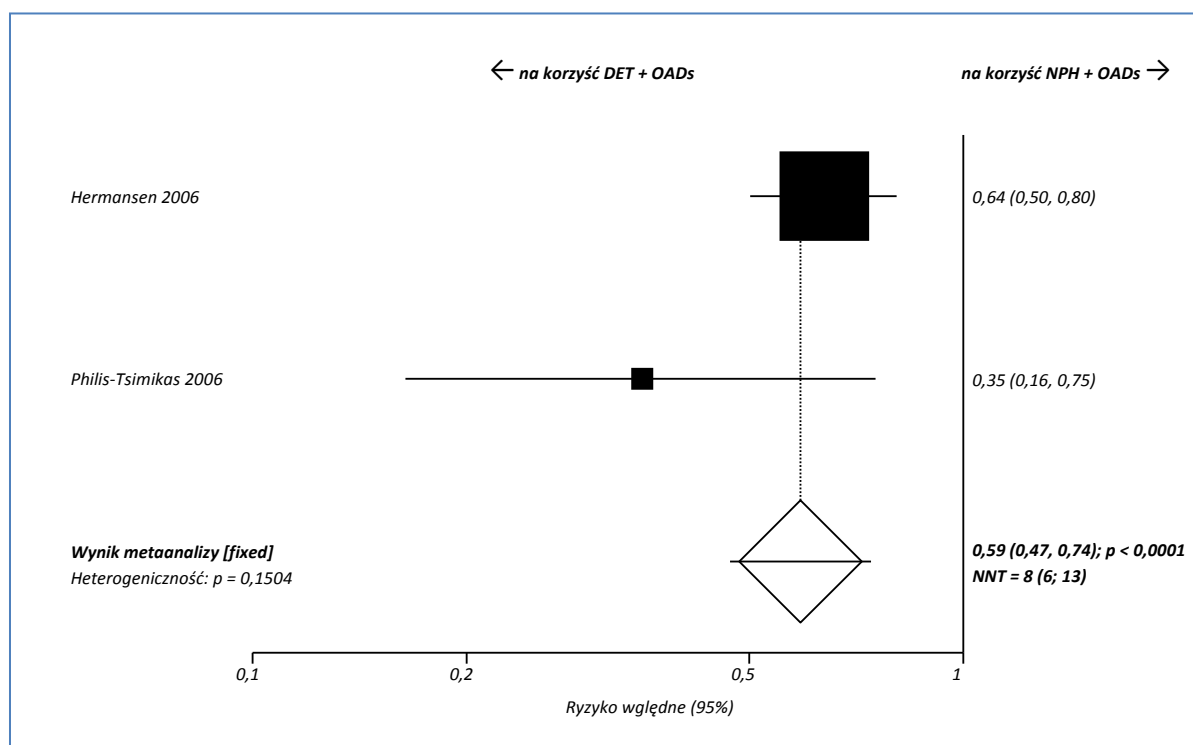
Tabela 16. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia nocna; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs			NPH + OADs			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	237	71	30%	238	112	47%	<b>0,64 (0,50; 0,80); IS; NNT = 6 (4; 12)*</b>
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	DET <sub>R</sub>	165	4	2,4%	164	22	13,4%	<b>0,18 (0,07; 0,49); IS; NNT = 10 (6; 19)*</b>
	DET <sub>W</sub>	169	8	4,7%				

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbach *Philis-Tsimikas 2006* i *Hermansen 2006*, w których insulinę detemir porównywano z insuliną NPH (obie terapie w skojarzeniu z OADs), odnotowano, że ryzyko występowania hipoglikemii nocnej było znacznie mniejsze podczas leczenia opartego na insulynie detemir, odpowiednio RR = 0,27 (95% CI: 0,14; 0,52) i RR = 0,64 (95% CI: 0,50; 0,80). Dodatkowo w badaniu *Philis-Tsimikas 2006* autorzy podali, że częstość występowania hipoglikemii nocnej nie różniła się znacząco między pacjentami otrzymującymi detemir rano a chorymi przyjmującymi go wieczorem.

Wykres 5. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej; DET + OADs vs NPH + OADs.



Metaanaliza danych wykazała, że ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej jest znacznie niższe w grupie insuliny detemir w porównaniu z NPH, obie podawane w skojarzeniu z wcześniejszymi OADs, RR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,74), p < 0,0001. W metaanalizie ryzyka względnego użyto modelu efektów stałych z uwagi na brak znaczącej (p = 0,1504) heterogeniczności analizowanych danych.



Należy leczyć 8 chorych insuliną detemir w schemacie insulinoterapii prostej zamiast insuliny ludzkiej izofanowej, aby uniknąć jednego dodatkowego przypadku hipoglikemii nocnej: NNT = 8 (95% CI: 6; 13).

#### 1.6.4.5.2 Hipoglikemia łagodna (*minor*)

Dane na temat przypadków łagodnych epizodów hipoglikemii odnaleziono w jednym badaniu: *Hermansen 2006*. Łagodną hipoglikemię definiowano jako zdarzenie hipoglikemii niewymagające pomocy osób trzecich, ze stężeniem glukozy w osoczu  $\leq 3,0$  mmol/l. Informacje te zebrano w poniższej tabeli, a pogrubionym drukiem wyróżniono wyniki znamienne statystycznie.

Tabela 17. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia łagodna; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs			NPH + OADs			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
<b>Łagodna hipoglikemia</b>								
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	237	96	41%	238	153	64%	<b>0,63 (0,52; 0,75); IS; NNT = 5 (4; 7)*</b>
<b>Łagodna hipoglikemia nocna</b>								
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	237	40	17%	238	84	35%	<b>0,48 (0,34; 0,66); IS; NNT = 6 (4; 10)*</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość łagodnych przypadków hipoglikemii zarówno ogółem, jak i nocnej była istotnie mniejsza, odpowiednio o 37% i 52%, podczas stosowania insuliny detemir jako terapii dodanej do dotychczasowych OADs w porównaniu do NPH w skojarzeniu z OADs, RR = 0,63 (95% CI: 0,52; 0,75) i RR = 0,48 (95% CI: 0,34; 0,66). Wskaźniki NNT wynoszące 5 (95% CI: 4; 7) i 6 (95% CI: 4; 10) pozwalają wnioskować, że zastosowanie u 5 i 6 chorych DET + OADs zamiast NPH + OADs, może prowadzić do uniknięcia jednego dodatkowego przypadku łagodnej hipoglikemii, odpowiednio ogółem i nocnej.

#### 1.6.4.5.3 Hipoglikemia ciężka (*major*)

Informacje na temat powyższego punktu końcowego odnaleziono w obu włączonych badaniach. Ciężką hipoglikemię definiowano jako zdarzenie hipoglikemii wymagające leczenia z udziałem osób trzecich. Dane te zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka; DET + OADs vs NPH + OADs.

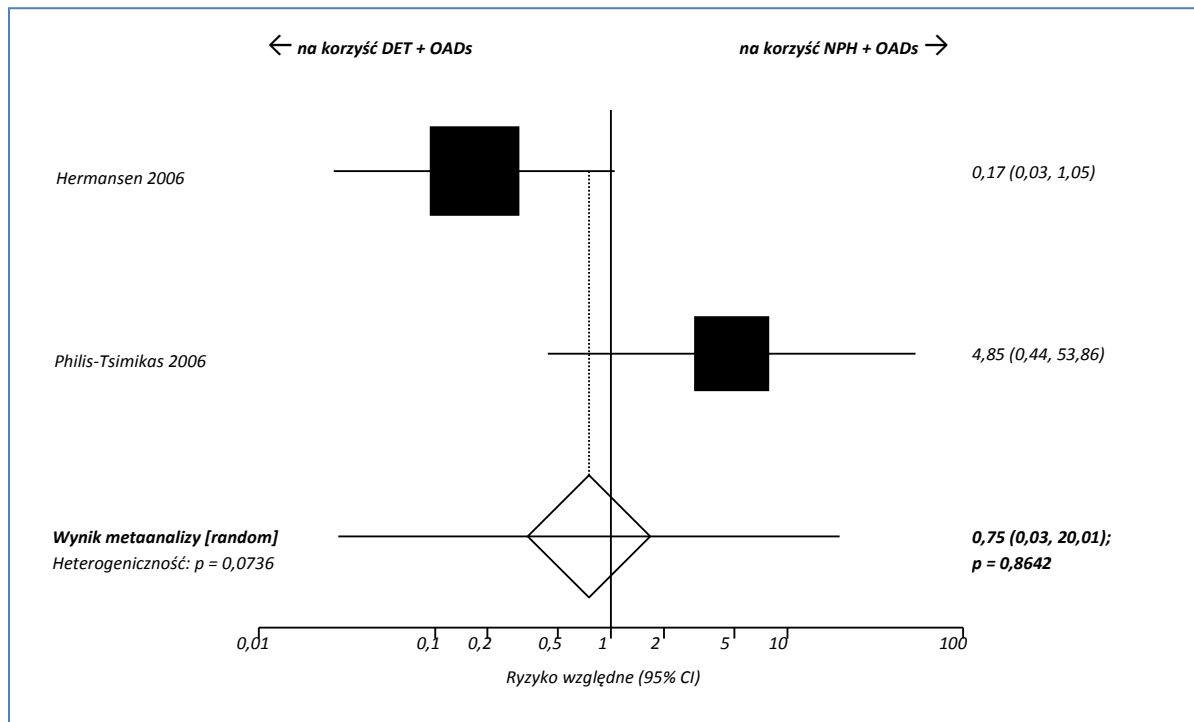
Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs			NPH + OADs			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
<b>Ciężka hipoglikemia</b>								
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	237	1	0,4%*	238	6	3%	0,17 (0,03; 1,05); NS*
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	DET <sub>R</sub>	165	0	0,0%	164	0	0,0%	NS
	DET <sub>W</sub>	169	2	1,2%				
<b>Ciężka hipoglikemia nocna</b>								
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	237	0	0,0%	238	1	0,4%*	0,33 (0,03; 4,05); NS*
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	DET <sub>R</sub>	165	0	0,0%	164	0	0,0%	NS
	DET <sub>W</sub>	169	0	0,0%				

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Hermansen 2006* nie odnotowano znamienych różnic w ryzyku występowania ciężkiej hipoglikemii nocnej, RR = 0,33 (95% CI: 0,03; 4,05), a w próbie *Philis-Tsimikas 2006* nie stwierdzono żadnego przypadku tego rodzaju hipoglikemii. Należy jednak mieć na uwadze małą liczebność chorych z tym zdarzeniem, co może ograniczać możliwość oceny istotności różnic pomiędzy analizowanymi badaniami.

W żadnym z badań porównujących insulinę detemir jako insulinę bazową w skojarzeniu z dotychczasowymi OADs z NPH również z OADs (*Philis-Tsimikas 2006* i *Hermansen 2006*) nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania ciężkiej hipoglikemii, która w żadnej z analizowanych grup interwencji nie przekroczyła 5%. Dane te potwierdza metaanaliza danych z tych badań, której wynik ilustruje poniższy wykres.

Wykres 6. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii ciężkiej; DET + OADs vs NPH + OADs.



Obliczenia nie wykazały znamiennej różnicy w ocenie ryzyka występowania ciężkiej hipoglikemii między insuliną detemir a NPH, stosowanymi jako terapia dodana do wcześniejszych OADs, RR = 0,75 (95% CI: 0,03; 20,01), p = 0,8642. Ponieważ heterogeniczność danych wykorzystanych w metaanalizie była okazała się znamienna statystycznie (p = 0,0736), w obliczeniach skorzystano z modelu efektów losowych.

#### 1.6.4.5.4 Hipoglikemia objawowa (symptoms only)

Ocenę objawowych epizodów hipoglikemii przedstawiono tylko w próbie *Hermansen 2006*. Hipoglikemię objawową definiowano jako zdarzenie hipoglikemii bez wykonanego pomiaru stężenia glukozy w osoczu lub, w przypadku jego wykonania, ze stężeniem  $\geq 3,1$  mmol/l. Informacje pozyskane z badania przedstawia poniższa tabela, wyniki istotne statystycznie zaznaczono pogrubieniem.

Tabela 19. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia objawowa; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs			NPH + OADs			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
<b>Objawowa hipoglikemia</b>								
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	237	124	52%	238	160	67%	<b>0,78 (0,67; 0,90); 1S; NNT = 7 (5; 17)*</b>

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs			NPH + OADs			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
<b>Objawowa hipoglikemia nocna</b>								
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	237	51	22%	238	59	25%	0,87 (0,63; 1,20); NS*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku oceny objawowej hipoglikemii ogółem odnotowano istotnie statystycznie różnice na korzyść DET, wskazujące, że ryzyko występowania tego zdarzenia jest o 22% mniejsze w grupie pacjentów leczonych insuliną detemir i OADs w porównaniu do pacjentów przyjmujących NPH również w skojarzeniu z OADs, RR = 0,78 (95% CI: 0,67; 0,90). Wartość NNT = 7 (95% CI: 5; 17), że stosując u 7 chorych insulinę detemir w skojarzeniu z dotychczasowymi OADs zamiast NPH w skojarzeniu z OADs można oczekiwać uniknięcia jednego dodatkowego przypadku objawowej hipoglikemii ogółem. Z kolei w przypadku objawowej hipoglikemii nocnej różnice obserwowane między analizowanymi grupami nie były znamienne, RR = 0,87 (95% CI: 0,63; 1,20).

#### 1.6.4.5.5 Liczba epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok

Informacje na temat liczby epizodów hipoglikemii ogółem i nocnej u pacjenta na rok przedstawiono w obu odnalezionych badaniach. Dane te zestawiono w poniższej tabeli; pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki znamienne statystycznie. Przedstawiono również wyniki analizy jako liczbę zdarzeń przypadającą na pacjenta w ciągu roku (pacjento-rok), a także oszacowany przez autorów obu badań parametr określony jako ryzyko względne będący wynikiem analizy regresji Cox'a; przedziały ufności dla tego ryzyka odtworzono z wartości p przedstawionej w analizowanych badaniach według metody opisanej w podręczniku Cochrane (*Higgins 2011*). W przypadku braku danych odnośnie tego parametru w analizowanych badaniach, nie wykonywano własnych obliczeń.

Tabela 20. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem lub nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET + OADs vs NPH + OADs.

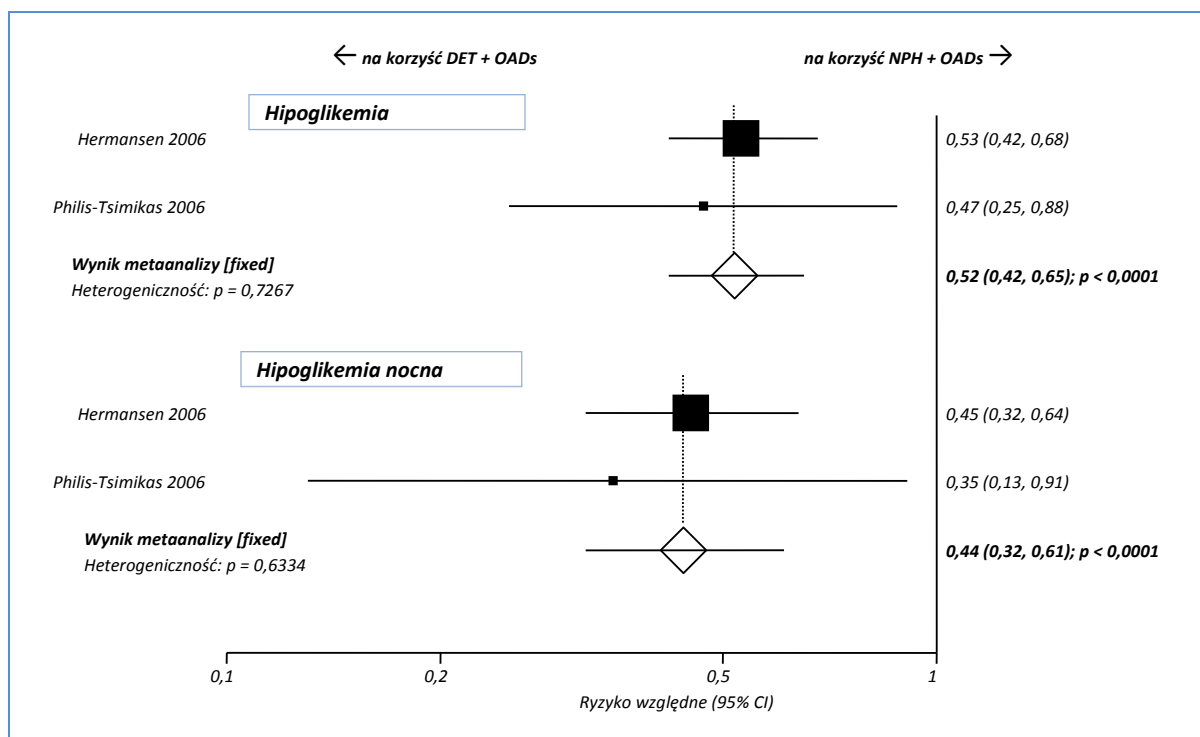
Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs		NPH + OADs		RR (95% CI); p
		N	średnia liczba zdarzeń [liczba/pacjento-rok]	N	średnia liczba zdarzeń [liczba/pacjento-rok]	
<b>Hipoglikemia</b>						
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	237	8,60	238	15,96	<b>0,53 (0,42; 0,68); p &lt; 0,001</b>
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	DET <sub>R</sub>	165	1,43*	164	2,6	<b>0,47 (0,25*; 0,88*); p = 0,019</b>
	DET <sub>W</sub>	169	1,3			
<b>Hipoglikemia nocna</b>						
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	237	1,52	238	3,30	<b>0,45 (0,32; 0,64); p &lt; 0,001</b>
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	DET <sub>R</sub>	165	0,09*	164	0,75*	<b>0,13 (0,04*; 0,44*); p &lt; 0,001</b>
	DET <sub>W</sub>	169	0,29*			

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu badaniach większą liczbę zdarzeń hipoglikemii odnotowano w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy chorych leczonych insuliną detemir, odpowiednio 15,96 vs 8,60 oraz 2,43 vs 1,34. Podobnie spostrzeżenia dotyczą liczby epizodów hipoglikemii nocnej, odpowiednio 3,30 vs 1,52 i 0,75 vs 0,19. Różnice były istotne statystycznie w próbie *Hermansen 2006*.

Na podstawie wartości ryzyka względnego z poszczególnych badań oceniających insulinę detemir jako insulinę bazową podawaną z OADs w porównaniu z insuliną NPH z OADs, przeprowadzono metodą odwrotnych wariacji metaanalizę, której wynik zamieszczono poniżej.

Wykres 7. Ryzyko wystąpienia epizodu hipoglikemii lub hipoglikemii nocnej; DET + OADs vs NPH + OADs.



Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że częstość występowania zarówno ogólnej, jak i nocnej hipoglikemii, w przeliczeniu na pacjenta/rok jest istotnie mniejsza u chorych leczonych insuliną detemir w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio  $RR = 0,52$  (95% CI: 0,42; 0,65);  $p < 0,0001$  i  $RR = 0,44$  (95% CI: 0,32; 0,61);  $p < 0,0001$ . Do wykonania obliczeń wykorzystano model efektów stałych z powodu nieistotnej heterogeniczności danych (odpowiednio  $p = 0,7267$  i  $p = 0,6334$ ).

W poniższej tabeli zebrano liczby epizodów hipoglikemii ciężkiej, łagodnej i objawowej (ogółem lub nocnej), które odnaleziono w obu analizowanych próbach.

Tabela 21. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej, łagodnej i objawowej (ogółem lub nocnej) w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	N	DET + OADs		NPH + OADs		RR (95% CI); p	
			średnia liczba zdarzeń [liczba/pacjento-rok]	SD	N	średnia liczba zdarzeń [liczba/pacjento-rok]		SD
<b>Hipoglikemia ciężka</b>								
Hermansen 2006	24 tyg.	237	0,01	bd.	238	0,08	bd.	— <sup>#</sup>
Philis-Tsimikas 2006	DET <sub>R</sub>	20	0	bd.	164	0	bd.	bd.
	DET <sub>W</sub>	169	0,03	bd.				

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs			NPH + OADs			RR (95% CI); p
		N	średnia liczba zdarzeń [liczba/pacjento-rok]	SD	N	średnia liczba zdarzeń [liczba/pacjento-rok]	SD	
łącznie		334	0,02	bd.			bd.	
<b>Hipoglikemia ciężka nocna</b>								
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	237	0,00	bd.	238	0,01	bd.	–#
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	DET <sub>R</sub>	165	0	bd.				bd.
	DET <sub>W</sub>	169	0	bd.	164	0	bd.	bd.
	łącznie	334	0	bd.				bd.
<b>Hipoglikemia łagodna</b>								
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	237	3,67	bd.	238	7,14	bd.	<b>0,48 (0,35; 0,65); p &lt; 0,001</b>
<b>Hipoglikemia łagodna nocna</b>								
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	237	0,70	bd.	238	1,77	bd.	<b>0,39 (0,26; 0,58); p &lt; 0,001</b>
<b>Hipoglikemia objawowa</b>								
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	237	4,92	bd.	238	8,73	bd.	<b>0,56 (0,42; 0,74); p &lt; 0,001</b>
<b>Hipoglikemia objawowa nocna</b>								
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	237	0,81	bd.	238	1,52	bd.	<b>0,54 (0,34; 0,85); p = 0,008</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# zbyt mała liczba zdarzeń do obliczenia ryzyka względnego.

Liczba zdarzeń ciężkiej hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii nocnej była zbyt mała do obliczenia wartości ryzyka względnego. Podobnie niskie wartości zdarzeń zaobserwowano także w próbie *Philis-Tsimikas 2006*. Z kolei dla epizodów łagodnej hipoglikemii, łagodnej hipoglikemii nocnej, objawowej hipoglikemii oraz objawowej hipoglikemii nocnej w badaniu *Hermansen 2006* zaobserwowano niższą częstość podczas leczenia DET + OADs w odniesieniu do NPH + OADs – w każdym z przypadków różnice były istotne statystycznie, odpowiednio RR = 0,48 (95% CI: 0,35; 0,65), p < 0,001; RR = 0,39 (95% CI: 0,26; 0,58), p < 0,001; RR = 0,56 (95% CI: 0,42; 0,74), p < 0,001 i RR = 0,54 (95% CI: 0,34; 0,85), p = 0,008.

#### 1.6.4.6 Zmiana masy ciała

Analiza zmian masy ciała była punktem końcowym ocenianym we wszystkich analizowanych badaniach. Uzyskane dane zawiera tabela zamieszczona poniżej. Znamienne wyniki pogrubiono.

Tabela 22. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	Interwencja			Komparator			MD (95% CI); p
		N	w.k. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]	N	w.k. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]	
<i>Hermansen 2006</i>	24 tyg.	226	83,6 (bd.)	1,2 (3,24*)	223	85,1 (bd.)	2,8 (3,24*)	<b>-1,58 (-2,18; -0,98)<sup>^</sup>; p &lt; 0,001</b>
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	DET <sub>R</sub>	165	bd.	1,2 (bd.)	164	bd.	1,6 (bd.)	-0,4*; NS
	DET <sub>W</sub>	169	bd.	0,7 (bd.)				<b>-0,90 (-1,53; -0,27)*; p = 0,005</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

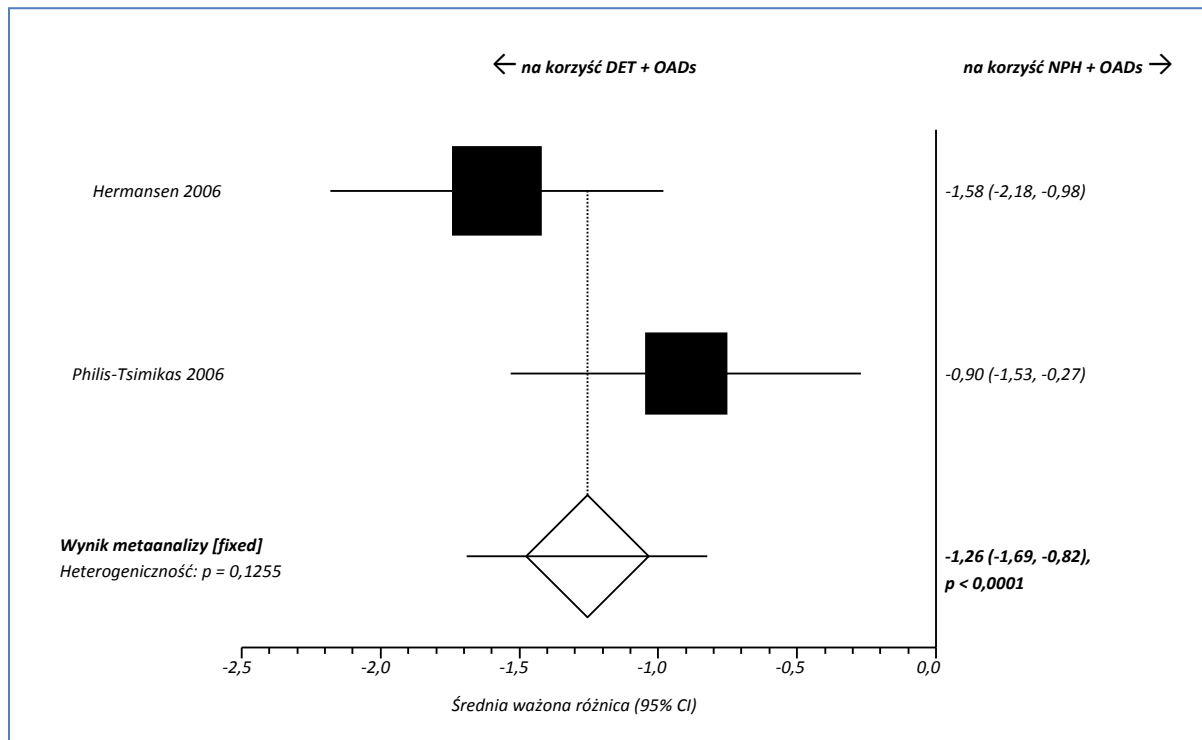
<sup>^</sup> różnica zmian skorygowana o zmiany HbA1c względem wartości wyjściowych wyniosła -1,55 kg (95% CI: -2,15; -0,95), p < 0,001.

W próbie *Hermansen 2006* odnotowano, że insulina detemir podawana jako insulina bazowa w skojarzeniu z OADs istotnie skuteczniej wpływa na zmianę masy ciała niż insulina NPH, również stosowana w połączeniu z dotychczasowymi OADs, odpowiednio MD = -1,58 kg (95% CI: -2,18; -0,98). Z kolei w badaniu *Philis-Tsimikas 2006* znamienne różnice na korzyść insuliny detemir odnotowano jedynie w przypadku grupy chorych otrzymujących interwencję wieczorem w porównaniu do NPH stosowanego również wieczorem, p = 0,005.

Wykorzystując dane z obu analizowanych badań, przeprowadzono metaanalizę średnich różnic w zmianie masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej. Po stronie badania *Philis-Tsimikas 2006* konieczne było odtworzenie przedziału ufności dla różnicy średnich z podanej w badaniu wartości „p”, natomiast obliczenia wykonano stosując metodę odwrotnych wariacji. Wyniki obliczeń przedstawiono na wykresie poniżej.



Wykres 8. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej; DET + OADs vs NPH + OADs.



Średnia zmiana masy ciała od wartości wyjściowej była o 1,26 kilograma mniejsza podczas leczenia insuliną detemir, w porównaniu do leczenia kontrolnego: WMD = -1,26 (95% CI: -1,69; -0,82),  $p < 0,0001$ . W obliczeniach wykorzystano model efektów stałych z uwagi na brak znamiennej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,1255$ ).

#### 1.6.4.7 Dawkowanie insuliny

Dane dotyczące końcowych wartości dawek poszczególnych insulin przedstawiono w obu analizowanych badaniach. Poniższa tabela przedstawia informacje zebrane z badań, a pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne statystycznie.

Tabela 23. Średnia zmiana dawki insuliny w stosunku do wartości wyjściowej; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs			NPH + OADs			MD (95% CI); p	
		N	w.k. (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	w.k. (SD)	Średnia zmiana (SD)		
Philis-Tsimikas 2006	20 tyg.	U/dzień	165	43 (25)	bd.			NS	
		U/kg	169	37 (22)	bd.	164	33 (19)	bd.	NS
		DET <sub>R</sub>	165	0,5 (0,3)	bd.			NS	
		DET <sub>W</sub>	169	0,4 (0,2)	bd.		0,4 (0,2)	bd.	NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Philis-Tsimikas 2006*, gdzie komparatorem dla insuliny detemir była NPH jako insulina bazowa w połączeniu z dotychczasowymi OADs, nie zaobserwowano znamienych różnic między analizowanymi grupami w ocenie średnich dawek preparatów.

### 1.6.5 Bezpieczeństwo

Porównawcze zestawienie profili bezpieczeństwa schematów DET + OADs i NPH + OADs przedstawiono we wszystkich włączonych badaniach: *Hermansen 2006* i *Philis-Tsimikas 2006*.

W badaniu *Philis-Tsimikas 2006*, podano głównie liczbę zdarzeń (w niniejszej analizie nie przedstawiono tych wyników), jedynie dla ciężkich (ang. *serious*) działań niepożądanych, zgonów i reakcji w miejscu podania, reakcji alergicznych oraz działań związanych z leczeniem podano liczbę chorych, u których wystąpiły te zdarzenia. W badaniu tym zaznaczono, że analiza *post hoc* nie wykazała znamienych różnic pomiędzy ocenianymi grupami w częstości występowania działań niepożądanych, ciężkich działań niepożądanych, potencjalnych reakcji alergicznych, lub potencjalnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem (wyników nie przedstawiono).

W próbie *Hermansen 2006* podano, że obie oceniane insuliny (detemir oraz NPH) były dobrze tolerowane i nie odnotowano żadnej tendencji do zmiany profilu lipidów lub ciśnienia krwi podczas terapii. Profile bezpieczeństwa obu leków były zbliżone, a większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i prawdopodobnie nie była związana ze stosowanym leczeniem.

#### 1.6.5.1 Jakiegokolwiek działania niepożądane

Informacje na temat częstości występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych przedstawiono tylko w próbie *Philis-Tsimikas 2006*. Dane na temat częstości występowania działań niepożądanych ogółem w tych badaniach zestawiono w tabeli poniżej – pogrubioną czcionką wyróżniono statystycznie znamienne wyniki.

Tabela 24. Odsetek chorych z jakimikolwiek działaniami niepożdanymi; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs		NPH + OADs		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	DET <sub>R</sub>	165	70 (42,4%*)	164	82 (50,0%*)	0,85 (0,67; 1,07); NS
	DET <sub>W</sub>	169	67 (39,6%*)			

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Philis-Tsimikas 2006* chorzy leczeni insuliną detemir rzadziej doświadczali jakiegokolwiek działań niepożądanych (42,4% i 39,6% vs 50%, odpowiednio dla insuliny detemir podawanej rano i wieczorem w porównaniu do insuliny kontrolnej), przy czym różnice w ryzyku ich wystąpienia nie były znamienne statystycznie: RR = 0,85 (95% CI: 0,67; 1,07) oraz RR = 0,79 (95% CI: 0,62; 1,01), odpowiednio dla porównania insuliny podawanej rano i wieczorem z kontrolą.

### 1.6.5.2 Ciężkie działania niepożądane (serious)

Dokładne informacje na temat częstości występowania ciężkich działań niepożądanych przedstawiono w próbie *Philis-Tsimikas 2006*. W tabeli poniżej zebrano dane na temat częstości występowania tych działań niepożądanych, a istotne statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 25. Odsetek chorych z ciężkimi działaniami niepożądanymi; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs		NPH + OADs		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	DET <sub>R</sub>	165	8 (4,8%*)	164	9 (5,5%*)	0,88 (0,36; 2,17); NS
	20 tygodni					
	DET <sub>W</sub>	169	5 (3,0%*)			0,54 (0,19; 1,50); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężkie działania niepożądane odnotowano u 4,8% chorych otrzymujących insulinę rano, u 3,0% chorych otrzymujących ten lek wieczorem, oraz u 5,5% chorych otrzymujących leczenie kontrolne. Nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych różniło się statystycznie pomiędzy grupami insuliny detemir a kontrolą: RR = 0,88 (95% CI: 0,36; 2,17) oraz RR = 0,54 (95% CI: 0,19; 1,50) odpowiednio dla porównania insuliny detemir podawanej rano i wieczorem do insuliny kontrolnej. Autorzy zaznaczyli, że obserwowane ciężkie działania niepożądane uznano za niezwiązane z leczeniem.

### 1.6.5.3 Działania niepożądane związane z leczeniem

W badaniu *Philis-Tsimikas 2006* za związane z leczeniem uznano reakcje w miejscu iniekcji u 2 chorych otrzymujących dzienną insulinę detemir, 6 otrzymujących tę insulinę wieczorem oraz u 2 chorych leczonych z grupy kontrolnej (insulina NPH). Z kolei w próbie *Hermansen 2006* podano, że prawdopodobnie związane z leczeniem był łagodny przypadek alergii prowadzący do przerwania leczenia w grupie insuliny detemir oraz łagodne reakcje w miejscu iniekcji w grupie kontrolnej (insulina NPH), a także zdarzenia związane z podaniem leku (13 chorych w grupie insuliny detemir oraz 6 w grupie insuliny NPH). Ponieważ te działania niepożądane zostały opisane poniżej w rozdziałach które ich dotyczyły, w niniejszym nie przedstawiono obliczeń związanych z tymi działaniami.

### 1.6.5.4 Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

W próbach *Hermansen 2006* i *Philis-Tsimikas 2006* podano informacje na temat odsetka chorych, którzy przerywali leczenie z powodu działań niepożądanych. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

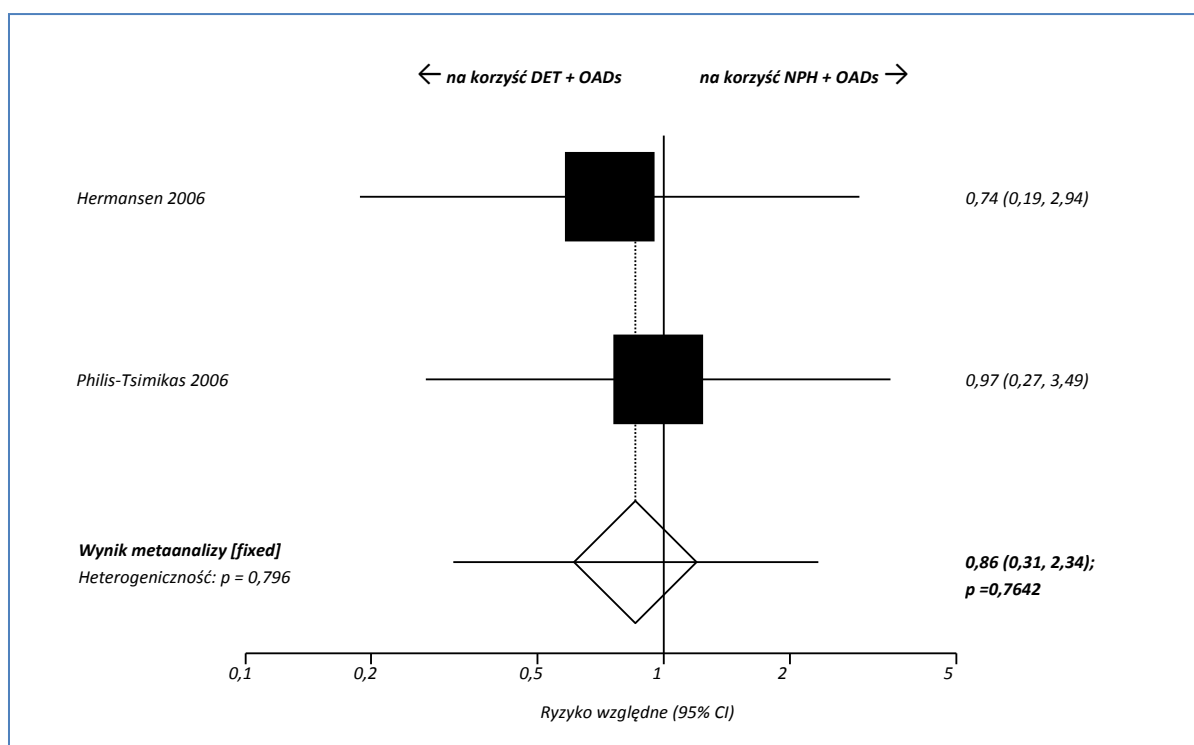
Tabela 26. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs		NPH + OADs		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
<i>Hermansen 2006</i>	24 tygodnie	227	3 (1,3%*)	225	4 (1,8%*)	0,74 (0,19; 2,94); NS
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	DET <sub>R</sub>	165	4 (2,4%*)	164	4 (2,4%)	0,99 (0,28; 3,57); NS
	DET <sub>W</sub>	169	4 (2,4%*)			

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetki chorych, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych były niskie i w próbie *Hermansen 2006* zbliżone między DET + OADs i NPH + OADs: 1,3% vs 1,8%, zaś w badaniu *Philis-Tsimikas 2006* takie same (2,4%). Ryzyko przerywania leczenia nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami, odpowiednio RR = 0,74 (95% CI: 0,19; 2,94) w badaniu *Hermansen 2006* oraz 0,99 (95% CI: 0,28; 3,57) i RR = 0,97 (95% CI: 0,27; 3,49) w badaniu *Philis-Tsimikas 2006*.

Wykres 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia przerywania terapii z powodu działań niepożądanych; DET + OADs vs NPH + OADs.



Nie stwierdzono istotnych różnic w ocenie tego punktu końcowego między analizowanymi grupami. Ryzyko względne wyniosło 0,86 (95% CI: 0,31; 2,34) i jest to wynik nieistotny statystycznie,  $p = 0,7642$ . Metaanalizę przeprowadzono korzystając z modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność wyjściowych danych nie była istotna statystycznie:  $p = 0,796$ .

### 1.6.5.5 Zgony

Dane na temat zgonów odnaleziono w badaniu *Philis-Tsimikas 2006* – informacje z badania przedstawia poniższa tabela.

Tabela 27. Liczba zgonów; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs		NPH + OADs		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	20 tygodni	334*	1 (0,3%*)	164	1 (0,6%*)	0,49 (0,05; 4,69); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *Philis-Tsimikas 2006* odnotowano dwa zgony, po jednym w grupie insuliny detemir oraz insuliny NPH, jednak oba te zdarzenia nie zostały uznane za związane z leczeniem. Różnice w częstości występowania zgonów między grupami nie były istotne, RR = 0,49 (95% CI: 0,05; 4,69).

### 1.6.5.6 Poszczególne działania niepożądane

#### 1.6.5.6.1 Reakcje w miejscu podania

Informacje na temat reakcji w miejscu podania leku odnaleziono w obu badaniach. Dodatkowo w próbie *Hermansen 2006* przedstawiono dane dotyczące wystąpienia krwaka i bólu w miejscu iniekcji. Wyniki uzyskane z analizowanych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Odsetek chorych z reakcjami w miejscu podania; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs		NPH + OADs		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
<b>Reakcje w miejscu podania</b>						
<i>Hermansen 2006</i>	24 tygodnie	227	9 (4,0%*)	225	6 (2,7%*)	1,49 (0,56; 3,96); NS
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	DET <sub>R</sub>	165	2 (1,21%*)	164	2 (1,21%*)	0,99 (0,18; 5,58); NS
	DET <sub>W</sub>	169	6 (3,6%*)			
<b>Krwak w miejscu podania</b>						
<i>Hermansen 2006</i>	24 tygodnie	227	2 (0,9%*)	225	0 (0,0%*)	4,96 (0,45; 55,05); NS
<b>Ból w miejscu podania</b>						
<i>Hermansen 2006</i>	24 tygodnie	227	2 (0,9%*)	225	0 (0,0%*)	4,96 (0,45; 55,05); NS

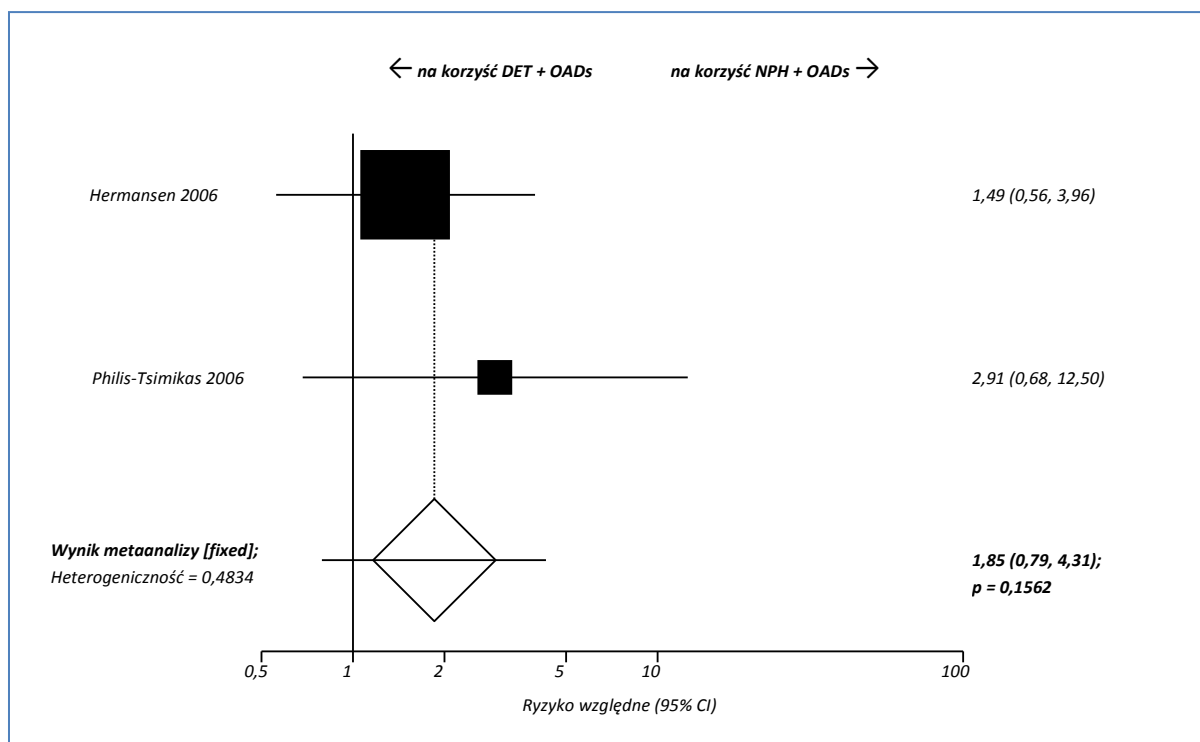
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W żadnym z rozpatrywanych przypadków nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia reakcji w miejscu podania. Działania te występowały u maksymalnie kilku procent chorych w badaniach.

W badaniu *Hermansen 2006* krwaki w miejscu podania wystąpił u 2 pacjentów leczonych DET i u żadnego leczonego NPH; różnice w ryzyku wystąpienia tego działania niepożądanego nie były znamienne statystycznie pomiędzy grupami. Podano również informacje o częstości występowania bólu w miejscu podania leku (0,9% vs 0,0%, insulina detemir vs kontrola) – nie stwierdzono znamiennych różnic w ryzyku wystąpienia tego zdarzenia pomiędzy analizowanymi grupami.

Ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu iniekcji leku poddano metaanalizie, której wyniki przedstawiono na wykresie poniżej. W przypadku próby *Philis-Tsimikas 2006* w obliczeniach połączono dane dla chorych otrzymujących insulinę detemir rano lub wieczorem.

Wykres 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania; DET + OADs vs NPH + OADs.



Stosowanie DET + OADs nie wpływało w istotny sposób na ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu podania, w porównaniu do NPH + OADs: RR = 1,85 (95% CI: 0,79; 4,31), p = 0,1562. Obliczenia wykonywano przy użyciu modelu obliczeń stałych, z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych (p = 0,4834).

#### 1.6.5.6.2 Reakcje alergiczne

W badaniu *Philis-Tsimikas 2006* przedstawiono informacje na temat częstości występowania odpowiednio reakcji alergicznych. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Odsetek chorych z reakcjami alergicznymi; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs		NPH + OADs		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	DET <sub>R</sub>	165	2 (1,2%*)	164	1 (0,6%*)	1,99 (0,26; 15,10); NS
	DET <sub>W</sub>	169	5 (3,0%*)			

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Reakcje alergiczne występowały nieco częściej w grupie insuliny detemir – 1,2% w grupie otrzymującej ten lek rano oraz 3,0% w grupie otrzymującej lek wieczorem, w porównaniu do 0,6% w grupie kontrolnej – różnice te nie były jednak statystycznie znamienne, odpowiednio RR = 1,99 (95% CI: 0,26; 15,10) oraz RR = 4,85 (95% CI: 0,76; 31,17). Zdarzenia w obu grupach nie były częste.

W badaniu dodatkowo zaznaczono, że nadwrażliwość odnotowano jedynie w grupie otrzymującej insulinę poranną (nie podano informacji o liczbie chorych), a także zaznaczono że w badaniu nie stwierdzono żadnego przypadku lipodystrofii.

#### 1.6.5.6.3 Ból głowy

Częstość występowania bólu głowy oceniano tylko w jednym badaniu, *Philis-Tsimikas 2006* (dane ze strony [www.novonordisk-trials.com](http://www.novonordisk-trials.com)) i został on określony jako łagodny. Dane odnośnie częstości występowania tego działania niepożądanego zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Odsetek chorych z bólem głowy; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs		NPH + OADs		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	DET <sub>R</sub>	165	3* (1,8%)	164	9* (5,5%)	0,33 (0,10; 1,11); NS
	DET <sub>W</sub>	169	10* (5,9%)			

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Porównanie insuliny detemir podawanej rano, oraz insuliny detemir podawanej wieczorem z insuliną NPH podawaną wieczorem nie przyniosło znamienych statystycznie rezultatów – ryzyko wystąpienia łagodnego bólu głowy w grupach insuliny detemir wobec grupy kontrolnej wyniosło odpowiednio 0,33 (95% CI: 0,10; 1,11) oraz 1,08 (95% CI: 0,46; 2,52).

#### 1.6.5.6.4 Zaburzenia kardiologiczne

Zaburzenia kardiologiczne przedstawiono w badaniu *Philis-Tsimikas 2006* (dane ze strony [www.novonordisk-trials.com](http://www.novonordisk-trials.com)) i wszystkie zostały opisane jako ciężkie (ang. *serious*) działania niepożądane. Częstość ich występowania podsumowano w tabeli poniżej.



Tabela 31. Odsetek chorych z zaburzeniami kardiologicznymi; DET + OADs vs NPH + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET + OADs		NPH + OADs		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
<i>Philis-Tsimikas 2006</i>	DET <sub>R</sub>	165	4* (2,4%)	164	3* (1,8%)	1,33 (0,34; 5,23); NS
	20 tygodni					
	DET <sub>W</sub>	169	1* (0,6%)			0,32 (0,05; 2,23); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Częstość występowania ciężkich zaburzeń kardiologicznych była zbliżona pomiędzy grupami insuliny detemir a kontrolą i nie wykazano znamienych różnic między nimi: RR = 1,33 (95% CI: 0,34; 5,23) dla porównania insuliny detemir podawanej rano z insuliną NPH podawaną wieczorem oraz RR = 0,32 (95% CI: 0,05; 2,23).

## 1.7 DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs – badania z randomizacją

### 1.7.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego włączono jedną prospektywną próbę III fazy z randomizacją oceniającą schemat leczenia insuliną detemir dodaną do OADs w porównaniu z insulinoterapią zawierającą mieszankę analogów insuliny (BIA) podawaną dwa razy dziennie i OADs, u chorych na cukrzycę typu 2 z nieodpowiednią kontrolą glikemii podczas terapii OADs: 4-T (publikacje *Holman 2007*, *Holman 2009*, *Farmer 2011*). Należy zaznaczyć, że w badaniu istniała możliwość intensyfikacji obu schematów terapii poprzez dodanie insuliny bolusowej do insuliny detemir i mieszanki BIA. Ponadto autorzy wyróżnili trzecią grupę, w której chorzy otrzymywali insulinę posiłkową (aspart, analog szybko działający) dodaną do OADs. W niniejszym raporcie taka terapia, tj. bez udziału insuliny podstawowej nie była ocenianym komparatorem, dlatego nie przedstawiono danych dla tej grupy. Chorzy nie przyjmowali wcześniej insuliny, średnie stężenie wyjściowe HbA1c wyniosło około 8,5%.

Głównym punktem końcowym badania była ocena różnicy zmian zawartości HbA1c w czasie między ocenianymi grupami po pierwszym roku leczenia. W celu wykazania po pierwszym roku leczenia różnicy między grupami w zawartości HbA1c wynoszącej 0,4 p.p., do badania należało włączyć 700 chorych, po 233 w każdej z trzech grup. Sugeruje to podejście *non-inferiority*, w pozostałych badaniach tego typu włączonych do raportu, testujących hipotezę *non-inferiority*, przyjęto wartość 0,4% jako granicę nie mniejszej skuteczności, jednak w badaniu 4-T nie określono tego bezpośrednio. Całkowity okres leczenia wynosił 3 lata (156 tygodni). Autorzy zaznaczyli, że w pierwszym roku leczenia wykazano, że chorzy wymagają intensyfikacji leczenia celem utrzymania kontroli glikemii, badanie to przedstawia zatem w 3 letnim okresie obserwacji naturalny przebieg insulinoterapii i modyfikacji leczenia w populacji chorych wymagających rozpoczęcia insulinoterapii. Za uznaniem hipotezy *non-inferiority* w badaniu 4-T przemawia dodatkowo fakt, że była to próba typu *treat-to-target* i w próbach klinicznych tego typu zazwyczaj testuje się właśnie tego typu hipotezę badawczą (*Garber 2014*). Analizy po pierwszym roku oraz po 3 latach były traktowane niezależnie, więc nie dokonywano dopasowania pod względem wielokrotnych porównań. Szczegóły dotyczące metodyki opisywanego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności insuliny detemir; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs; badanie 4-T.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM Punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczoność grup (ITT)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
4-T	ocena non-inferiority badanie typu <i>treat-to-target</i>	IIA 3 (R2; B0; W1)	156 tygodni (3 lata)	tak	234 vs 235 <sup>2</sup>	Ocena skuteczności – populacja ITT Ocena bezpieczeństwa – populacja bezpieczeństwa <sup>1</sup>	58 (Wielka Brytania, Irlandia)	Novo Nordisk i Diabetes UK

<sup>1</sup> chorzy poddani randomizacji i otrzymujący  $\geq 1$  dawkę leków;

<sup>2</sup> liczba chorych poddana randomizacji odpowiednio do grupy z DET lub do grupy z MIX; w badaniu oceniano trzecią grupę z szybko działającym analogiem insuliny dodany do OADs, w której włączono 239 pacjentów (grupa nieuwzględniona w niniejszym raporcie).

Badanie 4-T przeprowadzono w 58 ośrodkach, w których randomizacji poddano łącznie 708 chorych, w tym 234 (33%) przydzielono do grupy insuliny detemir i 235 (33%) do grupy mieszanki BIA (pozostałych 239 pacjentów włączono do grupy z szybko działającą insuliną posiłkową i OADs, nieuwzględnioną w niniejszym raporcie). Przydział chorych do grup odbywał się osobno w każdym ośrodku, za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS); zastosowano randomizację blokową po 6 chorych do każdej z ocenianych grup. Próbę przeprowadzono bez zaślepienia leków w poszczególnych grupach, jednak zaznaczyć należy że brak zaślepienia wynika ze specyfikacji podawania (dostosowywania dawkowania) analizowanych insulin. W związku z brakiem zaślepienia badanie uzyskało 3 punkty na 5 możliwych według oceny jakości w skali Jadad. Szczegóły dotyczące oceny jakości metodologicznej badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 33. Wynik oceny jakości badania porównującego insulinę detemir z mieszankami insulin BIA według skali Jadad; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs; badanie 4-T.

Poprawny sposób randomizacji	Punktacja Jadad	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
tak	3	blokowa, po 6 chorych w bloku, za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS), osobno w każdym ośrodku	brak	nd.	tak

Wszyscy pacjenci poddani randomizacji otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianych leków i zostali włączeni do oceny skuteczności i bezpieczeństwa (nie podano takiej informacji w sposób bezpośredni, ale stwierdzenie tego było możliwe na podstawie przepływu chorych). Brakujące dane autorzy imputowali przy pomocy metody wykorzystującej metodę Monte Carlo i sieci bayesowskie. Ogółem leczenie insuliną detemir lub mieszankami insulin BIA przerywano porównywalnie często – podczas pierwszych 52 tygodni u około 4% chorych, a w trakcie 156 tygodni odpowiednio u około 19% i 15% pacjentów. Około 5-8% pacjentów w obu grupach wycofało zgodę na udział w badaniu (tym samym

była to najczęstsza przyczyna przedwczesnego zakończenia leczenia). Niezależnie od długości okresu terapii rzadko obserwowano działania niepożądane prowadzące do przerwania stosowania leków, u około 1-2% chorych w obu grupach odpowiednio po 52 i 156 tygodniach. Ponadto w dłuższym okresie czasu zmarło 3 (1,3%) chorych otrzymujących insulinę detemir i OADs oraz 7 (3,0%) stosujących mieszanek insulin BIA. Odpowiednio 4 (1,7%) i 1 (0,4%) pacjentów w ocenianych grupach utracono z obserwacji. Szczegółowe dane na temat przepływu chorych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 34. Opis utraty chorych w badaniach porównujących insulinę detemir z mieszankami insuliny BIA; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs; badanie 4-T.

Okres obserwacji (źródło danych)	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AEs	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Zgon	Inne <sup>1</sup>
52 tygodnie (Holman 2007)	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs (N = 234)	10 (4,3%*) <sup>^</sup>	4 (1,7%*)	0 (0%)	3 (1,3%*)	0 (0%)	3 (1,3%*)
	MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs (N = 235)	13 (5,5%*) <sup>^</sup>	2 (0,9%*)	2 (0,9%*)	4 (1,7%*)	3 (1,3%*)	2 (0,9%*)
156 tygodni (Holman 2009)	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs (N = 234)	45 (19,2%*) <sup>^</sup>	9 (3,8%*)	4 (1,7%*)	20 (8,5%*)	3 (1,3%*)	9 (3,8%*)
	MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs (N = 235)	34 (14,5%*) <sup>^</sup>	5 (2,1%*)	1 (0,4%*)	12 (5,1%*)	7 (3,0%*)	9 (3,8%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nieistotne statystycznie różnice między grupami w odsetku chorych przerywających leczenie ogółem;

<sup>1</sup> w tym brak skuteczności leczenia, naruszenie protokołu, utrata kontaktu z ośrodkiem leczenia.

## 1.7.2 Charakterystyka włączonej populacji

### 1.7.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających selekcji do badania

Do badania 4-T włączano dorosłych pacjentów obu płci z cukrzycą typu 2, z niewłaściwą kontrolą glikemii (zawartość HbA1c w zakresie 7,0-10,0%), pomimo 4-miesięcznej lub trwającej dłużej terapii OADs z udziałem największych tolerowanych dawek metforminy i pochodnej sulfonilomocznika (SU) (lub monoterapii którymś z tych leków w przypadku przeciwwskazań).

Natomiast wykluczano chorych, którzy byli leczeni insuliną lub tiazolidynodionami, albo którzy w trakcie 6 miesięcy przed możliwym włączeniem stosowali terapię skojarzoną z udziałem 3 leków doustnych. Ponadto chorych wykluczano z powodu retinopatii zagrażającej utratą wzroku, nawracających przypadków ciężkiej hipoglikemii lub nieświadomości hipoglikemii. Autorzy próby przedstawili także szereg innych kryteriów wykluczenia, które między innymi dotyczyły chorób układu krwionośnego (w tym nadciśnienia tętniczego krwi, chorób serca) oraz schorzeń poszczególnych narządów. Szczegółowe zestawienie kryteriów selekcji we wspomnianej próbie zawiera tabela poniżej.

Tabela 35. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs; badanie 4-T.

Kryterium selekcji	Włączenia	Wykluczenia
<b>Jednostka chorobowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2</li> <li>czas trwania cukrzycy <math>\geq</math> 12 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>retinopatia zagrażająca utratą wzroku</li> <li>choroba serca (niestabilna dławica w wywiadzie, zawał serca w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy lub zastoinowa niewydolność serca III lub IV stopnia według klasyfikacji NYHA)</li> <li>choroba wątroby lub aktywność ALT <math>\geq</math> 2 <math>\times</math> GGN</li> <li>stężenie kreatyniny w osoczu <math>\geq</math> 130 <math>\mu</math>mol/l</li> <li>niekontrolowane nadciśnienie tętnicze krwi (SBP <math>\geq</math> 180 mmHg lub DBP <math>\geq</math> 105 mmHg)</li> <li>nieświadomość hipoglikemii lub nawracające przypadki ciężkiej hipoglikemii</li> </ul>
<b>Wcześniejsza terapia cukrzycy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak wcześniejszej terapii insuliną</li> <li>leczenie metforminą i pochodną SU przez <math>\geq</math> 4 miesiące (lub monoterapia którymś z tych leków w przypadku przeciwwskazań) w największych tolerowanych dawkach</li> <li>zawartość HbA1c 7,0-10,0% (niewłaściwa kontrola glikemii)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie TZD w wywiadzie</li> <li>leczenie 3 OADs w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy</li> <li>przewidywane zmiany leków skojarzonych, mogące wpływać na kontrolę glikemii</li> </ul>
<b>Pozostałe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>BMI <math>\leq</math> 40 kg/m<sup>2</sup></li> <li>chorzy obu płci w wieku <math>\geq</math> 18 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>możliwość zajścia w ciążę</li> </ul>

SBP skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (z ang. *systolic blood pressure*);  
 DBP rozkurczowe ciśnienie tętnicze krwi (z ang. *diastolic blood pressure*).

### 1.7.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Dane dotyczące wyjściowych charakterystyk chorych włączonych do badania 4-T przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs; badanie 4-T.

Grupa	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn, n (%)	Wiek (SD) [lata]	Rasa lub grupa etniczna, n (%)	Masa ciała (SD) [kg] BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Czas trwania choroby (SD) [lata]	Zawartość HbA1c (SD) [%]	Stężenie FPG (SD) [mmol/l]	Rodzaj wcześniejszego leczenia, n (%)
DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs	234	143 (61,1%)	61,9 (10,0)	biała: 218 (93,2%) inna: 16 (6,8%)*	85,5 (16,3) 29,7 (4,6)	9 (6-12) <sup>1</sup>	8,4 (0,8)	10,9 (2,4) <sup>2</sup>	1 OAD <sup>3</sup> : 110 (4,3%*) 2 OADs <sup>4</sup> : 224 (95,7%*)
MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs	235	159 (67,7%)	61,7 (8,9)	biała: 221 (94,0%) inna: 14 (6,0%)*	86,9 (16,8) 30,2 (4,8)	9 (6-12) <sup>1</sup>	8,6 (0,8)	11,2 (2,6) <sup>2</sup>	1 OAD <sup>3</sup> : 14 (6,0%*) 2 OADs <sup>4</sup> : 221 (94,0%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>1</sup> mediana (rozstęp międzykwartyłowy);

- <sup>2</sup> średnia (SD) z 7 samodzielnych pomiarów w ciągu doby (z wyjątkiem pomiaru wykonanego o 3 nad ranem); obliczono na podstawie dostępnych danych mnożąc wartości stężenia wyrażone w mg/dl przez 0,05551;
- <sup>3</sup> metformina lub pochodna sulfonilomocznika;
- <sup>4</sup> metformina + pochodna sulfonilomocznika.

Autorzy badania podali informację, że charakterystyki demograficzne i kliniczne chorych włączonych do poszczególnych grup nie różniły się istotnie statystycznie na początku leczenia.

Ogółem do badania włączono 708 chorych, w tym 234 (33%) i 235 (33%) odpowiednio do grupy z insuliną detemir i do grupy z mieszanką insulin BIA (pozostałych włączono do grupy z szybko działającą insuliną posiłkową, nieuwzględnioną w niniejszym raporcie). Większość z nich stanowili chorzy rasy białej (około 93%), w obu grupach znalazło się nieco więcej mężczyzn niż kobiet. Włączano chorych z wysokimi wartościami BMI wskazującymi na otyłość, średnio w wieku około 62 lat. Czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił u nich 8,5 lat. Większość uczestników próby 4-T włączonych do analizowanych grup (około 95%) otrzymywała wcześniej terapię dwoma lekami doustnymi (pozostali stosowali tylko jeden), która zakończyła się niepowodzeniem uzyskania właściwej kontroli glikemii. Średnia wyjściowa zawartość HbA1c wynosiła około 8,5%, a stężenie glukozy w osoczu na czczo około 11 mmol/l. Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami poddanymi ocenie.

### 1.7.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniu 4-T oceniano insulinę detemir (bazową) podawaną raz dziennie wieczorem w porównaniu do mieszanki insuliny aspart z zawiesiną protaminową aspart w stosunku 30%:70% (BIA, z ang. *biphasic insulin aspart 30*) stosowaną dwa razy dziennie, oba leki dodano do stosowanych wcześniej OADs – monoterapii metforminą lub SU albo terapii skojarzonej tymi lekami, odpowiednio grupa DET + OADs i MIX + OADs. Ponadto autorzy wyróżnili trzecią grupę, w której chorzy otrzymywali insulinę posiłkową (aspart, analog szybko działający) również dodaną do OADs, ale taki schemat leczenia (tj. bez udziału insuliny bazowej) nie był oceniany w niniejszym raporcie, dlatego nie przedstawiono opisu tej interwencji. We wszystkich grupach leczenie stosowano przez 156 tygodni (3 lata).

Mediana początkowych dawek insuliny detemir i mieszanki BIA wynosiła 16 U/dobę; w publikacji źródłowej podano, że wyjściowe dawkowanie było ustalane indywidualnie w oparciu o płeć, masę ciała, wzrost i stężenie glukozy w osoczu na czczo, a po rozpoczęciu leczenia dostosowywano dawkę w celu uzyskania określonego stężenia glukozy w osoczu przed posiłkami i po ich spożyciu. Dodatkowo w grupie insuliny detemir wprowadzano drugą dawkę insuliny bazowej (podawaną rano) w przypadku częściowego uzyskania docelowego stężenia glukozy w osoczu – tj. przed śniadaniem, ale nie przed wieczornym posiłkiem. Natomiast począwszy od 24. tygodnia w momencie wystąpienia nieakceptowanej hiperglikemii (zawartość HbA1c powyżej 10%, lub dwa kolejne pomiary z wartością 8%

lub większą) istniała możliwość dalszej intensyfikacji leczenia poprzez wprowadzenie 3 dawek insuliny bolusowej (aspart). Podobną intensyfikację stosowano w grupie mieszanki BIA, w której wprowadzano 1 dawkę insuliny bolusowej. W obu grupach w przypadku dodania insuliny bolusowej chorzy leczeni SU przerywali ich stosowanie. W trakcie pierwszego roku terapii dodanie insuliny bolusowej było konieczne u 17,9% chorych otrzymujących insulinę detemir oraz u 8,9% otrzymujących mieszankę BIA. Po 3 latach terapii odsetki te wynosiły odpowiednio 81,6% i 67,7%. Szczegółowy opis procedur medycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs; badanie 4-T.

Schemat leczenia	Szczegóły dotyczące ustalenia wyjściowej dawki i podawania insuliny	Kryteria intensyfikacji leczenia		Kryteria dotyczące dodatkowego leczenia
		Modyfikacja dawki insuliny	Dodanie dawki insuliny	
<b>insulina detemir</b> (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie (lub 2 × w razie potrzeby) przed snem + OADs [okres leczenia: 3 lata]	<u>insulina detemir:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>dawka ustalana indywidualnie za pomocą systemu komputerowego, według określonego algorytmu uwzględniającego płeć, masę ciała, wzrost, stężenie FPG</li> <li>mediana (IQR) wyjściowej dawki: 16 (10-24) U/dobę</li> </ul>	<u>dostosowanie dawki insuliny detemir</u> (w celu uzyskania stężenia): <ul style="list-style-type: none"> <li>PG przed posiłkami w zakresie 4,0-5,5 mmol/l</li> <li>PPG<sup>1</sup> w zakresie 5,0-7,0 mmol/l</li> </ul>	<u>dodanie drugiej dawki insuliny detemir:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>uzyskanie docelowego stężenia glukozy przed śniadaniem, ale nie przed wieczornym posiłkiem</li> <li>jeżeli dalsze dostosowanie wieczornej dawki ograniczone z powodu nocnej hipoglikemii</li> </ul> <u>dodanie insuliny aspart:</u> <sup>2</sup> (3 × dziennie z posiłkami) <sup>5</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieakceptowana hiperglikemia<sup>3</sup> w <math>\geq</math> 24. tygodniu leczenia</li> </ul>	<b>Suplementacja doustna:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu kontynuowano wcześniejsze OADs</li> </ul> <b>Inne leki:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>dozwolone: nie sprecyzowano</li> <li>zabronione: nie sprecyzowano</li> </ul>
<b>mieszanka insuliny aspart z zawiesiną protaminową aspart</b> w stosunku 30%:70% (BIA) we wstrzyknięciu 2 × dziennie + OADs [okres leczenia: 3 lata]	<u>mieszanka BIA:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowa dawka ustalana indywidualnie za pomocą systemu komputerowego, według określonego algorytmu uwzględniającego płeć, masę ciała, wzrost, stężenie FPG</li> <li>mediana (IQR) wyjściowej dawki: 16 (10-26) U/dobę</li> </ul>	<u>dostosowanie dawki mieszanki BIA:</u> (w celu uzyskania stężenia): <ul style="list-style-type: none"> <li>PG przed posiłkami w zakresie 4,0-5,5 mmol/l</li> <li>PPG<sup>5</sup> w zakresie 5,0-7,0 mmol/l</li> </ul>	<u>dodanie drugiej dawki mieszanki BIA:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie dotyczy; wszyscy chorzy otrzymywali wyjściowo dwie dawki leku/dobę</li> </ul> <u>dodanie insuliny aspart:</u> <sup>2</sup> (1 × dziennie z głównym posiłkiem) <sup>5</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>nieakceptowana hiperglikemia<sup>3</sup> w <math>\geq</math> 24. tygodniu leczenia</li> </ul>	

• *dostosowanie dawek insuliny przeprowadzono na podstawie średniej z samodzielnych pomiarów stężenia glukozy we krwi z 3 kolejnych dni, częstości występowania hipoglikemii w ocenie pacjenta, za pomocą systemu komputerowego; dawki dostosowywano w trakcie 6 wizyt kontrolnych przez pierwsze 52 tygodnie leczenia, a następnie co 3 miesiące*

- <sup>1</sup> pomiar wykonywany 120 minut po posiłku (z ang. *post-prandial glucose*);
- <sup>2</sup> w momencie dodania insuliny aspart u chorych otrzymujących terapię doustną z udziałem pochodnych SU przerywano ich stosowanie;
- <sup>3</sup> zawartość HbA1c > 10,0% lub ≥ 8% w dwóch kolejnych pomiarach;
- <sup>5</sup> zastosowano u 42 (17,9%) i u 21 (8,9%) chorych po pierwszym roku i u 191 (81,6%) i 159 (67,7%) chorych po trzecim roku leczenia, odpowiednio w grupie insuliny detemir i grupie mieszanki BIA;
- IQR rozstęp międzykwartyłowy (*interquartile range*).



### 1.7.4 Skuteczność kliniczna

Wykonany przegląd systematyczny pozwolił na włączenie do analizy jednego badania porównującego insulinę detemir stosowaną z dotychczasowymi OADs z mieszanką insulin BIA stosowaną 2 × dziennie z OADs (DET [±BOLUS] + OADs vs MIX [±BOLUS] + OADs) w populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną (stosujących wyłącznie metforminę lub pochodne sulfonilomocznika): 4-T.

Głównym punktem końcowym badania była ocena różnicy zmian zawartości HbA1c na ostatniej wizycie kontrolnej w porównaniu do wartości wyjściowych.

Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, tzn. w populacji chorych poddanych randomizacji (bez względu na to czy rozpoczęli leczenie).

Odnalezione publikacje pełnotekstowe były głównym źródłem wyników danego badania. Oprócz nich, wykorzystano również materiały dostępne na stronie [www.novonordisk-trials.com](http://www.novonordisk-trials.com) – wykorzystano z nich dodatkowe informacje dla wyników prezentowanych w głównych publikacjach, które nie były raportowane szczegółowo (np. brak odchylenia standardowego, przedziału ufności). W przypadku gdy materiały te przedstawiały uwzględniane w raporcie punkty końcowe nie opisane w głównych publikacjach, również uwzględniano je w raporcie. Gdy jednak obserwowano różnice pomiędzy wynikami danego punktu końcowego przedstawionymi w publikacjach, a tymi przedstawionymi w materiałach dodatkowych, za prawidłowe uznano dane opublikowane w oficjalnych publikacjach.

#### 1.7.4.1 Zmiana zawartości HbA1c

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono we wszystkich analizowanych badaniach. Informacje dotyczące oceny zmiany zawartości HbA1c zestawiono w tabeli przedstawionej poniżej, pogrubioną czcionką zaznaczając wyniki istotne statystycznie.

Tabela 38. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET (±BOLUS) + OADs			MIX (±BOLUS) + OADs			MD (95% CI); p
		N	w.k. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]	N	w.k. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]	
4-T	52 tyg.	234	7,6 (1,0)	-0,8 (1,0)	235	7,3 (0,9)	-1,3 (1,1)	<b>0,5 (0,31; 0,69)*;</b> <b>p &lt; 0,001</b>
	156 tyg.	234	6,9 (6,6; 7,1) <sup>^^</sup>	-1,2 (1,53*)	235	7,1 (6,9; 7,3) <sup>^^</sup>	-1,3 (1,53*)	0,1* (-0,36; 0,56) <sup>&amp;</sup> ; p = 0,67

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
<sup>^^</sup> mediana i 95% CI;  
<sup>&</sup> obliczono na podstawie p podanego w badaniu.

Mieszanka BIA stosowana 2 × dziennie w skojarzeniu z OADs w większym stopniu zmniejsza zawartość HbA1c w porównaniu do insuliny detemir w skojarzeniu z OADs, jednak jedyny istotnie statystycznie stwierdzono dla rocznego okresu obserwacji, MD = 0,5 (95% CI: 0,31; 0,69),  $p < 0,001$ . Dane dla 3-letniego okresu obserwacji (po dostosowaniu dawek insuliny) z tej próby wskazują natomiast, że efekt ten nie utrzymał się, a różnice między grupami po takim okresie leczenia nie były znamienne statystycznie, MD = 0,1 (95% CI: -0,36; 0,56),  $p = 0,67$ .

#### 1.7.4.2 Odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0%

Informacje o częstości uzyskiwania HbA1c ≤ 7,0% przedstawiono w poniższej tabeli. Pogrubiona czcionka oznacza wyniki znamienne statystycznie.

Tabela 39. Liczba i odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0%; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET (±BOLUS) + OADs			MIX (±BOLUS) + OADs			RB (95% CI)*; p
		N	n	%	N	n	%	
4-T	52 tyg.	234	65	27,8%	235	98	41,7%	<b>0,67 (0,51; 0,86); NNH = 8 (5; 19); p &lt; 0,001</b>
	156 tyg.	234	148	63,2%	235	116	49,4%	<b>1,28 (1,09; 1,51); NNT = 8 (5; 21); p = 0,02</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo uzyskania zawartości hemoglobiny glikowanej ≤ 7% w okresie 1 roku było o 33% niższe w grupie pacjentów, którym podawano insulinę detemir w porównaniu chorych otrzymujących mieszankę insulin 2 × dziennie (w obu grupach chorzy kontynuowali wcześniejsze OADs), RB = 0,67 (95% CI: 0,51; 0,86), NNH = 8 (95% CI: 5; 19),  $p < 0,001$ . Z kolei dla danych z dłuższego, 3-letniego okresu obserwacji wnioskowanie na podstawie otrzymanych wyników było przeciwstawne – istotnie więcej ( $p = 0,02$ ) chorych z grupy insuliny detemir uzyskiwała zawartość HbA1c ≤ 7% w porównaniu do chorych z grupy mieszanek insulin, RB = 1,28 (95% CI: 1,09; 1,51), NNT = 8 (95% CI: 5; 21).

#### 1.7.4.3 Odsetek chorych z HbA1c ≤ 6,5%

W badaniu 4-T odnaleziono również dane na temat liczby i odsetka chorych, u których po zastosowanej terapii stwierdzono zawartość HbA1c ≤ 6,5%. Wyniki znamienne wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 40. Liczba i odsetek chorych z HbA1c ≤ 6,5%; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET (±BOLUS) + OADs			MIX (±BOLUS) + OADs			RB (95% CI)*; p
		N	n	%	N	n	%	
4-T	52 tyg.	234	19	8,1%	235	40	17,0%	<b>0,48 (0,29; 0,79); NNH = 12 (7; 34); p = 0,001</b>
	156 tyg.	234	101	43,2%	235	75	31,9%	<b>1,35 (1,07; 1,72); NNT = 9 (6; 41); p = 0,03</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Prawdopodobieństwo osiągnięcia takiej zawartości HbA1c po rocznej terapii było istotnie, o około 50%, niższe dla insuliny detemir stosowanej 1-2 × dziennie w skojarzeniu z OADs w odniesieniu do mieszanki insuliny 1-2 × dziennie wraz z dotychczasowymi OADs, RB = 0,48 (95% CI: 0,29; 0,79), p = 0,001, NNH = 12 (95% CI: 7; 34). W dłuższym, 3-letnim okresie obserwacji wnioskowanie było odmienne, wskazując na większą korzyść chorych z przewlekłego stosowania insuliny detemir – prawdopodobieństwo uzyskania HbA1c ≤ 6,5% było o 35% wyższe niż w grupie kontrolnej (mieszanka insuliny), RB = 1,35 (95% CI: 1,07; 1,72), p = 0,03, NNT = 9 (95% CI: 6; 41).

#### 1.7.4.4 Odsetek chorych z HbA1c ≤ 6,5% bez przypadków hipoglikemii

W badaniu 4-T podano także informacje na temat chorych uzyskujących założoną zawartość HbA1c bez przypadków hipoglikemii w tygodniach od 48. do 52. – dane te zawiera tabela poniżej. Autorzy badania przedstawili odsetki chorych z tym punktem końcowym w odniesieniu do liczby chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 6,5%, w niniejszej analizie dane te przeliczono w odniesieniu do całej populacji.

Tabela 41. Liczba i odsetek chorych z HbA1c ≤ 6,5% bez przypadków hipoglikemii; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET (±BOLUS) + OADs			MIX (±BOLUS) + OADs			RB (95% CI)*
		N	n	%	N	n	%	
4-T	52 tyg.	234	15	6,4%*	235	21	8,9%*	0,72 (0,38; 1,34); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono istotnych różnic między DET + OADs vs MIX + OADs w częstości uzyskiwania HbA1c ≤ 6,5% bez przypadków hipoglikemii, RR = 0,72 (95% CI: 0,38; 1,34). Natomiast w podgrupie chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 6,5% było mniej przypadków hipoglikemii w grupie z insuliną detemir w porównaniu do kontroli, ale wynik nie osiągnął progu znamienności statystycznej: 15/19 (78,9%) vs 21/40 (52,5%), RR = 1,50 (95% CI: 0,997; 2,206).

### 1.7.4.5 Hipoglikemia ogółem

Poniższa tabela przedstawia dane na temat częstości występowania hipoglikemii (łącznie zdarzeń hipoglikemii łagodnej, ciężkiej, oraz hipoglikemii określonej w badaniu jako „grade 1”, definiowanej jako hipoglikemia z objawami przy stężeniu glukozy we krwi  $\geq 3,1$  mmol/l) w próbie 4-T. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki znamienne statystycznie.

Tabela 42. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs			MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs			RR (95% CI)*; p
		N	n	%	N	n	%	
4-T	52 tyg.	234	173	73,9%	235	216	91,9%	<b>0,80 (0,73; 0,87); NNT = 6 (5; 9); p &lt; 0,001</b>
	156 tyg.	234	103	44,0%	235	116	49,4%	0,89 (0,73; 1,08)*; p = 0,29

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Istotnie mniejsze ryzyko występowania hipoglikemii obserwowano u chorych, którym insulinę detemir podawano jako insulinę bazową dodaną do dotychczasowej terapii OADs w porównaniu z pacjentami leczonymi mieszanką insulin również w skojarzeniu z OADs (BIA) w okresie 1 roku obserwacji w badaniu 4-T, RR = 0,80 (95% CI: 0,73; 0,87), NNT = 6 (95% CI: 4; 9). Znamienność wyniku nie utrzymała się w dłuższym okresie obserwacji, dla danych z 3-letniego okresu oszacowane ryzyko względne wyniosło 0,89 (95% CI: 0,73; 1,08).

#### 1.7.4.5.1 Hipoglikemia łagodna (*minor*)

Informacje na temat powyższego punktu końcowego zebrano w poniższej tabeli, a pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie. Łagodną hipoglikemię zdefiniowano jako objawowe zdarzenie hipoglikemii ze stężeniem glukozy we krwi  $< 3,1$  mmol/l.

Tabela 43. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia łagodna; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs			MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs			RR (95% CI)*; p
		N	n	%	N	n	%	
4-T	52 tyg.	234	110*	47,0%*	235	169*	71,9%*	<b>0,65 (0,56; 0,76); NNT = 5 (4; 7)</b>
	156 tyg.	234	77*	32,9%*	235	80*	43,0%*	0,97 (0,75; 1,25); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ryzyko względne wystąpienia łagodnej hipoglikemii między grupą z insuliną detemir stosowaną w skojarzeniu z OADs a grupą leczoną mieszanką insulin BIA, obliczone na podstawie danych z badania 4-T wynosi 0,65 (95% CI: 0,56; 0,76). Wynik jest istotny statystycznie i wskazuje, że ryzyko wystę-

powania łagodnej hipoglikemii jest o 35% mniejsze podczas stosowania insuliny detemir. Lecząc 5 chorych insuliną detemir w skojarzeniu z dotychczasowymi OADs można oczekiwać uniknięcia jednego przypadku łagodnej hipoglikemii więcej, niż w sytuacji włączenia im terapii mieszkanką insuliny BIA 2 × dziennie, NNT = 5 (95% CI: 4; 7). W ramach leczenia długotrwałego, do 3 lat, wynik oszacowanego ryzyka względnego utracił istotność statystyczną, RR = 0,97 (95% CI: 0,75; 1,25).

#### 1.7.4.5.2 Hipoglikemia ciężka (*major*)

Informacje na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli. Ciężką hipoglikemię w próbie 4-T zdefiniowano jako zdarzenie hipoglikemii wymagające leczenia z udziałem osób trzecich.

*Tabela 44. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs.*

Badanie	Okres leczenia	DET (±BOLUS) + OADs			MIX (±BOLUS) + OADs			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
4-T	52 tyg.	234	4	1,7%	235	11	4,7%	0,37 (0,12; 1,07); NS*
	156 tyg.	234	2	0,9%	235	6	2,6%	0,33 (0,08; 1,43); NS*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Kilkuprocentowe różnice w odsetkach chorych, u których zaobserwowano przypadki ciężkiej hipoglikemii nocnej w badaniu 4-T, między insuliną detemir jako insuliną bazową stosowaną z OADs a mieszkanką insuliny BIA podawaną także z OADs, nie były znamienne statystycznie, RR = 0,37 (95% CI: 0,12; 1,07). Dane dla 3-letniej obserwacji potwierdzają te wnioski, ryzyko względne wyniosło RR = 0,33 (95% CI: 0,08; 1,43).

#### 1.7.4.5.3 Liczba epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok

Informacje na temat liczby epizodów hipoglikemii z badania 4-T zestawia poniższa tabela – pogrubiony druk oznacza wyniki znamienne. Przedstawiono w niej również wyniki analizy jako liczbę zdarzeń przypadającą na pacjenta w ciągu roku (pacjento-rok), a także oszacowany przez autorów obu badań parametr określony jako ryzyko względne będący wynikiem analizy przy pomocy uogólnionego modelu mieszanego w oparciu o ujemny rozkład dwumianowy. W przypadku braku danych odnośnie tego parametru w analizowanych badaniach, nie wykonywano własnych obliczeń.

Tabela 45. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs			MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs			RR (95% CI); p
		N	średnia liczba zdarzeń/pacjento-rok	SD	N	średnia liczba zdarzeń/pacjento-rok	SD	
4-T	52 tyg.	234	2,3	bd.	235	5,7	bd.	0,40* (bd.; bd.); bd.
	156 tyg.		1,7 <sup>^</sup>	(1,3; 2,0) <sup>^</sup>		3,0 <sup>^</sup>	(2,3; 4,0) <sup>^</sup>	<b>bd.; p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dla dłuższego okresu obserwacji podano medianę i 95% CI; przyjęto, że łączna liczba epizodów hipoglikemii jest sumą epizodów ciężkich i łagodnych.

Po roku leczenia średnia liczba epizodów hipoglikemii była mniejsza dla insuliny detemir w porównaniu do mieszanki insulin, odpowiednio 2,3 vs 5,7 pacjento-lat – autorzy próby nie podali jednak danych na temat znamienności tej różnicy. Również po 3 latach obserwacji różnice w medianie liczby epizodów hipoglikemii między analizowanymi interwencjami wskazywały na przewagę DET nad BIA, a różnice te były znamienne statystycznie,  $p < 0,001$ .

W poniższej tabeli zebrano liczby epizodów hipoglikemii ciężkiej, łagodnej i objawowej (ogółem lub nocnej), które odnaleziono w badaniu 4-T.

 Tabela 46. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej, łagodnej i objawowej (ogółem lub nocnej) w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs			MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs			RR (95% CI); p
		N	średnia liczba zdarzeń/pacjento-rok]	SD	N	średnia liczba zdarzeń/pacjento-rok	SD	
<b>Hipoglikemia ciężka</b>								
4-T	52 tyg.	234	0	bd.	235	0	bd.	– <sup>#</sup>
	156 tyg.		0	bd.		0	bd.	– <sup>#</sup>
<b>Hipoglikemia łagodna</b>								
4-T	52 tyg.	234	0 <sup>^</sup>	(0; 2,0) <sup>^^</sup>	235	3,9 <sup>^</sup>	(1,0; 9,0) <sup>^^</sup>	– <sup>#</sup>
	156 tyg.		1,7 <sup>^</sup>	(1,3; 2,0) <sup>§</sup>		3,0 <sup>^</sup>	(2,3; 4,0) <sup>§</sup>	<b>bd.; p &lt; 0,001</b>
<b>Hipoglikemia objawowa</b>								
4-T	52 tyg.	234	2,0 <sup>^</sup>	(0; 6,0) <sup>^^</sup>	235	5,0 <sup>^</sup>	(1,0; 11,1) <sup>^^</sup>	– <sup>#</sup>
	156 tyg.		2,7 <sup>^</sup>	(2,3; 3,0) <sup>§</sup>		3,8 <sup>^</sup>	(3,3; 4,3) <sup>§</sup>	<b>bd.; p = 0,01</b>

^ mediana;

^^ zakres międzykwartylowy;

# zbyt mała liczba zdarzeń do obliczenia ryzyka względnego;

§ 95% CI.

W większości analizowanych rodzajów hipoglikemii liczba zdarzeń była zbyt mała w celu oszacowania istotności statycznej między grupami. Jedyne istotne różnice między grupami, wskazującymi na mniejszą medianę zdarzeń podczas stosowania DET + OADs w porównaniu do MIX + OADs w okresie 3 lat, odnotowano dla hipoglikemii łagodnej i objawowej, odpowiednio  $p < 0,001$  i  $p = 0,01$ .

#### 1.7.4.6 Zmiana masy ciała

Dane odnośnie analizy zmian masy ciała w badaniu 4-T zawiera poniższa tabela. Znamienne wyniki pogrubiono.

Tabela 47. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs			MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs			MD (95% CI)*; p
		N	w.k. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]	N	w.k. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]	
4-T	52 tyg.	234	bd.	1,9 (4,2)	235	bd.	4,7 (4,0)	<b>-2,8 (-3,54; -2,06); p &lt; 0,001</b>
	156 tyg.	234	bd.	3,6 (7,6)	235	bd.	5,7 (7,7)	<b>-2,1 (-3,48; -0,72); p = 0,005</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W rocznym okresie obserwacji w przypadku schematu leczenia DET + OADs odnotowano znamienne mniejszy przyrost masy ciała chorych w porównaniu ze schematem MIX + OADs, MD = -2,80 (95% CI: -3,54; -2,06). Po 3 latach leczenia różnica między grupami zmniejszyła się, ale przewaga DET nad MIX nadal pozostała istotna statystycznie, MD = -2,10 (95% CI: -3,48; -0,72).

#### 1.7.4.7 Zmiana obwodu talii

Jednym z dodatkowych punktów końcowych uwzględnionych w próbie klinicznej 4-T była ocena zmian obwodu talii. Tabela poniżej zawiera dane dotyczące tego punktu końcowego.

Tabela 48. Średnia zmiana obwodu talii w stosunku do wartości wyjściowej; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs			MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs			MD (95% CI)*; p
		N	w.k. (SD) [cm]	Średnia zmiana (SD) [cm]	N	w.k. (SD) [cm]	Średnia zmiana (SD) [cm]	
4-T	52 tyg.	234	bd.	2 (6)	235	bd.	4 (5)	<b>-2,0 (-3,00; -1,00); p &lt; 0,001</b>
	156 tyg.	234	bd.	4,2 (7,6)	235	bd.	6,0 (7,7)	<b>-1,8 (-3,18; -0,42); p = 0,04</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu 4-T zaobserwowano, że zarówno w przypadku obserwacji rocznej, jak i 3-letniej, w grupie pacjentów stosujących detemir jako insulinę bazową w skojarzeniu z OADs zwiększenie obwodu talii było znamienne mniejsze niż w przypadku chorych stosujących mieszankę insulin 2 × dziennie, odpowiednio MD = -2,0 (95% CI: -3,00; -1,00) dla 52-tygodniowego okresu obserwacji i MD = -1,8 (95% CI: -3,18; -0,42) dla wyników uzyskanych po 3 latach.

#### 1.7.4.8 Dawkowanie insuliny

Poniższa tabela przedstawia dane dotyczące dawkowania insulin w badaniu. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 49. Średnia zmiana dawki insuliny w stosunku do wartości wyjściowej; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs			MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs			p
		N	w.k. mediana (95% CI)	Średnia zmiana (SD)	N	w.k. mediana (95% CI)	Średnia zmiana (SD)	
4-T	U/kg		0,49 (0,34-0,73) <sup>#</sup>			0,53 (0,36-0,70) <sup>#</sup>		p = 0,49
	52 tyg.							
	U/dzień	234	42 (28-72) <sup>#</sup>	bd.	235	48 (30-71) <sup>#</sup>	bd.	p = 0,94
	156 tyg.							
	U/kg		1,03 (0,90-1,16)			0,78 (0,67-0,90)		<b>p &lt; 0,001</b>
	U/dzień		88 (74-102)			70 (58-82)		<b>p = 0,008</b>

<sup>#</sup> mediana (rozstęp międzykwartylowy).

Nie odnotowano istotnych różnic między grupami w średnich dawkach końcowych stosowanych insulin po 1 roku obserwacji. Stwierdzono natomiast, że po 3 latach leczenia średnia dawka końcowa była większa w insulinoterapii opartej na insulinie detemir w odniesieniu do mieszanki insulin BIA (odpowiednio 1,03 U/kg vs 0,78 U/kg, p < 0,001).

#### 1.7.4.9 Jakość życia i satysfakcja z leczenia

W ocenie powyższego punktu końcowego w badaniu 4-T (publikacja Farmer 2011) wykorzystano kwestionariusz EQ-5D oraz kwestionariusz oceny jakości życia chorych leczonych insuliną (ITSQ, z ang. *Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire*), który wypełniło łącznie 554 pacjentów (78,2%). Kwestionariusz ITSQ składa się z 22 pytań ocenianych w 7-punktowej skali, a jego rezultaty przedstawiane są w postaci 0-100, gdzie liczba 100 oznacza pełną satysfakcję z jakości życia. Dane z badania zebrano w poniższej tabeli. Autorzy badania przedstawili ocenę statystyczną za pomocą modelu ANOVA, ale dla oceny różnic pomiędzy trzema grupami, więc wyników tych nie przedstawiono.



Tabela 50. Średnia końcowa całkowita punktacja ITSQ; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs			MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs			MD (95% CI); p
		N	w.k. (95% CI)	Średnia zmiana (SD)	N	w.k. (95% CI)	Średnia zmiana (SD)	
4-T	52 tyg.	bd.	84,1 (73,5; 93,2)	bd.	bd.	83,3 (74,2; 90,2)	bd.	0,8; p = 0,04**

\*\* wartość istotności dla danych nieskorygowanych: p < 0,09.

Po 12 miesiącach od randomizacji zaobserwowano, że całkowita punktacja ITSQ w grupie chorych leczonych insuliną detemir wynosiła 84,1 w porównaniu do 83,3 u pacjentów stosujących BIA. Dla skorygowanych obliczeń punktacja była istotnie większa podczas leczenia DET + OADs w porównaniu do z MIX + OADs, co wskazuje na znamienne większą satysfakcję z leczenia chorych otrzymujących insulinę detemir (p < 0,04).

Ponadto w głównej publikacji do badania 4-T (Holman 2009) przedstawiono dane na temat zmian punktacji kwestionariusza EQ-5D, w którym wyższy wynik oznacza lepszą subiektywną jakość życia. Dane te przedstawia poniższa tabela.

Tabela 51. Średnia zmiana całkowitej punktacji EQ-5D; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs			MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs			MD (95% CI); p
		N	w.k. (95% CI)	Średnia zmiana (SD)	N	w.k. (95% CI)	Średnia zmiana (SD)	
4-T	52 tyg.	234	0,78 (0,75; 0,81)	bd.	235	0,76 (0,73; 0,80)	bd.	0,02; no.
	156 tyg.		0,80 (0,77; 0,83)	bd.		0,76 (0,71; 0,80)	bd.	0,04; p = 0,86

no. nie oszacowano.

Po 3 latach leczenia nie zaobserwowano istotnych różnic w jakości życia w ocenie EQ-5D między chorymi leczonymi insuliną detemir w skojarzeniu z OADs a pacjentami stosującymi mieszkankę insuliny BIA podawaną 2  $\times$  dziennie (p = 0,86). Z kolei dla 1-letniego okresu terapii w publikacji do badania nie podano informacji na temat znamienności statystycznej, jednak różnica między analizowanymi grupami była mniejsza niż dla 3-letniego okresu obserwacji, odpowiednio 0,02 vs 0,04.

## 1.7.5 Bezpieczeństwo

W badaniu 4-T podano szczegółowe informacje na temat zestawienia profili bezpieczeństwa schematów DET + OADs vs MIX + OADs, zarówno w rocznym, jak i trzyletnim okresie obserwacji. Dane te przedstawiono w poniższych rozdziałach.

### 1.7.5.1 Ciężkie działania niepożądane (*serious*)

Dokładne informacje na temat częstości występowania ciężkich (*serious*) działań niepożądanych przedstawione w badaniu 4-T zestawiono w tabeli poniżej. Pogrubiony druk oznacza wyniki istotne statystycznie.

Tabela 52. Odsetek chorych z ciężkimi działaniami niepożądanymi; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs		MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
4-T	52 tygodnie	234	30 (12,8%)	235	41 (17,4%)	0,73 (0,48; 1,13); NS
	156 tygodni	234	78 (33,3%)	235	105 (44,7%)	<b>0,75 (0,59; 0,94); NNT = 9 (5; 40)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno w rocznym, jak również trzyletnim okresie obserwacji odnotowano mniejszą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (odpowiednio 12,8% oraz 33,3%) w grupie chorych otrzymujących schemat z insuliną detemir, niż w grupie kontrolnej (17,4% oraz 44,7%). Po trzech latach leczenia obserwowane różnice okazały się znamienne statystycznie – ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych było o 25% mniejsze w przypadku insuliny detemir, RR = 0,75 (95% CI: 0,59; 0,94) i wynik ten był znamieny statystycznie. Wskaźnik NNT wyniósł 9 (95% CI: 5; 40), co oznacza, że lecząc 9 chorych schematem z insuliną detemir zamiast ocenianego komparatora (insulina BIA) przez 3 lata, unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego.

### 1.7.5.2 Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

W próbie 4-T podano informacje na temat odsetka chorych, którzy przerywali leczenie z powodu działań niepożądanych. Uzyskane wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 53. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs		MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
4-T	52 tygodnie	234	4 (1,7%*)	235	2 (0,9%*)	2,01 (0,43; 9,32); NS
	156 tygodni	234	9 (3,8%*)	235	5 (2,1%*)	1,81 (0,65; 5,08); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Dla żadnego okresu obserwacji różnice nie osiągnęły znaczenia statystycznego, odpowiednio RR = 2,01 (95% CI: 0,43; 9,32) i RR = 1,81 (95% CI: 0,65; 5,08).

### 1.7.5.3 Zgony

W trakcie pierwszego roku badania 4-T zmarło 4 chorych (żaden z grupy insuliny detemir), natomiast po trzech latach odnotowano ogółem 19 zgonów (7 w grupie BIA, 9 w grupie otrzymującej insulinę posiłkową - nieuwzględnioną w niniejszym raporcie, oraz 3 w grupie otrzymującej insulinę detemir).

Wyniki odnośnie zgonów przedstawiono w tabeli poniżej, w żadnym przypadku nie stwierdzono znaczących statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia zgonu.

Tabela 54. Liczba zgonów; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs.

Badanie	Okres obserwacji	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs		MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
4-T	156 tygodni	234	3 (1,3%*)	235	7 (3,0%*)	0,43 (0,12; 1,51); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 1.7.5.4 Poszczególne działania niepożądane

W próbie 4-T przedstawiono dane dla 52 tygodni oraz 156 tygodni obserwacji, zarówno dla ogólnych jak i ciężkich działań niepożądanych. Dane dotyczące działań niepożądanych występujących w pierwszych 52 tygodniach, wraz z oszacowanym ryzykiem względnym ich wystąpienia w grupie insuliny detemir w porównaniu do kontrolnej (insulina BIA), przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 55. Odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs; okres obserwacji 52 tygodnie.

Działanie niepożądane	n (%)		RR (95% CI)*
	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs (N = 234)	MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs (N = 235)	
<b>Działania niepożądane ogółem</b>			
Reakcje w miejscu iniekcji	52 (22,2%)	37 (15,7%)	1,41 (0,97; 2,06); NS

Działanie niepożądane	n (%)		RR (95% CI)*
	DET (±BOLUS) + OADs (N = 234)	MIX (±BOLUS) + OADs (N = 235)	
Zakażenia górnych dróg oddechowych	91 (38,9%)	81 (34,5%)	1,13 (0,89; 1,43); NS
Biegunka	34 (14,5%)	27 (11,5%)	1,26 (0,79; 2,02); NS
Ból głowy	20 (8,5%)	16 (6,8%)	1,26 (0,67; 2,34); NS
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	35 (15,0%)	43 (18,3%)	0,82 (0,54; 1,22); NS
Zakażenia dolnych dróg oddechowych i płuc	29 (12,4%)	36 (15,3%)	0,81 (0,51; 1,27); NS
Nudności i wymioty	32 (13,7%)	36 (15,3%)	0,89 (0,58; 1,38); NS
Objawy ze strony górnych dróg oddechowych	26 (11,1%)	17 (7,2%)	1,54 (0,86; 2,74); NS
Kaszel	17 (7,3%)	22 (9,4%)	0,78 (0,43; 1,41); NS
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>			
Ból żołądka, jelit i brzucha	0 (0,0%)	4 (1,7%)	0,11 (0,01; 1,15); NS
Zakażenia dolnych dróg oddechowych i płuc	0 (0,0%)	4 (1,7%)	0,11 (0,01; 1,15); NS
Choroba niedokrwienna serca	3 (1,3%)	3 (1,3%)	1,00 (0,23; 4,31); NS
Zakażenia układu pokarmowego	2 (0,9%)	3 (1,3%)	0,67 (0,13; 3,32); NS
Inne zakażenia	1 (0,4%)	1 (0,4%)	1,00 (0,11; 9,59); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Większość obserwowanych działań niepożądanych występowała z tą samą lub niższą częstością u chorych otrzymujących insulinę detemir, w porównaniu do kontroli, wyjątek stanowiły objawy ze strony górnych dróg oddechowych, występujące częściej u chorych leczonych insuliną detemir (11,1% vs 7,2%). W żadnym porównaniu nie stwierdzono jednak, by obserwowane różnice były znamienne statystycznie – ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych było podobne w analizowanych grupach, a wynik obliczeń ryzyka względnego w każdym z wykonanych porównań nie osiągnął progu istotności statystycznej.

Analogiczne dane po 156 tygodniach obserwacji w badaniu 4-T zebrano w tabeli poniżej. Istotnie statystycznie wyniki wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 56. Odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; (DET/DET + BOLUS)+ OADs vs MIX + OADs; okres obserwacji 156 tygodni.

Działanie niepożądane	n (%)		RR (95% CI)*
	DET (±BOLUS) + OADs (N = 234)	MIX (±BOLUS) + OADs (N = 235)	
<b>Działania niepożądane ogółem</b>			
Krwiak w miejscu iniekcji	39 (16,7%)	34 (14,5%)	1,15 (0,76; 1,75); NS
Zapalenie śluzówki nosa i gardła	108 (46,2%)	99 (42,1%)	1,10 (0,89; 1,34); NS
Ból głowy	32 (13,7%)	26 (11,1%)	1,24 (0,77; 2,00); NS
Biegunka	62 (26,5%)	47 (20,0%)	1,32 (0,95; 1,85); NS
Dyskomfort w okolicy jamy brzusznej	14 (6,0%)	27 (11,5%)	<b>0,52 (0,28; 0,96); NNT = 19 (10; 249)</b>
Ból stawów	16 (6,8%)	26 (11,1%)	0,62 (0,34; 1,11); NS
Ból pleców	31 (13,2%)	30 (12,8%)	1,04 (0,65; 1,65); NS
Kaszel	49 (20,9%)	38 (16,2%)	1,29 (0,89; 1,90); NS
Nadciśnienie tętnicze	28 (12,0%)	28 (11,9%)	1,00 (0,62; 1,63); NS
Zakażenia	50 (21,4%)	59 (25,1%)	0,85 (0,61; 1,18); NS
Grypa	38 (16,2%)	33 (14,0%)	1,16 (0,76; 1,77); NS
Nudności	28 (12,0%)	37 (15,7%)	0,76 (0,48; 1,19); NS
Ból jamy ustnej i gardła	35 (15,0%)	27 (11,5%)	1,30 (0,82; 2,07); NS
Ból kończyn	31 (13,2%)	38 (16,2%)	0,82 (0,53; 1,26); NS
Zakażenia dróg moczowych	32 (13,7%)	32 (13,6%)	1,00 (0,64; 1,58); NS
Wymioty	45 (19,2%)	43 (18,3%)	1,05 (0,72; 1,53); NS
Zakażenia górnych dróg oddechowych	33 (14,1%)	27 (11,5%)	1,23 (0,77; 1,97); NS
<b>Ciężkie działania niepożądane</b>			
Ból brzucha	1 (0,4%)	5 (2,1%)	0,20 (0,03; 1,28); NS
Przypadkowe przedawkowanie leku	3 (1,3%)	0 (0,0%)	7,03 (0,66; 74,98); NS
Dusznicza bolesna	4 (1,7%)	8 (3,4%)	0,50 (0,16; 1,54); NS
Dusznicza bolesna (niekontrolowana)	3 (1,3%)	0 (0,0%)	7,03 (0,66; 74,98); NS
Niewydolność serca (jakakolwiek przyczyna)	1 (0,4%)	2 (0,9%)	0,50 (0,07; 3,81); NS
Niewydolność serca (zastoinowa)	3 (1,3%)	4 (1,7%)	0,75 (0,19; 2,98); NS
Zespół cieśni nadgarstka	0 (0,0%)	3 (1,3%)	0,14 (0,01; 1,52); NS

Działanie niepożądane	n (%)		RR (95% CI)*
	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs (N = 234)	MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs (N = 235)	
Zapalenie tkanki łącznej	0 (0,0%)	6 (2,6%)	<b>0,08 (0,01; 0,78); NNT = 40 (19; 110)</b>
Udar mózgu	2 (0,9%)	3 (1,3%)	0,67 (0,13; 3,32); NS
Ból w klatce piersiowej	5 (2,1%)	3 (1,3%)	1,67 (0,45; 6,28); NS
Niewydolność krążeniowa	0 (0,0%)	0 (0,0%)	NS
Duszność	3 (1,3%)	3 (1,3%)	1,00 (0,23; 4,31); NS
Złamanie kości szyjki udowej	1 (0,4%)	3 (1,3%)	0,33 (0,05; 2,32); NS
Nieżyt żołądka i jelit	2 (0,9%)	4 (1,7%)	0,50 (0,11; 2,32); NS
Niedokrwistość niedobarwliwa	0 (0,0%)	4 (1,7%)	0,11 (0,01; 1,15); NS
Zakażenia dolnych dróg oddechowych	0 (0,0%)	3 (1,3%)	0,14 (0,01; 1,52); NS
Zawał serca	6 (2,6%)	2 (0,9%)	3,01 (0,70; 12,97); NS
Choroba niedokrwienna serca	1 (0,4%)	2 (0,9%)	0,50 (0,07; 3,81); NS
Choroba zwyrodnieniowa stawów	4 (1,7%)	6 (2,6%)	0,67 (0,21; 2,18); NS
Obrzęk płuc	3 (1,3%)	0 (0,0%)	7,03 (0,66; 74,98); NS
Zakażenia dróg moczowych	1 (0,4%)	3 (1,3%)	0,33 (0,05; 2,32); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po trzech latach leczenia ryzyko wystąpienia większości działań niepożądanych było zbliżone w grupie chorych otrzymujących insulinę detemir oraz leczenie kontrolne, a częstość występowania poszczególnych ciężkich działań niepożądanych była mała ( $\leq 3,4\%$ ). Jedynie dyskomfort brzuszny występował znacznie rzadziej w grupie insuliny detemir niż w grupie kontrolnej (6,0% vs 11,5%), RR = 0,52 (95% CI: 0,28; 0,96). Wskaźnik NNT dla tego porównania wyniósł 19 (95% CI: 10; 249), co oznacza że lecząc 19 chorych insuliną detemir zamiast BIA przez 156 tygodni, unikniemy jednego dodatkowego przypadku wystąpienia dyskomfortu brzuszego.

Wśród ciężkich działań niepożądanych, zapalenie tkanki łącznej nie wystąpiło u chorych leczonych insuliną detemir, podczas gdy w grupie kontrolnej odnotowano je u 2,6% chorych. Ryzyko względne wystąpienia tego działania niepożądanego pomiędzy analizowanymi grupami wyniosło 0,08 (95% CI: 0,01; 0,78) i wynik ten był znamieny statystycznie. W przypadku tego porównania, wskaźnik NNT wyniósł 40 (95% CI: 19; 110), więc lecząc 40 chorych insuliną detemir zamiast mieszkanką BIA w okresie 156 tygodni, unikniemy dodatkowego przypadku wystąpienia zapalenia tkanki łącznej.

### 1.7.5.5 Zmiany parametrów laboratoryjnych

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące oceny zmian parametrów laboratoryjnych w okresie 52 i 156 tygodni obserwacji.

Tabela 57. Zmiany parametrów laboratoryjnych; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs; badanie 4-T; okres obserwacji 52 i 156 tygodni.

Okres leczenia	DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs		MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs		MD (95% CI); p
	N	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia zmiana (SD)	
<b>Zmiany skurczowego ciśnienia krwi [mmHg]</b>					
52 tygodnie	234	-4 (18)	235	-2 (18)	-2 (-5,26; 1,26)*; p = 0,17
156 tygodni		0,5 (18,36*)		-0,2 (21,46*)	0,7 (-2,92; 4,32)*; p = 0,66
<b>Zmiany rozkurczowego ciśnienia krwi [mmHg]</b>					
52 tygodnie	234	-2 (10)	235	-2 (9)	0 (-1,72; 1,72)*; p = 0,21
156 tygodni		-2,4 (10,71*)		-2,4 (10,73*)	0 (-1,94; 1,94)*; p = 0,96
<b>Zmiany stężenia HDL [mg/dl]</b>					
52 tygodnie	234	0,8 (4,6)	235	0,4 (5,0)	0,4 (-0,47; 1,27)*; p = 0,47
156 tygodni		2,3 (6,12*)		1,2 (6,13*)	1,1 (-0,01; 2,21)*; p = 0,06
<b>Zmiany stężenia LDL [mg/dl]</b>					
52 tygodnie	234	-4 (23)	235	-8 (23)	4 (-0,16; 8,16)*; bd.
156 tygodni		-7 (30,59*)		-9 (30,66*)	2 (-3,54; 7,54)*; p = 0,47
<b>Zmiany stężenia trójglicerydów, mediana (IQR lub 95% CI dla danych po 3 latach) [mg/dl]</b>					
52 tygodnie	234	-9 (-44; 9)	235	-9 (-44; 18)	bd.
156 tygodni		-5 (-12; 2)		-12 (-20; -3)	p = 0,13
<b>Zmiany stosunku albumina/kreatynina, mediana (IQR lub 95% CI dla danych po 3 latach)</b>					
52 tygodnie	234	-1,8 (-10,6; 2,7)	235	-0,9 (-8,0; 9,7)	bd.
156 tygodni		-0,97 (-2,04; -0,02)		-1,15 (-2,21; -0,04)	p = 0,99
<b>Zmiany aktywności ALT, mediana (IQR lub 95% CI dla danych po 3 latach) [IU]</b>					
52 tygodnie	234	-1 (-8; 3)	235	-1 (-6; 4)	bd.
156 tygodni		0 (-2; 1)		-1 (-3; 0)	p = 0,46
<b>Zmiany stężenia kreatyniny w osoczu [mg/dl] (dane po 3 latach jako mediana i 95% CI)</b>					
52 tygodnie	234	0,02 (0,11)	235	0,05 (0,09)	<b>-0,03 (-0,05; -0,01)*; p = 0,008</b>
156 tygodni		0,07 (0,05; 0,08)		0,08 (0,06; 0,10)	p = 0,73

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Jedynie istotne różnice w ocenie parametrów laboratoryjnych stwierdzono dla zmiany stężenia kreatyniny w osoczu po 52 tygodniach leczenia, różnica zmian między analizowanymi grupami (insulina

detemir vs mieszanka BIA) wyniosła -0,03 (95% CI: -0,05; -0,01) ( $p = 0,008$ ), co oznaczało mniejszy wzrost stężenia kreatyniny u chorych leczonych insuliną detemir, choć w badaniu zaznaczono, że zmiany te nie były klinicznie istotne. W przypadku pozostałych parametrów laboratoryjnych nie odnotowano istotnych różnic między grupami, zarówno po 52, jak i po 156 tygodniach leczenia.



## 1.8 Efektywność praktyczna – badania bez grupy kontrolnej

### 1.8.1 Prospektywne badania bez randomizacji i bez grupy kontrolnej

#### 1.8.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano 5 prospektywnych badań bez randomizacji i grupy kontrolnej (*Echtay 2013, IDEALS, LIGHT, PREDICTIVE, SOLVE*), w których ocenianą interwencję stanowiła insulina detemir podawana w warunkach standardowej opieki medycznej. Insulina była wprowadzana przez lekarzy specjalistów w celu uzyskania kontroli glikemii i zmniejszenia wahań stężenia glukozy u chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie otrzymywali dotychczas insuliny (populacja docelowa w raporcie). We wszystkich próbach pacjenci mieli niekontrolowaną glikemię, o czym świadczyła podwyższona średnia zawartość HbA1c (> 8% w charakterystykach wyjściowych). Należy zaznaczyć, że w badaniu *PREDICTIVE* chorzy nieleczeni insuliną stanowili podgrupę włączonej populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 lub 2, bez względu na rodzaj wcześniejszej terapii (populacja mieszana, po insulinie i/lub OADs; zgodnie z przyjętymi kryteriami w raporcie nie opisano pacjentów otrzymujących uprzednio insulinę oraz chorych z cukrzycą typu 1).

Wszystkie badania były duże próbami przeprowadzonymi w obrębie wielu ośrodków (na terenie wielu krajów, z wyjątkiem badań *IDEALS* i *LIGHT* odbywających się odpowiednio w Algierii i Francji). Dwa największe z nich, *PREDICTIVE* i *SOLVE*, oceniały kilkunastotysięczne populacje chorych – odpowiednio 12981 i 17633. W pozostałych próbach (*Echtay 2013, IDEALS, LIGHT*) włączano od 1970 do 2155 pacjentów. Wszystkie badania finansowane były przez firmę Novo Nordisk. W próbach *LIGHT* i *PREDICTIVE* okres obserwacji wynosił odpowiednio 12 i średnio 14,4 tygodnia, a w pozostałych próbach był dwa razy dłuższy, wynosił 24 tygodnie.

Łącznie w 5 badaniach włączono 26109 chorych nieleczonych uprzednio insuliną (populacja docelowa, w obrębie której wykonano ocenę skuteczności insuliny detemir), w tym 23732 pacjentów w próbach *Echtay 2013, IDEALS, LIGHT, SOLVE* i podgrupa 2377 chorych z badania *PREDICTIVE* (u których do wcześniejszego schematu OADs dodano insulinę detemir).

Badanie *PREDICTIVE* opisano w kilku publikacjach – w *Lüddeke 2007* opisano protokół badania i wyjściowe charakterystyki 12720 pacjentów z cukrzycą typu 2, z europejskiej kohorty, a w *Dornhorst 2007* opublikowano wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa dotyczące 12981 chorych z kohorty europejskiej, z okresu obserwacji o średniej 14,4 tygodni. Rekrutacja do próby *PREDICTIVE* trwała od czerwca 2004 do grudnia 2009 (w momencie publikacji w niektórych krajach rekrutacja nie była zakończona, stąd liczebności w poszczególnych publikacjach mogą się różnić). W kolejnej publikacji, *Dornhorst 2008*, opisano podgrupę 2377 pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną, którym do aktu-

alnie stosowanych OADs dodano insulinę detemir (podgrupa otrzymująca schemat leczenia DET + OADs, opisana w raporcie). Należy zaznaczyć, że w badaniu *PREDICTIVE* uczestniczyli dodatkowo pacjenci (N = 1094), którym do OADs dodano insulinę detemir wraz z inną insuliną (podgrupa otrzymująca schemat leczenia DET + INS ± OADs), a także chorzy nieleczeni z powodu cukrzycy typu 2 (N = 300), dla których nie opublikowano wyników dotyczących insuliny detemir w trakcie prac nad niniejszym raportem. Głównym punktem końcowym badania była ocena częstości występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem (SADRs, z ang. *serious adverse drug reactions*), w tym ciężkiej hipoglikemii – wyniki zaprezentowano łącznie dla całej kohorty (z cukrzycą typu 1 lub 2), dlatego nie zostały one przedstawione. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono wszystkich chorych, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę insuliny detemir. Analiza skuteczności dotyczyła populacji chorych, którzy mieli wykonany ≥ 1 pomiar skuteczności na początku badania i pomiędzy 8. a 18. tygodniem obserwacji.

Opis metodyki badania *SOLVE*, wraz z wyjściowymi charakterystykami 17374 pacjentów z cukrzycą typu 2 (z podziałem dla każdego kraju uczestniczącego w badaniu, w tym dla Polski), przedstawiono w publikacji *Khunti 2012*. Wyniki zaobserwowane po 24 tygodniach terapii zawiera publikacja *Khunti 2012a*, a dodatkowe dane dotyczące oceny bezpieczeństwa i analizy w podgrupach chorych zamieszczono w załączniku znajdującym się na stronie wydawnictwa (wyniki oceny niektórych punktów zamieszczono również na wykresach, możliwe było odczytanie danych dla Polski). Ocenę bezpieczeństwa oraz ryzyka hipoglikemii wykonywano w obrębie chorych, którzy rozpoczęli stosowanie insuliny detemir (ang. *full analysis set*), dla tej populacji zaprezentowano także wyjściowe charakterystyki pacjentów. Natomiast ocena skuteczności (ang. *effectiveness analysis set*) uwzględniała chorych z populacji FAS z dostępnymi wynikami z wizyty końcowej (z okresu pomiędzy 16. a 32. tygodniem obserwacji) i ≥ 1 pomiarem stężenia FBG, zawartości HbA1c, masy ciała lub danymi na temat hipoglikemii sprzed wdrożenia insuliny i z wizyty końcowej. W przypadku badania *SOLVE* włączono 4 dodatkowe publikacje – w *Caputo 2013* zaprezentowano wyniki analizy w obrębie 11023 pacjentów (z 13526 z wykonanym wyjściowo pomiarem HbA1c), których podzielono na podgrupy z HbA1c < 7,6%: n = 2351, HbA1c 7,6-9,0%: n = 4476, HbA1c > 9,0%: n = 4196; w kolejnych publikacjach przedstawiono ocenę jakości życia chorych (*Liebl 2013*), oraz analizę w podgrupach chorych wyróżnionych ze względu na BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>: n = 3534, BMI ≤ 25 i < 30 kg/m<sup>2</sup>: n = 6811, BMI ≤ 30 i < 35 kg/m<sup>2</sup>: n = 4218 i BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>: n = 2405 (*Yale 2013*).

Autorzy badania *LIGHT* (*Vergès 2012*) oceniali strategie wprowadzania insuliny detemir lub glargine (druga z insulin nie spełniała kryteriów komparatora, dlatego badanie opisano jako próbę jednoramienną), jako terapii dodanej do OADs, u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych w ramach rutynowej

praktyki lekarzy pierwszego kontaktu i lekarzy specjalistów we Francji. Dodatkowo oceniano satysfakcję chorych z rozpoczęcia nowej terapii, ogólne samopoczucie i wpływ insulinoterapii na jakość życia. Ponadto, w porównaniu do pozostałych prób, badanie *LIGHT* miało odmienną metodykę, ponieważ celem minimalizacji błędu losowo wybierano w nim lekarzy z dużej bazy danych. Następnie kontaktowano się z nimi telefonicznie i zapraszano do udziału w badaniu. Każdy z lekarzy wybierał do badania dwóch pierwszych spełniających kryteria pacjentów, którzy nie rozpoczęli jeszcze insulinoterapii, ale posiadali wskazania do jej stosowania – na podstawie rekomendacji AFSSAPS-HAS (*Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé-Haute Autorité de Santé*), która zaleca wprowadzenie insuliny w przypadku nieuzyskania kontroli cukrzycy ( $HbA1c > 8\%$ ) w wyniku terapii OADs. W badaniu tym wielkość próby ustalano na podstawie wspomnianej rekomendacji o rozpoczęciu insulinoterapii – autorzy ustalili (na podstawie danych literaturowych), że około 50% francuskich pacjentów ma niekontrolowaną cukrzycę typu 2 i około 2/3 tej kohorty spełnia kryteria do rozpoczęcia stosowania insuliny, na tej podstawie oszacowali wielkość próby na ponad 1659 pacjentów.

Celem badania *Echtay 2013* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir u chorych z cukrzycą typu 2 rozpoczynających insulinoterapię w ośrodkach klinicznych na terenie 4 krajów bliskiego wschodu (Izrael, Jordania, Liban, Pakistan). Również autorzy tego badania przeprowadzili oszacowanie wielkości populacji, według którego należało włączyć około 2000 pacjentów w celu uzyskania mocy statystycznej badania do wykazania zmiany zawartości HbA1c wynoszącej 1 p.p. (po 24 tygodniach terapii, po przyjęciu, że 20% chorych przerwie badanie). Zaznaczono przy tym, że taka liczebność populacji była wystarczająca do oceny bezpieczeństwa insuliny detemir. Analizę główną wykonano w populacji FAS – chorych otrzymujących  $\geq 1$  dawkę insuliny, którzy mieli wykonany  $\geq 1$  pomiar po rozpoczęciu leczenia (2106 [97,7%] chorych z 2155 włączonych). Autorzy przedstawili wyniki oceny i bezpieczeństwa z okresu 12 i 24 tygodni terapii.

Głównym celem próby *IDEALS (Belhadj 2012)* była ocena częstości występowania hipoglikemii u chorych otrzymujących OADs i rozpoczynających terapię insuliną detemir. Badanie przeprowadzono w okresie od stycznia 2008 do stycznia 2009 roku w obrębie 166 praktyk lekarzy diabetologów, endokrynologów i lekarzy pierwszego kontaktu w Algierii i w tym czasie włączono 1974 chorych z cukrzycą typu 2.

Tabela 58. Opis metodyki prospektywnych badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir.

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana populacja	Liczba włączonych pacjentów	Ocena jakości NICE	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>Echtay 2013</b>	24 tyg.	chorzy nieleczeni INS	2155	6/8	IVA	wieloośrodkowe (4 kraje)	Novo Nordisk
<b>IDEALS (Belhadj 2012)</b>	24 tyg.	chorzy nieleczeni INS	1974	6/8	IVA	wieloośrodkowe (Algieria)	Novo Nordisk
<b>LIGHT (Vergès 2012)</b>	12 tyg.	chorzy nieleczeni INS	1970	NOS: D••••; Z••; E•	IIIA	761 (Francja)	Novo Nordisk
<b>PREDICTIVE</b>	Lüddecke 2007	mieszana populacja*	12720	7/8	IVA	wieloośrodkowe (19 krajów)	Novo Nordisk
	Dornhorst 2007		12981			11 krajów europejskich	
	Dornhorst 2008	średnia 14,4 tyg.	chorzy nieleczeni INS			2377	
<b>SOLVE</b> (Khunti 2012, Khunti 2012a, Caputo 2013, Liebl 2013, Yale 2013)	24 tyg.	chorzy nieleczeni INS	17633	8/8	IVA	2817 (10 krajów, w tym Polska)	Novo Nordisk

\* chorzy leczeni wcześniej OADs i/lub INS, lub nieleczeni z powodu cukrzycy typu 2.

W większości prób, z wyjątkiem badania *IDEALS*, przedstawiono dane dotyczące przepływu chorych w postaci odsetków pacjentów przerywających badanie (co w zależności od publikacji określano jako *discontinuation from the study* lub *study withdrawal*), wraz z przyczynami. Ogółem odsetek pacjentów przerywających opisywane badania wynosił od około 6% do 27%, odpowiednio w próbach *PREDICTIVE* i *LIGHT*. W próbach *LIGHT* i *SOLVE* u około 1-2% chorych przerwano leczenie insuliną detemir (co jak zaznaczono było przyczyną przerwania udziału w badaniu). W większości prób niewielki odsetek chorych (0,3-0,5%) wycofano również z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem. W badaniach *Echtay 2013*, *LIGHT*, *PREDICTIVE* i *SOLVE* z obserwacji utracono od 1,5% do 13,6% chorych. Tylko autorzy badań *Echtay 2013* i *SOLVE* bezpośrednio sprecyzowali, że próbę ukończyło odpowiednio 85,5% i 84% chorych. Szczegóły dotyczące pozostałych przyczyn wycofania pacjentów z badań zawiera tabela poniżej.

Tabela 59. Przepływ chorych w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir.

Badanie	Liczba włączonych chorych	Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Przerwanie udziału w badaniu				Ukończenie badania	
			ogółem	Przerwanie leczenia DET	utrata z obserwacji	ADR pozostałe		
<i>Echtay 2013</i>	2155	2106 (97,7%)	263 (12,2%)	bd.	146 (6,8%)	6 (0,3%)	111 (5,2%) <sup>§</sup>	1843 (85,5%)
<i>LIGHT</i> <sup>^</sup>	2541 (100%) <sup>^</sup>	1863 (73,3%) <sup>^</sup>	678 (26,7%) <sup>^</sup>	53 (2,1%) <sup>^</sup>	346 (13,6%) <sup>^</sup>	bd. <sup>^</sup>	339 (13,3%) <sup>^</sup>	bd. <sup>^</sup>
<i>PREDICTIVE</i> (Dornhorst)	12981	różna dla poszcz.	721 (5,5%)	bd.	195* (1,5%)	65* (0,5%)	221* (1,7%)	bd.

Badanie	Liczba włączonych chorych	Liczba chorych uwzględnionych w analizie	Przerwanie udziału w badaniu				Ukończenie badania	
			ogółem	Przerwanie leczenia DET	utrata z obserwacji	ADR		pozostałe
2007)		punktów końcowych						
<i>SOLVE</i>	17633 (100%)	17374 (98,5%*)^	2763 (16%)*	237 (1,3%*)	934 (5,4%)	87 (0,5%)	1742 (10%)*^^	14611 (84%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ w tym: brak *compliance*, wycofanie zgody lub zmiana na inną insulinę lub OADs;

^ podano dane łącznie dla chorych rozpoczynających insulinę detemir lub glargine; 678 chorych wykluczono z analizy końcowej; 339 (13%) utracono z obserwacji (w tym 53 przerwało insulinoterapię) i 339 miało pomiary wykonane poza wyznaczonymi 2-4 miesięcznymi ramami czasowymi;

^^ w tym zakończenie OADs: n = 144 (0,8%), dodanie krótko działającej insuliny: n = 417 (2,4%), dawkowanie insuliny detemir 2 razy dziennie: n = 237 (1,4%), zakończenie stosowania insuliny detemir: n = 297 (1,7%), nieznaną przyczyną: n = 363 (2,1%), inne przyczyny: n = 588 (3,4%).

### 1.8.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

#### 1.8.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Wszystkie próby przeprowadzono wśród chorych na cukrzycę typu 2 (w *PREDICTIVE* włączano również pacjentów z cukrzycą typu 1 – grupa nieopisana w raporcie) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, dlatego kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania były określone dość ogólnie. Uwzględniano chorych ze wskazaniami do terapii insuliną (np. w próbie *PREDICTIVE* chorzy musieli spełniać wskazania rejestracyjne insuliny detemir; przepisana dawka leku miała wynosić 100 U/ml czyli 2,4 mmol/l).

W opisywanych badaniach włączano pacjentów, którzy otrzymywali doustne leki przeciwcukrzycowe ( $\geq 1$  OAD w badaniu *Echta 2013*) (w próbie *PREDICTIVE* uwzględniano także pacjentów po insulinoterapii, którzy podobnie jak pacjenci z cukrzycą typu 1, nie zostali opisani w raporcie). Dodatkowo w badaniach *Echta 2013*, *IDEALS* i *PREDICTIVE* uczestniczyli pacjenci nieleczeni z powodu cukrzycy typu 2 (po włączeniu rozpoczynano u nich insulinę detemir). Stanowili oni niewielki odsetek włączonych chorych, wynoszący od 0,1% (2/1974) do 2,3% (300/12981), odpowiednio w próbach *IDEALS* i *PREDICTIVE* (w *Echta 2013* nie podano danych na ten temat). Należy zaznaczyć, że w przypadku badania *PREDICTIVE* nie opublikowano dotychczas wyników dotyczących powyższych pacjentów (nie zostali opisani oni w raporcie).

Ogółem autorzy badań włączali chorych ze słabą kontrolą glikemii, zdefiniowaną jako zawartość HbA1c > 7% w próbie *LIGHT* lub 7-9% w próbie *IDEALS*, co było wskazaniem do rozpoczęcia stosowania insuliny detemir. W pozostałych badaniach (*Echta 2013*, *PREDICTIVE*, *SOLVE*) nie określono tego bezpośrednio, ale wiadomo, że włączeni pacjenci charakteryzowali się podwyższoną średnią zawartością HbA1c (> 8%, co świadczy o braku kontroli glikemii; w próbach *Echta 2013* i *PREDICTIVE* zaznaczono przy tym, że najczęstszym powodem wprowadzenia insuliny detemir była chęć poprawy kon-

troli glikemii). Szczegółowe kryteria selekcji przyjęte w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 60. Kryteria selekcji chorych przyjęte w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir.

Kryterium selekcji	Echtay 2013	IDEALS	LIGHT	PREDICTIVE	SOLVE
<b>Kryteria włączenia</b>					
<b>Jednostka chorobowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 1<sup>5</sup> lub 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2</li> </ul>
<b>Wcześniejsze leczenie cukrzycy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>≥ 1 OADs (metformina, SU, TZD, repaglinid) lub brak leczenia (u chorych z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2)</li> <li>brak insulinoterapii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>terapia OADs</li> <li>brak insulinoterapii</li> <li>niewystarczająca kontrola hipoglikemii (HbA1c 7-9%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>terapia OADs</li> <li>brak insulinoterapii</li> <li>słaba kontrola glikemii (HbA1c &gt; 7%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>terapia OADs lub brak leczenia<sup>55</sup></li> <li>insulinoterapia<sup>5</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>terapia OADs</li> <li>brak insulinoterapii;</li> <li>dieta, ćwiczenia</li> <li>decyzja lekarza o wprowadzeniu insuliny detemir</li> <li>niewystarczająca kontrola glikemii</li> </ul>
<b>Pozostałe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie procedury medyczne wykonywano zgodnie z praktyką kliniczną</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy obu płci, w każdym wieku, niezależnie od długości trwania cukrzycy typu 2</li> <li>decyzja lekarza o wprowadzeniu insuliny detemir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek &gt; 40 lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoczęcie leczenia insuliną detemir (100 U/ml; 2,4 mmol/l)</li> <li>kryteria selekcji zgodne ze wskazaniami insuliny detemir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18 lat (&gt; 6 lat w 6 krajach)</li> <li>decyzja lekarza o wprowadzeniu insuliny detemir</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>					
<b>Wcześniejsze leczenie cukrzycy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie insuliny detemir lub jakiegokolwiek innej insuliny w momencie skryningu</li> <li>nadwrażliwość na insulinę detemir lub składowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>insulinoterapia przez &gt; 6 mies. i/lub w czasie poprzednich 6 mies. i/lub uczestnictwo w badaniu dot. cukrzycy w momencie włączenia;</li> <li>nadwrażliwość na insulinę lub składowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>rozpoczęcie stosowania insuliny detemir</li> <li>nadwrażliwość na insulinę detemir lub składowe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd.</li> </ul>
<b>Pozostałe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciąża lub planowanie ciąży w najbliższych 6 miesiącach, karmienie piersią</li> <li>brak stosowanych powszechnie uznanych metod antykoncepcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>&gt; 1 dawka insuliny detemir/dzień (w trakcie badania)</li> <li> dodanie krótko działającej insuliny (w trakcie badania)</li> <li>ciąża lub planowanie ciąży w najbliższych 6 miesiącach, karmienie piersią</li> <li>brak stosowanych powszechnie uznanych metod antykoncepcji</li> </ul>

<sup>5</sup> chorzy niespełniający kryteriów włączenia w raporcie (nieuwzględnieni w analizie).

<sup>55</sup> chorzy nieleczeni z powodu cukrzycy typu 2 nie zostali opisani w raporcie, ponieważ nie opublikowano dotychczas wyników dotyczących insuliny detemir w tej podgrupie.

#### 1.8.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniach *Echtay 2013*, *IDEALS*, *LIGHT* i *SOLVE* przedstawiono wyjściowe charakterystyki populacji uwzględnionych w analizach – chorych nieleczonych wcześniej insuliną; dodatkowo w próbie *SOLVE* przedstawiono dane osobno dla kohorty pacjentów z Polski (publikacja *Khunti 2012*), a także dla podgrup chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowej zawartości HbA1c i wartości BMI (odpowiednio publikacje *Caputo 2013* i *Yale 2013*). Natomiast charakterystykę populacji badania *PREDICTIVE* (chorzy po OADs i/lub INS, lub nieleczeni z powodu cukrzycy typu 2) zawierają publikacje *Lüddeke 2007* i *Dornhorst 2007* przedstawiające odpowiednio wyjściowe dane dla 12720 pacjentów oraz wyniki dotyczące skuteczności insuliny detemir dla 12981 chorych z kohorty europejskiej, z ponad 14-tygodniowego okresu obserwacji (autorzy wskazali na możliwość pomyłki wynikającej z przypisania chorych z cukrzycą typu 2 do grupy z cukrzycą typu 1, stąd mogą wynikać różne liczebności populacji opisywanych w charakterystykach wyjściowych w obu publikacjach; jednak obydwie populacje były podobne pod względem wyjściowej charakterystyki). W próbie *PREDICTIVE* spośród 12981 pacjentów 3471 (27%) stosowało wyłącznie OADs (bez insuliny) – po włączeniu 2377 chorym dodano insulinę detemir do aktualnego schematu leczenia (18% populacji włączonej do badania; podgrupa opisana w publikacji *Dornhorst 2008*, uwzględniona w analizie), natomiast u pozostałych 1094 rozpoczęto insulinę detemir wraz z inną insuliną (chorzy dotychczas nieopisani w żadnej publikacji, nieuwzględnieni w raporcie).

We włączonych badaniach uczestniczyło ponad 35 tysięcy chorych na cukrzycę typu 2. Najwięcej pacjentów opisywano w próbie *SOLVE* (N = 17374 z 10 krajów, w tym 1169 chorych z Polski) oraz w próbie *PREDICTIVE* – 12981 chorych włączonych do kohorty europejskiej. W badaniu *Echtay 2013* insulinę detemir otrzymywało 2106 chorych, a w próbach *IDEALS* i *LIGHT* odpowiednio 1974 i 1970 pacjentów. Łącznie w 5 badaniach populację docelową stanowiło 25801 chorych nieleczonych wcześniej insuliną, u których wprowadzono insulinę detemir (71% z ogółem 36405 rozpoczynających stosowanie tego leku).

We wszystkich badaniach oceniano populację pacjentów w podobnym wieku, wynoszącym około 57-63 lat (nawet w próbie *LIGHT*, w której chorzy musieli mieć przynajmniej 40 lat). W większości prób odsetek mężczyzn był zbliżony do odsetka kobiet, z wyjątkiem badania *IDEALS*, w którym włączono około 39% mężczyzn. Oceniani chorzy odznaczeni nadwagą lub otyłością, o czym świadczyły wartości BMI wynoszące około 28-32 kg/m<sup>2</sup>. W czterech badaniach (*Echtay 2013*, *IDEALS*, *PREDICTIVE*, *SOLVE*) uczestniczyli pacjenci chorujący na cukrzycę typu 2 od około 9-11 lat, natomiast w próbie

*LIGHT* podano, że średni czas stosowania OADs wynosił 9,1 (SD: 5,38) lat, więc można założyć, że czas trwania cukrzycy nie był krótszy (podobnie jak w próbie *SOLVE*, gdzie średni czas trwania cukrzycy był podobny do średniego czasu stosowania OADs, 9,8 vs 8,5 lat). Oceniani chorzy mieli podwyższoną zawartość HbA1c, wynoszącą średnio od 8,2% w próbie *IDEALS* do 9,6% w badaniu *Echtay 2013*. Ponadto 40,9% chorych z badania *SOLVE* miało wyjściowo HbA1c  $\geq$  9,0%.

W badaniach *IDEALS* i *LIGHT* większość chorych, odpowiednio 59,6% i 74,2%, miała już co najmniej jedno powikłanie cukrzycy typu 2 w momencie rozpoczęcia badania (średnio 2 powikłania/pacjenta w drugim w *LIGHT*). W próbie *LIGHT* najczęściej zgłaszano: retinopatię (22%, n = 565), neuropatię cukrzycową (21%, n = 532), nefropatię (20%, n = 501), chorobę wieńcową (23%, n = 594) i arteriopatję (21%, n = 531). U 59,7% pacjentów w próbie *IDEALS*, a także u 26,6% chorych w badaniu *SOLVE*, występowały powikłania makroangiopatyczne (najczęściej nadciśnienie tętnicze u 58,7% [n = 1158] pacjentów w *IDEALS* i dławica piersiowa, zawał serca, choroba naczyń wieńcowych, angioplastyka, zdarzenia sercowo-naczyniowe, przemijający atak niedokrwienności, wszczepienie pomostów aortalno-wieńcowych w *SOLVE*). Natomiast odpowiednio u 18,6% i 33,3% pacjentów raportowano powikłania mikroangiopatyczne – najczęściej w postaci retinopatii (15,9%) w próbie *IDEALS* lub w postaci neuropatii, retinopatii lub nefropatii w badaniu *SOLVE*. Autorzy próby *IDEALS* zaznaczyli, że u 30,7% chorych stwierdzono w wywiadzie inne przewlekłe powikłania cukrzycy.

W przypadku porównania pacjentów z polskich ośrodków uczestniczących w badaniu *SOLVE* z całą kohortą można stwierdzić, że wyjściowe charakterystyki były generalnie podobne, z wyjątkiem średniego czasu trwania cukrzycy, który był krótszy u pacjentów z Polski (odpowiednio 7,5 vs 9,8 lat). Również średnia zawartość HbA1c była u nich trochę mniejsza (8,4% vs 8,9%), a odsetek chorych z HbA1c  $\geq$  9,0% był najmniejszy ze wszystkich krajów (22,8% wobec 40,9% dla całej kohorty). Pacjenci z Polski mieli nieco większą masę ciała (87,3 kg vs 80,8 kg) i u większego odsetka obecne były powikłania makroangiopatyczne (37,6% vs 26,6%).

Charakterystyki chorych z badania *SOLVE* w podgrupach wyróżnionych na podstawie początkowej zawartości HbA1c (< 7,6%; 7,6-9,0% i > 9,0%) nie odbiegały od średniej z całej kohorty. Nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy większą zawartością HbA1c przed wprowadzeniem insulinoterapii, a wiekiem i płcią chorych, czasem trwania cukrzycy lub leczenia OADs. Jedynie u chorych z wyższymi zawartościami HbA1c zaobserwowano tendencje do większej masy ciała i wartości BMI (publikacja *Caputo 2013*). Również większość charakterystyk pacjentów w podgrupach wyróżnionych na podstawie BMI była zbliżona do całej populacji. Podkreślono jednak, że w obrębie chorych z największymi wartościami tego wskaźnika ( $\geq$  35 kg/m<sup>2</sup>) odnotowano mniej mężczyzn niż kobiet, a średnia wieku pacjentów tej podgrupie była mniejsza w porównaniu do pozostałych podgrup. Ponadto cho-



rzy z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> mieli wyższą wyjściową zawartość HbA1c niż pacjenci z BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>. Wraz ze wzrostem wartości BMI obserwowano także zwiększenie stężenia trójglicerydów i ciśnienia tętniczego krwi.

Również w przypadku badania *PREDICTIVE* charakterystyki pacjentów nieotrzymujących wcześniej insuliny (leczonych tylko OADs) były zbliżone do populacji ogółem. Wyjątek stanowił dłuższy czas trwania cukrzycy typu 2 u chorych nieleczonych insuliną (odpowiednio średnia 7,9 vs 11,1 lat), a także nieco większa wyjściowa zawartość HbA1c (8,9% vs 8,5% u chorych w populacji ogółem).

*Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir.*

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	
<i>Echta</i> 2013	2106	1160* (55,1%)	57,1 (11,0)	9,2 (5,4)	29,4 (5,1)	80,2 (14,1)	9,6 (1,6)	
<i>IDEALS</i>	1974	762 (38,6%)*	57,8 (9,9)	8,8 (5,9)	27,9 (4,8)	bd.	8,2 (0,6)	
<i>LIGHT</i>	1970	1103* (56%)	63,6 (9,9)	bd.	29,8 (5,2)	bd.	8,8 (1,2)	
<i>PREDICTIVE</i> †	populacja ogółem	12720	5991* (47,1%)	60,8 (10,9)	11,1 (7,5)	30,9 (5,9)	bd.	8,5†
	populacja ogółem	12981	6101* (47%)	60,6 (10,8)	11,2 (7,5)	30,9 (5,9)	bd.	8,5 (1,6)
	chorzy nieleczeni INS‡‡	2377	1141* (48%)	60,3 (10,9)	7,9 (5,8)	29,5 (4,9)	84,1 (15,5) (n = 2023)	8,9 (1,5) (n = 1800)
<i>SOLVE</i>	populacja ogólna	17374	9208* (53%)	61,6 (11,5)	9,8 (7,0)	29,3 (5,4)	80,8 (17,6)	8,9 (1,6)
	Polska	1169 (7%)	666* (57%)	60,3 (9,9)	7,5 (4,7)	30,8 (5,1)	87,3 (17,0)	8,4 (1,2)
	HbA1c < 7,6%	2797 (20,7%) <sup>§</sup>	1527* (54,6%)	61,1 (11,8)	9,0 (7,1)	27,9 (5,1)	77,9 (17,1)	7,0 (0,6)
	HbA1c 7,6-9,0%	5366 (39,7%) <sup>§</sup>	2871* (53,5%)	63,0 (11,1)	10,2 (6,9)	29,3 (5,1)	81,5 (17,2)	8,3 (0,4)
	HbA1c > 9,0%	5363 (39,6%) <sup>§</sup>	2875* (53,6%)	60,6 (11,7)	9,6 (6,9)	29,7 (5,6)	82,2 (18,6)	10,5 (1,3)
	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	3534 (20,8%)	1944* (55%)	62 (12)	10 (8)	22,8 (1,7)	62,8 (8,5)	8,7 (1,8)
	25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	6811 (40,1%)	3950* (58%)	62 (12)	10 (7)	27,4 (1,4)	76,4 (9,2)	8,8 (1,5)
	30 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 35 kg/m <sup>2</sup>	4218 (24,9%)	2193* (52%)	62 (11)	10 (7)	32,1 (1,4)	88,6 (11,0)	9,0 (1,5)
BMI ≥ 35	2405	158*	60 (11)	9 (7)	38,8 (3,3)	104,5 (15,6)	9,1 (1,5)	

Badanie	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]
	kg/m <sup>2</sup>	(14,2%)	(39%)				

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

† podano dane dla chorych w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszej terapii: insulina bazowa i szybko działająca: 8,1% (1,5), insulina bazowa: 8,3% (1,6), insulina szybko działająca: 8,2% (1,5), mieszanka insulin: 8,7% (1,6), wyłącznie OADs: 9,0% (1,6), insulina + OAD: 8,4% (1,5), brak terapii: 9,7% (2,3);

‡ dodatkowo w badaniu włączono 300 chorych nieleczonych z powodu cukrzycy typu 2 (podgrupa, dla której nie opublikowano dotychczas wyników, nieuwzględniona w raporcie);

‡‡ w badaniu włączono 3471 chorych nieleczonych insuliną (stosujących tylko OADs), w tym 2377 rozpoczęło insulinę detemir (podgrupa opisana w raporcie w publikacji *Dornhorst 2008*), a u 1094 wprowadzono insulinę detemir wraz z inną insuliną (podgrupa, dla której nie opublikowano dotychczas wyników, nieuwzględniona w raporcie);

§ w podgrupie z wyjściowym HbA1c < 7,6% było 9,6% chorych z Polski, w podgrupie z HbA1c 7,6-9,0% chorzy z Polski stanowili 8,4%, a w podgrupie z HbA1c > 9,0% - 3,4%.

### 1.8.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W badaniach *LIGHT*, *PREDICTIVE* i *SOLVE* insulina detemir była stosowana w ramach powszechnej praktyki klinicznej. Lekarze w konsultacji z chorymi podejmowali decyzję o wprowadzeniu insuliny detemir do aktualnej terapii (w próbie *LIGHT* chorzy mogli otrzymywać również insulinę glarginę, która nie stanowi ocenianej opcji terapeutycznej, dlatego nie podano danych na jej temat). W trzech próbach (*Echtay 2013*, *LIGHT*, *SOLVE*) włączano pacjentów, którzy otrzymywali wcześniej tylko OADs (nie byli leczeni insuliną), podczas gdy w badaniu *PREDICTIVE* nie zastosowano takiego ograniczenia – chorzy stosowali wcześniej OADs (N = 2377 – podgrupa uwzględniona w raporcie), ale również insulinę, z lub bez OADs. Dodatkowo w badaniu tym, podobnie jak w próbach *IDEALS* i *Echtay 2013*, uczestniczyli pacjenci nieleczeni z powodu cukrzycy typu 2 (0,1% do 2,3% pacjentów odpowiednio w badaniach *IDEALS* i *PREDICTIVE*, brak takich danych odnośnie próby *Echtay 2013*; szczegóły dotyczące wcześniejszej terapii chorych w opisywanych badaniach zawiera Tabela 65).

Autorzy większości prób, z wyjątkiem badania *SOLVE*, podali szczegółowe informacje o przyczynach wprowadzenia insuliny detemir podawanych przez lekarzy. Głównym celem rozpoczęcia stosowania tej insuliny była poprawa kontroli glikemicznej (około 87-97%). Drugą przyczyną była konieczność kontroli wahań stężenia glukozy (u około połowy pytanym w próbach *LIGHT* i *PREDICTIVE* i u prawie 40% w badaniu *Echtay 2013*). W dwóch pierwszych badaniach insulinę detemir stosowano także z powodu konieczności poprawy masy ciała (35-36%), podczas gdy w próbie *Echtay 2013* z powodu niekontrolowanej cukrzycy (31%). Pozostałe powody wprowadzenia insuliny detemir do terapii OADs w badaniach *LIGHT* i *PREDICTIVE* zamieszczano w tabeli poniżej. W przypadku próby *SOLVE* wiadomo jedynie, że chorzy mieli niekontrolowaną cukrzycę i można przypuszczać, że głównie z tego powodu rozpoczynano podawanie insuliny detemir.

Tabela 62. Przyczyny wprowadzenia insuliny detemir podane przez lekarzy w badaniach *Echtay 2013*, *LIGHT* i *PREDICTIVE*.

Przyczyna*	<i>Echtay 2013</i>	<i>LIGHT</i> **	<i>PREDICTIVE</i>
Poprawa kontroli glikemicznej	96,8%	97%	87%
Zmniejszenie wahań stężenia glukozy w osoczu	39,3%	54%‡	50%
Poprawa kontroli masy ciała	bd.	36%	35%
Zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii	bd.	25%†	20%
Niekontrolowana cukrzyca	31,1%	bd.	17%
Niezadowolenie pacjenta z dotychczasowej terapii	bd.	28%	27%
Chęć zastosowania nowego preparatu insuliny	bd.	16%	19%
Zmiana pióra insulinowego	nd.^	nd.^	4%^
Działania niepożądane w trakcie aktualnej terapii	bd.	18%	3%
Inne przyczyny	bd.	bd.	4%

\* możliwy więcej niż 1 powód;

\*\* dane przedstawione dla całej populacji ogółem (bez względu na rodzaj wprowadzanej insuliny: detemir lub glargine);

‡ we krwi;

† związanego z ryzykiem oczekiwanym podczas terapii NPH;

^ do badań *Echtay 2013* i *LIGHT* włączano pacjentów nieleczonych insuliną, a w *PREDICTIVE* uczestniczyli chorzy poddani takiej terapii.

W badaniach nie podano szczegółowych informacji o planowanym dawkowaniu insuliny detemir, ponieważ lek miał być podawany w ramach powszechnej praktyki klinicznej. Dawkowanie ustalano na podstawie indywidualnych potrzeb pacjenta, dozwolona była zmiana dawkowania, częstości podawania i schematu leczenia na każdym etapie badania. Na podstawie decyzji lekarza insulina detemir mogła zostać wycofana (*PREDICTIVE*, *SOLVE*). Jedynie w próbach *IDEALS* i *SOLVE* zaznaczono, że insulina detemir miała być podawana 1 raz dziennie (z drugiego badania wykluczano chorych otrzymujących większą liczbę iniekcji leku w ciągu dnia). We wszystkich próbach insulina detemir była dodawana do aktualnie stosowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych (lub zastępowała inną insulinę u części chorych w próbie *PREDICTIVE*). Szczegóły dotyczące leczenia stosowanego w poszczególnych badaniach zebrano poniżej.

Tabela 63. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir – opis interwencji.

Badanie	Interwencja	Leczenie dodatkowe
<i>Echtay 2013</i>	<b>Insulina detemir</b> , jako terapia dodana do OADs na podstawie decyzji lekarza, stosowana zgodnie ze wskazaniami ChPL. Wszystkie procedury medyczne (w tym zmiana dawkowania, częstości podawania insuliny i leków	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontynuacja aktualnej terapii OADs</li> </ul>

Badanie	Interwencja	Leczenie dodatkowe
	doustnych) były podejmowane przez lekarza	
<i>IDEALS</i>	<b>Insulina detemir raz dziennie</b> za pomocą iniekcji (przed snem), jako terapia dodana do OADs na podstawie decyzji lekarza. Nie wprowadzono ustalonego schematu dawkowania; leczenie prowadzono w ramach rutynowej praktyki klinicznej	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontynuacja aktualnej terapii OADs</li> </ul>
<i>LIGHT</i>	<b>Insulina detemir</b> , jako terapia dodana do OADs. Wszystkie decyzje dotyczące leczenia (dawka, częstość podawania i czas) podejmowane były przez lekarza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontynuacja aktualnej terapii OADs</li> </ul>
<i>PREDICTIVE</i> <sup>^</sup>	<b>Insulina detemir</b> w dawce 100 U/ml (2,4 mmol/l), stosowana w ramach powszechnej praktyki klinicznej u chorych nieleczonych wcześniej insuliną (N = 3471 <sup>§</sup> ), w schemacie: insulina + OADs (N = 2377). Zmiana dawkowania, częstości podawania i schematu leczenia, a także zakończenie leczenia zależne były od decyzji lekarza.	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontynuacja aktualnej terapii OADs</li> </ul>
<i>SOLVE</i>	<p><b>Insulina detemir raz dziennie</b> za pomocą iniekcji podskórnych, jako terapia dodana do OADs. Nie wprowadzono ustalonego schematu dawkowania; procedury w trakcie badania zależały od lekarza, były zgodne z codzienną praktyką kliniczną i konsultowano je z pacjentami.</p> <p>Chorzy mogli się wycofać z badania w każdym momencie (np. zakończenie OAD lub badanego leku) i kontynuować standardowe leczenie kliniczne. Wykluczano chorych stosujących insulinę detemir częściej niż raz dziennie oraz tych, którzy stosowali dodatkowo szybko działającą insulinę. W przypadku zajęcia w ciążę lub jego planowania (czynniki wykluczające z udziału w badaniu), decyzja o zakończeniu stosowania insuliny detemir była zależna od lekarza prowadzącego.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kontynuacja aktualnej terapii OADs</li> </ul>

<sup>^</sup> wyróżniono dodatkowo podgrupy pacjentów otrzymujących wcześniej insulinę, z lub bez OADs (niepełniające kryteriów włączenia w raporcie, nie przedstawiono danych na ich temat), a także podgrupę pacjentów nieleczonych z powodu cukrzycy typu 2, dla której nie opublikowano dotychczas wyników;

<sup>§</sup> dane przedstawione w publikacji *Dornhorst 2008*; w obrębie chorych nieleczonych insuliną wyróżniono pacjentów, którym do OADs dodano insulinę detemir i inną insulinę (n = 1094 – chorzy nieuwzględnieni w raporcie, ze względu na brak publikacji z wynikami końcowymi).

W badaniach *IDEALS* i *SOLVE* insulinę detemir stosowano 1 raz dziennie. W próbie *PREDICTIVE* w podgrupie nieleczonej wcześniej insuliną pojedyncza iniekcję tego leku otrzymywało 82% (pozostali przyjmowali insulinę detemir częściej). Natomiast autorzy badania *LIGHT* podali, że wyjściowo 97% chorych miało przepisane podawanie insuliny 1 raz dziennie (detemir lub glargine) i 96% chorych pozostało na jednokrotnym podawaniu insuliny w ciągu doby. W badaniu *Echtay 2014* nie sprecyzowano informacji na ten temat, insulina detemir była podawana zgodnie ze wskazaniami.

Początkowo w badaniu *SOLVE* insulinę detemir przed śniadaniem przyjmowało 15,4% chorych, przed obiadem 11,5%, a najwięcej chorych przyjmowało lek przed snem 72,8% (dla polskiej kohorty odsetki te wyniosły odpowiednio 10,2%, 9,5% i 79,8%). U 62% chorych zastosowano dopasowanie dawki pomiędzy wizytą początkową a wizytą do analizy pośredniej (*interim*), średnio dawkę zmieniano 3 razy; a u 46% chorych pomiędzy wizytą dla analizy pośredniej a wizytą końcową, średnio zmiana dawki 2 razy. W publikacji *Caputo 2013* podano, że u chorych z wyjściowo większą zawartością HbA1c początkowe dawki insuliny detemir były większe i zmiana dawki w trakcie terapii również była większa niż u chorych z mniejszą zawartością HbA1c.

Z kolei w badaniu *LIGHT* przeważnie proponowano chorym przyjmowanie insuliny po kolacji (*dinner*) lub przed snem. Oprócz insuliny bazowej 4% chorych miało przepisaną inną insulinę (szybko działającą, mieszaną [*premix*] lub NPH) – dane od tych chorych uwzględniano w analizie końcowej pod warunkiem, że kontynuowali oni terapię analogami insuliny. Ponadto zaznaczono, że pacjenci byli leczeni częściej zaawansowaną chorobą (> 10 lat) byli częściej leczeni u specjalistów, niż u lekarzy pierwszego kontaktu (59% vs 45%).

Ogółem we wszystkich badaniach odnotowano zwiększenie całkowitej dobowej dawki insuliny detemir w trakcie okresu obserwacji. Szczegóły dotyczące dawkowania tego leku zamieszczono w tabeli poniżej.

*Tabela 64. Dawkowanie insuliny detemir w trakcie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir.*

Badanie (publikacja)	Populacja	Średnia początkowa dawka DET (SD) [U/kg lub U/dziennie]	Średnia końcowa dawka DET (SD) [U/kg lub U/dziennie]
<i>Echtay 2013</i>	chorzy nieleczeni INS	0,20 (0,09) U/kg; 15,6 (7,1) U/dziennie	0,34 (0,14) U/kg; 27,1 (11,4) U/dziennie
<i>IDEALS (Belhadj 2012)</i>	chorzy nieleczeni INS	10,4 (1,8) U/dziennie	21,7 (10,5) U/dziennie
<i>LIGHT (Vergès 2012)</i>	chorzy nieleczeni INS	bd.	0,30 (0,17) U/kg; 24,5 (14,8) U/dziennie
<i>PREDICTIVE</i>	( <i>Dornhorst 2007</i> ) populacja ogólna	0,33 U/kg	0,38 U/kg
	( <i>Dornhorst 2008</i> ) chorzy nieleczeni INS	bd.	22 U/dziennie <sup>§</sup>
<i>SOLVE</i>	( <i>Khunti 2012</i> ) Chorzy nieleczeni INS ogółem	0,16 (0,09) U/kg; 12,6 (6,3) U/dziennie	0,27 (0,17) <sup>^</sup> U/kg; 22 (16) <sup>^</sup> U/dziennie
	( <i>Khunti 2012</i> ) Polska (chorzy nieleczeni INS)	0,13 (0,07) U/kg; 11,4 (6,0) U/dziennie	0,18 (0,07) <sup>^^</sup> U/kg
	( <i>Caputo 2013</i> ) chorzy z HbA1c < 7,6% chorzy z HbA1c 7,6-9% chorzy z HbA1c > 9,0%	0,14 <sup>†</sup> U/kg 0,15 <sup>†</sup> U/kg 0,17 <sup>†</sup> U/kg	0,22 U/kg; 17 U/dziennie 0,26 U/kg; 21 U/dziennie 0,30 U/kg; 25 U/dziennie

<sup>§</sup> 82% chorych otrzymywało insulinę detemir raz dziennie;

<sup>^</sup> dane z publikacji *Khunti 2012a*;

<sup>^^</sup> dane odczytano z wykresu w publikacji *Khunti 2012a*;

<sup>†</sup> dane odczytano z wykresu w publikacji *Caputo 2013*.

W próbie *Echtay 2013* przed rozpoczęciem terapii insuliną detemir najczęściej stosowano biguanidy (u około 80% chorych), a następnie pochodne sulfonylmocznika (71%). Około 14% pacjentów stosowało TZD.

W badaniach *IDEALS* i *LIGHT* większość pacjentów, odpowiednio 72,8% i 60%, stosowało wcześniej 2 leki doustne, w tym najczęściej było to skojarzenie metforminy z innym OAD. Pozostali pacjenci otrzymywali 1 lub 3 OADs. Autorzy próby *LIGHT* zaznaczyli, że po rozpoczęciu terapii insuliną 95%

chorych kontynuowało stosowanie OADs, chociaż liczba przyjmowanych OADs była często zmniejszana po rozpoczęciu insuliny lub na dalszym etapie okresu obserwacji. Dotyczyło to większości OADs, z wyjątkiem terapii glinidami.

Przed wprowadzeniem insuliny detemir w badaniu *PREDICTIVE* większość pacjentów leczonych OADs (73%) stosowała biguanidy (metforminę), odsetek pacjentów stosujących tą grupę leków na końcu okresu obserwacji był podobny (71%). Natomiast odsetek chorych przyjmujących pozostałe grupy leków zmniejszył się – SU (z 72% do 13% pacjentów), TZD (z 13% do 5%) i inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (z 13% do 5%). Ponadto 14% zakończyło stosowanie OADs i w momencie wizyty końcowej przyjmowało insulinę detemir raz dziennie.

W badaniu *SOLVE* przed rozpoczęciem insuliny 59,7% całej populacji otrzymywało metforminę, sulfonylomocznik lub kombinację tych dwóch OAD. W momencie rozpoczęcia insulinoterapii, nie dokonano żadnych zmian w istniejącym schemacie OAD u 81% chorych przyjmujących tylko metforminę, u 65% chorych stosujących SU i u 71% pacjentów stosujących skojarzenie metforminy i pochodnej sulfonylomocznika. Odsetek chorych stosujących glinidy wzrósł o 15%, podczas gdy u części pacjentów stosujących metforminę, sulfonylomoczniki, tiazolidynodiony i inhibitory DPP-IV, zmniejszył się odpowiednio o 3%, 19%, 31% i 28%. Odsetki chorych stosujących 2 i > 2 OADs również uległy redukcji odpowiednio z 54% do 50% i z 16% do 10%.

Tabela 65. Terapia OADs stosowana przed rozpoczęciem insulinoterapii u chorych w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir.

	<i>Echtay 2013</i>	<i>IDEALS (Belhadj 2012)</i>	<i>LIGHT (Vergès 2012)</i>	<i>PREDICTIVE (Dornhorst 2008)</i>	<i>SOLVE (Khunti 2012)</i>
<b>Chorzy otrzymujący wyłącznie OADs</b>	<u>bd.</u> <sup>^</sup>	<u>99,9%</u> <sup>^^</sup>	<u>100%</u>	<u>27,1%</u>	<u>100%</u>
<b>Liczba i rodzaj stosowanych OADs</b>	<u>biguanidy</u> : 80,1% <u>SU</u> : 71,1% <u>TZD</u> : 13,9%	<u>1 OAD</u> : 19,8%, wśród nich SU: 50%*, MET: 44%*, glinidy: 6%* <u>2 OADs</u> : 72,8%, wśród nich MET + inny OAD: 97%*, w tym MET + SU: 89%* <u>3 OADs</u> : 7,3%, wśród nich MET + 2 inne OADs: 100%*	<u>1 OAD</u> : 12,7%, wśród nich MET: 44,5%, SU: 36%, glinidy: 15% <u>2 OADs</u> : 60%, wśród nich MET + inny OAD: 87%, w tym MET + SU: 67% <u>3 OADs</u> : 27,3%, wśród nich MET + 2 inne OADs: 72,3%	<u>biguanidy</u> : 73% <u>SU</u> : 72% <u>TZD</u> : 13% <u>inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydazy</u> : 13%	<b>Populacja ogółem:</b> 1 OAD: 29,9%; 2 OADs: 54,1%; > 2 OADs: 16,0% <b>Polska:</b> 1 OAD: 18,6%; 2 OADs: 68,5%; > 2 OADs: 12,2% <b>Najczęstsze OADs:</b> MET: 81,3%, (86,8% w Polsce); SU: 59,3% (89,4% w Polsce); MET + SU: 36%

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> włączano chorych stosujących  $\geq 1$  OADs lub nieleczonych z powodu cukrzycy typu 2 (nie podano odsetków tych chorych, a jedynie dane dotyczące odsetków pacjentów stosujących określony OAD, na podstawie których można stwierdzić, że większość populacji otrzymywała terapię doustną);

<sup>^^</sup> włączono 2/1974 (0,1%) pacjentów z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, którzy nie byli z powodu cukrzycy typu 2.

#### 1.8.1.4 Skuteczność kliniczna

W każdym z włączonych badań wyniki uzyskiwane przez pacjentów w trakcie terapii insuliną detemir porównywano z wynikami raportowanymi na początku (przed rozpoczęciem terapii). W próbie *PREDICTIVE (Dornhorst 2007)* wartość początkowa mierzona była w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, a wartość końcowa w czasie 4 tygodni przed zakończeniem 14-tygodniowego okresu obserwacji. W badaniach *IDEALS (Belhadj 2012)* i *SOLVE (Khunti 2012a)* pomiary wykonywano zaraz po rozpoczęciu insulinoterapii (*baseline*) i 12 oraz 24 tygodnie później; autorzy próby *SOLVE* przedstawili również niektóre dane oddzielnie dla poszczególnych 10 krajów, w tym dla Polski, które jednak trzeba było odczytać z wykresu (co ogranicza ich wiarygodność). W próbie *Echtay 2013* zaprezentowano wartości wyjściowe i po 24 tygodniach leczenia.

We wszystkich badaniach oceniano chorych odpowiadających populacji docelowej w niniejszym raporcie – nieleczonych wcześniej insuliną, którym z powodu nieodpowiedniej kontroli glikemii (średnie HbA1c  $> 8\%$  w wyjściowych charakterystykach) do aktualnego schematu leczenia wprowadzano insulinę detemir. W przypadku próby *PREDICTIVE* chorzy nieleczeni insuliną (stosujący tylko OADs) stanowili 27% włączonej populacji (3471 z 12981) i rozpoczęli stosowanie insuliny detemir w schemacie: DET + OADs (2377/12981 [18%]) – podgrupa uwzględniona w raporcie, opisana w publikacji *Dornhorst 2008*), lub w schemacie DET + inna insulina + OADs (1094/12981 [8%]); podgrupa dla której nie opublikowano dotychczas wyników, niepisana w raporcie). Dodatkowo w badaniu tym 300 (2%) pacjentów nie otrzymywało żadnego leczenia z powodu cukrzycy typu 2 (chorzy spełniający kryteria włączenia w raporcie, dla których również nie opublikowano wyników).

Autorzy badania *SOLVE* przeprowadzili dodatkowe analizy niektórych punktów końcowych w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowej zawartości HbA1c (publikacja *Caputo 2013*) oraz w podgrupach wyróżnionych ze względu na wartości wskaźnika BMI pacjentów (publikacja *Yale 2013*). Natomiast w publikacji *Liebl 2013* przedstawiono ocenę jakości życia chorych z cukrzycą typu 2 i leczonych insuliną.

Wszelkie dane prezentowano za autorami badań, wyniki uznane przez autorów za istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

## 1.8.1.4.1 Zmiana zawartości HbA1c

We wszystkich badaniach oceniano zmiany zawartości HbA1c w trakcie terapii. Autorzy przedstawili średnie wartości początkowe i końcowe, a także oceniano istotność statystyczną zaobserwowanej zmiany. Wyniki zebrano poniżej w tabeli.

Tabela 66. Zmiana zawartości HbA1c w trakcie leczenia w badaniach *Echtay 2013*, *IDEALS*, *LIGHT*, *PREDICTIVE* i *SOLVE*.

Badanie (publikacja)	Oceniana populacja	N	Średnia wartość początkowa (SD) [%]	Średnia wartość końcowa (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [%]
<i>Echtay 2013</i>	Chorzy nieleczeni INS	1460	9,6 (1,6)	7,6 (1,1)	<b>-2,0 (1,6); p &lt; 0,0001</b>
<i>IDEALS (Belhadj 2012)</i>	Chorzy nieleczeni INS	bd.	8,2 (0,6)	7,4 (1,0)	<b>-0,86; p &lt; 0,0001</b>
<i>LIGHT (Vergès 2012)</i>	Chorzy nieleczeni INS	1076	8,8 (1,2)	7,5 (0,9)	<b>-1,3; p &lt; 0,0001</b>
<i>PREDICTIVE (Dornhorst 2007<sup>1</sup>, Dornhorst 2008)</i>	Populacja ogólna	9297	8,5 (1,6)	7,6 (1,2)	<b>-0,9 (1,3); p &lt; 0,0001</b>
	Chorzy nieleczeni INS	1800	8,9 (1,5)	7,6 (1,2)	<b>-1,3 (1,3); p &lt; 0,0001</b>
	Chorzy nieleczeni INS ogółem	17374	8,9 (1,6)	7,5 (1,2)	<b>-1,3 (1,5); p &lt; 0,001</b>
	Polska (chorzy nieleczeni INS)	1169	8,4 (1,2) <sup>2</sup>	7,28 (0,72) <sup>^</sup>	-1,12 (bd.) <sup>*</sup>
<i>SOLVE (Khunti 2012a, Caputo 2013, Yale 2013)</i>	HbA1c < 7,6%	2797	7,0 <sup>^</sup>	6,8 <sup>^</sup>	<b>-0,17 (-0,20; -0,13<sup>†</sup>); p &lt; 0,001</b>
	HbA1c 7,6-9,0%	5366	8,3 <sup>^</sup>	7,4 <sup>^</sup>	<b>-0,90 (-0,93; -0,87<sup>†</sup>); p &lt; 0,001</b>
	HbA1c > 9,0%	5363	10,5 <sup>^</sup>	8,1 <sup>^</sup>	<b>-2,40 (-2,46; -2,35<sup>†</sup>); p &lt; 0,001</b>
	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	3534	8,7 (1,8)	7,4 (1,2)	<b>-1,4 (1,7); p &lt; 0,001</b>
	25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	6811	8,8 (1,5)	7,5 (1,1)	<b>-1,3 (1,5); p &lt; 0,001</b>
	30 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 35 kg/m <sup>2</sup>	4218	9,0 (1,5)	7,7 (1,1)	<b>-1,3 (1,5); p &lt; 0,001</b>
	BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	2405	9,1 (1,5)	7,9 (1,3)	<b>-1,3 (1,5); p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>1</sup> wartość początkowa mierzona w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, wartość końcowa w czasie 4 tygodni przed zakończeniem okresu obserwacji;

<sup>2</sup> dane z publikacji *Khunti 2012*;

<sup>†</sup> 95% CI;

<sup>^</sup> dane odczytano z wykresu.

W każdym z badań po wprowadzeniu insuliny detemir do terapii OADs zaobserwowano istotną statystycznie redukcję zawartości HbA1c (p < 0,0001 w badaniach *Echtay 2013*, *IDEALS*, *PREDICTIVE* i *LIGHT* oraz p < 0,001 w próbie *SOLVE*), która wynosiła od -0,86 p.p. do -2,0 p.p. Ponadto w próbie *SOLVE* u chorych z wyjściowo największą zawartością HbA1c (> 9,0%) po 24 tygodniach skuteczność insuliny detemir okazała się najlepsza, w podgrupie tej uzyskano największą redukcję zawartości HbA1c w porównaniu do chorych z wyjściowo mniejszą zawartością (HbA1c < 7,6% i 7,6-9,0%), od-



powiednio -2,40 p.p. w porównaniu do -0,17 p.p. i -0,90 p.p. Wykazano również istotną redukcję wyjściowej zawartości HbA1c we wszystkich podgrupach pacjentów wyróżnionych ze względu na BMI.

W próbie SOLVE w kohorcie chorych z Polski początkowa zawartość HbA1c była mniejsza niż w populacji ogólnej (8,4% vs 8,9%), podobnie jak średnia wartość po 24 tygodniach (7,28% vs 7,5%). Nie było możliwe oszacowanie istotności statystycznej odnotowanej zmiany.

Autorzy badania SOLVE w wieloczynnikowej analizie regresji wykazali, że na końcową zawartość HbA1c u chorych istotny statystycznie wpływ ma wyjściowa zawartość HbA1c ( $p < 0,0001$ ), czas trwania cukrzycy ( $p < 0,0001$ ), wartość BMI ( $p < 0,0001$ ), liczba stosowanych OADs przed wprowadzeniem insuliny ( $p < 0,0001$ ), zmiana schematu OADs w momencie rozpoczęcia insuliny ( $p = 0,01$ ) i początkowa dawka insuliny ( $p = 0,02$ ).

#### 1.8.1.4.2 Liczba chorych uzyskujących zawartość HbA1c < 7,0% lub ≤ 6,5%

W czterech badaniach (*Echtay 2013*, *IDEALS*, *LIGHT*, *SOLVE*) podano odsetki chorych uzyskujących zawartość HbA1c < 7,0% w trakcie terapii insuliną detemir. Ponadto w próbach *Echtay 2013* i *SOLVE* przedstawiono dane o pacjentach z końcową zawartością HbA1c ≤ 6,5%. Wyniki te zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 67. Liczba i odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c < 7,0% lub ≤ 6,5% w trakcie leczenia; badania *Echtay 2013*, *IDEALS*, *LIGHT* i *SOLVE*.

Badanie (publikacja)	Liczba chorych	Na początku leczenia	Na końcu leczenia
<b>HbA1c &lt; 7,0%</b>			
<i>Echtay 2013</i>	-	29/1896 (1,5%)	424/1574 (26,9%)
<i>IDEALS (Belhadj 2012)</i>	bd.	0,3%	40,3% (95% CI: 38,0%; 42,6%)
<i>LIGHT (Vergès 2012)</i>	1076	bd.	215* (20%)
<i>SOLVE (Khunti 2012a)</i>	17374	1286* (7,4%)	5699* (32,8%)
<b>HbA1c ≤ 6,5%</b>			
<i>Echtay 2013</i>	-	16/1896 (0,8%)	189/1574 (12,0%)
<i>SOLVE (Caputo 2013)</i>	chorzy z wyjściowymi danymi dotyczącymi HbA1c	13526	bd.
	HbA1c < 7,6%	2797	bd.
	HbA1c 7,6-9,0%	5366	0%
	HbA1c > 9,0%	5363	0%
			2307 (19%; 95% CI: 9%; 31%^)
			875* (31,3%)
			515* (9,6%)
			917* (17,1%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ obliczono średni ważony odsetek (95% CI) na podstawie dostępnych danych.

Odsetki chorych z zawartością HbA1c < 7,0% były większe na końcu okresu obserwacji niż przed wprowadzeniem insuliny detemir do terapii cukrzycy. Najwięcej chorych uzyskało taką zawartość w badaniu *IDEALS* – 40,3% (95% CI: 38,0%; 42,6%) po 6 miesiącach terapii w porównaniu z odsetkiem 0,3% na początku obserwacji, a następnie w próbie *SOLVE*, w którym częstość występowania opisywanej zawartości HbA1c zwiększyła się z wyjściowych 7,4% do około 33% po 24 tygodniach leczenia. W próbie *Echtay 2013* zawartość HbA1c < 7,0% uzyskało 26,9% pacjentów. Autorzy próby *LIGHT* podali, że na końcu terapii co piąty chory (20%) uzyskał opisywany punkt końcowy.

W próbie *SOLVE* przed rozpoczęciem insulinoterapii około 17% chorych (spośród tych, którzy mieli wykonany wyjściowy pomiar HbA1c) uzyskało zawartość HbA1c < 6,5%. W przypadku wyróżnionych podgrup opisywaną zawartość najczęściej stwierdzano u chorych (31,3%) z wyjściową zawartością HbA1c < 7,6%. Ponadto zawartość HbA1c < 6,5% odnotowano u około 17% pacjentów z największymi wartościami tego parametru (HbA1c > 9%), natomiast najrzadziej obserwowano ją u chorych z HbA1c w zakresie 7,6-9,0%. W badaniu *Echtay 2013* po 24 tygodniach terapii zawartość HbA1c ≤ 6,5% wystąpiła u 12,0% chorych.

#### 1.8.1.4.3 Zmiana stężenia glukozy na czczo

We wszystkich włączonych badaniach bez grupy kontrolnej analizowano zmiany stężenia glukozy na czczo. W zależności od badania stężenia glukozy mierzone było w osoczu (*Echtay 2013*, *IDEALS*, *LIGHT*) – FPG (z ang. *fasting plasma glucose*) lub we krwi w badaniu *SOLVE* (FBG, z ang. *fasting blood glucose*). W próbie *PREDICTIVE* pomiar stężenia glukozy na czczo wykonywany był w osoczu lub we krwi, w zależności od glukometru. W dwóch badaniach analizowano również zmienność stężenia glukozy (ang. *fasting glucose variability*) – dane przedstawiono w postaci średnich i SD z 3 ostatnich pomiarów (*Echtay 2013*) oraz z 2 do 6 ostatnich pomiarów w badaniu *PREDICTIVE*. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 68. Zmiana stężenia glukozy na czczo u chorych w badaniach *Echtay 2013*, *IDEALS*, *LIGHT*, *PREDICTIVE* i *SOLVE*.

Badanie (publikacja)		N	Średnia wartość początkowa (SD) [mmol/l]	Średnia wartość końcowa (SD) [mmol/l]	Średnia zmiana (SD) [mmol/l]
<b>Średnie stężenie glukozy na czczo</b>					
<i>Echtay 2013</i>		1532	11,2 (1,0) <sup>&amp;</sup>	6,9 (1,8) <sup>&amp;</sup>	<b>-4,3 (3,5)<sup>&amp;</sup>; p &lt; 0,0001</b>
<i>IDEALS (Belhadj 2012)</i>		bd.	10,5 (2,8) <sup>&amp;</sup>	7,1 (1,7) <sup>&amp;</sup>	<b>-3,3<sup>&amp;</sup>; p &lt; 0,0001</b>
<i>LIGHT (Vergès 2012)</i>		746	10,7 (2,8)	7,7 (2,8)	<b>-3,1; p &lt; 0,0001</b>
<i>PREDICTIVE (Dornhorst 2007<sup>§</sup>, Dornhorst 2008)</i>	Populacja ogólna	8271	10,4 (3,2)	7,8 (2,1)	<b>-2,6 (3,1); p &lt; 0,0001</b>
	Chorzy nieleczeni INS	1665	11,1 (3,2)	7,4 (1,8)	<b>-3,7 (3,3); p &lt; 0,0001</b>
	Chorzy nieleczeni INS	17374	10,1 (3,0)	7,1 (1,8)	<b>-3,1 (3,0), p &lt; 0,001<sup>§§</sup></b>
	Polska	1169	8,9 (2,0) <sup>#</sup>	6,34 (0,99) <sup>^</sup>	-2,56*
<i>SOLVE (Khunti 2012a, Caputo 2013, Yale 2013)</i>	HbA1c < 7,6%	2797	8,4 <sup>^</sup> <sup>&amp;</sup>	6,6 <sup>^</sup> <sup>&amp;</sup>	<b>-1,78 (-2,00; -1,67<sup>†</sup>)<sup>&amp;</sup>; p &lt; 0,001</b>
	HbA1c 7,6-9,0%	5366	9,6 <sup>^</sup> <sup>&amp;</sup>	7,0 <sup>^</sup> <sup>&amp;</sup>	<b>-2,67 (-2,72; -2,56<sup>†</sup>)<sup>&amp;</sup>; p &lt; 0,001</b>
	HbA1c > 9,0%	5363	12,2 <sup>^</sup> <sup>&amp;</sup>	7,6 <sup>^</sup> <sup>&amp;</sup>	<b>-4,44 (-4,78; -4,44<sup>†</sup>)<sup>&amp;</sup>; p &lt; 0,001</b>
	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	3534	9,8 (3,0)	6,8 (1,7)	<b>-3,0 (3,0); p &lt; 0,001</b>
	25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	6811	10,0 (2,9)	7,0 (1,6)	<b>-3,0 (2,9); p &lt; 0,001</b>
	30 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 35 kg/m <sup>2</sup>	4218	10,4 (3,1)	7,2 (1,8)	<b>-3,2 (2,9); p &lt; 0,001</b>
	BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	2405	10,8 (3,1)	7,7 (2,2)	<b>-3,2 (3,1); p &lt; 0,001</b>
<b>Średnia zmienność stężenia glukozy (fasting glucose variability)</b>					
<i>Echtay 2013</i>		443	1,2 (1,0) <sup>&amp;</sup>	0,7 (0,7) <sup>&amp;</sup>	<b>-0,6 (1,1)<sup>&amp;</sup>; p &lt; 0,0001</b>
<i>PREDICTIVE (Dornhorst 2007<sup>§</sup>, Dornhorst 2008)</i>	Populacja ogólna	6669	1,5 (1,3)	1,0 (0,9)	<b>-0,5 (1,3); p &lt; 0,0001</b>
	Chorzy nieleczeni INS	1212	1,3 (1,2)	0,8 (0,7)	<b>-0,5 (1,2); p &lt; 0,0001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

&amp; dane przeliczono: 1 mmol/l = 18 mg/dl;

§ wartość początkowa mierzona w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, wartość końcowa w czasie 4 tygodni przed zakończeniem okresu obserwacji;

 §§ dane z publikacji *Caputo 2013*;

 # dane z publikacji *Khunti 2012*

^ dane odczytano z wykresu w publikacji;

† 95% CI.

We wszystkich badaniach w wyniku dodania insuliny detemir do OADs (u chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej insuliny) uzyskano redukcję stężenia glukozy na czczo. Zaobserwowane zmiany wynosiły od -3,1 do -4,3 mmol/l i były istotne statystycznie, p < 0,001 w próbie *SOLVE* i p < 0,0001

w pozostałych badaniach. W próbie *PREDICTIVE* zmniejszenie stężenia glukozy na czczo były większe w podgrupie chorych nieleczonych insuliną w porównaniu do populacji ogółem ocenianej w tym badaniu, odpowiednio -3,7 vs -2,6 mmol/l.

Dodatkowo autorzy badania *SOLVE* wykazali, że u chorych z wyjściowo większą zawartością hemoglobiny glikowanej (> 9,0%) redukcja stężenia glukozy po leczeniu insuliną detemir była większa niż w podgrupach z mniejszą wyjściową zawartością (HbA1c < 7,6% i 7,6-9,0%), odpowiednio -4,44 mmol/l wobec -1,78 i -2,67 mmol/l. We wszystkich podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wartości BMI stwierdzono podobną redukcję stężenia glukozy na czczo,  $p < 0,001$ .

W badaniach *Echtay 2013* i *PREDICTIVE* u chorych nieleczonych insuliną odnotowano podobne zmniejszenie średniej zmienności stężenia glukozy, odpowiednio o -0,6 i -0,5 mmol/l (w przypadku drugiego badania taki sam wynik uzyskano w populacji ogółem),  $p < 0,0001$  dla zmian w obu próbach.

#### 1.8.1.4.4 Zmiana stężenia glukozy po posiłku

Powyższy punkt końcowy oceniano jedynie w badaniu *Echtay 2013*. Dane dotyczące oceny zmian stężenia glukozy w osoczu po posiłku (PPG, z ang. *post-prandial glucose*) zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 69. Zmiana stężenia glukozy w osoczu po posiłku u chorych w badaniu *Echtay 2013*.

Badanie	N	Średnia wartość początkowa (SD) [mmol/l]	Średnia wartość końcowa (SD) [mmol/l]	Średnia zmiana (SD) [mmol/l]
<i>Echtay 2013</i>	940	14,7 (3,7) <sup>&amp;</sup>	9,3 (2,0) <sup>&amp;</sup>	-5,4 (3,8) <sup>&amp;</sup> ; $p < 0,0001$

<sup>&</sup> dane przeliczono: 1 mmol/l = 18 mg/dl.

Na końcu okresu obserwacji w porównaniu do wartości początkowych odnotowano istotne zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu po posiłku, o 5,4 mmol/l, z 14,7 do 9,3 mmol/l,  $p < 0,0001$ .

#### 1.8.1.4.5 Hipoglikemia

W każdym z analizowanych badań przedstawiono dane dotyczące częstości występowania hipoglikemii ogółem oraz różnych jej rodzajów. Autorzy prezentowali wyniki w postaci liczby zdarzeń hipoglikemii w przeliczeniu na pacjento-lata (*Echtay 2013*, *LIGHT*, *PREDICTIVE*, *SOLVE*) lub podawali odsetki chorych raportujących takie zdarzenia (*IDEALS*, *SOLVE*, *LIGHT*). W poszczególnych badaniach definicje hipoglikemii danego rodzaju hipoglikemii były takie same lub bardzo podobne. Szczegóły na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 70. Definicje hipoglikemii przyjęte w badaniach *Echta 2013*, *IDEALS*, *LIGHT*, *SOLVE* i *PREDICTIVE*.

Badanie	ogółem	ciężka <sup>5</sup>	łagodna	nocna
<b>Echta 2013<sup>^</sup></b>	bd.	ciężkie zdarzenie związane z OUN, wymagające pomocy osób trzecich, stężenie glukozy we krwi < 2,8 mmol/l, złagodzenie objawów po przyjęciu posiłku, iniekcji glukagonu lub dożylniej glukozy	stężenie glukozy we krwi < 3,1 mmol/l, z lub bez objawów wskazujących na hipoglikemię	indywidualne objawy zgodne z definicją hipoglikemii, występujące podczas snu (po wieczornej iniekcji INS i przed oceną stężenia glukozy w osoczu na czczo i poranną iniekcją INS)
<b>IDEALS</b>	bd.	zdarzenie związane z OUN, wymagające pomocy osób trzecich, stężenie glukozy we krwi < 2,8 mmol/l, złagodzenie objawów po spożyciu glukozy, iniekcji glukagonu lub dożylniej glukozy	bd.	bd.
<b>LIGHT<sup>^^</sup></b>	bd.	zdarzenie wymagające pomocy osób trzecich, stężenie glukozy we krwi < 2,8 mmol/l, złagodzenie objawów po przyjęciu posiłku, iniekcji glukagonu lub dożylniej glukozy	każde zdarzenie uznane przez pacjenta za łagodną hipoglikemię (występujące w dzień lub w nocy)	bd.
<b>SOLVE</b>	bd.	Zdarzenie wymagające pomocy osób trzecich z powodu ciężkiego upośledzenia funkcji poznawczych, z koniecznością podania posiłku, glukagonu lub glukozy dożylnie, raportowana w czasie poprzednich 12 tygodni (z wyjątkiem UK, gdzie przyjęto poprzednie 4 tygodnie)	stężenie glukozy we krwi < 3,1 mmol/l, z lub bez objawów wskazujących na hipoglikemię, raportowane w trakcie 4 tygodni przed wizytą kontrolną	bd.
<b>PREDICTIVE<sup>^</sup></b>	objawy hipoglikemii ustępujące po podaniu doustnych węglowodanów, glukagonu lub dożylniej glukozy, albo jakiegokolwiek objawowe lub nieobjawowe stężenie glukozy we krwi < 2,8 mmol/l	ciężkie objawy ze strony OUN, zgodne z definicją hipoglikemii; chory wymagający pomocy osób trzecich, ze stężeniem glukozy we krwi < 2,8 mmol/l lub z objawami ustępującymi po przyjęciu posiłku, glukagonu lub dożylniej glukozy	bd.	indywidualne objawy zgodne z definicją hipoglikemii, występujące podczas snu (po wieczornej dawce INS i przed oceną stężenia glukozy na czczo i poranną iniekcją INS)

<sup>5</sup> w zależności od badania stosowano określenie „severe” lub „major” dotyczące takich samych lub bardzo podobnych definicji, dlatego w raporcie przyjęto jedną nazwę: „ciężka” hipoglikemia;

<sup>^</sup> dane dotyczące występowania hipoglikemii zbierano w okresie 4 tygodni przed wprowadzeniem insuliny detemir i w czasie 4 tygodni przed zakończeniem okresu obserwacji;

<sup>^^</sup> dane dotyczące występowania hipoglikemii zbierano w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania i w czasie 4 tygodni przed zakończeniem okresu obserwacji.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki oceny częstości występowania hipoglikemii w obrębie chorych nieleczonych wcześniej insuliną a wyłącznie OADs (dane przedstawiane w przeliczeniu na pacjento-lata lub w postaci odsetków chorych z hipoglikemią). W przypadku badania *PREDICTIVE* przedstawiono dane dla populacji ogółem (*Dornhorst 2007*) i dla podgrupy pacjentów nieleczonych

wcześniej insuliną (Dornhorst 2008). W badaniu SOLVE wykonano dodatkowe analizy w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej zawartości HbA1c (Caputo 2013) i BMI pacjentów (Yale 2013).

Tabela 71. Częstość występowania hipoglikemii [pacjento-lata]; badania Ectay 2013, LIGHT i PREDICTIVE.

Hipoglikemia	Badanie (publikacja)	N	Średnia wartość początkowa [pacjento-lata]	Średnia wartość końcowa [pacjento-lata]	Średnia zmiana [pacjento-lata]	
Hipoglikemia ogółem	Ectay 2013	bd.	1,30	1,37	bd.	
	LIGHT (Vergès 2012) <sup>1</sup>	1423	1,2 (SD: 6)	3,6 (SD: 13,2)	<b>2,4; p &lt; 0,05</b>	
	PREDICTIVE (Dornhorst 2007 <sup>2</sup> , Dornhorst 2008)	Populacja ogólna	12358	9,1	3,1	<b>-6,0; p &lt; 0,0001</b>
		Chorzy po OADs	2375	1,4	1,2	-0,3; p = 0,2664
Ciężka hipoglikemia	Ectay 2013	bd.	0,15	0,02	bd.	
	PREDICTIVE (Dornhorst 2007 <sup>1</sup> , Dornhorst 2008)	Populacja ogólna	12356	0,8	0,1	<b>-0,7; p &lt; 0,0001</b>
		Chorzy nieleczeni INS	2375	0,1	0,0	<b>-0,1; p = 0,0008</b>
		Chorzy nieleczeni INS	17374	0,043	0,005	<b>-0,038*; p &lt; 0,001</b>
		HbA1c < 7,6%	2797	0,069 przed insuliną 0 na początku bad.	0,014	<b>-0,055; p = 0,02</b>
		HbA1c 7,6-9,0%	5366	0,037 przed insuliną 0,003 na początku bad.	0,005	<b>-0,032; p &lt; 0,001</b>
	SOLVE (Khunti 2012a, Caputo 2013, Yale 2013)	HbA1c > 9,0%	5363	0,038 przed insuliną 0,005 na początku bad.	0,004	<b>-0,034; p &lt; 0,001</b>
		BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	3534	0,057	0,004	<b>-0,053; p &lt; 0,001</b>
		25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	6811	0,048	0,004	<b>-0,044; p &lt; 0,001</b>
		30 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 35 kg/m <sup>2</sup>	4218	0,036	0,010	<b>-0,026; p &lt; 0,001</b>
	BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	2405	0,028	0,004	-0,024	
Łagodna hipoglikemia	Ectay 2013	bd.	1,15	1,30	bd.	
		Chorzy nieleczeni INS	17374	1,577	1,832	<b>0,255*; p &lt; 0,001</b>
		HbA1c < 7,6%	2797	2,913 przed insuliną 2,211 na początku bad.	2,160	-0,753; p = 0,8
	SOLVE (Khunti 2012a, Caputo 2013, Yale 2013)	HbA1c 7,6-9,0%	5366	1,701 przed insuliną 1,875 na początku bad.	1,887	<b>0,186; p = 0,004</b>
		HbA1c > 9,0%	5363	1,225 przed insuliną 1,920 na początku bad.	2,033	<b>0,809; p &lt; 0,001</b>
		BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	3534	1,755	2,390	<b>0,635; p &lt; 0,001</b>
	25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	6811	1,583	2,009	<b>0,426; p &lt; 0,01</b>	

Hipoglikemia	Badanie (publikacja)	N	Średnia wartość początkowa [pacjento-lata]	Średnia wartość końcowa [pacjento-lata]	Średnia zmiana [pacjento-lata]	
	30 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 35 kg/m <sup>2</sup>	4218	1,341	1,471	<b>0,130; p &lt; 0,01</b>	
	BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	2405	1,699	1,292	-0,407; p = 0,116	
Hipoglikemia nocna	<i>Echta</i> 2013	bd.	0,40	0,39	bd.	
	PREDICTIVE (Dornhorst 2007 <sup>1</sup> , Dornhorst 2008)	Populacja ogólna	12357	3,4	0,7	<b>-2,7; p &lt; 0,0001</b>
		Chorzy nieleczeni INS	2375	0,4	0,3	-0,1; p = 0,2462
Łagodna nocna hipoglikemia	SOLVE ( <i>Khunti</i> 2012a)	17374	0,267	0,277	0,01*; p = 0,08	
Ciężka nocna hipoglikemia	SOLVE ( <i>Khunti</i> 2012a)	17374	0,006	0,000	<b>-0,006*; p &lt; 0,001</b>	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane odczytano z wykresu;

<sup>1</sup> wyniki podano jako liczba zdarzeń na pacjenta na miesiąc (średnia wartość początkowa 0,1 ± 0,5; średnia wartość końcowa 0,3 ± 1,1; średnia zmiana 0,2); w celu porównania z danymi z innych badań wartości te przeliczono na pacjenta na rok (mnożąc przez 12);

<sup>2</sup> wartość początkowa mierzona w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, wartość końcowa w czasie 4 tygodni przed zakończeniem okresu obserwacji.

W badaniach *Echta* 2013 i PREDICTIVE (Dornhorst 2008) po wprowadzeniu insuliny do wcześniejszej terapii OADs odnotowano jedynie niewielkie zmiany częstości występowania hipoglikemii ogółem. Z kolei w próbie LIGHT zaobserwowano znaczne zwiększenie częstości występowania hipoglikemii ogółem – o 2,4 pacjento-lat na końcu obserwacji w porównaniu do wartości początkowej, zmiana była istotna statystycznie, p < 0,05. W przypadku ciężkiej hipoglikemii generalnie raportowano zmniejszenie częstości jej występowania na końcu okresu obserwacji w badaniu *Echta* 2013, z 0,15 do 0,02 pacjento-lat, w próbie PREDICTIVE, z 0,1 do 0,0 pacjento-lat (p = 0,0008) oraz w badaniu SOLVE, z 0,043 do 0,005 pacjento-lat (p < 0,001). Natomiast zdarzenia łagodnej hipoglikemii obserwowano częściej, o 1,15 do 1,8 pacjento-lat (*Echta* 2013, SOLVE; p < 0,001 dla zmian w drugim badaniu). Ponadto w opisywanych badaniach nie zaobserwowano znaczących zmian w przypadku częstości występowania nocnej hipoglikemii, jedynie w próbie SOLVE nastąpiła znamienna redukcja liczby ciężkich zdarzeń tego typu w przeliczeniu na pacjento-lata (p < 0,001).

W badaniu SOLVE odnotowano, że wraz ze zwiększeniem wyjściowej zawartości HbA1c raportowano zwiększenie częstości występowania hipoglikemii łagodnej. W przypadku podgrup z największą zawartością HbA1c (> 9,0%) zmiana mogła wynikać z faktu wprowadzenia większej dawki insuliny detemir i jej późniejszego zwiększenia (większa zmiana niż w pozostałych podgrupach). Natomiast częstość ciężkiej hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii nocnej uległa istotnemu zmniejszeniu we wszystkich podgrupach (p < 0,001). Z kolei w analizie w podgrupach chorych z określonym BMI wykazano, że częstość łagodnej hipoglikemii istotnie zmniejszała się w miarę wzrostu wartości tego wskaźnika,

a częstość ciężkiej hipoglikemii wykazywała tendencję odwrotną – zwiększenie w podgrupach chorych z wyższym BMI.

Tabela 72. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w trakcie badania; badania SOLVE i LIGHT.

Hipoglikemia	Badanie (publikacja)	Liczba chorych	Liczba chorych (%)		
<b>Ogółem</b>	<i>IDEALS (Belhadj 2012)</i>	1974	155 (7,9%) <sup>^</sup>		średnia zmiana: <b>-96,8%, p &lt; 0,0001</b>
	<i>LIGHT (Vergès 2012)</i>	1423	na początku: 211* (14,8%)	na końcu: 209* (14,7%)	średnia zmiana: -0,1 p.p.; NS
<b>Ciężka</b>	<i>SOLVE (Khunti 2012a)</i>	17374	21 (0,1%*)		
<b>Ciężka</b>	<i>SOLVE (Caputo 2013)</i>	HbA1c < 7,6%	przed insuliną: 12 (0,5%)	na początku: 0 (0,0%)	na końcu obs.: 2 (0,1%)
		HbA1c 7,6-9,0%	przed insuliną: 24 (0,5%)	na początku: 3 (0,1%)	na końcu obs.: 5 (0,1%)
		HbA1c > 9,0%	przed insuliną: 16 (0,4%)	na początku: 6 (0,1%)	na końcu obs.: 4 (0,1%)
<b>Łagodna</b>	<i>SOLVE (Caputo 2013)</i>	HbA1c < 7,6%	przed insuliną: 159 (6,3%)	na początku: 165 (6,6%)	na końcu obs.: 159 (6,3%)
		HbA1c 7,6-9,0%	przed insuliną: 190 (4,0%)	na początku: 291 (6,2%)	na końcu obs.: 297 (6,3%)
		HbA1c > 9,0%	przed insuliną: 142 (3,2%)	na początku: 292 (6,7%)	na końcu obs.: 269 (6,0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> u 155 chorych wystąpiło 598 zdarzeń hipoglikemii; większość raportowano w 1. miesiącu stosowania insuliny detemir; w kolejnych miesiącach częstość występowania hipoglikemii znacząco zmniejszyła się.

W badaniu *LIGHT* nie odnotowano znamiennej zmiany częstości występowania hipoglikemii, którą raportowano u około 15% na początku i końcu obserwacji (większość przypadków hipoglikemii była łagodna – nocna ogółem dla całej populacji). Odmienne w próbie *IDEALS* częstość występowania hipoglikemii zmniejszyła się prawie o 98% po 24 tygodniach terapii w porównaniu z wartościami początkowymi, była to zmiana istotna statystycznie,  $p < 0,0001$ . Ogółem hipoglikemię raportowano u 7,9% pacjentów (598 zdarzeń) i autorzy tego badania zaznaczyli, że większość zdarzeń wystąpiła w pierwszym miesiącu stosowania insuliny detemir.

W próbie *SOLVE* ciężka hipoglikemia występowała rzadko, u 0,1% pacjentów. W podgrupach wyróżnionych na podstawie zawartości HbA1c odsetki chorych z łagodną oraz z ciężką hipoglikemią były podobne na końcu obserwacji, wynosiły około 6% dla łagodnej hipoglikemii i 0,1% dla hipoglikemii ciężkiej. W podgrupach z większą wyjściową zawartością HbA1c (7,6-9,0% i > 9,0%) odsetek pacjentów raportujących łagodne przypadki hipoglikemii zwiększył się (z 3,2-4,0% do około 6,0-6,3%), natomiast u chorych z wyjściowo niską częstością hipoglikemii (< 7,6%) nie zmienił się. Z kolei w przypadku ciężkiej hipoglikemii odsetek chorych zmniejszył się w każdej z podgrup.



## 1.8.1.4.6 Zmiana masy ciała

Autorzy wszystkich badań przedstawili dane dotyczące zmian masy ciała chorych w trakcie leczenia insuliną detemir. Szczegóły na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 73. Zmiana masy ciała chorych w badaniach *Echtay 2013*, *IDEALS*, *LIGHT*, *PREDICTIVE* i *SOLVE*.

Badanie (publikacja)	N	Średnia wartość początkowa (SD) [kg]	Średnia wartość końcowa (SD) [kg]	Średnia zmiana [kg]	
<i>Echtay 2013</i>	bd.	80,5 (13,8)	80,4 (13,5)	0,1*; p = 0,567	
<i>IDEALS (Belhadj 2012)</i> <sup>^</sup>	bd.	bd.	bd.	<b>1,06 (SD: 3,2); p &lt; 0,0001</b>	
<i>LIGHT (Vergès 2012)</i>	1394	83,7 (15,4)	83,2 (14,9)	<b>-0,5; p &lt; 0,0001</b>	
<i>PREDICTIVE</i>	Populacja ogólna ( <i>Dornhorst 2007</i> ) <sup>1</sup>	10208	87,6	87,2	<b>-0,4; p &lt; 0,0001</b>
	Chorzy nieleczeni INS( <i>Dornhorst 2008</i> )	2023	84,1 (15,5)	83,4 (15,2)	<b>-0,7 (SD: 3,5); p &lt; 0,0001; (95% CI: -0,84; -0,53)</b>
<i>SOLVE</i>	( <i>Khunti 2012a</i> ) Chorzy nieleczeni INS	17374	80,8 (17,6)	80,3 (17,0) <sup>^^</sup>	<b>-0,6 (95% CI: -0,65; -0,47); p &lt; 0,001</b>
	HbA1c < 7,6%	2797	77,9 (17,1)	bd.	<b>-0,6 (95% CI: -0,8; -0,5); IS</b>
	( <i>Caputo 2013</i> ) HbA1c 7,6-9,0%	5366	71,5 (17,2)	bd.	<b>-0,6 (95% CI: -0,8; -0,5); IS</b>
	HbA1c > 9,0%	5363	82,2 (18,6)	bd.	<b>-0,3 (95% CI: -0,4; -0,1); IS</b>
	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	3534	62,8 (8,5)	bd.	<b>0,75 (95% CI: 0,60; 0,90); IS</b>
(Yale 2013)	25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	6811	76,4 (9,2)	bd.	<b>-0,16 (95% CI: -0,26; -0,07); IS</b>
	30 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 35 kg/m <sup>2</sup>	4218	88,6 (11,0)	bd.	<b>-0,99 (95% CI: -1,13; -0,84); IS</b>
	BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	2405	104,5 (15,6)	bd.	<b>-1,89 (95% CI: -2,16; -1,63); IS</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w badaniu podano, że 49% pacjentów miało stabilną masę ciała w trakcie leczenia, a u 16,8% odnotowano jej redukcję o ≥ 2 kg;

<sup>^^</sup> dane przedstawiono w publikacji *Yale 2013*;

<sup>1</sup> wartość początkowa mierzona w czasie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania, wartość końcowa w czasie 4 tygodni przed zakończeniem 14-tygodniowego okresu obserwacji.

W większości prób (*LIGHT*, *PREDICTIVE*, *SOLVE*) w trakcie terapii insuliną detemir u chorych otrzymujących wcześniej tylko OADs odnotowano niewielkie zmniejszenie masy ciała, średnio o 0,5 do 0,7 kg w porównaniu z wartościami wyjściowymi, p < 0,0001. Jedynie w próbie *IDEALS* odnotowano istotne zwiększenie masy ciała chorych, o 1,06 kg, p < 0,0001 w porównaniu do wartości początkowych. Autorzy tej próby zaznaczyli przy tym, że 49% miało stabilną masę ciała, a u 16,8% odnotowano jej zmniejszenie o ≥ 2 kg. W badaniu *Echtay 2013* nie zaobserwowano istotnej zmiany masy ciała pacjentów, p = 0,567.

U chorych z badania *SOLVE* z wyjściową zawartością HbA1c < 7,6% i 7,6-9,0% średnia redukcja masy ciała była podobna jak w populacji ogólnej (-0,6 kg), natomiast u chorych z wyjściowo większą zawartością HbA1c (>9,0%) redukcja masy ciała była mniejsza, ale istotna statystycznie, -0,3 (95% CI: -0,4;

-0,1) kg. Ponadto największą redukcję masy ciała w wyniku terapii insuliną detemir uzyskali chorzy z wyjściowo największymi wartościami BMI ( $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ), podczas gdy u pacjentów odnotowano jej zwiększenie (we wszystkich podgrupach BMI zaobserwowane różnice były znamienne).

Autorzy próby *SOLVE* w analizie regresji logistycznej z uwzględnieniem czynników dopasowania wykazali, że na szansę redukcji masy ciała chorych o co najmniej 1 kg największy wpływ ma wyjściowa wartość BMI, a także zawartość HbA1c i liczba stosowanych OADs, podobnie jak ich rodzaj – stosowanie w skojarzeniu z insuliną detemir metforminy i inhibitorów  $\alpha$ -glukozydazy, oraz brak w schemacie terapii doustnej leków z grupy TZD i inhibitorów DPP-4. Natomiast nie odnotowano zależności między dawką insuliny (średnią z okresu leczenia lub końcową w przeliczeniu na masę ciała) a uzyskaniem powyższego efektu.

#### 1.8.1.4.7 Zmiana wskaźnika BMI

Autorzy badania *SOLVE* oceniali zmianę średniej wartości wskaźnika masy ciała BMI w trakcie 24 tygodni leczenia insuliną detemir.

Tabela 74. Zmiana BMI u chorych w badaniu *SOLVE*.

Badanie (publikacja)	N	Średnia wartość początkowa (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia wartość końcowa (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia zmiana (95% CI) [kg/m <sup>2</sup> ]
( <i>Khunti 2012a</i> )	17374	29,3 (5,4)	29,0 (5,3) <sup>^</sup>	<b>-0,2 (-0,47; -0,19); p &lt; 0,001<sup>^</sup></b>
<i>SOLVE</i>	HbA1c < 7,6%	2797	27,9 (5,1)	<b>-0,19 (-0,24; -0,14); IS</b>
	( <i>Caputo 2013</i> ) HbA1c 7,6-9,0%	5366	29,3 (5,1)	<b>-0,20 (-0,24; -0,17); IS</b>
	HbA1c > 9,0%	5363	29,7 (5,6)	<b>-0,08 (-0,12; -0,03); IS</b>

<sup>^</sup> dane zamieszczono w publikacji *Yale 2013*.

U chorych uczestniczących w badaniu *SOLVE* odnotowano istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ) zmniejszenie wartości wskaźnika BMI o -0,2 (95% CI: -0,47; -0,19) kg/m<sup>2</sup>. W każdej z analizowanych podgrup wyróżnionych na podstawie wyjściowej zawartości HbA1c wykazano istotne statystycznie zmniejszenie wartości wskaźnika BMI, w podgrupach z początkowym HbA1c < 7,6% i 7,6-9,0% zmiany były podobnej wielkości jak w populacji ogólnej (-0,19 i -0,20 kg/m<sup>2</sup>), natomiast u chorych z wyjściowo największą zawartością HbA1c (> 9,0%) średnia zmiana wartości tego wskaźnika była najmniejsza, choć nadal istotna statystycznie, MD = -0,08 (95% CI: -0,12; -0,03) kg/m<sup>2</sup>.

#### 1.8.1.4.8 Zmiana obwodu talii i bioder

Autorzy badania *SOLVE* przedstawili dane dotyczące oceny zmian obwodu talii i bioder w populacji ogółem i podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej zawartości HbA1c i wartości wskaźnika BMI. Dane te zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 75. Zmiana obwodu talii i bioder u chorych w badaniu *SOLVE*.

Badanie <i>SOLVE</i> (publikacja)	Populacja/podgrupa	N	Średnia wartość początkowa (SD) [cm]	Średnia wartość końcowa (SD) [cm]	Średnia zmiana (95% CI) [cm]
<b>Zmiana obwodu talii</b>					
( <i>Khunti 2012a</i> )	Chorzy nieleczeni INS	17374	99,3 (15,1) <sup>^</sup>	bd.	<b>-0,7 (-0,8; -0,6); IS</b>
(Yale 2013)	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	3534	85,3 (9,0)	bd.	0,10 (-0,12; 0,32); NS
	25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	6811	96,0 (9,7)	bd.	<b>-0,51 (-0,72; -0,29); IS</b>
	30 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 35 kg/m <sup>2</sup>	4218	107,3 (9,4)	bd.	<b>-1,23 (-1,57; -0,88); IS</b>
	BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	2405	119,5 (12,4)	bd.	<b>-2,18 (-2,64; -1,73); IS</b>
<b>Zmiana obwodu bioder</b>					
( <i>Khunti 2012a</i> )	Chorzy nieleczeni INS	17374	104,0 (13,4) <sup>^</sup>	bd.	<b>-0,7 (-0,8; -0,5); IS</b>
(Yale 2013)	BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	3534	94,5 (8,0)	bd.	<b>-0,32 (-0,56; -0,07); IS</b>
	25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	6811	102,3 (8,4)	bd.	<b>-0,67 (-0,88; -0,47); IS</b>
	30 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 35 kg/m <sup>2</sup>	4218	110,7 (9,7)	bd.	<b>-2,18 (-2,64; -1,73); IS</b>
	BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	2405	123,3 (14,0)	bd.	<b>-1,30 (-1,90; -0,70); IS</b>

<sup>^</sup> dane zamieszczono w publikacji *Yale 2013*.

W populacji badania *SOLVE* zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie obwodu talii i bioder o 0,7 cm. W analizie w podgrupach wykazano, że chorzy z wyższymi wartościami wskaźnika BMI uzyskiwali na ogół większe zmiany obu punktów końcowych.

#### 1.8.1.4.9 Jakość życia i satysfakcja z leczenia

Jedynie w próbie *SOLVE* oceniano jakość życia chorych z cukrzycą typu 2 nieleczonych insuliną. Do oceny włączono 6875 chorych (40% z populacji 17374 chorych), którzy otrzymali insulinę detemir i odpowiedzieli na co najmniej jedno pytanie kwestionariusza ITAS (*Insulin Treatment Appraisal Scale*) (zawierającego 20 pytań pogrupowanych w podskale oceniające pozytywne i negatywne odczucia związane ze stosowaniem insuliny; szczegółowy opis w załączniku do raportu). Wyniki przedstawiono w dodatkowej publikacji *Liebl 2013*.

Tabela 76. Ocena jakości życia chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną w badaniu SOLVE.

Kwestionariusz ITAS	N	Średnia wartość wyjściowa (SD) [pkt.]	Średnia wartość końcowa (SD) [pkt.]	Średnia zmiana (95% CI)
Całkowity wynik	6875	53,16 (9,3)	49,63 (8,6)	<b>-3,52 (-3,77; -3,28), p &lt; 0,001</b>
Podskala odczuć pozytywnych	6875	14,93 (2,2)	15,07 (2,3)	<b>0,14 (0,08; 0,21), p &lt; 0,001</b>
Podskala odczuć negatywnych	6875	44,24 (8,7)	40,86 (7,9)	<b>-3,38 (-3,61; -3,16), p &lt; 0,001</b>

Po 24 tygodniach terapii w porównaniu z wartościami początkowymi odnotowano istotną poprawę całkowitego wyniku uzyskiwanego przez chorych w kwestionariuszu ITAS, zmiana o -3,52 punktu,  $p < 0,00$ , a także poprawę wyników obu podskal – oceniających odczucia związane z insulinoterapią,  $p < 0,001$ . Zaobserwowane zmiany mogą świadczyć o poprawie jakości życia pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy rozpoczęli stosowanie insuliny po niepowodzeniu OADs.

W przypadku poszczególnych pytań kwestionariusza ITAS autorzy zwrócili uwagę, że w trakcie leczenia chorzy zmienili swoją ocenę odnośnie łatwości stosowania insuliny detemir (poprawie uległy odpowiedzi na pytania o obawy przed iniekcją i bólem z nią związanym oraz poprawnym jej wykonaniem i administrowaniem leku). Ponadto w większym stopniu postrzegali oni terapię jako bezpieczną w szczególności w kontekście ryzyka wystąpienia hipoglikemii i zwiększenia masy ciała. Stosowanie insuliny detemir wpływało na poprawę ogólnej jakości życia.

### 1.8.1.5 Bezpieczeństwo

W trzech włączonych badaniach, *Echtay 2013*, *IDEALS (Belhadj 2012)* i *SOLVE* (publikacja *Khunti 2012* i załącznik S1), przedstawiono ocenę bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir.

W przypadku próby *PREDICTIVE (Dornhorst 2007)* ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono łącznie dla chorych z cukrzycą typu 1 i 2 (nie było możliwe wyróżnienie danych dla pacjentów z cukrzycą typu 2); w publikacji *Dornhorst 2008* przedstawiono jedynie szczątkowe dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir w podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną w tym badaniu. Natomiast w próbie *LIGHT* prezentowano dane łącznie dla obu stosowanych analogów insuliny: detemir i glargine.

Ogółem w badaniach *Echtay 2013*, *IDEALS* i *SOLVE* insulina detemir miała dobry profil bezpieczeństwa, charakteryzujący się niewielką częstością występowania działań niepożądanych (w tym działań niepożądanych związanych z leczeniem) i małym odsetkiem chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych (0,3% w *Echtay 2013*). *Tabela 77* zawiera szczegółowe dane na ten temat. W dwóch próbach (*IDEALS*, *SOLVE*) odnotowano pojedyncze przypadki zgonów, które nie miały

związku z hipoglikemią (lub ze stosowaniem insuliny detemir dodatkowo w *IDEALS*). Natomiast w przypadku badania *PREDICTIVE* wiadomo jedynie, że w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej insuliną w okresie 4 tygodni przed wizytą wstępną wystąpił jeden przypadek ciężkiego działania niepożądane związanego z leczeniem (SADRs).

Tabela 77. Ocena bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir u chorych w badaniach *Echta* 2013, *IDEALS* i *SOLVE*.

Punkt końcowy	<i>Echta</i> 2013 (N = 2106)	<i>IDEALS</i> (N = 1974)	<i>SOLVE</i> (N = 17374)
	Liczba i odsetek chorych		
Zgony	bd.	2 (0,1%*) <sup>§</sup>	1 (< 0,1%*) <sup>§§</sup>
Ciężkie ( <i>serious</i> ) działania niepożądane	bd.	6 (0,3%)	bd.
Działania niepożądane	11 (0,5%) [12 zdarzeń]	bd.	bd.
Ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem (SADRs)	1 (0,05%*)	bd.	18 (< 0,1%) [23 zdarzenia] <sup>^</sup>
Działania niepożądane związane z leczeniem (ADRs)	9 (0,4%)	77 (3,99%)	154 (0,9%) [216 zdarzeń] <sup>^</sup>
ADRs prowadzące do przerwania leczenia	6 (0,3%*) <sup>#</sup>	bd.	bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>§</sup> żaden z zgonów nie był następstwem hipoglikemii, ani nie był związany z leczeniem w ocenie badacza;

<sup>§§</sup> uraz czaszkowo-mózgowy spowodowany upadkiem chorego przed wizytą kontrolną; u chorego odnotowano wywiadzie migotanie przedsionków i przejściowy atak niedokrwienny, a w momencie zgonu otrzymywał on leki przeciwzakrzepowe; nie raportowano u niego hipoglikemii ani przed, ani w trakcie zdarzenia;

<sup>^</sup> dane przedstawiono w załączniku S1 publikacji *Khunti 2012a*;

<sup>#</sup> w tym 5 ADRs prawdopodobnie (*probably*) związanych z leczeniem: nadwrażliwość/alergia na lek (n = 3), świąd (n = 1), wysypka polekowa (*drug eruption*) (n = 1), oraz 1 ADR (ból kości) możliwie (*possibly*) związany z leczeniem; większość z nich miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

W badaniu *SOLVE* podano, że ogółem u 18 chorych odnotowano 23 przypadki ciężkich ADRs, jednak liczba zdarzeń jest niezgodna z sumą poszczególnych zdarzeń zamieszczonych w tabeli S1 w załączniku (podliczając wszystkie zdarzenia ich suma wynosi 40). Podobnie w przypadku ADRs niezaklasyfikowanych jako ciężkie przedstawionych w tabeli S1 w załączniku do publikacji *Khunti 2012a* podano, że u 154 pacjentów odnotowano 216 zdarzeń, podczas gdy suma poszczególnych zdarzeń wynosi 261.

Spośród ciężkich ADRs najczęstsze były zaburzenia metabolizmu i odżywiania (14 zdarzeń u 12 chorych), a wśród nich najczęściej występowała hipoglikemia, u 9 pacjentów (< 0,1%) odnotowano 10 zdarzeń. U trzech pacjentów stwierdzono utratę przytomności z powodu hipoglikemii. Pozostałe ciężkie ADRs raportowano jednokrotnie u pojedynczych pacjentów. Natomiast większość ADRs niezaklasyfikowanych jako ciężkie stanowiły zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu iniekcji (69 zdarzeń) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (53 zdarzenia), które odnotowano odpowiednio u 0,4% i 0,2%

chorych. Dane dotyczące poszczególnych ADRs zebrano w tabeli poniżej (przedstawiono je za autoremami próby SOLVE, nie uzupełniając pustych miejsc liczbą „0”).

Tabela 78. Poszczególne działania związane z leczeniem (ADRs) u chorych w badaniu SOLVE.

Klasyfikacja ADRs wg układów	Ciężkie ADRs ( <i>serious</i> )			Pozostałe ADRs ( <i>non-serious</i> )		
	Liczba chorych (%)		Liczba zdarzeń	Liczba chorych (%)		Liczba zdarzeń
	n	%	n	n	%	n
Zaburzenia serca	1	< 0,1%	1	6	< 0,1%	9
migotanie przedsionków	1	< 0,1%	1	1	< 0,1%	1
zatrzymanie akcji serca				2	< 0,1%	2
wstrząs kardiogeny				1	< 0,1%	1
zwężenie zastawki mitralnej				1	< 0,1%	1
zawał serca				1	< 0,1%	1
kołatanie serca				2	< 0,1%	3
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe				10	< 0,1%	15
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				62	0,4%	69
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych				1	< 0,1%	1
Zaburzenia układu immunologicznego	1	< 0,1%	1	12	< 0,1%	12
reakcje anafilaktyczne				2	< 0,1%	2
nadwrażliwość na lek	1	< 0,1%	1	7	< 0,1%	7
nadwrażliwość				3	< 0,1%	3
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	1	< 0,1%	1	5	< 0,1%	7
Urazy	1	< 0,1%	1	1	< 0,1%	1
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	12	< 0,1%	14	12	< 0,1%	12
zmniejszenie apetytu				2	< 0,1%	2
hiperglikemia				2	< 0,1%	2
hipoglikemia	9	< 0,1%	10	8	< 0,1%	8
nieświadomość występowania hipoglikemii	1	< 0,1%	1			
utrata przytomności z powodu hipoglikemii	3	< 0,1%	3			
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1	< 0,1%	1	3	< 0,1%	6
Nowotwory				1	< 0,1%	1
Zaburzenia układu nerwowego	1	< 0,1%	1	11	< 0,1%	12
udar mózgu	1	< 0,1%	1			
inne				11	< 0,1%	12
Zaburzenia psychiatryczne	1	< 0,1%	1	2	< 0,1%	2

Klasyfikacja ADRs wg układów	Ciężkie ADRs ( <i>serious</i> )			Pozostałe ADRs ( <i>non-serious</i> )		
	Liczba chorych (%)		Liczba zdarzeń	Liczba chorych (%)		Liczba zdarzeń
	n	%	n	n	%	n
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				43	0,2%	53
Nie stosowanie się do zaleceń	1	< 0,1%	1			
Niezaklasyfikowane ( <i>un-coded events</i> )				5	< 0,1%	7
Inne <sup>1</sup>	1	< 0,1%	1	8	< 0,1%	9

<sup>1</sup> zaburzenia oka, nerek i dróg moczowych, choroby układu oddechowego, zaburzenia naczyniowe, konieczność przeprowadzenia badań lekarskich (*investigations*).

### 1.8.1.5.1 Czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych

Powyższy punkt końcowy oceniano jedynie w badaniu *SOLVE*. Wyniki przedstawiono dla populacji ogółem tego badania (*Khunti 2012a*), oraz w podgrupach pacjentów wyróżnionych na podstawie BMI (*Yale 2013*). W poniższej tabeli zamieszczono ocenę zmian poszczególnych czynników ryzyka. Zmiany istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 79. Czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w badaniu *SOLVE*.

Populacja/podgrupa	N	Średnia zmiana na końcu okresu obserwacji vs w.p. (95% CI)			
<b>Stężenie lipidów</b>					
		LDL [mmol/l]	HDL [mmol/l]	TC [mmol/l]	TRIG [mmol/l]
Chorzy nieleczeni INS	17374	<b>-0,16 (-0,19; -0,14); IS</b>	<b>0,01 (0,00; 0,02); IS</b>	<b>-0,30 (-0,33; -0,28); IS</b>	<b>-0,3 (-0,32; -0,26); IS</b>
BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	3534	<b>-0,15 (-0,19; -0,10); IS</b>	0,01 (-0,01; 0,03); NS	<b>-0,26 (-0,31; -0,20); IS</b>	<b>-0,23 (-0,29; -0,17); IS</b>
25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	6811	<b>-0,16 (-0,20; -0,12); IS</b>	<b>0,01 (0,00; 0,02); IS</b>	<b>-0,31 (-0,35; -0,26); IS</b>	<b>-0,26 (-0,31; -0,22); IS</b>
30 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 35 kg/m <sup>2</sup>	4218	<b>-0,18 (-0,24; -0,12); IS</b>	0,01 (-0,01; 0,03); NS	<b>-0,34 (-0,40; -0,27); IS</b>	<b>-0,34 (-0,40; -0,28); IS</b>
BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	2405	<b>-0,20 (-0,28; -0,13); IS</b>	0,02 (-0,01; 0,04); NS	<b>-0,35 (-0,42; -0,27); IS</b>	<b>-0,44 (-0,52; -0,37); IS</b>
<b>Ciśnienie tętnicze krwi</b>					
		skurczowe (SBP) [mmHg]		rozkurczowe (DBP) [mmHg]	
Chorzy nieleczeni INS	17374	<b>-4,1 (-4,4; -3,8); IS</b>		<b>-2,0 (-2,2; -1,9); IS</b>	
BMI < 25 kg/m <sup>2</sup>	3534	<b>-3,03 (-3,59; -2,46); IS</b>		<b>-1,26 (-1,62; -0,91); IS</b>	
25 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 30 kg/m <sup>2</sup>	6811	<b>-3,77 (-4,23; -3,31); IS</b>		<b>-2,31 (-2,59; -2,03); IS</b>	
30 kg/m <sup>2</sup> ≤ BMI < 35 kg/m <sup>2</sup>	4218	<b>-5,06 (-5,70; -4,43); IS</b>		<b>-2,22 (-2,60; -1,84); IS</b>	
BMI ≥ 35 kg/m <sup>2</sup>	2405	<b>-5,10 (-5,97; -4,24); IS</b>		<b>-2,24 (-2,77; -1,71); IS</b>	

Wykazano istotną statystycznie poprawę każdego z rozpatrywanych parametrów laboratoryjnych (cholesterolu całkowitego, trójglicerydów oraz HDL i LDL). Również ciśnienie tętnicze krwi uległo

istotnej poprawie w trakcie stosowania insuliny detemir. Obserwacje potwierdzono w większości podgrup pacjentów wyróżnionych na podstawie wartości BMI.



## 1.8.2 Retrospektywne badania na podstawie rejestrów

### 1.8.2.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono trzy publikacje (*Davis 2013*, *Heintjes 2010* oraz *Xie 2011*), w których wyniki uzyskano z dużych rejestrów zawierających dane na temat chorych leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Badania te oceniały insulinę detemir oraz inne rodzaje insuliny stosowane w leczeniu cukrzycy, lecz z uwagi na fakt, że żadna z pozostałych insuliny opisywanych w tych badaniach nie stanowiła komparatora w niniejszej analizie, traktowano je jako próby bez grupy kontrolnej (ocenę jakości badań wykonano jednak według skali NOS, przeznaczonej dla badań z grupą kontrolną). Szczegóły dotyczące metodyki analizowanych badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80. Charakterystyka metodyki badań bez grupy kontrolnej na podstawie rejestrów.

Badanie	Klasyfikacja AOTM	Punktacja NOS	Sposób zbierania danych	Ramy czasowe badania	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Davis 2013</i> ( <i>GE CENTRICITY</i> )	IVA	D●●●●; Z●●; E●●●	retrospektywnie	12 miesięcy	wieloośrodkowe	Sanofi US
<i>Heintjes 2010</i> ( <i>PHARMO</i> )	IVA	D●●●●; Z●●; E●●●	retrospektywnie	12 miesięcy	wieloośrodkowe	Novo Nordisk
<i>Xie 2011</i> ( <i>IMPACT</i> )	IVA	D●●●●; Z●●; E●●●	retrospektywnie	12 miesięcy	wieloośrodkowe (40 ośrodków w USA)	Sanofi-Aventis US

D – dobór pacjentów; Z – czynniki zakłócające; E – ocena efektów zdrowotnych.

Wszystkie powyższe próby były retrospektywnymi analizami, w których dane uzyskano z obszernych rejestrów medycznych – w próbie *Heintjes 2010* była to holenderska baza danych PHARMO, natomiast w próbach *Davis 2013* oraz *Xie 2011* wykorzystano dane z amerykańskich baz odpowiednio GE CENTRICITY oraz bazy Innovus IMPACT. Bazy te obejmowały informacje z wielu ośrodków oraz praktyk klinicznych, pozwalając na analizę danych dla bardzo dużej liczby chorych w długim okresie czasu. W analizowanych badaniach uwzględniono dane zebrane w takim samym okresie czasu – 12 miesięcy. Sponsorem badań *Davis 2013* i *Xie 2011* była firma Sanofi-Aventis, natomiast próbę *Heintjes 2010* sponsorowała firma Novo Nordisk. Uwzględnione badania były próbami dobrej jakości, uzyskując 9 punktów w skali NOS (na maksymalnie 9 możliwych).

Celem badań *Davis 2013* oraz *Heintjes 2010*, było porównanie efektywności klinicznej insuliny detemir oraz insuliny glargine (która nie stanowi komparatora w niniejszej analizie) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej odpowiednio w USA oraz Holandii. W badaniu tym uwzględniono jedynie chorych z cukrzycą typu 2. Badanie *Xie 2011* również porównywało insulinę detemir z insuliną glargine w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej w USA, jednak autorzy skupili się na ocenie przestrzega-

nia przepisanego leczenia, trwania leczenia oraz aspektach ekonomicznych związanych z terapią obydwoma wspomnianymi lekami. W żadnej z analizowanych publikacji nie przedstawiono informacji na temat bezpieczeństwa, poza częstotścią występowania hipoglikemii, którą w niniejszej analizie traktowano jako punkt końcowy oceny skuteczności leczenia.

### 1.8.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

#### 1.8.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do włączonych badań

We wszystkich badaniach uwzględnionych w analizie autorzy poszukiwali w rejestrach danych dla chorych z cukrzycą typu 2 otrzymujących terapię insuliną detemir lub glargine. Szczegółowe kryteria włączenia oraz wykluczenia zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 81. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań bez grupy kontrolnej na podstawie rejestrów.

Badanie	Davis 2013	Heintjes 2010	Xie 2011
<b>Jednostka chorobowa</b>	Diagnoza cukrzycy typu 2 zgodna z klasyfikacją ICD-9-CM według kodu 250.x0 lub 250.x2, w wyjściową zawartością HbA1C $\geq 7,0\%$	Cukrzyca typu 2 (stwierdzona na podstawie użycia OADs w wywiadzie)	Diagnoza cukrzycy typu 2 na podstawie $\geq 1$ hospitalizacji lub $\geq 2$ wizyt lekarskich w odstępie 30 dni, z główną lub dodatkową diagnozą ICD-9-CM według kodu 250.x0 lub 250.x2
<b>Wcześniejsza terapia przeciw cukrzycowa</b>	Brak wcześniejszego leczenia insuliną Stosowanie przynajmniej jednego OAD lub agonisty GLP-1 na 6 miesięcy przed rozpoczęciem używania insulin	Brak wcześniejszego leczenia insuliną w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem zbierania danych	Rozpoczęcie terapii insuliną za pomocą urządzeń GLA-P oraz DET-P Stosowanie $\geq 1$ OADs lub GLP-1
<b>Pozostałe kryteria włączenia</b>	Wiek $\geq 18$ lat Ciągłe monitorowanie w ramach elektronicznej bazy danych przez 6 miesięcy przed rozpoczęciem używania GLA-P oraz DET-P (okres wyjściowy), oraz 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (okres zbierania danych) Przynajmniej 1 wynik oceny wyjściowego HbA1C (zaobserwowany w okresie 90 dni przed do 15 dni po leczeniu) Przynajmniej 1 wynik oceny wyjściowego BMI zaobserwowany w okresie 30 dni przed do 15 dni po leczeniu) Przynajmniej 1 poza wyjściowym wynik oceny zawartości HbA1C, stężenia glukozy, BMI oraz masy ciała	Uwzględnienie w bazie danych przynajmniej 12 miesięcy przed datą zbierania danych Dane dla przynajmniej 12 miesięcy od daty zbierania danych Leczenie insuliną detemir lub glargine, w monoterapii	wiek 18-79 lat ciągłe monitorowanie w ramach planu zdrowotnego przez 6 miesięcy przed rozpoczęciem używania GLA-P oraz DET-P (okres wyjściowy), oraz 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (okres zbierania danych) dane na temat zawartości HbA1c zarówno z okresu wyjściowego, jak również z końca okresu zbierania danych (12 miesięcy)
<b>Kryteria wykluczenia</b>	Nie sprecyzowano	Nie sprecyzowano	Nie sprecyzowano

W odnalezionych badaniach uwzględniono tylko chorych z cukrzycą typu 2, którą stwierdzano na podstawie obecności przepisanych OADs (*Heintjes 2010*) lub na podstawie obecności określonej liczby hospitalizacji lub wizyt lekarskich w zakresie diagnozy według ICD-9-CM, kody 250.x0 lub 250.x2 (*Xie 2011*). W przypadku badania *Davis 2013* wymagano jedynie diagnozy według wspomnianych kodów, oraz wprowadzono warunek odnośnie wyjściowej zawartości HbA1C, która musiała wynosić 7% lub więcej. We wszystkich włączonych próbach wymagano ponadto, by chorzy wcześniej nie byli leczeni insuliną (w *Xie 2011* nie umieszczono bezpośrednio takiego stwierdzenia, jednak opisywano chorych rozpoczynających insulinoterapię, co sugeruje że nie mogli wcześniej otrzymywać insuliny). Ponadto wymagano by dane dla uwzględnionych chorych znajdowały się w bazie już na rok (*Heintjes 2010*) lub 6 miesięcy (*Davis 2013, Xie 2011*) przed datą, od której planowano zbierać dane, oraz do 12 miesięcy po tej dacie. W próbie *Xie 2011* zaznaczono dodatkowo, że uwzględniono chorych w wieku 18-79 lat, natomiast w próbie *Davis 2013* – chorych w wieku 18 lat lub więcej. W obu tych badaniach wymagano również by chorzy otrzymywali wcześniej OAD lub agonistę GLP-1. W żadnej z opisywanych prób nie przedstawiono kryteriów wykluczenia.

Zaznaczyć należy, że w badaniu *Heintjes 2010* w obrębie ocenianej populacji chorych (spełniających powyższe kryteria włączenia) wyróżniono podgrupę pacjentów, którzy przez 12 miesięcy obserwacji stosowali tą samą insulinę bazową („podgrupa bez zmian leczenia”, tj. zmiany na inną insulinę bazową, insulinę bolusową lub mieszankę insuliny) i nie przerwali terapii (przerwanie leczenia stwierdzano między innymi jeżeli między kolejnymi dawkami insuliny upłynęło więcej niż 6 miesięcy).

#### 1.8.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Analizowane badania uwzględniały dużą liczbę chorych, jednak jak już wspomniano wcześniej, opisano tylko chorych z cukrzycą typu 2 otrzymujących insulinę detemir. Grupa ta była licznie reprezentowana w każdym z badań. Najwięcej chorych, 1147, włączono do próby *Davis 2013*. W badaniu *Heintjes 2010* uwzględniono 379 pacjentów (252 chorych spełniających kryteria włączenia oraz 127 chorych bez zmian leczenia), natomiast niemal dwukrotnie więcej chorych uwzględniono w próbie *Xie 2011*, gdzie ocenie poddano 640 pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną detemir. Wybrane charakterystyki wyjściowe ocenianych chorych zestawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań bez grupy kontrolnej na podstawie rejestrów.*

Badanie	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia (SD) masa ciała [kg]/ BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]
<i>Davis 2013</i>	1147	556 (48,5%)	57,4 (12,1)	102,6 (25,5)/ 35,9 (8,1)	9,41 (1,85)

Badanie	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia (SD) masa ciała [kg]/BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	
<i>Heintjes 2010</i>	Populacja ogółem	252	117 (46,4%)	64,8 (12,1)	bd.	8,4 (1,4)
	Chorzy bez zmian leczenia	127	63 (49,6%)	65,7 (11,0)	bd.	8,4 (1,3)
<i>Xie 2011</i>	640	371 (58,0%)	54,81 (10,2)	bd.	9,4 (2,0)	

W badaniu *Heintjes 2010* odsetek mężczyzn wynosił około 47%, podobnie w próbie *Davis 2013* – 48,5%, natomiast w próbie *Xie 2011* odsetek ten był większy i wyniósł 58%. Średni wiek pacjentów uwzględnionych w badaniach *Davis 2013* oraz *Xie 2011* był zbliżony i wynosił odpowiednio 57 i 55 lat, a w przypadku próby *Heintjes 2010* włączeni chorzy byli nieco starsi, ich średni wiek wynosił około 65 lat.

Informacje o wyjściowej masie ciała chorych oraz wskaźniku BMI przedstawiono tylko w jednym z ocenianych badań, *Davis 2013*. W próbie tej średnia masa ciała chorych wynosiła wyjściowo 102,6 (SD: 25,5) kg, co z kolei przekładało się na wysokie średnie BMI, wynoszące 35,9 (SD: 8,1) i wskazujące na otyłość kliniczną pacjentów.

Wyjściowo wszyscy chorzy w analizowanych badaniach mieli podwyższoną zawartość HbA1c, która wynosiła około 9,4% w próbach *Davis 2013* oraz *Xie 2011*, natomiast w próbie *Heintjes 2010* była nieco niższa i wynosiła 8,4%.

### 1.8.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Autorzy poszczególnych badań nie przedstawili dokładnego opisu stosowanych interwencji, ani informacji na temat dodatkowego leczenia. Podawano jedynie, że chorzy otrzymywali insulinę glargine (grupy nieuwzględniane w niniejszej analizie) oraz insulinę detemir, nie przedstawiono jednak szczegółów dotyczących dawkowania (jeśli podano informacje na temat dziennego zużycia insuliny, to zostały one przedstawione w rozdziale opisującym skuteczność kliniczną poniżej). Z treści publikacji odnalezionych badań wynika, że chorzy mogli otrzymywać dodatkowo OADs. We wszystkich badaniach okres obserwacji wynosił 12 miesięcy. Szczegóły dotyczące opisu ocenianego leczenia zawiera tabela poniżej.

Tabela 83. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniach bez grupy kontrolnej na podstawie rejestrów.

Badanie	Interwencja	Leczenie dodatkowe
Davis 2013	Insulina glargine lub insulina detemir	• OADs lub GLP-1
Heintjes 2010	Insulina glargine lub insulina detemir	• OADs
Xie 2011	Insulina glargine (GLA-P, SoloSTAR) lub insulina detemir (DET-P, FlexPen)	• OADs lub GLP-1

#### 1.8.2.4 Skuteczność kliniczna

W analizowanych badaniach przedstawiono informacje na temat zmian zawartości HbA1c podczas 9- lub 12-miesięcznego okresu obserwacji, a także dane dotyczące odsetka chorych uzyskujących zawartość HbA1c < 7%, zmianę masy ciała podczas leczenia insuliną detemir, częstość występowania hipoglikemii, oraz informacje na temat przestrzegania przepisanej terapii (z ang. *adherence*) oraz częstości przedwczesnego przerywania leczenia (ocenione jako trwałość terapii, z ang. *persistence*). Oceniano również średnie dzienne zużycie insuliny detemir podczas leczenia.

##### 1.8.2.4.1 Zmiana zawartości HbA1c

Informacje na temat zmian zawartości HbA1c przedstawiono we wszystkich analizowanych publikacjach. Wyjściowe wartości ocenianego parametru, jego wartości końcowe oraz zmianę pomiędzy nimi zebrano w tabeli poniżej. Różnice istotne statystycznie zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 84. Zmiana od wartości wyjściowej zawartości HbA1c podczas okresu obserwacji w analizowanych badaniach.

Badanie	N	Okres obserwacji	Średnia wartość HbA1c (SD) [%]		Średnia zmiana od wartości wyjściowej (95% CI); p
			Wyjściowa	Końcowa	
Davis 2013	915	12 miesięcy	bd.	8,37 (1,73)	-0,96 (SD: 1,87)
Heintjes 2010	Populacja ogółem	12 miesięcy	8,4 (1,4)	7,5 (1,0)	-1,1* (bd.)
	Chorzy bez zmian leczenia		127	8,4 (1,3)	7,4 (0,9)
Xie 2011	640	12 miesięcy	9,4 (2,0)	8,4 (1,8)	<b>-1,00 (-1,16; -0,84); p = 0,0467</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W każdym z analizowanych badań odnotowano zmniejszenie zawartości HbA1c w okresie 12 miesięcy obserwacji, a zmiana od wartości wyjściowej wynosiła około -1,0 p.p. Jedynie w próbie Xie 2011 podano, że zmiana była istotna, p = 0,0467, choć wynik zbliżał się do granicy istotności statystycznej.

#### 1.8.2.4.2 Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c < 7%

Informacje na temat odsetka chorych, którzy uzyskali zmniejszenie zawartości HbA1c < 7% przedstawiono we wszystkich analizowanych badaniach: *Davis 2013*, *Heintjes 2010* oraz *Xie 2011*. Dane te zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 85. Odsetek chorych uzyskujących HbA1c < 7% w analizowanych badaniach.

Badanie	N	Okres obserwacji	n (%)
<i>Davis 2013</i>	915	12 miesięcy	176 (19,2%)
<i>Heintjes 2010</i>	Populacja ogółem	252	84 (33,3%)
	Chorzy bez zmian leczenia	127	40 (31,5%)
<i>Xie 2011</i>	640	12 miesięcy	149* (23,3%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W przypadku badania *Heintjes 2010* odsetek chorych uzyskujących zmniejszenie zawartości HbA1c poniżej 7% był podobny w populacji ogółem i podgrupie chorych bez zmian leczenia, wynosił odpowiednio 33,3% i 31,5%. W drugim badaniu, *Xie 2011*, odsetek ten był nieco niższy i wyniósł 23,3%, natomiast w próbie *Davis 2013* odsetek ten wyniósł 19,2%.

W badaniu *Heintjes 2010* podano również odsetek chorych mających już wyjściowo stężenie HbA1c poniżej 7%, który wyniósł 12,7% (i 8,7% w podgrupie chorych bez zmian leczenia).

#### 1.8.2.4.3 Zmiana masy ciała

Informacje na temat zmiany masy ciała przedstawiono w badaniach *Davis 2013* oraz *Heintjes 2010*, przy czym nie dla wszystkich chorych uwzględnionych w badaniach dostępne były dane pozwalające ocenić zmiany masy ciała (w *Heintjes 2010* dane dostępne były dla n = 50 oraz n = 25 odpowiednio dla populacji ogółem i podgrupy chorych bez zmian leczenia, natomiast w próbie *Davis 2013* dla 1030 osób). Dane odnośnie zmian masy ciała podczas leczenia insuliną detemir zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 86. Zmiana od wartości wyjściowej masy ciała podczas okresu obserwacji w badaniach *Davis 2013* i *Heintjes 2010*.

Badanie	N	Okres obserwacji	Średnia masa ciała (SD) [kg]		Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD); p	
			Wyjściowa	Końcowa		
<i>Davis 2013</i>	1030	12 miesięcy	bd.	102,8 (24,39)	0,39 (6,9)	
<i>Heintjes</i>	Populacja ogółem	50	12 miesięcy	81,3 (13,3)	81,5 (14,6)	0,2 (4,7)

Badanie	N	Okres obserwacji	Średnia masa ciała (SD) [kg]		Średnia zmiana od wartości wyjściowej (SD); p
			Wyjściowa	Końcowa	
2010 Chorzy bez zmian leczenia	25		84,0 (14,3)	84,5 (51,3)	0,4 (3,7)

W badaniu *Heintjes 2010* przyrosty masy były niskie i wyniosły 0,2 kg w populacji ogółem (i 0,4 kg w podgrupie chorych bez zmian leczenia), jednak należy pamiętać o dużo mniejszej liczbie pacjentów uwzględnionych w ocenie. Podobnie przyrost masy chorych uczestniczących w badaniu *Davis 2013* był niewielki, a zmiana od wartości wyjściowej wyniosła średnio 0,39 (SD: 6,9) kg.

#### 1.8.2.4.4 Hipoglikemia

Częstość występowania hipoglikemii oceniono w badaniach *Davis 2013* oraz *Xie 2011*. Dane uzyskane w tej próbie zestawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 87. Częstość występowania hipoglikemii podczas okresu obserwacji w badaniu Davis 2013 i Xie 2011.*

Badanie	N	Okres obserwacji	n (%)
<i>Davis 2013</i>	1147	12 miesięcy	Zdarzenia hipoglikemii: 47 (4,1%) Średnia liczba zdarzeń hipoglikemii/1000 pacjento-miesięcy: 4,14
<i>Xie 2011</i>	640	12 miesięcy	Zdarzenia hipoglikemii: 38* (5,9%) Średnia liczba zdarzeń hipoglikemii/pacjenta/rok: 0,13 (SD: 0,87) Średnia liczba hospitalizacji lub wizyt ambulatoryjnych związanych z hipoglikemią/pacjenta/rok: 0,02 (SD: 0,13)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *Davis 2013* hipoglikemię odnotowano u 47 (4,1%) chorych otrzymujących insulinę detemir, natomiast średnia liczba zdarzeń hipoglikemii przypadająca na 1000 pacjento-miesięcy wyniosła 4,14 zdarzeń.

W badaniu *Xie 2011* na końcu okresu obserwacji (12 miesięcy) hipoglikemię odnotowano u 38 chorych (5,9%), a więc u stosunkowo niewielkiego odsetka; podobnie niska była średnia liczba zdarzeń hipoglikemii przypadająca na pacjenta na rok (0,13; SD: 0,87) oraz średnia liczba wizyt ambulatoryjnych oraz hospitalizacji związanych ze zdarzeniami hipoglikemii, na pacjenta na rok (0,02; SD: 0,13).

#### 1.8.2.4.5 Przestrzeganie przepisanej terapii (*adherence*)

Stosowanie się pacjentów do przepisanej terapii (z ang. *treatment adherence*) przedstawiono tylko w badaniu *Xie 2011*. Ocenę przestrzegania przepisanej terapii wykonano za pomocą wskaźnika MPR (z ang. *Medication Possession Ratio*), który jest definiowany jako stosunek całkowitej liczby prze-

pisanych dobowych dawek insuliny w okresie obserwacji do liczby dni w tym okresie. Dodatkowo ocenę wykonano za pomocą dopasowanego (*adjusted*) wskaźnika MPR, czyli iloczynu wskaźnika MPR oraz średniej liczby dni pomiędzy wystawianiem kolejnych recept na insulinę podzielonych przez liczbę przepisanych dobowych dawek insuliny. Wyniki odnośnie opisywanego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 88. Przestrzeganie przepisanej terapii podczas okresu obserwacji w badaniu Xie 2011.

Wskaźnik	N	Okres obserwacji	Średnia wartość wskaźnika (SD)
MPR	640	12 miesięcy	0,44 (0,28)
Dopasowany MPR			0,63 (0,33)

Po rocznym okresie obserwacji badania Xie 2011 wskaźnik MPR wyniósł średnio 0,44 (SD: 0,28), co oznacza że chorzy zużyli w okresie obserwacji nieco mniej niż połowę przepisanych dawek leku, natomiast dopasowany wskaźnik – 0,63 (SD: 0,33). Autorzy zaznaczyli dodatkowo, że odsetek chorych z dopasowanym MPR  $\geq 0,8$  wyniósł 41,6%.

#### 1.8.2.4.6 Czas trwania terapii (*persistence*)

Informacje na temat czasu trwania terapii w założonym okresie obserwacji przedstawiono w badaniach Davis 2013 oraz Xie 2011. Opisywany punkt końcowy oceniano w kontekście liczby chorych, którzy stosowali przepisane leczenie w całym okresie obserwacji, oraz liczby dni, w czasie których chorzy otrzymywali przepisane leczenie. W badaniu Xie 2011 podano, że 50,9% chorych otrzymało przepisane leczenie w całym okresie obserwacji, natomiast średnia liczba dni w czasie których chorzy stosowali przepisane leczenie wyniosła 212,8 (SD: 114,9) dni. W ramach analizy wrażliwości autorzy uzyskali podobne wyniki (przy 75 percentylu odsetek wynosił 31,2%, przy 95 percentylu 61,2%). Z kolei w próbie Davis 2013 przedstawiono na wykresie odsetki chorych otrzymujących leczenie w całym okresie obserwacji oraz średnią liczbę dni w czasie których chorzy otrzymywali leczenie, przy 90, 75 oraz 50 percentylu czasu pomiędzy wystawieniem kolejnych recept na lek. Odsetek pacjentów pozostających na terapii wynosił 82,8% przy 90 percentylu, 67,9% przy 75 percentylu oraz 37,1% przy 50 percentylu. Średnia liczba dni, w czasie których chorzy otrzymywali leczenie wyniosła 341,7 dni przy 90 percentylu, 318,8 przy 75 percentylu oraz 251,0 przy 50 percentylu.

#### 1.8.2.4.7 Średnie dzienne zużycie insuliny

Dane na temat średniego dziennego zużycia insuliny przedstawiono w dwóch analizowanych badaniach, Heintjes 2010 oraz Xie 2011, w postaci ilości jednostek insuliny zużywanej w ciągu jednego



dnia. W pierwszym z tych badań wyniki podano w postaci median wraz z odstępem międzykwartylowym, natomiast w drugim – w postaci średniej wraz z odchyleniem standardowym. Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 89. Dzielne zużycie insuliny podczas okresu obserwacji w badaniach Heintjes 2010 i Xie 2011.

Badanie		N	Okres obserwacji	Dawka insuliny [IU/dzień]
Heintjes 2010	Populacja ogółem	190	12 miesięcy	mediana: 26,8 (IQR: 17,3-39,8)
	Chorzy bez zmian leczenia	127		mediana: 24,7 (IQR: 16,2-37,8)
Xie 2011		640	12 miesięcy	średnia: 31,8 (SD: 23,3)

Zużycie insuliny było zbliżone w obu badaniach, choć porównanie utrudnia sposób prezentacji danych (mediana w badaniu Heintjes 2010 oraz średnia w próbie Xie 2011). Mediany dziennego zużycia insuliny w badaniu Heintjes 2010 były zbliżone w populacji ogółem i podgrupie chorych bez zmian leczenia i wyniosły odpowiednio 26,8 (IQR: 17,3-39,8) IU/dzień i 24,7 (IQR: 16,2-37,8) IU/dzień. W drugim badaniu (Xie 2011) średnia dawka insuliny wyniosła 31,8 (SD: 23,3) jednostek dziennie.

W badaniu Xie 2011 zaznaczono, że dla 1-procentowej redukcji HbA1c wymagano 31,8 jednostek dziennie insuliny detemir. Podczas okresu obserwacji tego badania, szybko działająca insulina została użyta u 117 (18,3%), a jej średnia dzienna dawka wyniosła 40,4 (SD: 33,9) jednostek dziennie.

### 1.8.3 Podsumowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir na podstawie badań bez grupy kontrolnej

W niniejszym raporcie opisywane badania bez grupy kontrolnej, z powodu stosunkowo dużej liczby odnalezionych badań, podzielono na grupy odpowiadające sobie zastosowaną metodyką badania – na prospektywne próby bez grupy kontrolnej oraz na retrospektywne badania bez grupy kontrolnej przeprowadzone na podstawie analizy dużych rejestrów chorych z cukrzycą. Szczegółowe wyniki dla każdej z tych grup przedstawiono w osobnych rozdziałach, ponieważ jednak wszystkie te grupy stanowiły badania bez grupy kontrolnej, postanowiono zebrać i podsumować ich najważniejsze wyniki, aby scharakteryzować całą grupę. Dane dla wybranych punktów końcowych uzyskane z poszczególnych grup badań zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 90. Podsumowanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir na podstawie badań bez grupy kontrolnej.

Punkt końcowy	Badania prospektywne	Retrospektywne badania na podstawie rejestru
<b>Skuteczność kliniczna</b>		
Zmiana HbA1c	-0,86 do -2,0	-0,96 do -1,10
HbA1c ≤ 6,5%	12,0% do 19,0%	bd.
HbA1c ≤ 7,0%	20,0% do 40,3%	19,2% do 33,3%
Zmiana FPG	-3,1 do -4,3	bd.
Hipoglikemia	7,9% do 14,7%	4,1% do 5,9%
Hipoglikemia ciężka	0,1%	bd.
Zmiana masy ciała	Spadek: -0,5 do -0,7 Wzrost: 0,1 do 1,06	Wzrost: 0,20 do 0,40
<b>Bezpieczeństwo</b>		
Jakiegokolwiek działania niepożądane	< 1%	bd.
Ciężkie (z ang. <i>serious</i> ) działania niepożądane	bd.	bd.
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	0,3%	bd.

W badaniach bez grupy kontrolnej odnotowywano konsekwentnie spadek zawartości HbA1c podczas leczenia insuliną detemir, który mieścił się w zakresie od -0,86 do -2,0 p.p. i zmiany te były znamienne statystycznie (w przypadku badań, w których wykonano ocenę istotności statystycznej). Odsetek chorych uzyskujących HbA1c ≤ 6,5% podczas leczenia insuliną detemir wynosił od 12% do 19%, natomiast odsetki chorych uzyskujących mniej restrykcyjne kryterium HbA1c ≤ 7,0% mieściły się w zakresie od około 19% do 40%. Chorzy uwzględnieni w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej doświadczali zmniejszenia stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) średnio o 3,1 do 4,3 mmol/l, a w przypadku badań gdzie raportowano istotność tej zmiany wyniki były znamienne statystycznie. Z kolei częstość występowania hipoglikemii ogółem charakteryzowała się dużą rozpiętością wyników w zależności od badania – od 4 do 15%. Częstość występowania hipoglikemii ciężkiej była jednak zbliżona w poszczególnych grupach badań, odsetek chorych z takim zdarzeniem był niski i wynosił 0,1%. Dane dotyczące zmian masy ciała były niekonsekwentne wśród odnalezionych badań – w przypadku prospektywnych badań klinicznych obserwowano częściej spadek masy ciała o około 0,5 do 0,7 kg, który był znamieny statystycznie, a wzrost był niewielki i mieścił się w zakresie 0,1 do 1,1 kg. W retrospektywnych próbach na podstawie rejestrów częściej obserwowano wzrost masy ciała, wynoszący od 0,2 kg do 0,4 kg.

Bezpieczeństwo insuliny detemir było słabo raportowane w badaniach bez grupy kontrolnej, ale na podstawie dostępnych danych można założyć, że lek jest dobrze tolerowany. Działania niepożądane raportowano z częstością < 1%, podobnie jak przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, które wystąpiło u około 0,3% ocenianych chorych.

## 1.9 Efektywność praktyczna – badania bez randomizacji z grupą kontrolną

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 badań bez randomizacji, które ze względu na obecność grupy kontrolnej zostały opisane w jednym rozdziale. W obrębie tych badań zidentyfikowano 2 próby kohortowe na podstawie których możliwe było porównanie insuliny detemir z mieszanką analogów insuliny ludzkiej (próba *A1CHIEVE*) oraz z insuliną NPH (próba *DE-LIGHT*); ze względu na odmienny komparator próby te opisywano osobno. Pozostałe 3 badania (*Buysman 2011*, *Gordon 2010* *Hall 2011*) przeprowadzono na dużych rejestrach danych klinicznych, ponieważ były to próby retrospektywne opisano je w osobnym podrozdziale 1.9.3.

### 1.9.1 DET ± OADs vs MIX ± OADs – prospektywne badania bez randomizacji z grupą kontrolną

#### 1.9.1.1 Opis metodyki włączonych badań

Próba *A1CHIEVE* była międzynarodowym, prospektywnym, wieloośrodkowym, badaniem oceniającym bez zaślepienia skuteczność i bezpieczeństwo trzech analogów insuliny ludzkiej u chorych z cukrzycą typu 2 w okresie 24 tygodni. Metodykę tego badania opisano w publikacji *Shah 2010*, w *Home 2011* przedstawiono opis wyników dotyczących pomiarów kontroli glikemicznej oraz czynników ryzyka związanych z wystąpieniem zdarzeń sercowo-naczyniowych, a w *Khamseh 2014* wykonano dodatkową analizę w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wyjściowego BMI. Wszystkie insuliny były wprowadzane decyzją lekarza do aktualnego schematu leczenia, który mógł być kontynuowany (o ile nie były to insuliny oceniane w badaniu). Na tej podstawie autorzy wyróżnili 4 grupy interwencji: 1) insulina detemir ± OADs (interwencja), 2) mieszanka analogów insuliny ludzkiej (MIX) ± OADs (kontrola), 3) insulina aspart ± OADs oraz 4) insulina aspart + jakakolwiek insulina bazowa ± OADs. Ze względu na założenia raportu, monoterapia insuliną aspart nie stanowiła komparatora dla insuliny detemir, więc jej wyniki nie zostały opisane, podobnie jak grupa z insuliną aspart i dowolną insuliną bazową (potencjalnie w grupie tej chorzy mogli otrzymywać insulinę detemir lub inną insulinę bazową, np. NPH, przy czym nie podano informacji na ten temat, nie można więc stwierdzić czy grupa ta stanowiłaby interwencję, czy komparator).

Głównym celem badania była ocena profilu bezpieczeństwa stosowania trzech analogów insuliny, z tego względu za główny punkt końcowy uznano częstość występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem (SADRs), w tym ciężkich epizodów hipoglikemii. Dodatkowo analizowano zmiany parametrów oceniających kontrolę glikemiczną pacjentów oraz czynniki związane z ryzykiem wystąpienia zdarzeń CV, a także jakość życia. Ocenianą populację stanowili chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni wcześniej insuliną lub nieotrzymujący takiej terapii. Ze względu na przyjęte kryterium

w raporcie uwzględniono wyłącznie dane dotyczące podgrupy pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną. W charakterystyce wyjściowej badania podano, że mieli oni podwyższoną zawartość HbA1c, wynoszącą średnio 9,4%, co świadczy o braku kontroli glikemii.

*Tabela 91. Metodyka badania bez randomizacji włączonego do oceny efektywności porównania DET ± OADs vs MIX ± OADs; badanie A1CHIEVE.*

Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczebność grup	Ocena wg NOS	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną	24 tygodnie; chorych włączano od stycznia 2009 do czerwca 2010	włączono 66726 chorych (44872 [67,2%] nieotrzymujących wcześniej insuliny)	D••••; Z••; E••	IIIA	3166	Novo Nordisk

D – dobór pacjentów; Z – czynniki zakłócające; E – ocena efektów zdrowotnych.

A1CHIEVE była to próba *post-marketingowa* prowadzona w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej, finansowana przez firmę Novo Nordisk. W badaniu zaplanowano włączenie dużej i zróżnicowanej kohorty pacjentów (około 60000 uczestników), która stanowić miała reprezentatywną grupę dla całej populacji chorych na cukrzycę typu 2. Badanie prowadzone było w wielu (3166) ośrodkach na terenie 30 krajów, pogrupowanych w 7 regionów geograficznych, z 4 kontynentów (Azji, Afryki, Ameryki Płn. i Europy). Chorych rekrutowano w czasie od stycznia 2009 do czerwca 2010, zakończenie zbierania danych zaplanowano na koniec 2011 roku. Aktualne informacje na temat badania prezentowane są na jego stronie internetowej (*DRCP 2013*), ostateczne wyniki badania nie zostały jeszcze opublikowane.

Do badania włączono 66726 chorych, z czego 67,2% (N = 44872) stanowili pacjenci nieleczeni insuliną (podgrupa opisana w raporcie); pozostali (32,8%) otrzymywali insulinoterapię i nie zostali opisani. Wszyscy włączeni chorzy (populacja ogólna) otrzymali przepisaną interwencję i stanowili populację analizy bezpieczeństwa; do analizy skuteczności włączono 53002 (79,4%) chorych. Ogółem 9335 (14,0%) chorych wycofało się z badania, najczęściej z powodu braku możliwości utrzymania kontaktu z lekarzem prowadzącym (6170, 9,2%), 64 (0,1%) chorych wycofało się z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z leczeniem (ADRs), a 3101 (4,6%) pacjentów przerwało udział z innych przyczyn. Próbę ukończyło 57391 (86,0%) chorych (szczegóły dotyczące przepływu pacjentów zawiera *Tabela 92*).

W ocenie badań kohortowych za pomocą skali NOS (z ang. *Newcastle-Ottawa Scale*) opisywana próba otrzymała maksymalną liczbę punktów za dobór pacjentów (4 punkty), maksymalną liczbę punktów za zminimalizowanie czynników zakłócających (2 punkty) oraz 2 punkty za ocenę efektów zdrowotnych (nie przyznano punktu za obiektywny sposób oceny punktów końcowych).

Tabela 92. Przepływ chorych w badaniu A1CHIEVE.

Liczba włączonych chorych	Analiza bezpieczeństwa	Analiza skuteczności	Przedwczesne zakończenie leczenia			Ukończenie całego badania	
			ogółem	zerwanie kontaktu z lekarzem	wystąpienie ADRs		inne przyczyny
66726 (44872 nieleczonych INS i 21854 po INS <sup>^</sup> )	66726 (100%)	53002 (79,4%)	9335 (14,0%)	6170 (9,2%)	64 (0,1%)	3101 (4,6%)	57391 (86,0%)

<sup>^</sup> podgrupa nieuwzględniona w raporcie;  
ADRs działania niepożądane związane z leczeniem (ang. *adverse drug reactions*).

### 1.9.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

#### 1.9.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W próbie A1CHIEVE wprowadzono tylko ograniczone kryteria selekcji chorych, w celu lepszego odwzorowania rzeczywistej praktyki klinicznej. Włączano chorych na cukrzycę typu 2, którzy nie byli wcześniej leczeni preparatami insuliny ocenianymi w badaniu.

Z badania wykluczano chorych z nadwrażliwością na insuliny oceniane w badaniu, a także kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w okresie 6 miesięcy po rozpoczęciu próby. Kryteria selekcji pacjentów w próbie A1CHIEVE zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 93. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania A1CHIEVE.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 2, w tym pacjenci nieleczeni insuliną i otrzymujący wcześniej taką terapię<sup>^</sup></li> <li>brak wcześniejszego leczenia insulinami ocenianymi w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nadwrażliwość na insuliny oceniane w badaniu lub ich składowe</li> <li>ciąża, karmienie piersią lub planowanie ciąży w okresie 6 miesięcy od rozpoczęcia badania</li> </ul>

<sup>^</sup> uwzględniono jedynie podgrupę chorych nieleczonych wcześniej insuliną, która odpowiadała definicji populacji docelowej w raporcie.

#### 1.9.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Spośród włączonych 66726 chorych, 33% (N = 21854) było wcześniej leczonych insuliną, a 67,2% (N = 44872) nie stosowało takiej terapii (w tym chorzy otrzymujący OADs lub nieleczeni z powodu cukrzycy typu 2) – podgrupa uwzględniona w raporcie. W badaniu A1CHIEVE wyjściowe charakterystyki przedstawiono dla populacji ogółem oraz dla podgrupy pacjentów nieleczonych insuliną (nie podano danych osobno dla grup insuliny detemir i mieszanki BIA, choć autorzy zaznaczyli, że oceniane grupy były zbliżone pod względem charakterystyk pacjentów). Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania A1CHIEVE.

Charakterystyka wyjściowa	Cała populacja N = 66726	Chorzy nieleczeni wcześniej insuliną N = 44872
Liczba mężczyzn (%)	37100* (55,6%)	<b>25712* (57,3%)</b>
Średni wiek (SD) [lata]	54,0 (12,0)	<b>53,2 (11,6)</b>
Średnia masa ciała (SD) [kg]	72,9 (15,0)	<b>71,7 (14,4)</b>
Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	27,1 (5,0)	<b>26,7 (4,7)</b>
Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]	8,0 (6,2)	<b>6,6 (5,4)</b>
Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	9,5 (1,7)	<b>9,4 (1,8)</b>
Wcześniejsze OADs, n (%)	metformina	44801 (82,0%)
	sulfonylomocznik	37086 (67,9%)
	tiazolidynodiony	10578 (19,4%)
	1	16193 (29,6%)
	liczba 2	27466 (50,3%)
	> 2	10981 (20,1%)
		<b>8519 (21,9%)</b>
		<b>21372 (55,0%)</b>
		<b>8971 (23,1%)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W podgrupie chorych nieleczonych wcześniej insuliną znalazło się nieco więcej mężczyzn (57,3%) niż kobiet. Średnia wieku pacjentów wynosiła około 53 lata, a wyjściowe wartości BMI wskazywały na nadwagę (średnia 26,7 kg/m<sup>2</sup>). Średni czas trwania cukrzycy typu 2 wynosił u nich 6,6 lat. W opisywanej podgrupie oceniano chorych z podwyższoną zawartością HbA1c, wynoszącą średnio 9,4%. Przed rozpoczęciem insulinoterapii ponad połowa pacjentów (55%) otrzymywała 2 doustne leki przeciwcukrzycowe (pozostali stosowali 1 lub ≥ 3 OADs), najczęściej stosowano metforminę (u 82,4% pacjentów) i pochodne sulfonylomocznika (76,3%), rzadziej lek z grupy TZD (20,8%).

Większość wyjściowych charakterystyk pacjentów w powyższej podgrupie była zbliżona do całej populacji ocenianej w badaniu A1CHIEVE. Autorzy wskazali jedynie na różnice w charakterystykach chorych pochodzących z różnych regionów geograficznych (pod względem płci, czasu trwania cukrzycy, BMI). Nie stwierdzono jednak różnic w wyjściowej zawartości HbA1c pacjentów z poszczególnych regionów geograficznych.

### 1.9.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W opisywanym badaniu oceniano trzy rodzaje analogów insuliny: detemir (insulina długo działająca, bazowa), mieszanek analogów insuliny ludzkiej (BIA, z ang. *biphasis insulin aspart 30*) oraz insulinę aspart (insulina szybko działająca, okołoposiłkowa). Wszystkie insuliny były przepisywane przez lekarza w ramach rutynowej praktyki klinicznej i finansowane zgodnie z lokalną praktyką. Wybór leku,

jego początkowa dawka, częstość podawania i późniejsze zmiany zależały od chorego i jego lekarza. Spośród włączonych pacjentów 67,2% nie otrzymywało wcześniej insulinoterapii: u 58,2% insuliny dodano do stosowanych leków doustnych (OADs), a 9,0% nie było leczonych w powodu cukrzycy typu 2 (pozostali pacjenci zmienili rodzaj stosowanej insuliny na jeden z ocenianych produktów – podgrupa nieuwzględniona w raporcie).

Najczęściej celem wprowadzenia insuliny była chęć poprawy kontroli glikemicznej (96%), zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii (31%) oraz zmniejszenia wahań stężenia glukozy w osoczu (30%).

Również zmiany doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) w momencie rozpoczynania terapii analogami insuliny lub w czasie późniejszym zależały od chorego i jego lekarza. Na podstawie rodzaju rozpoczynanej insulinoterapii w próbie A1CHIEVE wyróżniono 4 grupy, jednak w niniejszym raporcie uwzględniono tylko dane z grupy insuliny detemir (interwencja: DET ± OADs) i terapii mieszankami insulin (komparator: MIX ± OADs). Opis zawiera tabela poniżej.

*Tabela 95. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniu A1CHIEVE – opis interwencji.*

Interwencja DET ± OADs	Komparator MIX ± OADs	Leczenie dodatkowe
<b>Insulina detemir</b> (insulina długo działająca, bazowa; produkt Levemir) ± OADs; okres leczenia: 24 tygodnie	<b>Mieszanka insuliny aspart z zawiesiną protaminową aspart</b> (BIA; produkt NovoMix 30) ± OADs; okres leczenia: 24 tygodnie	dozwolono kontynuację poprzedniej terapii przeciwcukrzycowej (z wyjątkiem analogów insuliny ocenianych w badaniu)

Wśród pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną wyjściowa dawka insuliny detemir wynosiła średnio 18,0 U/dzień i była znacznie mniejsza niż dawka 28,9 U/dzień mieszanki BIA. Po 24 tygodniach terapii w obu grupach odnotowano zwiększenie dawkowania obu leków, przy czym w dalszym ciągu insuliny detemir stosowano w mniejszych dawkach niż mieszankę analogów, średnia końcowa dawka odpowiednio 26,7 i 32,6 U/dzień. Informacje dotyczące zmian dawkowania insulin zamieszczono w tabeli poniżej.

*Tabela 96. Dawkowanie insulin [U/dziennie] w trakcie badania A1CHIEVE.*

Interwencja			Komparator		
N	Średnia (SD) dawka początkowa	Średnia (SD) dawka po 24 tyg.	N	Średnia (SD) dawka początkowa	Średnia (SD) dawka po 24 tyg.
12078	18,0 (9,9)	26,7 (15,1)	27591	28,9 (12,4)	32,6 (16,1)

W momencie rozpoczęcia badania A1CHIEVE w podgrupie pacjentów nieleczonych insuliną około 82% chorych stosowało metforminę (patrz *Tabela 94*) i u większości (78%) lek ten kontynuowano po rozpoczęciu insulinoterapii. Dodatkowo podano, że 79% pacjentów rozpoczynających stosowanie



insuliny bazowej kontynuowało wcześniejszą terapię sulfonylomocznikami, podczas gdy w przypadku pozostałych schematów insulinoaterapii rozpoczynanych w badaniu SU kontynuowało  $\leq 55\%$  chorych. Około 50% pacjentów stosujących tiazolidynodiony zakończyło ich przyjmowanie po rozpoczęciu stosowania insuliny. Ogółem odsetek chorych leczonych wcześniej  $> 2$  doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi przed rozpoczęciem stosowania insuliny zmniejszył się o 68% (z 23,1% przed badaniem, do 7,3% w momencie rozpoczęcia i 7,1% na końcu badania).

#### 1.9.1.4 Skuteczność kliniczna

W badaniu *A1CHIEVE* ocenę skuteczności klinicznej trzech analogów insuliny przedstawiono w podziale na podgrupy wyróżnione na podstawie wcześniejszej terapii – chorzy stosujący wcześniej insulinę oraz niestosujący jej. Ze względu na przyjętą w raporcie definicję populacji docelowej przedstawiono tylko wyniki uzyskane w podgrupie chorych nieleczonych wcześniej insuliną, dla dwóch grup wyróżnionych w badaniu: grupy otrzymującej insulinę detemir  $\pm$  OADs (interwencja) oraz grupy z mieszkanką analogów insuliny  $\pm$  OADs (komparator).

Autorzy badania wykonywali wewnątrzgrupową ocenę zmian poszczególnych parametrów w czasie, natomiast ze względu na brak losowego przydziału interwencji (badanie bez randomizacji, rodzaj leku ustalał lekarz wraz z pacjentem) nie wykonywali międzygrupowej oceny statystycznej, przedstawiali tylko statystyki opisowe.

Autorzy badania zaznaczyli, że z uwagi na brak randomizacji, oraz brak pełnych danych na temat charakterystyk pacjentów determinujący rodzaj zastosowanej insuliny oraz czasu rozpoczęcia terapii, a także z uwagi na brak informacji o ewentualnym współistniejącym leczeniu bądź schorzeniach współistniejących, wyniki przedstawiono tylko opisowo i generalnie nie wykonywano porównania pomiędzy grupami. W niektórych przypadkach (np. w ocenie masy ciała) obserwowano także znaczne różnice w wyjściowych charakterystykach chorych, co dodatkowo utrudniało porównanie analizowanych grup. W niniejszej analizie zastosowano więc to samo podejście i nie obliczano różnic pomiędzy analizowanymi grupami. Prezentowano jedynie wyniki obliczeń autorów badania, jeżeli były one dostępne.

##### 1.9.1.4.1 Zmiana zawartości HbA1c

Jednym z analizowanych punktów końcowych w badaniu *A1CHIEVE* była ocena zmian zawartości HbA1c w trakcie insulinoaterapii. Dane na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 97. Zmiana zawartości HbA1c [%] po 24 tygodniach leczenia; DET ± OADs vs MIX ± OADs; badania A1CHIEVE.

N	Interwencja			N	Komparator		
	Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	Średnia zmiana (SD) [p.p.]		Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	Średnia zmiana (SD) [p.p.]
8459	9,5 (1,6)	7,4 (1,1)	<b>-2,1 (1,6); p &lt; 0,001</b>	18459	9,5 (1,7)	7,3 (1,0)	<b>-2,2 (1,7); p &lt; 0,001</b>

Zarówno u chorych stosujących insulinę detemir, jak i u pacjentów leczonych mieszanką insulin, odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie zawartości HbA1c po 24 tygodniach w porównaniu do wartości wyjściowych, wynoszące odpowiednio 2,1 i 2,2 p.p.,  $p < 0,001$  dla obu zmian.

#### 1.9.1.4.2 Zmiana stężenia glukozy na czczo

Autorzy opisywanej próby oceniali zmiany stężenia glukozy na czczo w osoczu (FPG). Dane dla tego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 98. Zmiana stężenia glukozy na czczo [mmol/l] po 24 tygodniach leczenia; DET ± OADs vs MIX ± OADs; badanie A1CHIEVE.

N	Interwencja			N	Komparator		
	Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	Średnia zmiana (SD)		Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	Średnia zmiana (SD)
8560	11,2 (3,2)	7,0 (1,9)	<b>-4,2 (3,2); p &lt; 0,001</b>	20678	11,1 (3,4)	7,1 (1,8)	<b>-4,0 (3,3); p &lt; 0,001</b>

Po 24 tygodniach stosowania obu insulin odnotowano istotne zmniejszenie stężenia FPG, wynoszące 4,2 mmol/l w przypadku insuliny detemir oraz 4,0 mmol/l w przypadku mieszanki BIA,  $p < 0,001$  dla obu zmian.

#### 1.9.1.4.3 Zmiana masy ciała

Zwiększona masa ciała u chorych na cukrzycę jest jednym z czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, dlatego ważne jest monitorowanie zmian w trakcie leczenia. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dotyczące oceny zmian tego parametru w czasie w próbie A1CHIEVE.

Tabela 99. Zmiana masy ciała [kg] po 24 tygodniach leczenia; DET ± OADs vs MIX ± OADs; badanie A1CHIEVE.

N	Interwencja			N	Komparator		
	Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	Średnia zmiana (SD)		Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	Średnia zmiana (SD)
9336	76,5 (16,3)	76,2 (15,4)	<b>-0,3 (4,0); p &lt; 0,001</b>	20446	70,2 (12,6)	70,5 (12,0)	<b>0,3 (3,5); p &lt; 0,001</b>

W obu grupach u chorych nieleczonych inuliną odnotowano istotne statystycznie zmiany masy ciała, z tym że u chorych rozpoczynających stosowanie insuliny detemir wystąpiła redukcja masy ciała o 0,3 kg, a u pacjentów rozpoczynających mieszankę insulin masa ciała wzrosła o 0,3 kg,  $p < 0,001$  dla zmian w obu grupach.

#### 1.9.1.4.4 Hipoglikemia

Autorzy badania *A1CHIEVE* oceniali częstość występowania hipoglikemii, którą klasyfikowali jako ciężką (*major*) lub łagodną (*minor*); dodatkowo przedstawiono dane dotyczące epizodów hipoglikemii nocnej (występujących podczas snu). Szczegółowe definicje ciężkiej i łagodnej hipoglikemii zamieszczono w tabeli poniżej.

*Tabela 100. Definicje hipoglikemii przyjęte w badaniu A1CHIEVE.*

Ciężka hipoglikemia	Łagodna hipoglikemia
zdarzenie z ciężkimi objawami ze strony OUN typowe dla hipoglikemii, wymagające pomocy osób trzecich, oraz wystąpienie stężenia glukozy w osoczu $< 3,1$ mmol/l lub ustąpienie objawów po spożyciu pokarmu lub dożylnym podaniu glukagonu lub insuliny	zdarzenie z ciężkimi objawami ze strony OUN typowe dla hipoglikemii, oraz wystąpienie stężenie glukozy w osoczu $< 3,1$ mmol/l lub ustąpienie objawów po spożyciu pokarmu lub dożylnym podaniu glukagonu lub insuliny

Dane dotyczące częstości występowania hipoglikemii przedstawiono w postaci odsetków chorych z przynajmniej jednym zdarzeniem oraz liczby zdarzeń w przeliczeniu na pacjento-rok. Autorzy nie podali liczby chorych w poszczególnych grupach, dla których prezentowane były wyniki. Dostępne dane zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 101. Częstość występowania hipoglikemii; DET ± OADs vs MIX ± OADs; badanie A1CHIEVE.

Sposób prezentacji danych	Interwencja		Komparator	
	Średnia w.p. vs w.k. (po 24 tyg.)	Istotność zmiany	Średnia w.p. vs w.k. (po 24 tyg.)	Istotność zmiany
<b>Hipoglikemia ogółem</b>				
liczba zdarzeń na pacjento-rok	1,14 vs 1,33	bd.	0,95 vs 1,04	bd.
% chorych z ≥ 1 zdarzeniem	4,1% vs 4,4%	p = 0,1982	4,0 vs 4,2%	p = 0,1886
<b>Hipoglikemia nocna</b>				
liczba zdarzeń na pacjento-rok	0,27 vs 0,38	bd.	0,27 vs 0,20	bd.
% chorych z ≥ 1 zdarzeniem	1,5% vs 1,7%	p = 0,3078	1,4% vs 1,1%	<b>p = 0,0007</b>
<b>Łagodna hipoglikemia</b>				
liczba zdarzeń na pacjento-rok	1,06 vs 1,33	bd.	0,86 vs 1,04	bd.
% chorych z ≥ 1 zdarzeniem	3,9% vs 4,4%	p = 0,0669	3,8% vs 4,2%	<b>p = 0,0113</b>
<b>Ciężka hipoglikemia</b>				
liczba zdarzeń na pacjento-rok	0,07 vs 0,00	bd.	0,09 vs 0,00	bd.
% chorych z ≥ 1 zdarzeniem	0,4% vs 0,01%	<b>p &lt; 0,0001</b>	0,5% vs 0,02%	<b>p &lt; 0,0001</b>

U chorych nieleczonych wcześniej insuliną odnotowano zwiększenie częstości występowania hipoglikemii ogółem, zarówno w trakcie stosowania insuliny detemir, jak i mieszanki BIA, odpowiednio p = 0,1982 i p = 0,1886. Również częstość łagodnej hipoglikemii zwiększyła się w trakcie terapii, ale zmiana była znamienna tylko w grupie mieszanki analogów insuliny, z 0,86 do 1,04 pacjento-lat, p = 0,0113. Natomiast częstość występowania ciężkiej hipoglikemii uległa istotnej redukcji w obu grupach i na końcu obserwacji była bardzo mała, co autorzy zaznaczyli zapisem 0,00 pacjento-lat, p < 0,0001 dla obu zmian. W przypadku zdarzeń nocnych odnotowano zwiększenie częstości ich występowania w grupie insuliny detemir (zmiana nieistotna, p = 0,3078), a w grupie kontrolnej – istotne zmniejszenie, z 0,27 do 0,20 pacjento-lat, p = 0,0007.

### 1.9.1.5 Bezpieczeństwo

Podstawowym celem badania A1CHIEVE była ocena profilu bezpieczeństwa trzech analogów insuliny. Głównym punktem końcowym była ocena częstości ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem (SADRs). Autorzy badania nie opublikowali jeszcze wyników dla głównego punktu końcowego w poszczególnych grupach interwencji. Podano jedynie ogólną częstość działań niepożądanych dla całej populacji, dla wszystkich ocenianych analogów insuliny. Odnotowano 39 SADRs u 36 pacjentów po rozpoczęciu stosowania analogów insuliny (0,13 zdarzeń/100 pacjento-lat). W tym u 28

wystąpiły hipoglikemiczne SADRy. U 4 chorych raportowano wystąpienie epizodów ciężkiej hiperglikemii, u 1 niewłaściwą kontrolę glikemii, a u 2 wystąpiła kwasica ketonowa. W trakcie badania u 214 uczestników odnotowano 259 ciężkich działań niepożądanych (ang *serious*, SAEs) – 0,84 zdarzeń/100 pacjento-lat. Najczęstszymi były zaburzenia metabolizmu i odżywiania (51 zdarzeń u 50 chorych) i zaburzenia związane z sercem (44 zdarzeń u 40 chorych). Spośród odnotowanych SAEs, 63 doprowadziły do zgonu pacjentów.

Należy jednak pamiętać, że ogólna liczba chorych uwzględnionych w grupach trzech analogów insuliny wynosiła ponad 66 tysięcy – zdarzenia występujące więc u kilkudziesięciu chorych nie należą do zdarzeń częstych (mając na uwadze tak dużą populację), sposób prezentacji danych nie pozwala także na określenie jaka część z raportowanych zdarzeń obserwowana była w grupie DET, a jaka w grupie pozostałych analogów: MIX oraz BOLUS.

Dodatkowo autorzy badania *A1CHIEVE* oceniali zmiany skurczowego ciśnienia skurczowego krwi i zmiany stężenia lipidów w osoczu. Wymienione parametry są uznawane za czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 102. Zmiana SBP [mmHg] po 24 tygodniach leczenia; DET ± OADs vs MIX ± OADs; badanie *A1CHIEVE*.

Interwencja				Komparator			
N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	Średnia zmiana (SD)
<b>Ciśnienie skurczowe krwi [mmHg]</b>							
9077	133,3 (16,7)	127,9 (15,2)	<b>-5,4 (17,7); p &lt; 0,001</b>	17025	134,1 (17,8)	126,9 (12,2)	<b>-7,1 (17,0); p &lt; 0,001</b>
<b>Stężenie cholesterolu całkowitego (TC) [mmol/l]</b>							
4529	5,3 (1,2)	4,8 (0,9)	<b>-0,6 (1,1); p &lt; 0,001</b>	6111	5,4 (1,2)	4,8 (1,0)	<b>-0,6 (1,2); p &lt; 0,001</b>
<b>Stężenie trójglicerydów (TRIG) [mmol/l]</b>							
4251	2,1 (1,0)	1,7 (0,7)	<b>-0,4 (0,9); p &lt; 0,001</b>	6086	2,1 (1,1)	1,8 (0,7)	<b>-0,4 (1,0); p &lt; 0,001</b>
<b>Stężenie lipoprotein wysokiej gęstości (HDL) [mmol/l]</b>							
3418	1,1 (0,4)	1,2 (0,3)	<b>0,0 (0,3) p &lt; 0,001</b>	5589	1,2 (0,4)	1,3 (0,4)	<b>0,1 (0,4) p &lt; 0,001</b>
<b>Stężenie lipoprotein niskiej gęstości (LDL) [mmol/l]</b>							
3459	3,1 (1,0)	2,7 (0,8)	<b>-0,4 (1,0) p &lt; 0,001</b>	5648	3,2 (1,0)	2,8 (0,9)	<b>-0,4 (1,0) p &lt; 0,001</b>

W czasie 24 tygodni leczenia zarówno insuliną detemir, jak też mieszanką analogów insuliny odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego krwi, w obu grupach  $p < 0,001$ .

Również w przypadku oceny zmian stężenia całkowitego cholesterolu, trójglicerydów oraz LDL w każdej z grup odnotowano istotną statystycznie poprawę,  $p < 0,001$  dla każdej oceny zmian wewnątrzgrupowych. Podobnie w ocenie stężenia HDL wykazano istotne statystycznie zmiany w czasie 24 tygodni stosowania insuliny detemir oraz mieszanek insulin. Jednak zmiany tego parametru musiały być niewielkie, ponieważ w publikacji w obu grupach przedstawiono je jako 0,0 ( $p < 0,001$  dla zmian w obu grupach).

### 1.9.1.1 Dodatkowa ocena skuteczności stosowania insuliny detemir w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wartości BMI z badania A1CHIEVE

Autorzy badania A1CHIEVE przeprowadzili dodatkową ocenę efektywności klinicznej insuliny detemir, oraz jakości życia chorych w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowych wartości wskaźnika BMI. Wyniki przedstawiono w dodatkowej publikacji *Khamseh 2014*.

Do oceny włączono pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną, którzy w trakcie badania otrzymywali insulinę detemir, z wyjściowymi danymi dotyczącymi BMI. Spośród 12078 pacjentów rozpoczynających terapię DET powyższe dane były dostępne dla 10650 (88%) chorych, w obrębie których wyróżniono 4 podgrupy: z BMI  $< 25 \text{ kg/m}^2$  ( $n = 3045$ ), BMI  $\geq 25$  i  $< 30 \text{ kg/m}^2$  ( $n = 4186$ ), BMI  $\geq 30$  i  $< 35 \text{ kg/m}^2$  ( $n = 2365$ ) oraz BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  ( $n = 1054$ ). Szczegóły dotyczące oceny skuteczności insuliny detemir w wyróżnionych podgrupach chorych w tabeli poniżej. Zmiany istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 103. Dodatkowa ocena skuteczności stosowania insuliny detemir w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wartości BMI z badania A1CHIEVE (publikacja *Khamseh 2014*).

Punkt końcowy	Podgrupa BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	N	Wartość początkowa	Wartość po 24 tyg.	Średnia zmiana (SD); p
Średnia zawartość HbA1c [%] (SD)	BMI $< 25$	1814	9,6 (1,8)	7,6 (1,3)	<b>-2,1 (1,7); p &lt; 0,001</b>
	25 $\leq$ BMI $< 30$	3055	9,4 (1,6)	7,3 (1,0)	<b>-2,1 (1,6); p &lt; 0,001</b>
	30 $\leq$ BMI $< 35$	1936	9,4 (1,4)	7,3 (1,0)	<b>-2,1 (1,4); p &lt; 0,001</b>
	BMI $\geq 35$	871	9,7 (1,6)	7,5 (1,1)	<b>-2,2 (1,5); p &lt; 0,001</b>
Liczba (%) chorych z HbA1c $< 7,0\%$	BMI $< 25$	bd.	75 (3,1%)	628 (30,8%)	bd.
	25 $\leq$ BMI $< 30$	bd.	66 (1,8%)	1086 (32,9%)	bd.

Punkt końcowy	Podgrupa BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	N	Wartość początkowa	Wartość po 24 tyg.	Średnia zmiana (SD); p
Średnie stężenie glukozy na czczo w osoczu (SD) [mmol/l <sup>Λ</sup> ]	30 ≤ BMI < 35	bd.	32 (1,5%)	701 (34,2%)	bd.
	BMI ≥ 35	bd.	14 (1,4%)	292 (31,4%)	bd.
	BMI < 25	1992	11,4 (3,6)	69,8 (2,0)	<b>-4,4 (3,6); p &lt; 0,001</b>
	25 ≤ BMI < 30	3121	11,2 (3,2)	7,0 (1,8)	<b>-4,2 (3,1); p &lt; 0,001</b>
	30 ≤ BMI < 35	1916	10,9 (3,0)	6,9 (1,8)	<b>-4,0 (2,9); p &lt; 0,001</b>
	BMI ≥ 35	825	11,2 (3,0)	7,1 (1,9)	<b>-4,1 (3,0); p &lt; 0,001</b>
Średnie stężenie glukozy w osoczu po posiłku (SD) [mmol/l <sup>Λ</sup> ]	BMI < 25	1992	11,4 (3,6)	69,8 (2,0)	<b>-4,4 (3,6); p &lt; 0,001</b>
	25 ≤ BMI < 30	3121	11,2 (3,2)	7,0 (1,8)	<b>-4,2 (3,1); p &lt; 0,001</b>
	30 ≤ BMI < 35	1916	10,9 (3,0)	6,9 (1,8)	<b>-4,0 (2,9); p &lt; 0,001</b>
	BMI ≥ 35	825	11,2 (3,0)	7,1 (1,9)	<b>-4,1 (3,0); p &lt; 0,001</b>
Hipoglikemia (% chorych z ≥ 1 zdarzeniem) [liczba zdarzeń/pacjento-rok]	BMI < 25	bd.	4,0% [1,14]	4,4% [1,19]	p = 0,2113
	25 ≤ BMI < 30	bd.	4,8% [1,27]	4,0% [1,26]	<b>p = 0,0335</b>
	30 ≤ BMI < 35	bd.	3,3% [0,95]	5,4% [1,59]	<b>p = 0,0007</b>
	BMI ≥ 35	bd.	3,4% [1,30]	7,0% [2,36]	<b>p = 0,0001</b>
Poważna hipoglikemia (% chorych z ≥ 1 zdarzeniem) [liczba zdarzeń/pacjento-rok]	BMI < 25	bd.	0,4% [0,06]	0% [0]	<b>p = 0,0027</b>
	25 ≤ BMI < 30	bd.	0,5% [0,09]	0% [0]	<b>p &lt; 0,0001</b>
	30 ≤ BMI < 35	bd.	0,05% [0,05]	0% [0]	<b>p = 0,0047</b>
	BMI ≥ 35	bd.	0,3% [0,07]	0,1% [0,01]	p = 0,3173
Łagodna hipoglikemia (% chorych z ≥ 1 zdarzeniem) [liczba zdarzeń/pacjento-rok]	BMI < 25	bd.	3,9% [1,09]	4,4% [1,19]	<b>p = 0,1624</b>
	25 ≤ BMI < 30	bd.	4,7% [1,18]	4,0% [1,26]	<b>p = 0,0638</b>
	30 ≤ BMI < 35	bd.	3,1% [0,89]	5,4% [1,59]	<b>p = 0,0002</b>
	BMI ≥ 35	bd.	3,4% [1,22]	7,0% [2,34]	<b>p = 0,0001</b>
Nocna hipoglikemia (% chorych z ≥ 1 zdarzeniem) [liczba zdarzeń/pacjento-rok]	BMI < 25	bd.	1,4% [0,28]	1,5% [0,34]	p = 0,4795
	25 ≤ BMI < 30	bd.	2,3% [0,41]	1,5% [0,38]	<b>p = 0,002</b>
	30 ≤ BMI < 35	bd.	0,7% [0,13]	2,2% [0,45]	<b>p &lt; 0,0001</b>

Punkt końcowy	Podgrupa BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	N	Wartość początkowa	Wartość po 24 tyg.	Średnia zmiana (SD); p
Średnia masa ciała (SD) [kg]	BMI ≥ 35	bd.	1,0% [0,20]	2,7% [0,66]	<b>p = 0,0031</b>
	BMI < 25	2373	60,7 (8,4)	61,8 (8,5)	<b>1,0 (3,2); p &lt; 0,001</b>
	25 ≤ BMI < 30	3442	74,5 (9,2)	74,2 (9,2)	<b>-0,3 (3,5); p &lt; 0,001</b>
	30 ≤ BMI < 35	2044	87,4 (10,3)	86,0 (9,8)	<b>-1,4 (4,3); p &lt; 0,001</b>
Średnie ciśnienie skurczowe krwi (SD) [mmHg]	BMI ≥ 35	896	102,2 (14,3)	100,1 (14,2)	<b>-2,2 (5,0); p &lt; 0,001</b>
	BMI < 25	2201	129,6 (17,9)	125,5 (14,0)	<b>-4,2 (17,6); p &lt; 0,001</b>
	25 ≤ BMI < 30	3116	133,3 (16,2)	127,9 (17,2)	<b>-5,4 (19,3); p &lt; 0,001</b>
	30 ≤ BMI < 35	2040	134,9 (15,5)	128,7 (12,9)	<b>-6,2 (15,0); p &lt; 0,001</b>
Średnie stężenie cholesterolu całkowitego (SD) [mmol/l]	BMI ≥ 35	917	136,8 (15,9)	130,5 (15,0)	<b>-6,2 (16,7); p &lt; 0,001</b>
	BMI < 25	805	5,1 (1,3)	4,7 (0,9)	<b>-0,4 (1,2); p &lt; 0,001</b>
	25 ≤ BMI < 30	1455	5,3 (1,2)	4,8 (0,9)	<b>-0,6 (1,1); p &lt; 0,001</b>
	30 ≤ BMI < 35	1320	5,4 (1,2)	4,8 (1,0)	<b>-0,6 (1,1); p &lt; 0,001</b>
Średnie stężenie trójglicerydów (SD) [mmol/l]	BMI ≥ 35	625	5,4 (1,2)	4,9 (0,9)	<b>-0,5 (1,0); p &lt; 0,001</b>
	BMI < 25	760	1,9 (1,1)	1,6 (0,8)	<b>-0,3 (1,0); p &lt; 0,001</b>
	25 ≤ BMI < 30	1403	2,1 (1,1)	1,7 (0,7)	<b>-0,4 (0,9); p &lt; 0,001</b>
	30 ≤ BMI < 35	1210	2,1 (1,0)	1,8 (0,6)	<b>-0,4 (0,8); p &lt; 0,001</b>
Średnie stężenie HDL (SD) [mmol/l]	BMI ≥ 35	585	2,1 (1,0)	1,7 (0,6)	<b>-0,4 (0,8); p &lt; 0,001</b>
	BMI < 25	614	1,2 (0,4)	1,2 (0,4)	0,0 (0,4); p = 0,167
	25 ≤ BMI < 30	1115	1,1 (0,4)	1,2 (0,3)	<b>0,0 (0,4); p &lt; 0,001</b>
	30 ≤ BMI < 35	993	1,1 (0,4)	1,2 (0,4)	<b>0,1 (0,3); p &lt; 0,001</b>
Średnie stężenie LDL (SD) [mmol/l]	BMI ≥ 35	478	1,1 (0,3)	1,2 (0,3)	<b>0,1 (0,3); p &lt; 0,001</b>
	BMI < 25	623	3,0 (1,0)	2,7 (0,8)	<b>-0,3 (1,0); p &lt; 0,001</b>
	25 ≤ BMI < 30	1129	3,1 (1,0)	2,7 (0,9)	<b>-0,4 (1,1); p &lt; 0,001</b>
	30 ≤ BMI < 35	995	3,2 (1,1)	2,7 (0,8)	<b>-0,5 (1,0); p &lt; 0,001</b>
Ocena jakości życia [średnia punktacja skali VAS (SD)]	BMI ≥ 35	491	3,1 (0,9)	2,7 (0,8)	<b>-0,4 (0,9); p &lt; 0,001</b>
	BMI < 25	bd.	63,4 (16,1)	77,1 (12,1)	<b>13,7*; p &lt; 0,001</b>
	25 ≤ BMI < 30	bd.	60,7 (17,5)	77,7 (12,3)	<b>17,0*; p &lt; 0,001</b>
	30 ≤ BMI < 35	bd.	60,2 (17,3)	77,4 (12,0)	<b>17,2*; p &lt; 0,001</b>



Punkt końcowy	Podgrupa BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	N	Wartość początkowa	Wartość po 24 tyg.	Średnia zmiana (SD); p
	BMI ≥ 35	bd.	61,3 (17,7)	75,7 (12,5)	<b>14,4*</b> ; <b>p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane przeliczono z mg/dl na mmol/l, według wzoru: 1 mmol/l = 18 mg/dl.

We wszystkich podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie BMI wykazano skuteczność insuliny detemir w poprawie kontroli glikemii (istotna statystycznie redukcja zawartości HbA1c i stężenia glukozy w osoczu na czczo oraz po posiłku po 24 tygodniach leczenia,  $p < 0,001$  dla wszystkich porównań). Natomiast w przypadku hipoglikemii obserwacje były różne w zależności od wartości BMI. U chorych z większym BMI ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) obserwowano istotne zwiększenie częstości hipoglikemii ogółem, a także hipoglikemii nocnej i łagodnej, podczas gdy u pacjentów z BMI w zakresie od 25 do  $< 30$  kg/m<sup>2</sup> częstość wszystkich powyższych uległa zmniejszeniu, a u chorych z BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> jedynie zmiany częstości występowania łagodnej hipoglikemii były znamienne. Z kolei częstość poważnej hipoglikemii istotnie zmniejszyła się we wszystkich podgrupach. W większości podgrup odnotowano istotne zmniejszenie wyjściowej masy ciała chorych, przy czym zmiany były większe u pacjentów z wyjściowo większym BMI, jedynie u chorych z BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup> raportowano zwiększenie masy ciała,  $p < 0,001$  dla wszystkich porównań.

Również w przypadku oceny czynników ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (stężenie lipidów i ciśnienie skurczowe krwi) odnotowano efekt związany ze stosowaniem insuliny detemir,  $p < 0,0001$  dla zmian większości parametrów, z wyjątkiem średniego stężenia HDL, które nie uległo zmianie u chorych z BMI  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>,  $p = 0,167$ .

Niezależnie od wyjściowego BMI u pacjentów otrzymujących insulinę detemir odnotowano istotną statystycznie poprawę wyniku skali VAS po 24 tygodniach stosowania leczenia w porównaniu z wartościami początkowymi, co oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia,  $p < 0,0001$  dla wszystkich porównań

## 1.9.2 DET + OADs vs NPH + OADs – prospektywne badania bez randomizacji z grupą kontrolną

### 1.9.2.1 Opis metodyki włączonych badań

Badanie *DE-LIGHT* (Hermanns 2014) było wieloośrodkową próbą bez randomizacji mającą na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir w porównaniu z insuliną NPH, a także jakości życia chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie byli wcześniej leczeni insuliną, ale otrzymywali co najmniej 1 doustny lek przeciwcukrzycowy, pomimo czego nie uzyskano u nich kontroli glikemii (średnia wyjściowa zawartość HbA1c  $> 8\%$ ). Badanie przeprowadzono w warunkach rzeczywistej

praktyki klinicznej, decyzja o dodaniu insuliny do OADs oraz późniejsze zmiany leczenia, zależały od lekarza prowadzącego w danym ośrodku klinicznym.

Opisywane badanie przeprowadzono w obrębie 1880 ośrodków klinicznych w Niemczech, w których chorzy otrzymywali leczenie przez 24 tygodnie. Autorzy oszacowali, że w celu uzyskania 90% mocy statystycznej, ocenie należy poddać około 8400 pacjentów, a po uwzględnieniu odsetka przerywających badanie na poziomie 20-30%, należy włączyć 12000 chorych. Szczegóły dotyczące metodyki próby *DE-LIGHT* zawiera tabela poniżej.

*Tabela 104. Metodyka badania bez randomizacji z grupą kontrolną włączonego do oceny efektywności porównania DET + OADs vs NPH + OADs; badanie DE-LIGHT.*

Rodzaj badania	Okres obserwacji	Liczebność grup	Ocena wg NOS	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną	24 tygodnie	włączono 8125 chorych nieleczonych wcześniej insuliną	D●●●●; Z●●; E●●	IIIA	1880 (Niemcy)	bd.

D – dobór pacjentów; Z czynniki zakłócające; E ocena efektów zdrowotnych.

Spośród 8125 pacjentów rozpoczynających leczenie insuliną detemir (N = 5498 [68%]) lub insuliną NPH (N = 2627 [32%]), badanie ukończyło 7229 (95%) chorych. Autorzy podali, że u 804 (9,9%) pacjentów przerwano leczenie (z powodu nieprzestrzegania protokołu, decyzji lekarza, stosowania innych insulin niż oceniane lub innych przyczyn). Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wykonano zgodnie z protokołem badania (dla chorych z dostępnymi danymi, którzy pozostawali w obserwacji, nie podano jednak ich liczby). Opis przepływu zawiera *Tabela 92*.

W skali NOS oceniającej jakość badań kohortowych próba *DE-LIGHT* otrzymała maksymalną liczbę punktów za dobór pacjentów (4 punkty), maksymalną liczbę punktów za zminimalizowanie czynników zakłócających (2 punkty) oraz 2 punkty za ocenę efektów zdrowotnych (nie przyznano punktu za obiektywny sposób oceny punktów końcowych).

*Tabela 105. Przepływ chorych w badaniu DE-LIGHT.*

Liczba włączonych chorych	Analiza bezpieczeństwa	Analiza skuteczności	Przedwczesne zakończenie leczenia				Ukończenie całego badania
			ogółem	zerwanie kontaktu z lekarzem	wystąpienie ADRs	inne przyczyny	
8125	bd. <sup>^</sup>	bd. <sup>^</sup>	804 <sup>^^</sup> (9,9%)*	bd.	bd.	236 (2,9%)*	7729 <sup>^</sup> (95,1%*)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> analizę przeprowadzono zgodnie z protokołem badania (*per-protocol*); spośród 8125 pacjentów 174 (2,1%) przerwało udział w badaniu przed 3. miesiącem a kolejnych 222 (2,7%) przed wizytą końcową w 6. miesiącu; badanie ukończyło 7729 (95%) chorych;

<sup>^^</sup> w tym nieprzestrzeganie protokołu, decyzja lekarza, stosowanie innych insulin niż oceniane, inne przyczyny;

ADR<sub>s</sub> działania niepożądane związane z leczeniem (*adverse drug reactions*).

### 1.9.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

#### 1.9.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W opisywanym badaniu włączano chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie byli dotychczas leczeni insuliną. Natomiast pacjenci musieli otrzymywać terapię z udziałem co najmniej 1 doustnego leku przeciw cukrzycowego, pomimo której nie uzyskano u nich odpowiedniej kontroli glikemii (autorzy nie sprecyzowali w kryteriach włączenia minimalnej zawartości HbA1c). Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do próby *DE-LIGHT* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 106. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania *DE-LIGHT*.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li>• nieodpowiednia kontrola glikemii pomimo terapii <math>\geq 1</math> OAD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsza terapia insuliną</li> <li>• nadwrażliwość na insulinę detemir lub NPH</li> </ul>

#### 1.9.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Autorzy próby *DE-LIGHT* nie podali informacji dotyczących oceny wyjściowych różnic między grupami, ale na podstawie danych można stwierdzić, że charakterystyki pacjentów otrzymujących insulinę detemir lub insulinę NPH były zbliżone.

W obu grupach odsetek mężczyzn był zbliżony do odsetka kobiet, wiek pacjentów wynosił około 63-64 lata, a średni czas trwania cukrzycy był dłuższy niż 9 lat. Oceniano pacjentów z BMI wskazującym na otyłość (średnia około 31 kg/m<sup>2</sup>). Wyjściowo średnia zawartość HbA1c była u nich podwyższona i wynosiła > 9%. Szczegółowe dane liczbowe zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 107. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *DE-LIGHT*.

Grupa	Liczba chorych	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia (SD) masa ciała [kg]/BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]
DET + OADs	5498	2700 (49,1%)*	62,9 (11,5)	89,5 (17,9)/ 31,1 (5,8)	9,3 (6,9)	8,5 (1,4)
NPH + OADs	2627	1256 (47,8%)*	64,1 (11,2)	88,8 (17,4)/ 30,8 (5,7)	9,7 (7,3)	8,3 (1,3)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 1.9.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

Ocenianą interwencję stanowiła insulina detemir o długim czasie działania, natomiast komparatorem była średnio długo działająca insulina izofanowa (NPH). Obie insuliny wprowadzono do aktualnego schematu leczenia OADs (włączano pacjentów stosujących  $\geq 1$  lek doustny, ale nie podano szczegółów opisujących rodzaj stosowanych leków i schematów terapii). Terapia trwała 24 tygodnie i była pro-

wadzona zgodnie z rzeczywistą praktyką kliniczną. Decyzje o wprowadzaniu insuliny, podobnie jak modyfikacje leczenia, były podejmowane przez lekarzy.

Tabela 108. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniu DE-LIGHT – opis interwencji.

Interwencja DET + OADs	Komparator NPH + OADs	Leczenie dodatkowe
<b>Insulina detemir</b> (produkt Levemir) + OADs; okres leczenia: 24 tygodnie	<b>Insulina izofanowa</b> (NPH; produkt Protaphane) + OADs; okres leczenia: 24 tygodnie	kontynuacja poprzedniej terapii doustnymi lekami przeciw-cukrzycowymi (OADs)

Autorzy próby DE-LIGHT podali, że wyjściowa dawka insuliny detemir wynosiła 16,1 U/dzień, a insuliny NPH była nieco większa, wynosiła 22,6 U/dzień. W trakcie leczenia dawki obu insulin zwiększono, po 23 tygodniach były one bardziej zbliżone, wynosiły odpowiednio 22,6 i 22,8 U/dzień. Szczegóły dotyczące zmian dawkowania ocenianych leków zawiera tabela poniżej.

Tabela 109. Dawkowanie insulin [U/dziennie] w trakcie badania DE-LIGHT.

N	DET + OADs		N	NPH + OADs	
	Średnia (SD) dawka początkowa	Średnia (SD) dawka po 24 tyg.		Średnia (SD) dawka początkowa	Średnia (SD) dawka po 24 tyg.
bd.	16,1 (bd.)	22,6 (bd.)	bd.	17,0 (bd.)	22,8 (bd.)

#### 1.9.2.4 Skuteczność kliniczna

W próbie DE-LIGHT ocenę skuteczności klinicznej wykonano zgodnie z protokołem badania, czyli w obrębie chorych z dostępnymi danymi dotyczącymi danego punktu końcowego (nie sprecyzowali jednak liczby pacjentów uwzględnianych w poszczególnych analizach).

Autorzy przedstawili zarówno ocenę istotności statystycznej zmian w obrębie danej grupy, jak również ocenę różnicy między grupami – dla porównania insuliny detemir z insuliną NPH (obie stosowane z OADs).

##### 1.9.2.4.1 Zmiana zawartości HbA1c

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące oceny zawartości HbA1c na początku leczenia i po 24 tygodniach insulinoterapii w próbie DE-LIGHT.

Tabela 110. Zmiana zawartości HbA1c [%] po 24 tygodniach leczenia; DET + OADs vs NPH + OADs; badanie DE-LIGHT.

N	Interwencja		N	Komparator		Ocena istotności między grupami
	Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)		Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	
bd.	8,5	7,3	bd.	8,3	7,3 <sup>^</sup>	p = 0,385

Średnia wyjściowa zawartość HbA1c u chorych w grupach insuliny detemir i NPH wynosiła odpowiednio 8,5% i 8,3%. Po 24 tygodniach terapii w obu grupach odnotowano jej redukcję do 7,3%. Różnica między grupami w końcowej zawartości HbA1c nie była znamienne, p = 0,385.

#### 1.9.2.4.2 Zmiana stężenia glukozy na czczo

Jednym z punktów końcowych ocenianych w opisywanym badaniu były zmiany stężenia glukozy na czczo we krwi (FBG). Dane na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej. Znamienność różnic zaznaczono pogrubioną czcionką.

Tabela 111. Zmiana stężenia glukozy na czczo [mmol/l] po 24 tygodniach leczenia; DET + OADs vs NPH + OADs; badanie DE-LIGHT.

N	Interwencja			N	Komparator			Ocena istotności między grupami
	Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	Średnia zmiana (SD)		Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	Średnia zmiana (SD)	
bd.	9,8*	7,3*	-2,5*	bd.	9,5*	7,3*	-2,1*	<b>p = 0,004</b>

\* dane przeliczono z mg/dl na mmol/l, według wzoru: 1 mmol/l = 18 mg/dl.

U chorych leczonych insuliną detemir odnotowano redukcję stężenia FBG o 2,5 mmol/l i była ona istotnie większa niż redukcja o 2,1 mmol/l stężenia FBG u pacjentów otrzymujących insulinę NPH, p = 0,004.

#### 1.9.2.4.3 Zmiana masy ciała

W przypadku zmian masy ciała chorych autorzy próby DE-LIGHT nie przedstawili oceny istotności statystycznej różnicy między grupami, przeprowadzili jedynie ocenę zmian typu *pretest/posttest* w obrębie grup. Zmiany istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tabela 112. Zmiana masy ciała [kg] po 24 tygodniach leczenia; DET + OADs vs NPH + OADs; badanie DE-LIGHT.

Interwencja				Komparator				Ocena istotności między grupami
N	Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	Średnia zmiana (SD)	
bd.	bd.	bd.	-1,16; p = 0,0003	bd.	bd.	bd.	-0,4; p = 0,4325	bd.

Uzyskane obserwacje mogą wskazywać na większą korzyść ze stosowania insuliny detemir niż insuliny NPH. W przypadku analogu o długim działaniu odnotowano znamiennej redukcję masy ciała chorych, wynoszącą ponad 1 kg po 24 tygodniach terapii,  $p = 0,0003$ , natomiast w grupie kontrolnej zmiany nie były istotne,  $p = 0,4325$ .

#### 1.9.2.4.4 Hipoglikemia

W próbie DE-LIGHT oceniano częstość występowania ciężkiej hipoglikemii, zdefiniowane jako zdarzenie, w przypadku którego chory wymagał pomocy innych osób. Łagodne epizody hipoglikemii stwierdzano na podstawie obecności typowych objawów, takich jak drżenie, zawroty głowy czy uczucie osłabienia, bez pomiarów stężenia glukozy, lub w oparciu o stężenie glukozy we krwi wynoszące  $< 56$  mg/dl, bez widocznych objawów. Autorzy oceniali także częstość występowania nocnej hipoglikemii. Szczegóły na ten temat zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 113. Częstość występowania hipoglikemii; badania DE-LIGHT.

Sposób prezentacji danych	Interwencja	Komparator	Ocena istotności między grupami
<b>Hipoglikemia ogółem</b>			
średnia liczba zdarzeń/pacjento-rok	0,61	0,85	<b>p &lt; 0,0001</b>
liczba chorych z $\geq 1$ zdarzeniem [liczba zdarzeń]	293 [797]	209 [527]	bd.
<b>Hipoglikemia nocna</b>			
średnia liczba zdarzeń/pacjento-rok	0,11	0,24	<b>p &lt; 0,0001</b>
liczba chorych z $\geq 1$ zdarzeniem [liczba zdarzeń]	71 [139]	85 [146]	bd.
<b>Ciężka hipoglikemia</b>			
średnia liczba zdarzeń/pacjento-rok	0,0038	0,0081	<b>p = 0,0037</b>
liczba chorych z $\geq 1$ zdarzeniem [liczba zdarzeń]	5 [5]	2 [5]	bd.

W trakcie 24 tygodni leczenia częstość hipoglikemii ogółem była istotnie mniejsza w grupie insuliny detemir w porównaniu z grupą insuliny NPH, odpowiednio 0,61 i 0,85 pacjento-lat,  $p < 0,0001$ . Po-

dobne znamienne różnice, na korzyść insuliny detemir, odnotowano pod względem oceny częstości ciężkiej hipoglikemii, odpowiednio 0,0038 vs 0,0081 pacjento-lat,  $p = 0,0037$ , oraz hipoglikemii nocnej, 0,11 vs 0,24 pacjento-lat,  $p < 0,0001$ .

#### 1.9.2.4.5 Jakość życia i satysfakcja z leczenia

Ocena jakości życia chorych z cukrzycą typu 2 i satysfakcji z leczenia była głównym punktem końcowym badania *DE-LIGHT*. Autorzy stosowali w tym celu kilka kwestionariuszy oceny – DTSQ, EQ-5D wraz z oceną ogólnego stanu zdrowia w skali VAS, a także kwestionariusz oceny wpływu cukrzycy na jakość życia (ADDQoL/AWI, a ang. *Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life/Average Weighted Impact Score*). Szczegółowy opis powyższych kwestionariuszy znajduje się w załączniku do niniejszego raportu.

Autorzy przedstawili wartości początkowe i wyniki uzyskiwane przez chorych po 24 tygodniach leczenia, a także wykonali ocenę istotności statystycznej różnic między grupami (w przypadku końcowego wyniku kwestionariusza EQ-5D wykonano ocenę w obrębie obu grup). Dane dotyczące oceny jakości życia i satysfakcji z leczenia w badaniu *DE-LIGHT* zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 114. Ocena jakości życia chorych i satysfakcji z leczenia w badaniu *DE-LIGHT*.

Kwestionariusz	DET + OADs		NPH + OADs		Ocena istotności między grupami
	Średnia wartość początkowa [pkt.]	Średnia wartość po 24. tyg. [pkt.]	Średnia wartość początkowa [pkt.]	Średnia wartość po 24. tyg. [pkt.]	
Ocena zmiany zadowolenia z leczenia (DTSQc)	bd.	10,7	bd.	9,0	$p < 0,0001$
Ocena satysfakcji z leczenia (całkowity wynik DTSQs <sup>^</sup> )	22,8	27,2 <sup>^</sup>	22,1	25,9 <sup>^</sup>	bd.
Ocena stanu zdrowia (całkowity wynik EQ-5D)	0,85 <sup>^</sup>	0,88 <sup>^</sup>	0,84 <sup>^</sup>	0,87 <sup>^</sup>	bd.
Ocena stanu zdrowia (VAS)	60,12	70,32	60,37	69,36	$p < 0,0001$
Ocena wpływu cukrzycy typu 2 na jakość życia (całkowity wynik ADDQoL/AWI)	-1,89	-1,55	-1,85	-1,61	-
	zmiana: 0,35 pkt. <sup>^</sup>		zmiana: 0,25 pkt. <sup>^</sup>		$p = 0,0053$

<sup>^</sup> podano dane po 6 tygodniach leczenia;

<sup>^</sup> zmiana w obrębie grupy była istotna statystycznie,  $p < 0,01$ ;

<sup>^^</sup> w obu grupach odnotowano poprawę wyników we wszystkich składowych kwestionariusza DTSQs po 6 tygodniach leczenia w porównaniu z wartościami początkowymi, jednak nie przedstawiono oceny istotności tych zmian.

Po 24 tygodniach terapii średni wynik kwestionariusza DTSQc był istotnie większy w grupie insuliny detemir w porównaniu z grupą kontrolną, odpowiednio 10,7 vs 9,0 punktów,  $p < 0,0001$ . co oznacza większą satysfakcję z leczenia insuliną detemir. Całkowity wynik tego kwestionariusza po pierwszych 6 tygodniach również wskazywał na większą korzyść ze stosowania tej insuliny niż insuliny NPH.

W przypadku oceny jakości życia chorych odnotowano istotną poprawę całkowitego wyniku kwestionariusza EQ-5D, z 0,85 do 0,88 punktów w grupie z DET i z 0,84 do 0,87 punktów w grupie z NPH,  $p < 0,01$  dla obu zmian. Po 24 tygodniach leczenia chorzy stosujący insulinę detemir zamiennie lepiej oceniali swój stan zdrowia w skali VAS niż pacjenci przyjmujący insulinę NPH,  $p < 0,0001$ . Ponadto w obu grupach odnotowano zmniejszenie niekorzystnego wpływu cukrzycy na jakość życia i ponownie zmiany były istotnie większe w przypadku insuliny detemir,  $p = 0,0053$  dla porównania zmian wyniku kwestionariusza ADDQoL/AWI vs insulina NPH.

#### 1.9.2.5 Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono w sposób ograniczony. Ogółem w próbie *DE-LIGHT* odnotowano 33 działania niepożądane (AE), z czego 15 sklasyfikowano jako przypadki niezwiązane z prowadzonym leczeniem lub konkretnie z podawaniem insuliny (w tym 6 przypadków łagodnej hipoglikemii). Pozostałe 18 zdarzeń oceniono jako działania niepożądane związane z leczeniem (ADRs), w tym 9 epizodów ciężkiej hipoglikemii. Ponadto raportowano o 9 przypadkach reakcji alergicznych lub w miejscu iniekcji insuliny. Autorzy odnotowali 4 zgony – po 2 w grupach insuliny detemir i NPH, dla jednego z nich (w grupie insuliny detemir, z powodu hipoglikemii i krwotoku) badacze nie wykluczyli związku z terapią.



### 1.9.3 Retrospektywne badania na podstawie rejestrów

#### 1.9.3.1 Opis metodyki włączonych badań

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono cztery publikacje (*Buysman 2011*, *Eliasson 2014*, *Gordon 2010* oraz *Hall 2011*), w których dane uzyskano z dużych rejestrów zawierających informacje na temat chorych leczonych w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Badania te oceniały insulinę detemir oraz inne rodzaje insuliny stosowane w leczeniu cukrzycy – w każdym badaniu obecna była przynajmniej jedna grupa zawierająca komparator uwzględniany w niniejszej analizie (tylko takie zostały opisane; w analizie skuteczności pominięto grupy kontrolne niespełniające kryterium dla komparatora, choć w opisie procedur przedstawiono dane dla wszystkich grup opisanych w danym badaniu), dlatego badania te zostały opisane jako próby obserwacyjne z grupą kontrolną.

Tabela 115. Charakterystyka metodyki badań z grupą kontrolną na podstawie rejestrów.

Badanie	Klasyfikacja AOTM	Punktacja NOS <sup>1</sup>	Sposób zbierania danych	Ramy czasowe badania	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Buysman 2011</i> (HIPAA)	IVB	D••••; Z•; E•••	retrospektywnie	1 kwiecień 2004 – 31 maj 2009	wieloośrodkowe	Novo Nordisk Pharmaceuticals Inc.
<i>Eliasson 2014</i> (NDR, PDR, CDR, VEGA)	IVA	D•••••; Z•••; E•••	retrospektywnie	1 lipiec 2005 – 31 grudzień 2010	wieloośrodkowe	bd.
<i>Gordon 2010</i> (THIN)	IVA	D•••••; Z•••; E•••	retrospektywnie	lipiec 2002 - grudzień 2006	wieloośrodkowe (211)	Sanofi-Aventis
<i>Hall 2011</i> (THIN)	IVA	D•••••; Z•••; E•••	retrospektywnie	2000 - 2007	wieloośrodkowe (381)	Sanofi-Aventis

D dobór pacjentów; Z czynniki zakłócające; E ocena efektów zdrowotnych.

Wszystkie odnalezione badania były retrospektywnymi próbami klinicznymi, wykorzystującymi dane zebrane w ramach rejestrów medycznych obejmujących praktyki lekarskie z różnych krajów. Publikacja *Buysman 2011* wykorzystywała dane z amerykańskiej bazy HIPAA (z ang. *Health Insurance Portability and Accountability Act*), zebrane w okresie od 1 kwietnia 2004 do 31 maja 2009 roku. Z kolei dwie pozostałe próby (*Gordon 2010*, *Hall 2011*) wykorzystywały dane z bazy THIN (z ang. *The Health Improvement Network*), zawierające rekordy z praktyk klinicznych w całej Wielkiej Brytanii. W przypadku szwedzkiego badania *Eliasson 2014* wykorzystano dane z czterech baz: NDR, PDR, CDR oraz VEGA (pierwsza to rejestr chorych na cukrzycę, druga zawierała informacje o przepisanych interwencjach, trzecia zawierała informacje o przyczynie zgonów natomiast czwarta informacje o diagnozach). W badaniu *Gordon 2010* uwzględniono dane zebrane pomiędzy lipcem 2002 roku, a grudniem 2006 roku, w badaniu *Eliasson 2014* pomiędzy lipcem 2005 a grudniem 2010, natomiast w przypadku próby *Hall 2011* zaznaczono, że wykorzystano dane z lat 2000-2007. Pomimo dużego zakresu czasowego

dostępnych danych, dla analizy w badaniach *Buysman 2011*, *Gordon 2010* oraz *Eliasson 2014* przyjęto okres obserwacji 12 miesięcy (w przypadku drugiego z tych badań podano również wyniki dla 24 oraz 36 miesięcy, jednak w niniejszym raporcie przedstawiono je tylko dla tych punktów końcowych, gdzie w tych punktach czasowych były dostępne dane dla insuliny detemir – w praktyce dla rocznego i dwuletniego okresu obserwacji). W badaniu *Hall 2011* okres obserwacji był różny dla każdego chorego, gdyż zbierano w nim dane od wybranej daty do pierwszego zdarzenia wystawienia recepty na nowy rodzaj insuliny lub wprowadzenia leczenia agonistami GLP-1 (bez względu na kontynuację lub zaniechanie leczenia poprzednio otrzymywaną insuliną), podano jednak uśredniony okres obserwacji, który 1,5 (SD: 1,1) roku w grupie leczonej insuliną detemir oraz 2,0 (SD: 1,7) lata w grupie gdzie stosowano insulinę NPH.

Celem badania *Buysman 2011* była analiza przestrzegania przepisanej terapii przez pacjentów (ang. *treatment adherence*) oraz czas terapii (lub trwałość terapii, ang. *treatment persistence*) i były to jedyne punkty końcowe rozpatrywane w tej próbie. Podobne założenia miało badanie *Hall 2011*, gdzie oceniano czas przez jaki chorzy otrzymywali insulinę przepisaną po raz pierwszy (do momentu wprowadzenia innej insuliny lub rozpoczęcia leczenia agonistami GLP-1), jednak autorzy przedstawili również dane dla innych punktów końcowych (oceny zawartości HbA1c oraz częstości występowania hipoglikemii). Najbardziej ogólne założenia miało badanie *Gordon 2010*, gdzie oceniono efektywność terapii różnymi rodzajami insuliny (glargine [nieuwzględniana w niniejszej analizie], detemir, NPH oraz mieszanką insuliny). Jak zaznaczono, badanie miało na celu uzupełnienie informacji na temat efektywności tych insuliny w codziennej praktyce uzyskanych z prospektywnych badań bez randomizacji, takich jak *PREDICTIVE*. W badaniu tym uwzględniono takie punkty końcowe jak zmiana zawartości HbA1c (oceniono również odsetek chorych uzyskujących określoną zawartość HbA1c oraz określoną redukcję tego parametru), zmiany masy ciała, częstość występowania hipoglikemii, a także czas trwania terapii, informacje na temat użycia dodatkowego leczenia (OADs lub insuliny bolusowej) oraz dane na temat średniego dziennego zużycia insuliny. Podobnie, próba *Eliasson 2014* miała na celu ocenę efektywności czterech rodzajów insuliny (NPH, glargine, detemir, MIX) w zachodnim regionie Szwecji (Västra Götland), ponadto w ramach analizy starano się ocenić użyteczność oraz koszty terapii (wyniki te zostaną jednak zaprezentowane w kolejnych, jeszcze nie opublikowanych materiałach).

Analizowane badania charakteryzowały się dobrą jakością, uzyskując 8 punktów (badania *Buysman 2011* oraz *Hall 2011*) lub 9 punktów (*Gordon 2010*, *Eliasson 2014*) w 9-punktowej skali NOS. Wszystkie próby otrzymały pomoc finansową ze źródeł zewnętrznych – badanie *Buysman 2011* było finansowane przez firmę Novo Nordisk Pharmaceuticals Inc, natomiast badania *Gordon 2010* oraz *Hall*

2011 przez firmę Sanofi-Aventis. W przypadku próby *Eliasson 2014* autorzy nie podali informacji o sponsorze.

### 1.9.3.1 Charakterystyka włączonej populacji

#### 1.9.3.1.1 Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do włączonych badań

We wszystkich opisywanych próbach autorzy przedstawili kryteria, jakimi kierowali się przy selekcji rekordów pacjentów wykorzystywanych następnie w analizie. W każdym z badań uwzględniano chorych z cukrzycą typu 2 (stwierdzoną na podstawie obecności wybranych czynników, np. informacji o użyciu OADs – bardzo szczegółowe informacje na temat kryteriów stwierdzenia cukrzycy typu 2 przedstawiono w badaniu *Buysman 2011*). We wszystkich próbach wymagano również, by chorzy nie otrzymywali wcześniej terapii insuliną, przy czym dodatkowo w próbie *Hall 2011* wymagano by chorzy otrzymywali wcześniej 2-3 OADs. W badaniach *Gordon 2010*, *Hall 2011*, *Buysman 2011* oraz *Eliasson 2014* wprowadzono wymogi odnośnie wieku uwzględnionych chorych – w pierwszej z tych prób oceniano jedynie pacjentów mających 35 lat lub więcej (w celu zminimalizowania ryzyka włączenia pacjentów z cukrzycą typu 1), w drugiej chorych w wieku 18-80 lat, natomiast w dwóch ostatnich chorych w wieku 18 lub więcej. W badaniach *Gordon 2010* oraz *Hall 2011* zaznaczono, że chorzy musieli się charakteryzować nieprawidłową kontrolą glikemii – zawartość HbA1c wynosząca  $\geq 6,5\%$  (badanie *Gordon 2010*) oraz  $> 7,5\%$  (w trakcie 3 miesięcy przed datą zbierania danych, badanie *Hall 2011*). W każdym z badań wymagano, by w bazie danych rekordy dla wybranych pacjentów obejmowały okres na 12 miesięcy przed datą wybraną jako punkt początkowy zbierania danych, oraz przynajmniej 12 miesięcy po tej dacie (zapis ten nie występował bezpośrednio w badaniu *Gordon 2010*, jednak informacje wymagane w kryteriach włączenia sugerują, że dane odnośnie pacjentów musiały pochodzić z takiego przedziału czasowego). W badaniu *Hall 2011* przedstawiono dodatkowo kryteria wykluczenia – obecność nowotworów w wywiadzie (diagnoza lub leczenie), terapia glikokortykoidami, lub przerwanie terapii wszystkimi insulinami w trakcie okresu obserwacji.

Informacje na temat kryteriów włączenia i wykluczenia chorych w analizowanych badaniach zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 116. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań obserwacyjnych na podstawie rejestrów, z grupą kontrolną.

Badanie	Jednostka chorobowa	Wcześniejsza terapia przeciwcukrzycowa	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Buysman 2011</i>	Cukrzyca typu 2 zdiagnozowana na podstawie obecności jednego lub więcej czynników w okresie pierwszych 30 dni od daty zgłoszenia do rejestru: przepisa-	Brak wcześniejszego leczenia insuliną w okresie wyjściowym (tzn. 12 miesięcy	Włączono chorych otrzymujących badaną insulinę tylko w ramach	Brak

Badanie	Jednostka chorobowa	Wcześniejsza terapia przeciwcukrzycowa	Pozostałe kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
	nie $\geq$ 2 OADs lub eksenatydu; zgłoszenie $\geq$ 1 procedury medycznej w leczeniu cukrzycy typu 2 (kody ICD-9-CM 250.x0 lub 250.x2) oraz żadnego zgłoszenia procedur w leczeniu cukrzycy typu 1 (kody ICD-9-CM 250.x1 lub 250.x3); zgłoszenie $\geq$ 1 procedury medycznej związanej z cukrzycą typu 2 lub przepisanie $\geq$ 1 OADs lub eksenatydu lub zgłoszenie $\geq$ 1 procedury medycznej związanej z cukrzycą typu 2 oraz więcej takich zgłoszeń niż dla cukrzycy typu 1 (jeśli liczba zgłoszeń była równa, to ostatnie musiało dotyczyć cukrzycy typu 2).	przed datą rozpoczęcia zbierania danych do badania) oraz leczenie w okresie zbierania danych tylko ocenianą insuliną	sprzedaży aptecznej  Wymagano by chorzy cały czas podlegali prywatnemu ubezpieczeniu medycznemu na 12 miesięcy przed datą rozpoczęcia zbierania danych i po 12 miesiącach po tej dacie.  Wiek $\geq$ 18 lat	
<i>Eliasson 2014</i>	Cukrzyca typu 2 (leczona jedynie dietą lub leczona jedynie OAD, lub w przypadku cukrzycy u chorych $\geq$ 40 r.ż. leczenie insuliną w monoterapii lub kombinacji z OAD)	Brak wcześniejszego leczenia insuliną (definiowany jako brak przepisanej insuliny w okresie 1 lipiec 2005 do 30 czerwca 2006)	Rozpoczęcie terapii insuliną glargine, detemir, NPH lub mieszkanką insuliny  Wiek $\geq$ 18 lat  Dane z 12 miesięcy obserwacji	Brak
<i>Gordon 2010</i>	Cukrzyca typu 2 na podstawie diagnozy lub użycia OADs	Brak wcześniejszego leczenia insuliną na 12 miesięcy przed datą rozpoczęcia zbierania danych	Rozpoczęcie terapii insuliną glargine, detemir, NPH lub mieszkanką insuliny, z użyciem lub bez użycia dodatkowej insuliny w trakcie posiłków  Brak zmiany terapii przez kolejne 12 miesięcy  Wiek $\geq$ 35 lat  HbA1c $\geq$ 6,5%	Brak
<i>Hall 2011</i>	Cukrzyca typu 2	Brak wcześniejszego leczenia insuliną	Rozpoczęcie terapii (przynajmniej dwie recepty dla jednego typu) insuliną detemir, glargine lub NPH (jako jedną insuliną) po dwóch lub trzech terapiach OADs  Słaba kontrola glikemii (HbA1c $>$ 7,5% w trakcie wcześniejszych 3 miesięcy)  Wiek 18-80 lat  Dane w rejestrze przynajmniej na jeden rok przed datą rozpoczęcia leczenia insuliną i po tej dacie	Niedawny nowotwór w wywiadzie (diagnoza lub leczenie)  Terapia glikokortykoidami w wywiadzie  Przerwanie terapii wszystkimi insulinami w trakcie okresu obserwacji

## 1.9.3.1.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Włączone badania oceniały stosunkowo duże grupy chorych. Najwięcej pacjentów uwzględniono w próbie *Gordon 2010* – co prawda w grupie z insuliną detemir było obecnych jedynie 357 chorych, ale w grupie NPH już 1463, a w grupie z mieszkanką insuliny 3992 (mała liczba chorych w grupie insuliny detemir wynikała z faktu, że lek ten wprowadzono w UK dopiero w 2004 roku). W badaniu *Buysman 2011* uwzględniono 1082 chorych w grupie insuliny detemir oraz 794 w grupie insuliny NPH, natomiast najmniej chorych oceniono w próbie *Hall 2011* – 165 w grupie otrzymującej insulinę detemir oraz 420 w grupie insuliny NPH (mała liczba chorych w grupie insuliny detemir wynika z późnego wprowadzenia tego leku w UK). Próba *Eliasson 2014* również była dużym badaniem, ale w grupie insuliny detemir oceniono jedynie 158 chorych (2490 chorych oceniono w grupie NPH oraz 1749 chorych w grupie MIX).

Autorzy poszczególnych publikacji przedstawili szereg charakterystyk wyjściowych chorych, z których wybrane zestawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 117. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań obserwacyjnych z grupą kontrolną na podstawie rejestrów.*

Badanie		Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn, n (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia (SD) masa ciała [kg]/BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]
<i>Buysman 2011</i>	Detemir	1082	602 (56%)	54,1 (10,1)	bd./bd.	bd.
	NPH	794	361 (45%)	53,1 (15,1)	bd./bd.	bd.
<i>Eliasson 2014</i>	Detemir	158	88* (56%)	59 (14)	bd./32,1 (7,1)	8,4 (< 4)**
	NPH	2490	1519* (61%)	65 (13)	bd./30,9 (5,4)	8,4 (< 4)**
	MIX	1749	962* (55%)	71 (13)	bd./29,5 (5,4)	8,3 (< 4)**
<i>Gordon 2010</i>	Detemir	357	168* (47%)	58,9 (12,1)	87,8 (22,6)/bd.	9,6 (1,7)^
	NPH	1463	673* (46%)	60,7 (12,3)	88,1 (20,1)/bd.	9,4 (1,6)^
	MIX	3992	1717* (43%)	61,3 (11,6)	83,8 (18,6)/bd.	9,5 (1,7)^
<i>Hall 2011</i>	Detemir	165	101 (61,2%)	60,2 (11,4)	bd./ 31,3 (5,9)	9,9 (1,7)
	NPH	420	230 (54,8%)	62,2 (10,4)	bd./ 30,8 (6,1)	9,9 (1,6)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

\*\* w badaniu przedstawiono dane dla HbA1c przy użyciu nowych standardowych jednostek – mmol/mol, w celu porównania z pozostałymi badaniami przeliczono je na % (według kalkulatora na stronie [www.diabetes.co.uk](http://www.diabetes.co.uk)), ponieważ w nowym standardzie najniższą przeliczaną wartością jest 20 mmol/mol, która odpowiada 4% zawartości HbA1c, w przypadku odchyień standardowych wynoszących poniżej 20 mmol/mol zaznaczono ich wartość jako < 4%;

^ dane dotyczą ogółem populacji 4337 chorych, którzy mieli wyjściową ocenę HbA1c oraz ocenę po 12 miesiącach : n = 114 w grupie insuliny detemir, n = 727 w grupie NPH oraz n = 2528.

Grupy wyróżnione w ramach poszczególnych badań były zbliżone pod względem charakterystyk wyjściowych pacjentów; były one również podobne pomiędzy populacjami poszczególnych badań. W próbach *Eliasson 2014*, *Buysman 2011* oraz *Hall 2011* włączono nieco więcej mężczyzn, niż w próbie *Gordon 2010* (odpowiednio około 58%, 51%, 57% oraz 44%), choć odsetki były zbliżone do 50%. Pomimo faktu, że w badaniu *Gordon 2010* uwzględniano chorych w wieku 35 lat lub więcej, średni wiek analizowanej populacji był zbliżony do pozostałych badań i wynosił 61 lat (w badaniu *Buysman 2011* średni wiek wyniósł około 54 lata, natomiast w badaniu *Hall 2011* około 62 lat), jedynie w próbie *Eliasson 2014* uwzględniono nieco starszych chorych i wśród chorych uwzględnianych w analizie wyniósł on średnio około 67 lat. Informacje na temat wyjściowej masy ciała (lub wskaźnika BMI), a także zawartości HbA1c przedstawiono jedynie w badaniach *Eliasson 2014*, *Gordon 2010* oraz *Hall 2011*. Chorzy z badania *Gordon 2010* charakteryzowali się stosunkowo dużą masą ciała, wynoszącą około 85 kg, natomiast chorzy uwzględnieni w próbie *Hall 2011* mieli średnie BMI wynoszące około 31 kg/m<sup>2</sup>, podobnie jak chorzy z badania *Eliasson 2014*, co oznacza nadwagę. Zawartość HbA1c u chorych uwzględnionych w badaniach *Gordon 2010* oraz *Hall 2011* była zbliżona i wynosiła prawie 10%.

#### 1.9.3.2 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W analizowanych badaniach nie sprecyzowano dokładnie stosowanej interwencji – podano jedynie, że włączono chorych leczonych określoną insuliną, ale szczegóły odnośnie sposobu dawkowania nie są znane (tylko w badaniach *Eliasson 2014* oraz *Gordon 2010*, przedstawiono informacje na temat średniej dziennej dawki insuliny, które przedstawiono w opisie skuteczności). Ogółem w badaniu *Buysman 2011* włączono chorych leczonych insuliną detemir oraz insuliną NPH, w próbach *Eliasson 2014* oraz *Gordon 2010* chorych leczonych insuliną detemir, insuliną glargine (grupa nieopisywana w ramach niniejszej analizy), insuliną NPH oraz mieszkanką insuliny (MIX), natomiast w próbie *Hall 2011* chorych leczonych insuliną detemir, insuliną glargine (grupa nieuwzględniana w analizie) oraz insuliną NPH. W każdym z badań chorzy mogli otrzymywać OADs (w badaniu *Buysman 2011* zaznaczono, że OADs lub eksenatyd), ale tylko w badaniu *Gordon 2010* przedstawiono odsetek chorych korzystających z takiego leczenia (w badaniu *Eliasson 2014* podano dzienną dawkę insuliny u chorych otrzymujących dodatkowo OAD), podobnie jak odsetek chorych stosujących dodatkowo insulinę bolusową (opisano w skuteczności klinicznej). Podsumowanie interwencji stosowanych w poszczególnych badaniach zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 118. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach obserwacyjnych na podstawie rejestrów, z grupą kontrolną.

Badanie	Interwencja	Leczenie dodatkowe
<i>Buysman 2011</i>	Levemir Flex Pen (insulina detemir) lub NPH Vial (insulina NPH)	OADs lub eksenatyd
<i>Eliasson 2014</i>	Insulina detemir, insulina glargine, NPH, mieszanka insuliny	OAD, insulina bolusowa
<i>Gordon 2010</i>	Insulina detemir, insulina glargine, NPH, mieszanka insuliny	OADs, insulina bolusowa
<i>Hall 2011</i>	Insulina detemir, insulina glargine, NPH	OADs

### 1.9.3.3 Skuteczność kliniczna

Włączone badania różniły się pod względem celów przeprowadzonej analizy (co szczegółowo zaznaczono w opisie ich metodyki), dlatego często prezentowały różne punkty końcowe – stąd w większości przedstawionych analiz wykorzystywano dane tylko z jednego badania. Tam gdzie było to możliwe, przedstawiono różnice pomiędzy analizowanymi grupami, mając na celu porównanie insuliny detemir z innymi rodzajami insuliny uwzględnionymi w analizowanych badaniach (jedynie z tymi, które stanowiły komparator w niniejszej analizie), jednak metaanaliza danych nie była możliwa. Aby zachować zwięzłość opisu, oceniane grupy oznaczano DET, NPH oraz MIX dla grup otrzymujących insulinę detemir, insulinę NPH oraz mieszankę insuliny, należy jednak pamiętać że w każdej z tych grup chorzy mogli również otrzymać OADs, a w próbach *Busyman 2011* oraz *Gordon 2010* dodatkowo odpowiednio eksenatyd lub insulinę bolusową.

#### 1.9.3.3.1 Zmiana zawartości HbA1c

Zmiany zawartości HbA1c przedstawiono w próbach *Eliasson 2014*, *Gordon 2010* oraz *Hall 2011*, przy czym w tej trzeciej publikacji podano jedynie końcowe wartości zawartości HbA1c (głównym celem badania była ocena czasu pozostawiania chorych na pierwotnie przepisanej insuliny). W publikacjach *Eliasson 2014* i *Gordon 2010* przedstawiono zawartość HbA1c zarówno na początku, jak i na końcu okresu obserwacji, a także zmianę od wartości wyjściowej oraz różnice tych zmian pomiędzy analizowanymi grupami (w drugiej z prób w przypadku różnicy dla DET vs MIX, konieczna była zmiana znaku wyniku, natomiast w przypadku dychotomicznych punktów końcowych wyniki prezentowane w badaniu odwrócono, gdyż autorzy badania wykonali obliczenia dla porównania MIX vs DET). Autorzy badania *Gordon 2010* wykonali dwie analizy: ogólną oraz analizę z dopasowaniem pod względem otrzymanej dawki leku; w ramach analizy wrażliwości wykonano obliczenia w podgrupach wyróżnionych na podstawie wyjściowej zawartości HbA1c (grupy z zawartością HbA1c  $\geq 8,0\%$  oraz  $\geq 10,0\%$ ). Również w badaniu *Eliasson 2014* wykonano analizę bez dopasowania (model 1) i z dopasowaniem,

z użyciem dwóch modeli statystycznych: uwzględniających brakujące dane dotyczące wybranych charakterystyk (model 2) i dodatkowo wyjściową zawartość Hb1Ac, BMI i masę ciała (model 3). W przypadku tego badania dane dotyczące HbA1c przedstawiano w postaci mmol/mol, które w celu porównania z innymi próbami przeliczono w niniejszym raporcie na procentową zawartość HbA1c. Wyniki dotyczące opisywanego punktu końcowego zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 119. Zmiana od wartości wyjściowej zawartości HbA1c podczas okresu obserwacji w analizowanych badaniach.

Badanie	N	Okres obserwacji	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]		Zmiana od wartości wyjściowej (SD); p	Różnica zmian (SD)
			Wyjściowa	Końcowa		
<b>Analiza ogólna</b>						
Eliasson 2014 <sup>^</sup>	DET	158		8,4 (< 4)	7,7 (< 4) <sup>^^</sup>	< 4 (< 4)
	NPH	2490	12 miesięcy	8,4 (< 4)	7,5 (< 4) <sup>^^</sup>	< 4 (< 4)
	MIX	1749		8,3 (< 4)	7,5 (< 4)	< 4 (< 4)
Gordon 2010	DET	114	12 miesięcy	9,6 (1,7)	8,5 (1,6)	<b>-1,0 (2,0); p &lt; 0,001</b>
	NPH	727		9,4 (1,6)	8,4 (1,5)	<b>-0,9 (1,6); p &lt; 0,001</b>
	MIX	2528		9,5 (1,7)	8,3 (1,5)	<b>-1,2 (1,8) ; p &lt; 0,001</b>
Hall 2011	DET	140	1,5 (SD: 1,1) roku	bd. <sup>^^</sup>	9,1 (1,6)	bd.
	NPH	353	2,0 (SD: 1,7) lata	bd. <sup>^^</sup>	8,6 (1,2)	bd.
<b>Analiza zmian HbA1c skorygowana o dawkę leku</b>						
Gordon 2010	<b>Ogółem:</b>					
	DET vs NPH: -0,01 (0,13); NS					
	<b>HbA1c ≥ 8%:</b>					
	DET vs NPH: -0,08 (0,15); NS					
<b>HbA1c ≥ 10%:</b>						
DET vs NPH: -0,10 (0,25); NS						

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w badaniu przedstawiono dane dla HbA1c przy użyciu nowych standardowych jednostek – mmol/mol, w celu porównania z pozostałymi badaniami przeliczono je na % (według kalkulatora na stronie [www.diabetes.co.uk](http://www.diabetes.co.uk)), ponieważ w nowym standardzie najniższą przeliczaną wartością jest 20 mmol/mol, która odpowiada 4% zawartości HbA1c, w przypadku odchyień standardowych wynoszących poniżej 20 mmol/mol zaznaczono ich wartość jako < 4%;



- ^^ średnia (SD) różnica między grupami w końcowej zawartości HbA1c wyniosła < 4% (< 4%),  $p < 0,05$  w analizie bez dopasowania (model 1);  $p = 0,57$  w analizie z dopasowaniem brakujących danych dotyczących wybranych charakterystyk (model 2) i  $p = 0,43$  w analizie z dopasowaniem brakujących danych dotyczących wybranych charakterystyk i wyjściowej zawartości HbA1c, BMI i masy ciała (model 3);
- ^^ nie przedstawiono wyjściowych danych dla grupy chorych u których oceniano ten punkt końcowy (dane były dostępne dla mniejszej liczby chorych niż liczby osób włączonych do badania);
- NS nieistotne statystycznie.

W badaniu *Hall 2011* starano się ocenić korelację pomiędzy zawartością HbA1c a czasem pozostawania na pierwszej przepisanej insulynie, dlatego podano jedynie końcowe wartości tego parametru, które wyniosły średnio 9,1% (SD: 1,6) oraz 8,6% (SD: 1,2), odpowiednio w grupach leczonych insuliną detemir oraz insuliną NPH. W obu przypadkach wykazano, że mniejsza zawartość HbA1c jest istotnie związana z wydłużeniem czasu, w którym chorzy otrzymywali pierwszą przepisaną insulinę.

W badaniu *Gordon 2010* w każdej z analizowanych grup (insulina detemir, NPH, mieszanka insuliny) odnotowano istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ) zmniejszenie zawartości HbA1c po 12 miesiącach leczenia, które wyniosło odpowiednio dla tych grup -1,0 (SD: 2,0), -0,9 (SD: 1,6) oraz -1,2 (SD: 1,8). Nie odnotowano jednak różnic pomiędzy insuliną detemir a pozostałymi insulinami – różnice zmian wyniosły -0,00 (SD: 0,08) dla porównania insuliny detemir z NPH oraz 0,03 (SD: 0,07) dla porównania insuliny detemir z mieszanką insuliny. Wyniki w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie charakterystyk wyjściowych chorych były podobne i nie zmieniły wnioskowania płynącego z głównej analizy. Dodatkowo wyniki obliczone z dopasowaniem ze względu na dawkę insuliny również były nieistotne statystycznie – różnica zmian pomiędzy grupami insuliny detemir oraz NPH wyniosła -0,01 (SD: 0,13) (wyniki dopasowane ze względu na dawkę nie były dostępne dla mieszanki insuliny, dlatego nie wykonano porównania z tą grupą).

Podobnie w próbie *Eliasson 2014* w każdej grup odnotowano zmniejszenie zawartości HbA1c, ale różnice zmian między insuliny detemir a pozostałymi insulinami nie były znamienne. Autorzy badania zaznaczyli przy tym, że pacjenci otrzymujący insulinę detemir w porównaniu z chorymi stosującymi insulinę NPH mieli wyższą średnią zawartość HbA1c po 12 miesiącach leczenia, odpowiednio 7,7 vs 7,5, ale różnica ta była istotna ( $p < 0,05$ ) jedynie w analizie bez dopasowania; po uwzględnieniu w analizie wybranych czynników dopasowania (z użyciem dwóch modeli) różnica nie była znamienna. W przypadku porównania DET vs MIX nie przedstawiono takiej analizy statystycznej.

#### 1.9.3.3.1.1 Odsetek chorych uzyskujących określoną zawartość bądź redukcję HbA1c

Jedynie autorzy badania *Gordon 2010* przedstawili odsetki chorych, którzy w okresie 12 miesięcy obserwacji uzyskali zawartość HbA1c  $\leq 7,5\%$  lub  $\geq 1\%$  redukcję wartości tego parametru. Ponieważ w badaniu przedstawiono sam odsetek chorych przyjęto, że dotyczył on całej analizowanej populacji i na tej podstawie obliczono liczbę chorych z danym zdarzeniem. Dane zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 120. Odsetek chorych uzyskujących określoną zawartość bądź redukcję HbA1c w badaniu Gordon 2010.

Badanie	N	n (%)	OR (95% CI); p
<b>Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 7,5%</b>			
Gordon 2010	DET	357	100* (28%)
	NPH	1463	395* (27%)
	MIX	3992	1317* (33%)
<b>Odsetek chorych uzyskujących ≥ 1% redukcji zawartości HbA1c</b>			
Gordon 2010	DET	357	139* (39%)
	NPH	1463	688* (47%)
	MIX	3992	2315* (58%)
			<b>DET vs NPH: 1,52 (0,63; 2,42); p = 0,35</b>
			<b>DET vs MIX: 0,70 (0,31; 1,64); p = 0,41</b>
			<b>DET vs NPH: 0,20 (0,07; 0,57); p = 0,03</b>
			<b>DET vs MIX: 0,21 (0,08; 0,55); p = 0,002</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 7,5% był podobny w analizowanych grupach i wynosił 28% w grupie otrzymującej insulinę detemir, 27% w grupie otrzymującej insulinę NPH oraz 33% w grupie otrzymującej mieszkankę insulin. Oszacowany iloraz szans pomiędzy grupami uwzględnionymi w badaniu wskazywał na podobną szansę uzyskania zawartości HbA1c ≤ 7,5% w grupie otrzymującej insulinę detemir oraz NPH (OR = 1,52 [95% CI: 0,63; 2,42], p = 0,35) oraz insulinę detemir i mieszkankę insulin (OR = 0,70 [95% CI: 0,31; 1,64], p = 0,41).

Z kolei odsetek chorych uzyskujących ≥ 1% redukcję zawartości HbA1c był najniższy w grupie chorych otrzymujących insulinę detemir (39%), natomiast w grupach otrzymujących insulinę NPH oraz mieszkankę insulin wyniósł odpowiednio 47% oraz 58%. Szansa uzyskania wspomnianej redukcji była znacznie niższa w grupie otrzymującej insulinę detemir w porównaniu do insuliny NPH (OR = 0,20 [95% CI: 0,07; 0,57], p = 0,03) oraz w porównaniu do mieszanki insulin (OR = 0,21 [95% CI: 0,08; 0,55]; p = 0,002).

#### 1.9.3.3.2 Zmiana masy ciała

Informacje na temat zmiany masy ciała podczas leczenia określonym typem insuliny przedstawiono tylko w jednym z analizowanych badań, *Gordon 2010*. W poniższej tabeli przedstawiono zmiany od wartości wyjściowej w średniej masie ciała analizowanych chorych, a także obliczone różnice zmian pomiędzy danymi grupami.

Tabela 121. Zmiana od wartości wyjściowej masy ciała chorych w badaniu Gordon 2010.

Badanie	N	Okres obserwacji	Średnia masa ciała (SD) [kg]		Zmiana od wartości wyjściowej (SD); p	Różnica zmian (95% CI)
			Wyjściowa	Końcowa		
Gordon 2010	DET	101	bd.	89,5 (21,6)	<b>1,7 (5,2); p &lt; 0,001</b>	<b>DET vs NPH: -0,6 (-1,69; 0,49)*</b> <b>DET vs MIX: -1,6 (-2,73; -0,47)</b>
	NPH	665	12 miesięcy	bd.	<b>2,3 (5,2); p &lt; 0,001</b>	
	MIX	2329		bd.	<b>3,3 (5,7); p &lt; 0,001</b>	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W porównaniu do wartości wyjściowych, masa ciała ulegała zwiększeniu w przypadku wszystkich trzech grup analizowanych po 12 miesiącach obserwacji. Najmniejszy wzrost odnotowano w grupie chorych leczonych insuliną detemir, wyniósł on średnio 1,7 (SD: 5,2) kg, w pozostałych grupach zwiększenie masy ciała wyniosło średnio 2,3 (SD: 5,2) kg i 3,3 (SD: 5,7) kg, odpowiednio w grupach otrzymujących insulinę NPH oraz mieszaną insulinę. Insulina detemir skutkowała znamiennej niższym wzrostem masy ciała w porównaniu do mieszanki insulin -1,6 (95% CI: -2,73; -0,47) i wynik ten był znamienno statystycznie, natomiast różnica zmian wobec insuliny NPH wyniosła -0,6 (95% CI: -1,69; 0,49) i nie była znamienno statystycznie.

Z kolei w badaniu *Eliasson 2014* przedstawiono zmianę wskaźnika BMI – dane odnośnie tej analizy zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 122. Zmiana od wartości wyjściowej wskaźnika BMI chorych w badaniu Eliasson 2014.

Badanie	N	Okres obserwacji	Średnie BMI (SD) [kg]		Zmiana od wartości wyjściowej (SD); p	Różnica zmian (95% CI)	
			Wyjściowa	Końcowa			
Eliasson 2014	DET	158	32,1 (7,1)	32,4 (7,2)	0,3 (2,3)	<b>DET vs NPH<sup>^</sup>: -0,1 (-0,39; 0,19)*</b> <b>DET vs MIX: -0,5 (-0,87; -0,13)*</b>	
	NPH	2490	12 miesięcy	30,9 (5,4)	31,3 (5,4)		0,4 (1,8)
	MIX	1749		29,5 (5,4)	30,3 (5,8)		0,8 (2,3)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> autorzy przedstawili dodatkowo wyniki oceny różnicy zmian dla insuliny detemir w porównaniu do insuliny NPH z wykorzystaniem trzech różnych modeli – bez dopasowania pod względem czynników zakłócających (model 1), oraz z dodatkową korekcją pod względem określonych czynników (model 2 oraz 3), w wyniku tej analizy nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą insuliny detemir a grupą insuliny NPH: MD = -0,1 (SD: 0,4), p = 0,77 (model 1), MD = -0,2 (SD: 0,4), p = 0,57, MD = -0,3 (SD: 0,4), p = 0,44.

W przypadku każdej z ocenianych grup insulin odnotowano wzrost wskaźnika BMI w porównaniu do wartości wyjściowej, który był najmniejszy w grupie insuliny detemir – 0,3 (SD: 2,3) kg/m<sup>2</sup>, w grupie NPH wzrost ten wyniósł 0,4 (SD: 1,8) kg/m<sup>2</sup>, natomiast najwyższy wzrost odnotowano w grupie chorych otrzymujących insulinę MIX – 0,8 (SD: 2,3) kg/m<sup>2</sup> (autorzy nie przedstawili informacji o istotności tych zmian). Nie wykazano znamiennych różnic w zmianie wartości wskaźnika BMI pomiędzy grupami insuliny detemir oraz insuliny NPH – MD = -0,1 (95% CI: -0,39; 0,19), stwierdzono natomiast istotne

różnice pomiędzy insuliną detemir oraz insuliną MIX – wykazano że zmiana wskaźnika BMI była o 0,5 kg/m<sup>2</sup> mniejsza niż w przypadku insuliny MIX, MD = -0,5 (95% CI: -0,87; -0,13).

### 1.9.3.3 Hipoglikemia

Informacje na temat częstości występowania hipoglikemii podano w dwóch analizowanych badaniach, *Gordon 2010* oraz *Hall 2011*. W pierwszym z nich autorzy przedstawili liczbę zdarzeń hipoglikemii przypadającą na pacjenta na rok, natomiast w drugim odsetek chorych, u których odnotowano przynajmniej jeden przypadek hipoglikemii w okresie obserwacji.

*Tabela 123. Częstość występowania hipoglikemii podczas okresu obserwacji w analizowanych badaniach.*

Badanie	N	Okres obserwacji	n (%)	
<i>Gordon 2010</i>	DET	357	0,12*	
	NPH	1463	12 miesięcy	0,14*
	MIX	3992		0,25*
<i>Hall 2011</i>	DET	165	1,5 (SD: 1,1) roku	8 (4,9%)
	NPH	420	2,0 (SD: 1,7) lata	23 (5,5%)

\* dane jako liczba zdarzeń/pacjenta/rok.

W okresie 12 miesięcy przed datą rozpoczęcia zbierania danych (okres wyjściowy) w badaniu chorzy mieli łącznie 645 zdarzeń hipoglikemii. Częstość występowania tych zdarzeń wyniosła 0,14 na pacjenta na rok w grupie insuliny detemir, 0,08 w grupie NPH oraz 0,10 dla mieszanki insuliny. Po 12 miesiącach obserwacji częstość występowania hipoglikemii pozostała na niskim poziomie, natomiast liczba zdarzeń w przeliczeniu na pacjenta na rok wyniosła 0,12 w grupie chorych leczonych insuliną detemir, 0,14 u chorych leczonych insuliną NPH oraz 0,25 u chorych leczonych mieszanką insuliny.

Z kolei w badaniu *Hall 2011* zaznaczono, że odsetek chorych z hipoglikemią wyniósł 4,9% w grupie leczonej insuliną detemir (8/165 chorych), oraz 5,5% u chorych leczonych insuliną (23/420).

Natomiast w próbie *Eliasson 2014* podano jedynie, że w populacji ogółem odnotowano łącznie 26 zdarzeń poważnej (*severe*) hipoglikemii, przy czym najwięcej przypadków odnotowano w grupie insuliny NPH (n = 7) i w grupie mieszanki insuliny (n = 15) (nie przedstawiono takich danych dla grupy insuliny detemir).

1.9.3.3.4 Przestrzeganie przepisanej terapii (*adherence*)

Tylko w jednym badaniu, *Buysman 2011*, przedstawiono informacje na temat stosowania się chorych do przepisanej terapii insulinowej (ang. *treatment adherence*). Ocenę tego punktu końcowego wykonano za pomocą wskaźnika MPR (ang. *Medication Possession Ratio*). Wskaźnik ten jest definiowany jako stosunek całkowitej liczby przepisanych dobowych dawek insuliny w okresie obserwacji do liczby dni w tym okresie. Ponieważ jednak insulina detemir oraz NPH dostarczane są w opakowaniach zawierających różną liczbę jednostek leku, konieczne było dopasowanie MPR pod względem tego czynnika. Dopasowanie to wykonano w pięcioetapowym procesie:

1. Wybrano grupę chorych z cukrzycą typu 2 z dwoma lub więcej wystawionymi receptami na insulinę detemir lub NPH w ciągu 12 miesięcy. Chorzy ci spełniali wszystkie kryteria włączenia przyjęte w badaniu, lecz nie wymagano by nie otrzymywali wcześniej leczenia insuliną.
2. W grupie chorych opisanych powyżej określono liczbę przepisanych dobowych dawek insuliny oraz czas pomiędzy wystawieniem kolejnych recept na insulinę podlegającą ocenie w badaniu.
3. Wyznaczono czynnik dopasowania dla każdej z analizowanych kohort, jako stosunek mediany czasu pomiędzy wystawieniem kolejnych recept do mediany przepisanych dobowych dawek insuliny w grupie chorych opisanych powyżej. Dla insuliny detemir czynnik dopasowania wyniósł 45/30, natomiast dla NPH 36/60.
4. Dopasowana przepisana dobową dawką leku została następnie obliczona dla populacji uwzględnionej w analizie, poprzez pomnożenie raportowanej liczby przepisanych dobowych dawek leku przez czynnik dopasowania.
5. Na koniec obliczono MPR jako stosunek dopasowanej liczby przepisanych dobowych dawek leku do liczby dni w okresie obserwacji.

Średnie wartości dopasowanego wskaźnika MPR zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 124. Przestrzeganie przepisanej terapii podczas okresu obserwacji w badaniu *Buysman 2011*.

Grupa	N	Okres obserwacji	Średnia wartość dopasowanego wskaźnika MPR (SD)	Istotność różnic
DET	1082	12 miesięcy	0,53 (0,29)	p < 0,001
NPH	794		0,38 (0,29)	

W dwunastomiesięcznym okresie obserwacji, średnia wartość wskaźnika przestrzegania przepisanej terapii była większa u chorych otrzymujących insulinę detemir, niż u chorych leczonych NPH – 0,53 (SD: 0,29) vs 0,38 (SD: 0,29), różnice te były znamienne statystycznie ( $p < 0,001$ ). Chorzy leczeni insuliną detemir znamienne lepiej przestrzegali przepisane leczenie, niż chorzy otrzymujący NPH.

Dodatkowo w badaniu *Buysman 2011* przedstawiono iloraz szansy uzyskania MPR  $\geq 80\%$  pomiędzy analizowanymi grupami, dopasowany pod względem wybranych czynników mogących zaburzać wynik. Iloraz ten wyniósł 1,39 (95% CI: 1,04; 1,85), co wskazuje na większą o 39% szansę uzyskania wspomnianego MPR u chorych leczonych detemirem, w porównaniu do chorych otrzymujących NPH – różnice te były znamienne statystycznie ( $p = 0,027$ ).

#### 1.9.3.3.5 Czas trwania terapii (*persistence*)

Informacje o czasie trwania terapii insuliną (ang. *treatment persistence*) przedstawiono w dwóch badaniach, *Buysman 2011* oraz *Gordon 2010*. Czas trwania terapii zwykle definiowany jest jako okres od rozpoczęcia terapii do wystąpienia określonej przerwy czasowej pomiędzy kolejnymi wystawionymi receptami na dany lek. Tak definiowano ten punkt końcowy w próbie *Gordon 2010*, jednak nie podano ile musiała wynosić przerwa pomiędzy kolejnymi receptami, by uznać przerwanie leczenia. Z kolei, w próbie *Buysman 2011* zmodyfikowano tę definicję w podobny sposób, jak zmodyfikowano wskaźnik MPR przy ocenie przestrzegania przepisanej terapii. Dla każdej kohorty obliczono czynnik dopasowania, którym był stosunek 80-tego percentyla czasu pomiędzy kolejnymi wypisanymi receptami na insulinę do 80-tego percentyla liczby przepisanych dobowych dawek insuliny w grupie chorych wybranych do wyznaczenia wskaźnika (chorzy opisani przy okazji przedstawienia wyników dla przestrzegania przepisanej terapii). Dla insuliny detemir czynnik ten wyniósł 78/30, natomiast dla NPH 60/30 dni. Tak wyznaczony czynnik posłużył do wyliczenia dopasowanej liczby przepisanych dobowych dawek wśród chorych poddanych ostatecznej analizie (iloczyn wspomnianego czynnika oraz aktualnie odnotowanej liczby przepisanych dobowych dawek insuliny). Chorzy z jednodniową (lub większą) przerwą w terapii insuliną w oparciu o dopasowaną liczbę przepisanych byli kategoryzowani jako przerywający terapię. Czas trwania leczenia został zdefiniowany jako okres pomiędzy rozpoczęciem zbierania danych, a ostatnią przepisaną receptą na insulinę przed stwierdzeniem przerwania terapii.

W obu badaniach zaprezentowano wyniki jako odsetek chorych, którzy otrzymywali terapię do końca okresu obserwacji i dane te zestawiono w tabeli poniżej. Autorzy badania *Buysman 2011* podali również średni czas trwania terapii.

Tabela 125. Chorzy pozostający na przepisanej terapii podczas okresu obserwacji w badaniach Buysman 2011 i Gordon 2010.

Badanie		N	Okres obserwacji	Odsetek chorych pozostających na przepisanej terapii, n (%)	Istotność statystyczna różnic
Buysman 2011	DET	1082	12 miesięcy	250 (23,1%)*	p < 0,001
	NPH	794		102 (12,8%)*	
Gordon 2010	DET	268*	12 miesięcy	209 (78%)	bd.
	NPH	1389*		1042 (75%)	
	MIX	3508*		3227 (92%)	
	DET	90*	24 miesiące	61 (68%)	bd.
	NPH	1143*		743 (65%)	
	MIX	2721*		2367 (87%)	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Buysman 2011* odsetek chorych pozostających na przypisanej terapii w trakcie 12-miesięcznego okresu obserwacji był wyższy w grupie leczonej insuliną detemir, niż w grupie chorych otrzymujących NPH – 23,1% vs 12,8%; różnice te były znamienne statystycznie ( $p < 0,001$ ). W drugim analizowanym badaniu, *Gordon 2010*, stwierdzono nieco wyższy odsetek chorych pozostających na leczeniu w 12-miesięcznym okresie obserwacji w grupie stosującej insulinę detemir (78%) w porównaniu do NPH (75%), jednak w grupie otrzymującej mieszanę insulin odsetek ten był największy (92%); autorzy nie podali jednak istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami. Relacje pomiędzy analizowanymi grupami były podobne również w dłuższym, 24-miesięcznym okresie obserwacji, natomiast odsetki chorych pozostających na przepisanej terapii przez ten okres czasu wyniosły 68%, 65% oraz 87% odpowiednio w grupach leczonych insuliną detemir, NPH oraz mieszaną insulin (również nie przedstawiono danych na temat znamienności różnic między grupami).

Autorzy badania *Buysman 2011* przedstawili również średnią liczbę dni trwania przepisanej terapii, która była znamienne statystycznie ( $p < 0,001$ ) większa w przypadku chorych otrzymujących insulinę detemir: 167,0 (SD: 123,6) dni vs 123,3 (SD: 108,4) dni w grupie otrzymującej NPH. W badaniu podano również średnią liczbę przepisanych recept w każdej z grup do momentu przerwania leczenia – była ona wyższa u chorych otrzymujących insulinę detemir w porównaniu do NPH, 3,4 (SD: 3,8) dni vs 2,8 (SD: 3,3) dni i różnice były istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ). Ponadto w badaniu tym oszacowano, że chorzy otrzymujący insulinę detemir mieli o 38% mniejsze ryzyko przerwania terapii w danym czasie, niż chorzy leczeni NPH: HR = 0,62 (95% CI: 0,55; 0,70) i wynik ten był znamieny statystycznie ( $p < 0,001$ , analiza z dopasowaniem pod względem różnych czynników wyjściowych).

### 1.9.3.3.6 Czas do zmiany terapii insuliną

Ocenę czasu do zmiany przepisanej terapii oceniono tylko w badaniu *Hall 2011* i był to główny punkt końcowy tego badania. Ogółem odsetek chorych, którzy zmienili przepisaną insulinę lub rozpoczęli leczenie analogiem GLP wyniósł 54% (89/165) dla insuliny detemir oraz 65% (275/420) dla NPH, przy średnim czasie leczenia odpowiednio 2,0 oraz 2,8 lat. Zaznaczono również, że po roku leczenia pierwszą przepisaną insulinę otrzymywało 109/165 (66%) chorych leczonych insuliną detemir oraz 277/420 (66%) leczonych insuliną NPH.

### 1.9.3.3.7 Użycie dodatkowego leczenia

Informacje na temat użycia dodatkowego leczenia przedstawiono w badaniu *Gordon 2010*, gdzie podano informacje zarówno o zmianie w użyciu OADs, jak o odsetku chorych, którzy stosowali bolusową insulinę (insulinę stosowaną w trakcie posiłków). Zmiany w użyciu OADs podczas tego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 126. Zmiana od wartości wyjściowej użycia OADs podczas okresu obserwacji w badaniu Gordon 2010.

Badanie	N	Okres obserwacji	Średnia liczba przepisanych OADs (SD) [liczba]		Zmiana od wartości wyjściowej (SD); p	Różnica zmian (95% CI)
			Wyjściowa	Końcowa		
Gordon 2010	DET	96	bd.	1,27 (0,51)	<b>-0,83 (0,72); p &lt; 0,001</b>	DET vs NPH: -0,01 (-0,16; 0,14)* DET vs MIX: <b>0,2 (0,07; 0,33)*</b>
	NPH	378	bd.	1,25 (0,45)	<b>-0,82 (0,68); p &lt; 0,001</b>	
	MIX	1072	bd.	1,04 (0,21)	<b>-1,03 (0,60); p &lt; 0,001</b>	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

We wszystkich analizowanych grupach liczba przepisanych doustnych leków przeciwcukrzycowych uległa istotnemu ( $p < 0,001$  dla każdego z porównań) zmniejszeniu podczas rocznego okresu obserwacji, średnio o 0,83 (SD: 0,72) w grupie chorych leczonych insuliną detemir, o 0,82 (SD: 0,68) w grupie otrzymującej insulinę NPH oraz o 1,03 (SD: 0,60) w grupie leczonej mieszanką insuliny. Nie wykazano znamiennej różnicy w zmianie liczby przepisanych OADs pomiędzy grupami otrzymującymi insulinę detemir oraz insulinę NPH (MD = -0,01 [95% CI: -0,16; 0,14]), natomiast mieszanka insuliny skutkowała znamienne większym spadkiem zużycia OADs przy porównaniu jej z detemirem, MD = 0,2 (95% CI: 0,07; 0,33) (detemir vs mieszanka insuliny).

W badaniu podano również odsetek chorych, którzy stosowali bolusową dawkę insuliny (podawaną podczas posiłków) – wyniósł on 20% (71/357) wśród chorych leczonych insuliną detemir, 22% (322/1463) w grupie otrzymującej insulinę NPH oraz 6% (240/3992) w grupie chorych leczonych mie-



szanką insulin (w badaniu nie podano dokładnie, dla jakiej liczby chorych liczono te odsetki, przeliczono więc je na całą populację leczoną poszczególnymi typami insuliny).

#### 1.9.3.3.8 Średnie dzienne zużycie insuliny

Informacje na temat średniego dziennego zużycia insuliny przedstawiono tylko w badaniach *Eliasson 2014* i *Gordon 2010*. Autorzy obu prób przedstawili zarówno średnie dzienne zużycie insuliny bazowej, jak i całkowite zużycie insuliny (sumę zużycia insuliny bazowej oraz insuliny bolusowej) (z podziałem na pacjentów stosujących wyłącznie insulinę i insulinę z OADs w *Eliasson 2014*). Dane odnośnie tego punktu końcowego zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 127. Dzielne zużycie insuliny podczas okresu obserwacji w badaniu Gordon 2010.

Badanie	Grupa	N	Okres obserwacji	Średnia dawka insuliny (SD) [U/kg/dzień]	
<b>Insulina bazowa</b>					
<b>Chorzy stosujący wyłącznie INS</b>					
<i>Eliasson 2014</i>	DET	bd.	12 miesięcy	0,42 (0,21)	
	NPH	bd.		0,34 (0,17)	
	MIX	bd.		0,52 (0,27)	
	<b>Chorzy stosujący INS + OADs</b>				
	DET	bd.	12 miesięcy	0,45 (0,31)	
	NPH	bd.		0,33 (0,18)	
MIX	bd.	0,47 (0,24)			
<i>Gordon 2010</i>	DET	101	12 miesięcy	0,61 (0,48)	
	NPH	625		0,64 (0,72)	
	MIX	2317		0,76 (0,54)	
<b>Insulina całkowita (bazowa + bolusowa)</b>					
<b>Chorzy stosujący INS</b>					
<i>Eliasson 2014</i>	DET	bd.	12 miesięcy	0,69 (0,32)	
	NPH	bd.		0,55 (0,30)	
	MIX	bd.		0,53 (0,28)	
	<b>Chorzy stosujący INS + OADs</b>				
	DET	bd.	12 miesięcy	0,56 (0,38)	
	NPH	bd.		0,38 (0,25)	
MIX	bd.	0,47 (0,25)			
<i>Gordon 2010</i>	DET	101	12 miesięcy	0,72 (0,49)	
	NPH	673		0,81 (0,88)	
	MIX	2380		0,78 (0,55)	

W próbie *Gordon 2010* w przypadku oceny zużycia insuliny bazowej, najniższą średnią dawkę otrzymali chorzy leczeni insuliną detemir – 0,61 U/kg/dzień, nieco więcej chorzy otrzymujący insulinę NPH (0,64 U/kg/dzień) oraz mieszankę insuliny (0,76 U/kg/dzień). W badaniu *Eliasson 2014* średnia dawka insuliny detemir stosowanej w monoterapii była większa niż dawka insuliny NPH (odpowiednio 0,42 vs 0,34 U/kg/dzień), oraz mniejsza niż dawka mieszanki insuliny (0,42 vs 0,52 U/kg/dzień); podobne obserwacje poczyniono u chorych otrzymujących wyjściowo schemat leczenia INS + OAD.

Po uwzględnieniu w analizie dawki insuliny bolusowej w próbie *Gordon 2010* najniższą dobową dawkę insuliny całkowitej odnotowano w przypadku chorych leczonych insuliną detemir (0,72 U/kg/dzień), a najwyższą u pacjentów otrzymujących insulinę NPH (0,81 U/kg/dzień). Natomiast w badaniu *Eliasson 2014* największą dawkę insuliny całkowitej odnotowano w grupie DET; dotyczyło to zarówno u chorych stosujących wyłącznie insulinę, jak i insulinę i OADs.

#### 1.9.4 Podsumowanie skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir na podstawie badań bez randomizacji z grupą kontrolną

##### DET ± OADs vs MIX ± OADs

Wykazano istotną statystycznie redukcję zawartości HbA1c w grupach insuliny detemir, o 1,0 do 2,1 p.p.,  $p < 0,001$ , a także w grupach mieszanki insuliny, o 1,9 do 2,2 p.p.,  $p < 0,001$  (*A1CHIEVE*, *Gordon 2010*); różnica zmian między grupami nie była znamienna (*Gordon 2010*). Również odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c był porównywalny u pacjentów w obu grupach, odpowiednio 28% vs 33%,  $p = 0,41$  (*Gordon 2010*). Obie analizowane insuliny powodowały znamiennej redukcją stężenia glukozy na czczo, odpowiednio o 4,2 i 4,0 mmol/l,  $p < 0,001$  dla obu zmian (*A1CHIEVE*). W przypadku masy ciała generalnie uzyskiwano większą korzyść ze stosowania insuliny detemir niż mieszanki insuliny, odpowiednio redukcja masy ciała o 0,3,  $p < 0,001$  vs jej zwiększenie o 0,3 kg,  $p < 0,001$  (*A1CHIEVE*), lub znamiennej mniejszy przyrost masy ciała w grupie insuliny detemir vs grupa kontrolna, różnica zmian -1,6 (95% CI: -2,73; -0,47) (*Gordon 2010*). W trakcie stosowania insuliny detemir i mieszanki insuliny zaobserwowano niewielkie zmiany częstości występowania hipoglikemii ogółem, które nie były znamienne ( $p > 0,05$  dla zmian w grupach badania *A1CHIEVE*). Natomiast częstość występowania ciężkiej hipoglikemii uległa istotnemu zmniejszeniu w obu grupach,  $p < 0,001$  (*A1CHIEVE*). Dawkowanie obu insuliny zwiększyło się w trakcie leczenia.

Jedynie w badaniu *A1CHIEVE* przedstawiono ocenę bezpieczeństwa, jednak wyniki były prezentowane łącznie dla całej populacji. Ogółem u 214 chorych odnotowano 259 ciężkich działań niepożądanych (0,84 zdarzenia/pacjento-rok), z czego 63 doprowadziły do zgonu. Najczęściej obserwowano

zaburzenia metabolizmu i odżywiania oraz zaburzenia związane z sercem. Ponadto u 36 pacjentów wystąpiło 39 działań niepożądanych związanych z leczeniem.

#### **DET ± OADs vs NPH ± OADs**

Stosowanie insuliny detemir i NPH skutkowało podobną kontrolą glikemii (nieistotna różnica zmian HbA1c między grupami w badaniu *Gordon 2010*, podobna końcowa zawartość HbA1c,  $p = 0,385$ , w próbie *DE-LIGHT*), a także zbliżonym odsetkiem pacjentów z zawartością HbA1c  $\leq 7,5\%$ , odpowiednio 28% vs 27%,  $p = 0,35$  (*Gordon 2010*). Natomiast w grupie insuliny detemir w porównaniu z grupą kontrolną odnotowano istotnie większą redukcję stężenia FPG, odpowiednio o 2,5 vs 2,1 mmol/l,  $p = 0,004$  (*DE-LIGHT*). Również zmiany masy ciała chorych wskazywały na większą skuteczność tego analogu – znamiennej redukcja masy ciała o 1,16 kg,  $p = 0,0003$  vs brak istotnych zmian w grupie insuliny NPH,  $p = 0,4325$  w próbie *DE-LIGHT*, lub znamiennej mniejszy przyrost masy ciała, różnica zmian między grupami -1,6 kg (95% CI: -2,73; -0,47) w badaniu *Gordon 2010*. W trakcie stosowania insuliny detemir raportowano mniejszą częstość hipoglikemii ogółem niż w przypadku insuliny NPH, odpowiednio 0,61 vs 0,85 pacjento-lat,  $p < 0,0001$ , oraz ciężkiej hipoglikemii, 0,0038 vs 0,0081 pacjento-lat,  $p = 0,0037$  (*DE-LIGHT*). Dawkowanie obu insulin uległo zwiększeniu w trakcie leczenia.

Ocenę bezpieczeństwa przedstawiono jedynie w badaniu *DE-LIGHT*. Łącznie w grupach insuliny detemir i NPH odnotowano 33 działania niepożądane, z czego 18 uznano za związane z leczeniem. Ponadto raportowano o 4 zgonach (po 2 w obu grupach); w 1 przypadku (w grupie insuliny detemir) badacze nie wykluczyli związku z leczeniem.

## 1.10 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu leczniczego Levemir®

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących Levemir spowodowane są głównie działaniem farmakologicznym insuliny. Szacuje się, że całkowity odsetek leczonych pacjentów, u których można spodziewać się działań niepożądanych wynosi 12%.

Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia.

Z badań klinicznych wynika, że ciężka hipoglikemia, zdefiniowana jako stan wymagający interwencji osób trzecich, zdarza się w przybliżeniu u 6% pacjentów leczonych produktem Levemir.

W trakcie leczenia produktem Levemir obserwuje się zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z ludzką insuliną. Do reakcji tych zalicza się ból, zaczerwienienie, pokrzywkę, stan zapalny, zasinienie, obrzęk oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia najczęściej są łagodne i przemijające, tj. ustępują podczas dalszego leczenia, w ciągu kilku dni lub tygodni.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji i obrzęk, reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych z badań klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością według MedDRA i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (nie można oszacować na podstawie dostępnych danych).

*Tabela 128. Reakcje niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych insuliną detemir (ChPL Levemir 2012).*

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia

Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Rzadko – neuropatia obwodowa
Zaburzenia oka	Niezbyt często – zaburzenia refrakcji Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często – obrzęk

### **Opis wybranych działań niepożądanych**

#### **Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka, wykwity skórne**

Reakcje uczuleniowe, reakcje potencjalnie uczuleniowe, pokrzywka, wysypka i wykwity skórne występują niezbyt często, gdy Levemir jest stosowany w schemacie basal-bolus. Jednakże, kiedy jest stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, trzy badania kliniczne wykazały częstość – często (zaobserwowano 2,2% reakcji uczuleniowych i reakcji potencjalnie uczuleniowych).

#### **Reakcje anafilaktyczne**

Wystąpienie uogólnionej reakcji nadwrażliwości (włączając uogólnioną wysypkę skórą, swędzenie, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczyń i oddechowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, ale może być potencjalnym zagrożeniem życia.

#### **Hipoglikemia**

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Może ona wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenia koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

**Lipodystrofia**

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Zmiana miejsca każdego wstrzyknięcia w obrębie obszaru wstrzyknięć może pomóc zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich reakcji.

**Dzieci i młodzież**

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych, częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

**Inne szczególne grupy pacjentów**

W oparciu o informacje uzyskane po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzące z badań klinicznych, częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

### 1.11 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UPRL, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Levemir.

Według danych zamieszczonych na stronach *Food and Drug Administration* (FDA) podczas leczenia produktem Levemir najczęściej obserwuje się występowanie hipoglikemii. U chorych otrzymujących ten lek mogą wystąpić również reakcje alergiczne (m.in. anafilaktyczne, ostre lub zagrażające życiu), reakcje w miejscu iniekcji, lipodystrofia, wysypka i świąd. W trakcie stosowania jakiegokolwiek insuliny, w tym insuliny detemir, u wszystkich chorych zaleca się szczegółowe monitorowanie stężenia glukozy i dostosowywanie schematu dawkowania. W szczególności dostosowywanie dawki produktu Levemir może być konieczne u chorych z upośledzeniem funkcji nerek lub wątroby, a także w przypadku stosowania go w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na metabolizm glukozy. Zaznaczono również, że u niektórych chorych przyjmujących insulinę detemir i leki anty-adrenergiczne, takiej jak  $\beta$ -blokery, klonidynę, guanetydynę i rezerpinę, istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii niedającej wyraźnych objawów lub bezobjawowej. Nie jest także wskazane rozcieńczanie lub mieszanie produktu Levemir z inną insuliną lub roztworem, jak również podawanie leku za pomocą pompy insulinowej, domięśniowo lub w postaci wlewu dożylnego, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia ostrej hipoglikemii (FDA 2012). Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących insuliny detemir w systemie AERS (*Adverse Event Reporting System*), prowadzonym przez FDA w celu rejestracji ciężkich działań niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem.

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) podano informację, że najczęstszym działaniem niepożądanym, występującym u > 1/10 chorych leczonych produktem Levemir, jest hipoglikemia. Powyższego produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z podejrzeniem wystąpienia nadwrażliwości (alergii) na substancję czynną (insulinę detemir) lub jakiegokolwiek inny jego składnik. Z kolei skojarzenie produktu Levemir z niektórymi lekami wpływającymi na stężenie glukozy

we krwi może wiązać się z koniecznością modyfikacji dawkowania tego leku (EMA 2012). Ponadto w komunikacie z dnia 1 lipca 2010 roku zaznaczono, że w długo terminowej terapii analogami insuliny, w szczególności insuliną glargine, istnieją dane wskazujące na możliwość nowotworzenia. Podkreślono przy tym, że mechanizm odpowiedzialny za ten proces u chorych otrzymujących analogi insuliny ludzkiej nie jest znany, dlatego istnieje konieczność szczegółowych analiz i badań klinicznych dotyczących tego problemu (EMA 2011). Natomiast w *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA, odnaleziono informacje na temat 2453 chorych z działaniami niepożądanymi raportowanymi podczas terapii produktem Levemir. Do najczęstszych należały: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (29,6%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (29,3% chorych) oraz konieczność przeprowadzenia badań lekarskich (27,9%) (*EudraVigilance 2014*).

Data ostatniego wyszukiwania: do 4 lipca 2014 roku.



## 1.12 Badania odnalezione w bazie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)

W celu identyfikacji aktualnie trwających (lub zakończonych, ale nie opublikowanych) badań oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania insuliny detemir, będącego długo działającym analogiem insuliny ludzkiej, u chorych z cukrzycą typu 2 nieleczonych wcześniej insuliną, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie danych *clinicaltrials.gov*, w pole wyszukiwania wpisując kwerendę: „diabetes AND (type 2 OR type II) AND NOT (diabetes AND (type 1 OR type I)) | (detemir OR levemir) AND NOT (glargine OR lantus) | Adult, Senior”. Wyszukiwanie przeprowadzono do 4 lipca 2014 roku, uzyskując 75 trafień. Wśród odnalezionych badań poszukiwano trwających lub zakończonych, ale nie opisanych (tzn. takich, przy których nie podano informacji o publikacji prezentującej końcowe wyniki, ani nie zamieszczono informacji o tym, że wyniki do tego badania są dostępne), prób klinicznych z randomizacją, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo. Opisywano badania z randomizacją, w których interwencją stanowiła insulina detemir, a komparatorem była insulina ludzka o pośrednim czasie działania – klasyczna lub modyfikowana (obie podawane w ramach różnych schematów insulinoterapii z udziałem OADs lub insuliną szybko lub krótko działającą).

W wyniku analizy odnalezionych badań kryteria włączenia spełniało 5 prób klinicznych. Charakterystykę włączonych badań w toku przedstawia tabela poniżej.

*Tabela 129. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir.*

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
NCT00383877	Effect of Insulin Detemir on Blood Glucose Control in Subjects With Type 2 Diabetes	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, otwarte, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności klinicznej insuliny detemir w porównaniu do insuliny NPH (obie jako terapia dodana do OADs) u chorych z cukrzycą typu 2.</p> <p>Badanie prowadzone w Chinach.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> wrzesień 2006.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> sierpień 2007 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego)</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 263.</p> <p><b>Sponsor:</b> Novo Nordisk.</p> <p>Badanie zakończono, nie opublikowano wyników*</p>
NCT00604253	Comparison of Efficacy and the Safety of Insulin Detemir and Insulin NPH as add-on to Current OHA Therapy in Subjects With type2 Diabetes Mellitus	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, otwarte, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa insuliny detemir w porównaniu do insuliny NPH (obie jako terapia dodana do OADs) u chorych z cukrzycą typu 2.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> grudzień 2003.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> maj 2005 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 362.</p> <p><b>Sponsor:</b> Novo Nordisk.</p> <p>Badanie zakończono, nie</p>

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia/planowana rekrutacja
		Badanie prowadzone w Japonii.	opublikowano wyników.**
NCT00104182	Efficacy and Safety Comparison of Insulin Detemir Morning, Insulin Detemir Evening and NPH Insulin Evening as Add-on to Oral Antidiabetic Drug(s) in Patients With Type 2 Diabetes	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, otwarte, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności klinicznej insuliny detemir w porównaniu do insuliny NPH (obie jako terapia dodana do OADs) u chorych z cukrzycą typu 2.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> luty 2005.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> luty 2006 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 503.</p> <p><b>Sponsor:</b> Novo Nordisk. Badanie zakończono, nie opublikowano wyników.^</p>
NCT00604396	Safety and Efficacy of Insulin Detemir Combined With OAD Versus Insulin NPH Combined With OAD in Type 2 Mellitus	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie fazy III, z randomizacją, otwarte, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności klinicznej insuliny detemir w porównaniu do insuliny NPH (obie jako terapia dodana do OADs) u chorych z cukrzycą typu 2, wcześniej nieleczeni insuliną.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> marzec 2003.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> styczeń 2004 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 477.</p> <p><b>Sponsor:</b> Novo Nordisk. Badanie zakończono, nie opublikowano wyników.^^</p>
NCT01837680	Insulin Detemir Versus Insulin NPH: A Randomized Prospective Study Comparing Glycemic Control in Pregnant Women With Diabetes	<p><b>Metodyka:</b> Prospektywne badanie z randomizacją, otwarte, z aktywną kontrolą, w układzie równoległym.</p> <p><b>Cel:</b> Ocena skuteczności klinicznej insuliny detemir w porównaniu do insuliny NPH u kobiet w ciąży z cukrzycą typu 2.</p>	<p><b>Planowane rozpoczęcie:</b> marzec 2013.</p> <p><b>Planowane zakończenie:</b> lipiec 2014 (zakończenie zbierania danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 94.</p> <p><b>Sponsor:</b> St. Luke's-Roosevelt Hospital Center. Badanie w toku, trwa rekrutacja pacjentów.</p>

\* opis tego badania odnaleziono w bazie sponsora (Novo Nordisk), jednak dostępny jest jedynie w języku chińskim;

\*\* opis tego badania odnaleziono w bazie sponsora (Novo Nordisk), jednak dostępny jest jedynie w języku japońskim;

^ próba zidentyfikowana jako badanie *Philis-Tsimikas 2006* uwzględnione w niniejszym raporcie – na stronie *clinicaltrials.gov* nie umieszczono informacji, że badanie już zostało opublikowane;

^^ Próba zidentyfikowana jako badanie *Hermansen 2006* uwzględnione w niniejszym raporcie – na stronie *clinicaltrials.gov* nie umieszczono informacji, że badanie już zostało opublikowane.

### 1.13 Wyniki

W wyniku wyszukiwania badań wtórnych w raporcie uwzględniono 11 przeglądów systematycznych: *Bi 2012, Frier 2013, Garg 2010, Jensen 2010, Keating 2012, Ligthelm 2011, Nelson 2011, Pollock 2011, Pontiroli 2011, Pontiroli 2012* i *Waugh 2010*, które potwierdziły czułość zastosowanej strategii (odnaleziono również 4 inne przeglądy: *Asche 2012, Esposito 2012, Giugliano 2011, Giugliano 2011a*, w których wyniki dotyczące insuliny detemir przedstawiano w sposób ograniczony, jednak dodatkowo potwierdziły one trafności strategii wyszukiwania).

Ogółem autorzy przeglądów wnioskowali o podobnej skuteczności klinicznej insuliny detemir w porównaniu z insuliną NPH w poprawie kontroli glikemii (redukcja zawartości HbA1c i stężenia glukozy w osoczu na czczo) u chorych z cukrzycą typu 2 nieleczonych dotychczas insuliną, przy istotnie mniejszym ryzyku hipoglikemii ogółem, mniejszej liczbie epizodów nocnych w przeliczeniu na pacjento-rok, a także mniejszym przyroście masy ciała. Podobnie efekty pod względem częstości hipoglikemii i zmian masy ciała odnotowano w porównaniu insuliny detemir z mieszanką BIA, przy czym jej zastosowanie dodatkowo wiązała się z istotnie większym odsetkiem chorych uzyskujących zawartość HbA1c  $\leq 7,0\%$  i  $\leq 6,5\%$ .

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej insulina detemir dodana do OADs, u chorych niestosujących wcześniej insuliny, skutkowała znamiennej redukcją zawartości HbA1c i stężenia glukozy, oraz zmniejszeniem ryzyka hipoglikemii i masy ciała chorych. Ponadto odnotowano zmniejszenie intensywności stosowania leków doustnych.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir u chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie otrzymywali wcześniej insuliny, przedstawiano w sposób ograniczony. Jedynie w przeglądzie *Keating 2012* podano, że profil bezpieczeństwa tego analogu był zbliżony w porównaniu zarówno z insuliną NPH, jaki i mieszanką BIA, w badaniach z randomizacją. Również w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej insulina detemir miała akceptowalny profil bezpieczeństwa, odznaczający się niską częstością działań niepożądanych związanych z leczeniem.

#### Badania z randomizacją

##### Schemat leczenia **DET + OADs vs NPH + OADs** w populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono dwie prospektywne otwarte próby III fazy z randomizacją porównujące insulinę detemir z NPH: *Philis-Tsimikas 2006* i *Hermansen 2006* przeprowa-

dzono u chorych z cukrzycą typu 2, z brakiem kontroli glikemii na dotychczasowym leczeniu doustnym (średnia wyjściowa zawartość HbA1c wynosząca od 8,5% do 9,15%). Łącznie ocenie poddano 973 chorych w okresie obserwacji odpowiednio 20 i 24 tygodni. Opisywany schemat (**DET + OADs vs NPH + OADs**) charakteryzuje się:

- znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania kontroli glikemii ( $HbA1c \leq 7,0\%$ ) bez epizodów hipoglikemii: **RB = 1,34 (95% CI: 1,01; 1,80), NNT = 12 (95% CI: 6; 336)** (*Hermansen 2006*);
- nie gorszym (*non-inferiority*) wpływem na długookresową kontrolę glikemii (zmiana stężenia HbA1c) (metaanaliza), oraz podobnym wpływem na zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (metaanaliza) oraz odsetkiem chorych z docelową zawartością  $HbA1c \leq 7,0\%$  (*Hermansen 2006*);
- podobnym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii ogółem: **RR = 0,65 (95% CI: 0,39; 1,07)**,  $p = 0,0898$  (metaanaliza) przy istotnie mniejszym o 41% ryzyku wystąpienia hipoglikemii nocnej: **RR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,74) ( $p < 0,0001$ ), NNT = 8 (95% CI: 6; 13)** (metaanaliza); a także istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia łagodnych hipoglikemii: **RR = 0,63 (95% CI: 0,52; 0,75); NNT = 5 (95% CI: 4; 7)** (*Hermansen 2006*), łagodnych hipoglikemii nocnych: **0,48 (95% CI: 0,34; 0,66), NNT = 6 (95% CI: 4; 10)** (*Hermansen 2006*) oraz objawowych hipoglikemii: **RR = 0,78 (95% CI: 0,67; 0,90), NNT = 7 (95% CI: 5; 17)** (*Hermansen 2006*), a także podobnym ryzykiem wystąpienia ciężkich hipoglikemii ( $p = 0,8642$ , metaanaliza) oraz ciężkich hipoglikemii nocnych;
- istotnie mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii ogółem i hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok, odpowiednio **RR = 0,52 (95% CI: 0,42; 0,65) ( $p < 0,0001$ )** i **RR = 0,44 (95% CI: 0,32; 0,61) ( $p < 0,0001$ )** (metaanaliza), a także łagodnych: **RR = 0,48 (95% CI: 0,35; 0,65) ( $p < 0,001$ )** (*Hermansen 2006*), łagodnych nocnych: **RR = 0,39 (95% CI: 0,26; 0,58) ( $p < 0,001$ )** (*Hermansen 2006*), objawowych: **RR = 0,56 (95% CI: 0,42; 0,74) ( $p < 0,001$ )** (*Hermansen 2006*) i objawowych nocnych: **RR = 0,54 (95% CI: 0,34; 0,85) ( $p = 0,008$ )** (*Hermansen 2006*);
- znamienne niższym przyrostem masy ciała: **WMD = -1,26 (95% CI: -1,69; -0,82),  $p < 0,0001$**  (metaanaliza);
- porównywalnymi dawkami ocenianych insulin (*Philis-Tsimikas 2006*).

**Schemat leczenia DET (+/- BOLUS) + OADs vs MIX (+/- BOLUS) + OADs w populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną**

W wyniku przeglądu systematycznego włączono jedną otwartą prospektywną próbę III fazy z randomizacją, porównującą insulinę detemir w schemacie insulinoterapii podstawowej dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs) z insulinoterapią zawierającą mieszanki (*premix*) analogów insuliny (BIA) podawanych dwa razy dziennie i OADs u chorych na cukrzycę typu 2: 4-T (*Holman 2007, Holman 2009, Farmer 2011*). Do badania włączono 469 ocenianych chorych, którzy nie przyjmowali wcześniej insuliny i na wyłącznie leczeniu doustnym nie uzyskali kontroli glikemii – średnie stężenie wyjściowe HbA1c wyniosło około 8,5%. Całkowity okres leczenia wynosił 3 lata, autorzy podali także wyniki po roku – redukcja HbA1c była istotnie mniejsza w grupie DET + OADs vs MIX + OADs (**MD = 0,5 [95% CI: 0,31; 0,69], p < 0,001**), podobnie jak odsetki chorych z HbA1c ≤ 7,0% (**RB = 0,67 [95% CI: 0,51; 0,86], p < 0,001**), przy istotnie statystycznie mniejszym ryzyku hipoglikemii oraz korzystniejszym wpływie na masę ciała (odpowiednio **RR = 0,80 [95% CI: 0,73; 0,87], p < 0,001** i **MD = -2,8 kg [95% CI: -3,54; -2,06], p < 0,001**). Brak kontroli glikemii w 24 tygodniu leczenia lub później było wskazaniem do dalszej intensyfikacji insulinoterapii poprzez dodanie 3 dawek bolusowych w postaci analogu szybko działającego w grupie insuliny detemir, po 3 latach intensyfikacja dotyczyła blisko 82% chorych. Z tego powodu w analizowanym badaniu już przed końcem rocznej obserwacji i dla obserwacji trzyletniej mamy do czynienia z oceną kohorty insuliny detemir jako DET w skojarzeniu z OADs oraz DET + BOLUS. Ze względu na różnice w dawkach insuliny i wnioskowanie w zależności od okresu obserwacji we wnioskach końcowych uwzględniono wyniki ostateczne, odzwierciedlające naturalny przebieg choroby i konieczność intensyfikacji insulinoterapii.

**Opisywany schemat (DET +/- BOLUS) + OADs vs MIX +/- BOLUS + OADs) charakteryzuje się:**

- podobnym wpływem na długookresową kontrolę glikemii (brak różnic w redukcji HbA1c), brakiem różnic w odsetku chorych z HbA1c ≤ 6,5% bez przypadków hipoglikemii;
- istotnie wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia docelowego progu glikemii HbA1c ≤ 7,0%: **RB = 1,28 (95% CI: 1,09; 1,51) (p = 0,02), NNT = 8 (95% CI: 5; 21)**; oraz HbA1c ≤ 6,5%: **RB = 1,35 (95% CI: 1,07; 1,72) (p = 0,03), NNT = 9 (95% CI: 6; 41)**;
- z namiennie niższą liczbą epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok (**p < 0,001**), a także hipoglikemii łagodnych (**p < 0,001**) i objawowych (**p = 0,01**); przy braku różnic w ryzyku wystąpienia hipoglikemii ogółem, łagodnych, ciężkich i objawowych;

- istotnie niższym przyrostem masy ciała: **MD = -2,1 kg (95% CI: -3,48; -0,72), p = 0,005** i istotnie niższym zwiększeniem obwodu talii: **MD = -1,8 cm (95% CI: -3,18; -0,42), p = 0,04**;
- istotnie lepszą jakością życia (**MD = 0,8 pkt., p < 0,04**), wyrażoną przez skorygowaną punktację kwestionariusza oceny zadowolenia z leczenia insuliną (ITSQ); oraz brakiem różnic w ocenie jakości życia kwestionariuszem EQ-5D;
- znamienne wyższą średnią końcową dawką insuliny (**1,03 vs 0,78 U/kg, p < 0,001**).

### Prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej

#### Schemat leczenia **DET ± OADs** w populacji chorych nieleczonych insuliną

Zidentyfikowano 5 prospektywnych badań bez randomizacji i grupy kontrolnej – *Echtay 2013*, *IDEALS (Belhadj 2012)*, *LIGHT (Vergès 2012)*, *PREDICTIVE (Lüddecke 2007, Dornhorst 2007, Dornhorst 2008)*, *SOLVE (Khunti 2012, Khunti 2012a, Caputo 2013, Liebl 2013, Yale 2013)*, w których ocenianą interwencją stanowiła insulina detemir podawana w warunkach standardowej opieki medycznej. Łącznie włączono 26109 chorych nieleczonych uprzednio insuliną (populacja docelowa, w obrębie której wykonano ocenę skuteczności insuliny detemir), w tym 23732 pacjentów w próbach *Echtay 2013*, *IDEALS*, *LIGHT*, *SOLVE* i podgrupa 2377 chorych z badania *PREDICTIVE* (u których do wcześniejszego schematu OADs dodano insulinę detemir). Okres obserwacji wynosił 12-24 tygodnie. Oceniani chorzy mieli podwyższoną zawartość HbA1c, wynoszącą średnio od 8,2% do 9,6% (40,9% chorych z badania *SOLVE* miało wyjściowo HbA1c  $\geq$  9,0%).

#### Opisywany schemat (**DET ± OADs**) charakteryzuje się:

- istotną poprawę kontroli glikemii (redukcja zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej o **0,86-2,0 p.p., p < 0,001**), ocena wykonana we wszystkich badaniach w okresie leczenia do 24 tyg.;
- zwiększenie odsetka pacjentów z docelową zawartością HbA1c do 12-19% ( $\leq$  6,5%) (*Echtay 2013*, *SOLVE*) i 20-40,3% ( $<$  7%) (*Echtay 2013*, *IDEALS*, *LIGHT*, *SOLVE*);
- istotne zmniejszenie (w stosunku do wartości wyjściowej) stężenia glukozy na czczo o **3,1-4,3 mmol/l (p < 0,001)** (ocena wykonana we wszystkich badaniach), a także stężenia glukozy po posiłku o **5,4 mmol/l (p < 0,0001)** (*Echtay 2013*);

- istotną redukcję ryzyka ciężkiej hipoglikemii o **0,04** oraz **0,1** zdarzenia/pacjento-rok ( $p < 0,001$ ) (*SOLVE, PREDICTIVE*) i ciężkiej hipoglikemii nocnej o **0,006** zdarzenia/pacjento-rok ( $p < 0,001$ ) (*SOLVE*);
- znamiennej redukcję odsetka pacjentów z hipoglikemią ogółem średnio o **98,6%** ( $p < 0,0001$ ) (*IDEALS*), zwiększenie liczby epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok o 2,4 (*LIGHT*) lub łagodnej hipoglikemii o 0,255 (*SOLVE*), w zależności od źródła danych;
- redukcję masy ciała o **0,5-0,7 kg** ( $p < 0,001$ ) (*LIGHT, PREDICTIVE, SOLVE*) lub istotne jej zwiększenie o **1,06 kg** ( $p < 0,0001$ ) (*IDEALS*), w zależności od źródła danych;
- istotną redukcję BMI o **0,2 kg/m<sup>2</sup>** ( $p < 0,001$ ) (*SOLVE*), oraz znamienne zmniejszenie obwodu talii i bioder, ciśnienia tętniczego krwi i stężenia lipidów (*SOLVE*);
- istotną poprawę satysfakcji chorych ze stosowanej terapii,  $p < 0,001$  (*SOLVE*).

#### Retrospektywne badania na podstawie rejestrów

##### Schemat leczenia **DET ± OADs** w populacji chorych nieleczonych insuliną

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono trzy publikacje (*Davis 2013, Heintjes 2010* oraz *Xie 2011*), w których wyniki uzyskano z dużych rejestrów zawierających dane na temat chorych leczonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Dane dotyczyły 2039 chorych w okresie obserwacji 12 miesięcy. Wyjściowo wszyscy chorzy w analizowanych badaniach mieli podwyższoną zawartość HbA1c, która wynosiła około 9,4% w próbach *Davis 2013* oraz *Xie 2011*, natomiast w próbie *Heintjes 2010* była nieco niższa i wynosiła 8,4%.

##### Opisywany schemat (**DET ± OADs**) charakteryzuje się:

- istotną redukcję zawartości HbA1c o **1,00 (95% CI: -1,16; -0,84) p.p.** ( $p = 0,0467$ ) (*Xie 2011*), podobne redukcje odnotowano w pozostałych badaniach, ale autorzy nie podali istotności statystycznej;
- uzyskanie zawartości HbA1c  $< 7\%$  u 19,2-33,3% chorych (*Davis 2013, Heintjes 2010, Xie 2011*);
- zwiększenie masy ciała o 0,2-0,4 kg (brak oceny istotności zmian) (*Davis 2013, Heintjes 2010*);

- niską częstość występowania hipoglikemii w przeliczeniu na odsetek pacjentów (4,1-5,9%) i liczbę zdarzeń na pacjenta na rok (0,13) (Davis 2013, Xie 2011);
- dobowe zużycie insuliny o medianie 24,7-26,8 U/dzień lub wynoszące średnio 31,8 U/dzień (Heintjes 2010 oraz Xie 2011).

#### Prospektywne badania obserwacyjne z grupą kontrolną

Odnaleziono 2 próby kohortowe na podstawie których możliwe było porównanie insuliny detemir z mieszanką analogów insuliny ludzkiej (próba *A1CHIEVE*) oraz z insuliną NPH (próba *DE-LIGHT*).

#### Schemat leczenia **DET ± OADs vs MIX ± OADs** w populacji chorych nieleczonych insuliną

W wieloośrodkowej, prospektywnej próbie obserwacyjnej z grupą kontrolną *A1CHIEVE* ocenie poddano chorych z cukrzycą typu 2, spośród których 44872 nie była wcześniej leczona insuliną (ocenił chorych mieli podwyższoną zawartość HbA1c, średnia wyjściowa zawartość 9,4%). W badaniu tym, w warunkach odpowiadających rzeczywistej praktyce klinicznej, oceniano bezpieczeństwo oraz efektywność kliniczną trzech analogów insuliny: insuliny detemir, insulinoterapii z zastosowaniem mieszanek insulin oraz analogu insuliny aspart szybko działającego. Dodatkowo dozwolone było kontynuowanie poprzednio stosowanej terapii przeciwcukrzycowej. Ze względu na przyjęte kryteria w raporcie opisywano porównanie dwóch grup: insulina detemir ± OADs (interwencja) vs mieszanka insulin ± OADs (kontrola). Należy zaznaczyć, że porównania przedstawione w badaniu nie dotyczą tylko rodzajów insulin, ale też schematów insulinoterapii, ponadto autorzy odstąpili od oceny statystycznej końcowych różnic między interwencjami ze względu na brak randomizacji, oraz brak pełnych danych na temat charakterystyk pacjentów determinujących rodzaj zastosowanej insuliny oraz czasu rozpoczęcia terapii, a także z uwagi na brak informacji o ewentualnym współistniejącym leczeniu bądź schorzeniach współistniejących, wyniki przedstawiono tylko opisowo i generalnie nie wykonywano porównania pomiędzy grupami.

#### Opisywany schemat (**DET ± OADs vs MIX ± OADs**) charakteryzuje się:

- istotną statystycznie poprawą kontroli HbA1c w obu grupach odpowiednio o **2,1 i 2,2 p.p.**, **p < 0,001** dla zmian w obu grupach;
- redukcją stężenia glukozy na czczo odpowiednio o **4,2 i 4,0 mmol/l**, w obu grupach zmiana istotna statystycznie, **p < 0,001**;



- istotną statystycznie redukcją masy ciała o **0,3 kg w grupie DET ± OADs (p < 0,001)**, w przeciwieństwie do grupy MIX ± OADs, gdzie raportowano istotne zwiększenie masy ciała o 0,3 kg (p < 0,001);
- brakiem istotnych zmian odsetka chorych z hipoglikemią (p > 0,05 dla zmian w obu grupach), oraz istotną redukcją odsetka pacjentów z ciężką hipoglikemią, z 0,4% do 0,01% (DET ± OADs) vs z 0,5% do 0,02% (MIX ± OADs) (p < 0,0001 dla obu zmian);
- brakiem istotnego wpływu na odsetek chorych z hipoglikemią nocną (p = 0,3078) lub łagodną (p = 0,0669) (DET ± OADs), w przeciwieństwie do redukcji odsetka pacjentów z nocną hipoglikemią z 1,4% do 1,1% (p = 0,0007) i zwiększeniem odsetka z łagodną hipoglikemią z 3,8% do 4,2% (p = 0,0113) w grupie insuliny NPH;
- istotnym korzystnym wpływem na ciśnienie tętnicze i gospodarkę lipidową w obu grupach (p < 0,001).

#### Schemat leczenia **DET + OADs vs NPH + OADs** w populacji chorych nieleczonych insuliną

W badaniu *DE-LIGHT*, które jest wieloośrodkową próbą obserwacyjną mającą na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir w porównaniu z insuliną NPH w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej uczestniczyło 8125 chorych nieleczonych wcześniej insuliną (średnia wyjściowa zawartość HbA1c odpowiednio 8,5% i 8,3%), obserwowanych przez 24 tygodnie.

#### Opisywany schemat (**DET + OADs vs NPH + OADs**) charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na kontrolę glikemii (brakiem różnic w końcowej zawartości HbA1c, p = 0,385) i istotnie większą skutecznością w redukcji stężenia glukozy we krwi na czczo (**2,5 vs 2,1 mmol/l; p = 0,004**);
- istotnym wpływem na zmniejszenie masy ciała chorych o **1,16 kg (p = 0,003)**, w porównaniu do nieistotnych zmian o 0,4 kg w grupie insuliny NPH (p = 0,4);
- istotnie mniejszą częstością hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok (**0,61 vs 0,85 (p < 0,0001)**), a także hipoglikemii nocnych (**0,11 vs 0,24 (p < 0,0001)**) i ciężkich (**0,0038 vs 0,0081 (p = 0,0037)**);
- istotnie lepszą jakością życia chorych w ocenie DTSQc (p < 0,0001) i ADDQoL/AWI (p = 0,0053), a także w ocenie skali VAS (p < 0,0001).

**Retrospektywne badania z grupą kontrolną na podstawie rejestrów****Schemat leczenia DET ± OADs vs NPH ± OADs oraz schemat DET ± OADs vs MIX ± OADs w populacji chorych nieleczonych**

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono cztery publikacje (*Buysman 2011, Eliasson 2014, Gordon 2010, Hall 2011*), w których dane uzyskano z dużych rejestrów zawierających informacje na temat chorych leczonych w warunkach rutynowej praktyki klinicznej. Badania te oceniały insulinę detemir oraz inne rodzaje insuliny stosowane w leczeniu cukrzycy – w każdym badaniu obecna była przynajmniej jedna grupa zawierająca komparator uwzględniany w niniejszej analizie, odpowiednio w poszczególnych badaniach insulina detemir vs NPH, vs NPH i MIX oraz vs NPH. W badaniu *Buysman 2011*, opisano głównie stosowania się chorych do przepisanej terapii, czas trwania i przebieg leczenia. W próbach klinicznych opisano łącznie obserwację obejmującą 12670 (insulina detemir 1762, insulina NPH 5167, insulina MIX 5741) chorych. Informacje o wyjściowej zawartości HbA1c podano w badaniach *Eliasson 2014, Gordon 2010* oraz *Hall 2011* średnia zawartość była zbliżona i wynosiła od 8,3% do 9,9%.

**Schemat leczenia DET ± OADs vs NPH ± OADs w populacji chorych nieleczonych charakteryzuje się:**

- podobną poprawą kontroli glikemii (brak różnicy między grupami w redukcji zawartości HbA1c (*Eliasson 2014, Gordon 2010*), przy istotnych zmianach w obu grupach [**p < 0,001**], odpowiednio o **-1,0** i **-0,9, p.p.** w *Gordon 2010*) oraz podobnym odsetkiem z docelową zawartością HbA1c ≤ 7,5% (*Gordon 2010*);
- brakiem różnic w przyroście masy ciała (1,7 vs 2,3 kg, przy istotnym zwiększeniu w obrębie grup, **p < 0,001**) (*Gordon 2010*);
- liczbą epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok, wynoszącą 0,12 vs 0,14, oraz odsetkiem chorych z hipoglikemią, równym odpowiednio 4,9% i 5,5% (*Gordon 2010, Hall 2011*);
- całkowitą użytą dawką insuliny, wynoszącą 0,72 vs 0,81 U/kg/dzień (*Gordon 2010*).

Schemat leczenia **DET ± OADs vs MIX ± OADs** w populacji chorych nieleczonych insuliną charakteryzuje się:

- podobną poprawą kontroli glikemii (brak różnicy między grupami w redukcji zawartości HbA1c, przy istotnych zmianach w obrębie obu grup [**p < 0,001**], odpowiednio **o -1,0 i -1,2, p.p.**) podobnym odsetkiem z docelową zawartością HbA1c  $\leq 7,5\%$  (*Gordon 2010*);
- znamienne mniejszym przyrostem masy ciała: **2,3 vs 3,3 kg, MD = -1,6 (95% CI: -2,73; -0,47)** (*Gordon 2010*);
- liczbą epizodów hipoglikemii, wynoszącą 0,12 vs 0,25 zdarzenia/pacjento-rok (*Gordon 2010*);
- mniejszym całkowitym zużyciem insuliny, 0,72 vs 0,78 U/kg/dzień (*Gordon 2010*)

Tabela 130. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; DET + OADs vs NPH + OADs.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						DET + OADs N	NPH + OADs N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana zawartości HbA1c (analiza <i>non-inferiority</i> ); okres obserwacji do 24 tygodni; badania <i>Hermansen 2006</i> i <i>Philis-Tsimikas 2006</i>											
2	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	406	394	<b>WMD = 0,12 (0,02; 0,22); p = 0,0225</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 7,0%; okres obserwacji 24 tygodnie; badanie <i>Hermansen 2006</i>											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	161/230 (70%) <sup>†</sup>	172/233 (74%) <sup>†</sup>	RB = 0,95 (0,84; 1,06); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 7,0% bez przypadków hipoglikemii; okres obserwacji 24 tygodnie; badanie <i>Hermansen 2006</i>											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	77/230 (34%) <sup>†</sup>	58/233 (25%) <sup>†</sup>	<b>RB = 1,34 (1,01; 1,80); p = 0,052</b>	<b>NNT = 12 (6; 336)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana stężenia glukozy na czczo; okres obserwacji do 24 tygodni; badania <i>Hermansen 2006</i> i <i>Philis-Tsimikas 2006</i>											
2	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	396	388	WMD = -0,03 (-0,79; 0,73); p = 0,9359	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia ogółem – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji do 24 tygodni; badania <i>Hermansen 2006</i> i <i>Philis-Tsimikas 2006</i>											
2	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	178/406 (44%) <sup>†</sup>	244/402 (61%) <sup>†</sup>	RR = 0,65 (0,39; 1,07); p = 0,0898	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia nocna – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji do 24 tygodni; badania <i>Hermansen 2006</i> i <i>Philis-Tsimikas 2006</i>											
2	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	79/406 (19%) <sup>†</sup>	134/402 (33%) <sup>†</sup>	<b>RR = 0,59 (0,45; 0,74); p &lt; 0,0001</b>	<b>NNT = 8 (6; 13)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						DET + OADs N	NPH + OADs N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Hipoglikemia ciężka – odsetek chorych z $\geq 1$ zdarzeniem; okres obserwacji do 24 tygodni; badania <i>Hermansen 2006</i> i <i>Philis-Tsimikas 2006</i>											
2	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	3/406 (0,7%) <sup>†</sup>	6/402 (1,5%) <sup>†</sup>	RR = 0,75 (0,03; 20,01); p = 0,8642	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia objawowa – odsetek chorych z $\geq 1$ zdarzeniem; okres obserwacji 24 tygodnie; badanie <i>Hermansen 2006</i>											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	124/237 (52%) <sup>†</sup>	160/238 (67%) <sup>†</sup>	<b>RR = 0,78</b> <b>(0,67; 0,90); IS</b>	<b>NNT = 7</b> <b>(5; 17)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana masy ciała; okres obserwacji do 24 tygodni, badania <i>Hermansen 2006</i> i <i>Philis-Tsimikas 2006</i>											
2	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	395	223	<b>WMD = -1,26</b> <b>(-1,69; -0,82);</b> <b>p &lt; 0,0001</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

\* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

<sup>^</sup> brak zaślepienia w badaniach *Hermansen 2006* i *Philis-Tsimikas 2006*;

<sup>†</sup> n/N (%);

NS nieistotne statystycznie.

Tabela 131. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						DET + OADs N	MIX + OADs N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana zawartości HbA1c; okres obserwacji 52 tygodnie; badanie 4-T											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	234	235	<b>MD = 0,5 (0,31; 0,69); p &lt; 0,001</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana zawartości HbA1c; okres obserwacji 156 tygodni; badanie 4-T											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	234	235	MD = 0,1 (-0,36; 0,56); p = 0,67	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 7,0%; okres obserwacji 52 tygodnie; badanie 4-T											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	65/234 (27,8%) <sup>†</sup>	98/235 (41,7%) <sup>†</sup>	<b>RB = 0,67 (0,51; 0,86); p &lt; 0,001</b>	<b>NNH = 8 (5; 19)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 7,0%; okres obserwacji 156 tygodni; badanie 4-T											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	148/234 (63,2%) <sup>†</sup>	116/235 (49,4%) <sup>†</sup>	<b>RB = 1,28 (1,09; 1,51); p = 0,02</b>	<b>NNT = 8 (5; 21)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 6,5%; okres obserwacji 52 tygodnie; badanie 4-T											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	19/234 (8,1%) <sup>†</sup>	40/235 (17,0%) <sup>†</sup>	<b>RB = 0,48 (0,29; 0,79); p = 0,001</b>	<b>NNT = 12 (7; 34)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 6,5%; okres obserwacji 156 tygodni; badanie 4-T											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	101/234 (43,2%) <sup>†</sup>	75/235 (31,9%) <sup>†</sup>	<b>RB = 1,35 (1,07; 1,72); p = 0,03</b>	<b>NNT = 9 (6; 41)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						DET + OADs N	MIX + OADs N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 6,5% bez przypadków hipoglikemii; okres obserwacji 52 tygodnie; badanie 4-T											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	15/234 (6,4%)†	21/235 (8,9%)†	RB = 0,72 (0,38; 1,34); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia ogółem – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji 52 tygodnie; badanie 4-T											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	173/234 (73,9%)†	216/235 (91,9%)†	<b>RR = 0,80</b> <b>(0,73; 0,87);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	<b>NNT = 6 (5; 9)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia ogółem – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji 156 tygodni; badanie 4-T											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	103/234 (44,0%)†	116/235 (49,4%)†	RR = 0,89 (0,73; 1,08); p = 0,29	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia ciężka – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji 52 tygodnie; badanie 4-T											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	4/234 (1,7%)†	11/235 (4,7%)†	RR = 0,37 (0,12; 1,07); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia ciężka – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji 156 tygodni; badanie 4-T											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	2/234 (0,9%)†	6/235 (2,6%)†	RR = 0,33 (0,08; 1,43); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia objawowa – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji 52 tygodnie; badanie 4-T											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	59/234 (25,2%)†	36/235 (15,3%)†	<b>RR = 1,65</b> <b>(1,14; 2,39);</b> <b>IS</b>	<b>NNT = 11</b> <b>(6; 38)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						DET + OADs N	MIX + OADs N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Hipoglikemia objawowa – odsetek chorych z $\geq 1$ zdarzeniem; okres obserwacji 156 tygodni; badanie 4-T											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	24/234 (10,2%) <sup>†</sup>	30/235 (12,8%) <sup>†</sup>	RR = 0,80 (0,49; 1,32); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana masy ciała; okres obserwacji 52 tygodnie; badanie 4-T											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	234	235	<b>MD = -2,8</b> <b>(-3,54; -2,06);</b> <b>p &lt; 0,001</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana masy ciała; okres obserwacji 156 tygodni; badanie 4-T											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	234	235	<b>MD = -2,1</b> <b>(-3,48; -0,72);</b> <b>p = 0,005</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

\* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

<sup>^</sup> brak zaślepienia w badaniu 4-T;

<sup>†</sup> n/N (%);

NS nieistotne statystycznie.



## 1.14 Dyskusja

Cukrzyca typu 2 stanowi najczęstszą formę cukrzycy, a zarazem jest najbardziej rozpowszechnioną chorobą przewlekłą. Schorzenie to prowadzi do wielu powikłań naczyniowych, zarówno o etiologii makro-, jak i mikroangiopatycznej. Podkreślić należy, że jej przebieg, choć początkowo bezobjawowy, nieuchronnie prowadzi do ujawnienia się późnych powikłań, które w konsekwencji pogarszają jakość życia oraz mogą prowadzić do skrócenia oczekiwanego przeżycia chorych. Dane epidemiologiczne, które wskazują, że w 2025 roku na świecie na cukrzycę będzie chorowało około 300 mln osób, są przyczyną uznania jej za najgroźniejszą chorobę cywilizacyjną XXI wieku.

Dowodzono, że poprawa kontroli glikemii skutkuje zmniejszeniem prawdopodobieństwa rozwoju późnych powikłań cukrzycy, zwłaszcza retinopatii i nefropatii. Z kolei utrzymanie we właściwych proporcjach innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, insulinooporność, otyłość, a także tych wynikających z samego leczenia (potencjalnego przyrostu masy ciała zwłaszcza w przypadku insulinoterapii), znacznie zmniejsza ryzyko rozwoju powikłań makroangiopatycznych. Oznacza to, że terapia cukrzycy powinna mieć charakter wielokierunkowy, a więc uwzględniać leki hipoglikemizujące, hipotensyjne oraz hipolipemizujące.

W cukrzycy typu 2, w której zazwyczaj komórki B wysp trzustkowych zachowują zdolność do wytwarzania insuliny, największym problemem jest insulinooporność powodująca, że ilość insuliny endogennej jest niewystarczająca do prawidłowej kontroli glikemii, zwłaszcza poposiłkowej. Stąd, w tym typie cukrzycy, insulinoterapia stanowi uzupełnienie niedoboru insuliny produkowanej przez komórki B wysp trzustkowej, a zarazem jest jednocześnie odpowiedzią na insulinooporność tkanek obwodowych. Wskazaniem do zastosowania insuliny w cukrzycy typu 2 jest nieodpowiednie wyrównanie glikemii wynikające z nieskuteczności dotychczasowej terapii doustnej, przeciwwskazanie do jej stosowania, bądź jej wtórna nieskuteczność.

Insulina detemir obecnie jest refundowana we wskazaniu: (i) cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; (ii) cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii; (iii) oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO).

Aktualny wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia obecnego wskazania refundacyjnego w typie 2 cukrzycy zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym - tj. bez dodatkowych kryteriów ograniczających kwalifikację do refundacji (wskazanie z wniosku refundacyjnego: cukrzyca typu 2). Z uwagi na obecny

status refundacyjny LAA w praktyce oznaczałoby to refundację następujących grup chorych z cukrzycą typu 2:

- **pacjenci leczeni wcześniej insulinami** (dowolnymi zgodnie ze stanowiskiem MZ), u których istnieją podstawy kliniczne do zmiany tej terapii (brak wyrównania glikemii) – grupa objęta obecnie finansowaniem ze środków publicznych;
- **pacjenci nieleczeni wcześniej insulinami, po niepowodzeniu terapii lekami doustnymi** – grupa nie objęta aktualnie finansowaniem ze środków publicznych.

Definiując kryteria opisujące populację pacjentów wcześniej nieleczonych insuliną zgodnie z polską praktyką kliniczną uwzględniono opinię eksperta klinicznego [REDACTED], zgodnie z którą w polskiej praktyce klinicznej rozpoczęcie leczenia farmakologicznego odbywa się zawsze od leczenia doustnego, insulina nie jest inicjowana z pominięciem tego etapu. Momentem rozpoczynania insulinoaterapii jest, zgodnie z opinią eksperta „nieskuteczność modelu dwulekowego (np. najczęściej metformina z sulfonilomocznikiem) lub rzadziej 3 lekowego.

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa insuliny detemir w leczeniu cukrzycy typu 2. Biorąc pod uwagę złożoność założeń populacyjnych raport HTA stanowiący uzasadnienie do przedmiotowego wniosku refundacyjnego obejmuje:

- **część główną:** ocenę kliniczną i ekonomiczną insuliny detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu terapii doustnej, nieleczonych wcześniej insuliną;
- **część załącznikową:** aktualizację analiz przygotowanych w związku z poprzednim wnioskiem refundacyjnym dotyczącym populacji chorych po niepowodzeniu insulinoaterapii, która stanowiła przedmiot oceny AOTM.

W analizach uwzględnione zostały badania dla szerokiej populacji: pacjenci z cukrzycą typu 2 – zgodnie ze wskazaniem zapisanym we wniosku refundacyjnym.

W zależności od podgrupy chorych na cukrzycę typu 2 uwzględniono różny zakres komparatorów. **Po niepowodzeniu terapii doustnej (OAD)** chory rozpoczyna **insulinoaterapię w schemacie prostym** w formie pojedynczych wstrzyknięć (*basal*) w skojarzeniu ze stosowanym wcześniej OAD; w warunkach polskich w ramach insulinoaterapii prostej stosuje się insulinę bazalną NPH (jedyna refundowana obecnie opcja, która w praktyce będzie zastępowana przez wnioskowaną technologię). W niektórych przypadkach można rozważyć rozpoczęcie leczenia od **intensywnej insulinoaterapii**, która może być prowadzona za pomocą mieszanek insulinowych (MIX) lub schematu wielokrotnych wstrzyknięć (insulina podstawowa + okołoposiłkowa, schemat *basal+bolus*), przy czym rozpoczęcie terapii od tego

drugiego schematu skutkuje brakiem alternatyw terapeutycznych w przypadku jego niepowodzenia (jest to ostatni etap w algorytmie postępowania terapeutycznego, w dalszej kolejności możliwe jest jedynie zwiększanie dawek insuliny) jest to także opcja o wiele bardziej skomplikowana terapeutycznie – szczególnie z perspektywy pacjenta, dlatego w praktyce przy konieczności rozpoczęcia leczenia bardziej intensywnym schematem, mieszanki stanowią opcję pierwszego wyboru (wskazują na to również dane sprzedażowe zgodnie z komunikatami DGL NFZ). Ostatecznie w grupie chorych po niepowodzeniu terapii doustnej, nieleczonych wcześniej insuliną wybrane komparatory obejmują insulinę NPH w schemacie prostym (NPH+OAD) oraz mieszanki insulinowe (MIX±OAD).

**U chorych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii insuliną** insulina detemir jest stosowana jako insulina podstawowa (tzw. bazalna), zarówno w algorytmie insulinoterapii prostej, jak również jako składowa insulinoterapii złożonej, dlatego komparatory powinny obejmować zarówno schematy z insuliną podstawową, jak i złożoną insulinoterapię, a także mieszanki insuliny (które są alternatywnym sposobem intensyfikacji leczenia zarówno chorych otrzymujących wcześniej OAD, jak również leczonych wcześniej insuliną). Z tego względu w populacji wcześniej leczonej insuliną w grupie komparatorów poza schematem prostym z zastosowaniem insuliny bazowej uwzględniono także schemat złożony. W grupie chorych leczonych uprzednio insuliną wybrane komparatory obejmują insulinę NPH w schemacie prostym (NPH+OAD) oraz złożonym (NPH+bolus), a także mieszanki insulinowe (MIX±OAD) (porównania te stanowiły już przedmiot oceny AOTM i dla wskazania tego – objętego już refundacją, uzyskano pozytywną rekomendację Prezesa AOTM).

Długo działające analogi insuliny, w tym insulina detemir są obecnie refundowana w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych uprzednio insuliną, wymagających zmiany insulinoterapii. Wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia zakresu refundacji insuliny detemir całościowo na cukrzycę typu 2, czyli objęcie refundacją populacji chorych dotychczas nieleczonych insuliną, po niepowodzeniu leczenia doustnego, gdzie nie są refundowane aktualnie długo działające analogi insuliny. Szczegółowy problem decyzyjny w obecnym raporcie dotyczy zatem zasadności finansowania insuliny detemir w grupie chorych nieleczonych uprzednio insuliną. Uwzględniając to poszukiwano technologii opcjonalnych w obrębie finansowaną ze środków publicznych procedur medycznych, możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku. Ponadto, uwzględniając wytyczne AOTM powinien być to taki sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Z tego względu w zakresie analizy klinicznej nie uwzględniono innego długo działającego analogu – insuliny glargine (nie jest to interwencja obecnie refundowana w populacji chorych nieleczonych uprzednio insuliną, ponadto nie będzie zastępowana

przez insulinę detemir w tej grupie chorych). W przypadku rozpoczęcia refundacji długo działających analogów insuliny będą one zastępować obecnie refundowane insuliny ludzkie i ich analogi. W sytuacji rozpoczęcia refundacji jedynie insuliny detemir zastąpi ona aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w oszacowanym zakresie lub przejęte udziały zostaną podzielone pomiędzy dwa długo działające analogi w sytuacji rozpoczęcia refundacji także insuliny glargine. Należy jednak zaznaczyć, że w każdym przypadku zstępowanymi procedurami medycznymi będą **obecnie refundowane insuliny i analogi**. Powinno się także wziąć pod uwagę, że dostępne przeglądy systematyczne dotyczące porównania obu długo działających analogów wnioskuje o ich porównywalnej efektywności klinicznej, zwracając jedynie uwagę na nieco wyższe dawkowanie w przypadku insuliny detemir, przy korzystniejszym wpływie na przyrost masy ciała (*Swinnen 2011, Zhuang 2013*).

Ocenę efektywności klinicznej wykonano w oparciu o pierwotne badania kliniczne, odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w trzech bazach informacji medycznej: Pubmed, Embase oraz Cochrane. Dodatkowo wykonano przegląd doniesień konferencyjnych, mający na celu sprawdzenie czułości opracowanych strategii wyszukiwania, a także przegląd badań w toku (baza *clinicaltrials.gov*). W wyszukiwaniu systematycznym uwzględniono również referencje włączonych badań. Strategia objęła także badania oceniające efektywność praktyczną wspomnianego leku (opracowania danych z rejestrów, badania pragmatyczne).

Ostatecznie w głównej analizie obejmującej chorych z niepowodzeniem terapii OAD, nieleczonych uprzednio insuliną, uwzględniono dwie próby RCT (*Hermansen 2006* i *Philis-Tsimikas 2006*), w których opisano porównanie DET + OADs vs NPH + OADs oraz jedną próbę RCT opisującą porównanie DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs – badanie 4-T (publikacje *Farmer 2011, Holman 2007* oraz *Holman 2009*). W analizie uwzględniono także badania obserwacyjne, odzwierciedlające efektywność praktyczną – zarówno z grupą kontrolną, jak również bez tej grupy. Obejmowały one 7 retrospektywnych badań przeprowadzonych z wykorzystaniem informacji z dużych rejestrów chorych, w tym 4 próby z grupą kontrolną: *Buysman 2011, Eliasson 2014, Gordon 2010, Hall 2011* oraz 3 badania: *Davis 2013, Heintjes 2010* i *Xie 2011*, które ze względu na brak odpowiedniego komparatora zostały opisane jako próby jednoramienne. Natomiast pozostałe 15 publikacji opisywało badania prospektywne bez grupy kontrolnej (*Dornhorst 2007, Dornhorst 2008, Lüddeke 2007* [badanie *PRE-DICTIVE*], *Caputo 2013, Liebl 2013, Yale 2013, Khunti 2012, Khunti 2012a* [badanie *SOLVE*], *Vergès 2012* [badanie *LIGHT*], *Belhadj 2012* [badanie *IDEALS*], *Echtay 2013*) oraz z grupą kontrolną (publikacje *Khamesh 2014, Home 2011* oraz *Shah 2010* opisujące badanie *A1CHIEVE* oraz *Hermanns 2014* opisujące badanie *DE-LIGHT*). Z uwagi na dużą liczbę badań obserwacyjnych, podzielono je na dwie grupy – badania obserwacyjne z grupą kontrolną lub bez grupy kontrolnej, a w obrębie tych grupy

wyróżniono dalsze podgrupy łącząc badania o podobnej metodyce (tzn. prospektywne, retrospektywne).

Na podstawie badań RCT zestawienie insuliny detemir z insuliną NPH (w skojarzeniu z OADs) wskazywało na podobną efektywność porównywanych leków pod względem kontroli glikemii, zmniejszenia stężenia glukozy na czczo, odsetka chorych uzyskujących zawartość HbA1c  $\leq 7,0\%$  oraz hipoglikemii ciężkich. Częstość hipoglikemii ogółem wyrażona jako liczba zdarzeń na pacjenta na rok była niższa w grupie chorych leczonych insuliną detemir niż u chorych otrzymujących insulinę NPH. Dodatkowo insulina detemir powodowała istotnie mniejszy przyrost masy ciała. Dawkowanie insuliny detemir w porównaniu z insuliną NPH było podobne. Porównanie przedstawione w badaniu 4-T należy potraktować odmiennie, gdyż w grupie chorych leczonych insuliną detemir możliwa była intensyfikacja terapii poprzez wprowadzenie analogu szybko działającego (aspart). Spowodowało to, że część chorych otrzymywała DET w schemacie prostym, a część w schemacie intensywnym – DET w skojarzeniu z insuliną bolusową. Pomimo tych różnic, podobnie jak w pozostałych badaniach RCT uwzględniających oceniane wskazanie, w próbie 4-T w pełnym okresie obserwacji nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w redukcji zawartości HbA1c i częstości występowania hipoglikemii ciężkich oraz zaobserwowano istotnie mniejszy przyrost masy ciała chorych. Odnotowano jednak znamienne większe prawdopodobieństwo uzyskania zawartości HbA1c  $\leq 7,0\%$  u chorych otrzymujących insulinę detemir, wobec kontroli.

Ogółem włączone badania obserwacyjne były dużo większymi próbami klinicznymi niż uwzględnione badania z randomizacją, w niektórych przypadkach (głównie badania kohortowe bez grupy kontrolnej) obejmującymi kilkunastotysięczne populacje chorych. Z uwagi na metodykę w nich zastosowaną, obejmowały one chorych leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, w szczególności uwzględniały pacjentów uznanych przez lekarzy za spełniających kryteria do włączenia terapii insuliną detemir – lepiej odzwierciedlały więc ogólną populację mogącą osiągnąć korzyść kliniczną z leczenia insuliną detemir, niż próby RCT gdzie zastosowano bardziej restrykcyjne kryteria selekcji chorych (w związku z tym faktem, w analizie nie uwzględniano pojedynczych ramion z badań RCT w przypadku stwierdzenia nieodpowiedniego komparatora dla insuliny detemir). Wyniki badań obserwacyjnych z grupą kontrolną potwierdzały wyniki badań z randomizacją – wielkość obserwowanego efektu była w nich zbliżona i obserwowana poprawa kontroli glikemii, zmniejszenie stężenia FPG oraz częstość hipoglikemii była podobna pomiędzy interwencją a grupami kontrolnymi. Dodatkowo w badaniach tych potwierdzono korzyść ze stosowania insuliny detemir związaną z masą ciała pacjentów, która zmniejszała się w trakcie leczenia lub ulegała istotnie mniejszym przyrostom w porównaniu z mieszankami insulin lub insuliną NPH. W badaniach bez grupy kontrolnej również obserwowano korzyst-

ny efekt leczenia insuliną detemir – w założonym okresie obserwacji zawartość HbA1c ulegała zmniejszeniu, zwiększał się odsetek chorych uzyskujących docelową zawartość HbA1c, a częstość występowania hipoglikemii była na akceptowalnym poziomie.

Bezpieczeństwo stosowania insuliny detemir oceniane było głównie w badaniach z randomizacją, w przypadku prób obserwacyjnych dane na ten temat są ograniczone. Ogółem wyniki analizowanych badań klinicznych wskazują, że insulina detemir charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. W większości rodzajów działań niepożądanych ocenianych w poszczególnych porównaniach nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic między insuliną detemir a grupami kontrolnymi. Podkreślić należy, że po 3 latach terapii ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych było o 25% mniejsze w grupie chorych otrzymujących (DET/DET + BOLUS) + OADs w porównaniu do pacjentów z grupy MIX + OADs. W próbie przedstawiającej to porównanie (4-7) ryzyko występowania dyskomfortu brzuszego po roku leczenia i zapalenia tkanki łącznej po 3 latach terapii również było z namiennie mniejsze podczas stosowania insuliny detemir odpowiednio o 48% i 92%.

W raporcie opisano również aktualne przeglądy systematyczne, które potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania. Autorzy poszczególnych opracowań włączali te same badania, które spełniały kryteria włączenia w niniejszej analizie. Na ich podstawie wnioskowali, że insulina detemir charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, a także podobną skutecznością kliniczną w porównaniu do insuliny NPH i mieszanki insulin, przy mniejszym wpływie na zmiany masy ciała chorych i niższej częstości występowania hipoglikemii.

### 1.15 Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Odnaleziono jedynie trzy badania RCT oceniające insulinę detemir w leczeniu cukrzycy typu 2, w populacji chorych, którzy nie otrzymywali wcześniej insuliny; w obrębie tych prób wyróżniono porównania insuliny detemir z insuliną NPH (2 próby) lub z mieszanką analogów insuliny ludzkiej (1 próba); wszystkie badania charakteryzowały się umiarkowaną jakością, ze względu na zastosowanie otwartego protokołu (brak zaślepienia ocenianych insulin);
- Celem poszerzenia analizy w obrębie chorych po niewowodzeniu OAD, nieleczonych uprzednio insuliną, włączano również duże próby bez randomizacji prowadzone w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej; wszystkie te badania stanowiły dość niejednorodną grupę pod względem sposobu prezentacji wyników i zastosowanych metod statystycznych, co wynikało z ich metodyki;
- W badaniu 4-T w okresie pierwszego roku obserwacji uzyskane wyniki wskazywały na gorszą kontrolę glikemii u chorych stosujących insulinę detemir w porównaniu do grupy kontrolnej z mieszankami insulin, natomiast częstość hipoglikemii była niższa; należy jednak zaznaczyć, że w tym okresie średnia dawka insuliny detemir była stosunkowo niska i dodatkowo wprowadzono intensyfikację leczenia (wprowadzenie insulin okołoposiłkowych, u 17,9% chorych stosujących insulinę detemir u i 8,9% stosujących mieszankę analogów insuliny); natomiast po 3 latach odsetki chorych, u których zintensyfikowano leczenie, wynosiły odpowiednio 81,6% i 67,7%, co oznaczało, że znaczna część pacjentów stosowała insulinę detemir nie w schemacie prostym, ale intensywnym (*basal-bolus*); z tego względu badanie to potraktowano ostatecznie jako porównanie insuliny detemir w dowolnym schemacie insulinoterapii z mieszankami analogów; w końcowym okresie obserwacji w grupie insuliny detemir uzyskano lepszą kontrolę glikemii, przy jednoczesnym korzystnym wpływie na ryzyko hipoglikemii, zmniejszeniu przyrostu masy ciała i poprawie jakości życia;
- W przypadku porównania insuliny detemir z insuliną NPH dodanych do terapii OADs (insulinoterapia prosta) w badaniu *Philis-Tsimikas 2006* oba preparaty insuliny podawano wyjściowo raz dziennie, z możliwością intensyfikacji leczenia poprzez dodanie drugiego wstrzyknięcia, natomiast w próbie *Hermansen 2006* oceniającej to samo porównanie, obie insuliny podawano raz dziennie przez cały okres terapii;
- W badaniu obserwacyjnym z grupą kontrolną *A1CHIEVE* wykonano jedynie wewnątrzgrupową ocenę zmian poszczególnych parametrów w czasie; ze względu na brak losowego przydziału interwencji (badanie bez randomizacji, rodzaj leku ustalał lekarz wraz z pacjentem) nie wykonano międzygrupowej oceny statystycznej; ocena statystyczna wyjściowych wartości

parametrów sugeruje brak podobieństwa między grupami; wnioskowanie to różni się od obserwacji autorów badania, którzy porównanie grup w zakresie średniej redukcji HbA1c przeprowadzili po dostosowaniu czynników zakłócających, wskazując na brak różnic pomiędzy insuliną detemir a mieszanką insulin; z tego powodu w raporcie zrezygnowano z wykonywania oceny istotności statystycznej różnic pomiędzy grupami;

- W badaniach *A1CHIEVE* i *DE-LIGHT* wyniki oceny bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji ogółem, co ogranicza ich interpretację w kontekście porównań ocenianych w tych badaniach – insuliny detemir odpowiednio z mieszanką analogów insuliny ludzkiej i z insuliną NPH;
- W przypadku badania *PREDICTIVE* ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono tylko w populacji chorych z cukrzycą typu 1 lub 2 (bez wyróżnienia podgrupy chorych z cukrzycą typu 2, nieleczonych wcześniej insuliną), a wyniki przedstawiono łącznie dla obu analizowanych długo działających analogów insuliny (insuliny glargine i insuliny detemir).



## 1.16 Wnioski końcowe

Insulina detemir, długo działający analog insuliny, jest terapią o udowodnionej efektywności u chorych z cukrzycą typu 2, w tym u chorych leczonych insuliną, wymagających modyfikacji insulinoterapii w związku z brakiem kontroli glikemii lub epizodami hipoglikemii, jak również u pacjentów nieleczonych dotychczas insuliną, którą to populację oceniono przede wszystkim w ramach niniejszego raportu. Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono na podstawie wiarygodnych badań z randomizacją, wyniki umacniają i potwierdzają obserwacje wykonane w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Wnioski wynikające z oceny efektywności klinicznej insuliny detemir na podstawie włączonych badań dowodzą, że lek ten pozwala na uzyskanie skutecznej kontroli glikemii mierzonej zarówno za pomocą parametru HbA1c, jak również FPG i nie stwierdzono różnic w efektywności tego leku wobec insuliny NPH oraz mieszanki insuliny. Jednocześnie, co ważne detemir cechuje się korzystnym profilem działania, w większości przypadków lepszym od pozostałych terapii, w zakresie ryzyka wystąpienia epizodów niedocukrzenia (hipoglikemii). Wykazano dodatkowo, że stosowanie insuliny detemir charakteryzuje się korzystnym wpływem na kontrolę masy ciała wykazany w próbach RCT. Wyrazem korzyści terapeutycznych związanych ze stosowaniem DET jest poprawa odczuwanej satysfakcji pacjentów z leczenia.

**Powyższe wnioski odpowiadają na obecny paradygmat wyrównania metabolicznego, który skuteczność terapii cukrzycy typu 2 definiuje poprzez osiągnięcie założonej zawartości HbA1c, ale bez zwiększenia liczby przypadków hipoglikemii i przyrostu masy ciała.**

## 2 Piśmiennictwo

- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- APD Aestimo 2014** Kaczor M i wsp. Levemir® (insulina detemir) długo działający analog insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2. Analiza problemu decyzyjnego, wersja 2.0. Kraków 2014.
- Asche 2012** Asche CV, Bode B, Busk AK, Nair SR. The economic and clinical benefits of adequate insulin initiation and intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(1):47-57.
- Belhadj 2012** Belhadj M, Roula D, Malek R, Lezzar A, Mimouni S, Zinai S. Insulin detemir initiation after failure of oral antidiabetics in insulin-naive type 2 diabetics: The Insulin Detemir Algerian Study (IDEALS). *Medecine des Maladies Metaboliques*. 2012;6(4):332-337.
- Bi 2012** Bi Y, Li X, Yang D, Hao Y, Liang H, Zhu D, Weng J. Comparative efficacy and safety of long-acting insulin analogs in patients with type 2 diabetes failing on oral therapy: Systemic review and meta-analyses. *Journal of Diabetes Investigation*. 2012;3(3):283-293.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Brod 2006** Brod M, Skovlund SE, Wittrup-Jensen KU. Measuring the impact of diabetes through patient report of treatment satisfaction, productivity and symptom experience. *Qual Life Res* 2006;15:81-491.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72.
- Buyzman 2011** Buyzman E, Conner C, Aagren M, Bouchard J, Liu F. Adherence and persistence to a regimen of basal insulin in a pre-filled pen compared to vial/syringe in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(9):1709-1717.
- Caputo 2013** Caputo S, Andersen H, Kaiser M, Karnieli E, Meneghini LF, Svendsen AL. Effect of baseline glycosylated hemoglobin A1c on glycemic control and diabetes management following initiation of once-daily insulin detemir in real-life clinical practice. *Endocr Pract*. 2013;19(3):462-470.
- ChPL Levemir 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Levemir z dnia 10 kwietnia 2012 r. Dokument dostępny on-line pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000528/human\\_med\\_000884.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000528/human_med_000884.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)  
Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Davidson 2009** Davidson JA. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(Suppl 5):S28-38.
- Davis 2013** Davis KL, Tangirala M, Meyers JL, Wei W. Real-world comparative outcomes of US type 2 diabetes patients initiating analog basal insulin therapy. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(9):1083-1091.
- Dornhorst 2007** Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, Koenen C, Hansen JB, Tsur A, Landstedt-Hallin L. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and type 2 diabetes patients in the PREDICTIVE European cohort. *Int J Clin Pract*. 2007;61(3):523-528.
- Dornhorst 2008** Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, Kozlovski P, Hansen JB, Looij BJ, Meneghini L. Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naive patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE study. *Int J Clin*

Pract. 2008;62(4):659-665.

- DRCP 2013** Diabetes Research and Clinical Practice. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.a1chieve.com/>. Data ostatniego dostępu: 4.07.2014.
- Echtay 2013** Echtay A, Tsur A, Hasan MI, Abu-Hijleh MO, Al Khatib N, Andari E, Atallah P, Qureshi S, Zafar J, Sandalci L, Ademogullari A, Haddad J, Dagan B. Clinical experience with insulin detemir in patients with type 2 diabetes from the near East countries. *Diabetes Ther* 2013; 4(2):399-408.
- Eliasson 2014** Eliasson B, Ekstrom N, Bruce Wirta S, Oden A, Fard MP, Svensson AM. Metabolic effects of Basal or premixed insulin treatment in 5077 insulin-naive type 2 diabetes patients: registry-based observational study in clinical practice. *Diabetes Ther* 2014; 5(1):243-254.
- EMA 2011** European Medicines Agency 2011 Priorities for Drug Safety Research. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/07/WC500094265.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/07/WC500094265.pdf).  
Data ostatniego dostępu: 4.07.2014 r.
- EMA 2012** European Medicines Agency. Levemir (insulin detemir). Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000528/human\\_med\\_000884.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000528/human_med_000884.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).  
Data ostatniego dostępu: 4.07.2014 r.
- Esposito 2012** Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(3):228-233.
- EudraVigilance 2014** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>  
Data ostatniego dostępu: 4.07.2014 r.
- Fajardo Montañana 2008** Fajardo Montañana C, Hernandez Herrero C, Rivas Fernandez M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabet Med* 2008; 25(8):916-923.
- Farmer 2011** Farmer AJ, Oke J, Stevens R, Holman RR. Differences in insulin treatment satisfaction following randomized addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(12):1136-1141.
- FDA 2012** Highlights of prescribing information. LEVEMIR (insulin detemir [rDNA origin] injection) solution for subcutaneous injection. 22.05.2012 r. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/021536s041lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021536s041lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 4.07.2014 r.
- Frier 2013** Frier BM, Russell-Jones D, Heise T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2013.
- Garber 2014** Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(3):193-205.
- Garg 2010** Garg SK. The role of basal insulin and glucagon-like peptide-1 agonists in the therapeutic management of type 2 diabetes - A comprehensive review. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2010;12(1):11-24.

- Giugliano 2011** Giugliano D, Maiorino M, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Relationship of baseline HbA1c, HbA1c change and HbA1c target of < 7% with insulin analogues in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*. 2011;65(5):602-612.
- Giugliano 2011a** Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Multiple HbA1c targets and insulin analogues in type 2 diabetes: a systematic review. *J Diabetes Complications*. 2011;25(4):275-281.
- Godziejewska-Zawada 2008** Godziejewska-Zawada M. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu cukrzycy typu 2. *Postępy Nauk Medycznych*. 2008;3:211-218.
- Gordon 2010** Gordon J, Pockett RD, Tetlow AP, McEwan P, Home PD. A comparison of intermediate and long-acting insulins in people with type 2 diabetes starting insulin: an observational database study. *Int J Clin Pract*. 2010;64(12):1609-1618.
- Grossi 2006** Grossi E, Groth N, Mosconi P, Cerutti R, Pace F, Compare A, Apolone G. Development and validation of the short version of the Psychological General Well-Being Index (PGWB-S). *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006;14(4):88.
- Haak 2005** Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1):56-64.
- Hall 2011** Hall GC, McMahon AD, Dain MP, Home PD. A comparison of duration of first prescribed insulin therapy in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):442-448.
- Heintjes 2010** Heintjes EM, Thomsen TL, Penning-van Beest FJ, Christensen TE, Herings RM. Glycemic control and long-acting insulin analog utilization in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther* 2010; 27(4):211-222
- Hermanns 2014** Hermanns N, Kaiser M, Reuter HM, Medding J, Wilhelm B, Grundner M. Therapeutic satisfaction after beginning insulin therapy in type 2 diabetes: DE-LIGHT. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2014;23(1):9-16.
- Hermansen 2006** Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1269-1274.
- Hermansen 2007** Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P, on behalf of the Levemir Treat-to-Target Study Group: A 26-week randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(4):1035.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Holman 2007** Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1716-1730.
- Holman 2009** Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(18):1736-1747.
- Home 2011** Home P, Naggar NE, Khamseh M, Gonzalez-Galvez G, Shen C, Chakkarwar P, Wenying Y. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A1chieve study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):352-363.

- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
- Jensen 2010** Jensen MG, Hansen M, Brock B, Rungby J. Differences between long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(12):2027-2035.
- Keating 2012** Keating GM. Insulin detemir: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs*. 2012;72(17):2255-87.
- Khamseh 2014** Khamseh ME, Prusty V, Latif Z, Gonzalez-Galvez G, Dieuzeide G, Zilov A. Type 2 Diabetes Mellitus Management and Body Mass Index: Experiences with Initiating Insulin Detemir in the Achieve Study. *Diabetes Ther* 2014.
- Khunti 2012** Khunti K, Damci T, Meneghini L, Pan CY, Yale JF. Study of Once Daily Levemir (SOLVE(trademark)): Insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(7):654-661.
- Khunti 2012a** Khunti K, Caputo S, Damci T, Dzida GJ, Ji Q, Kaiser M, Karnieli E, Liebl A, Ligthelm RJ, Nazeri A, Orozco-Beltran D, Pan C, Ross SA, Svendsen AL, Vora J, Yale JF, Meneghini LF. The safety and efficacy of adding once-daily insulin detemir to oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting in 10 countries. *Diabetes Obes Metab* 2012.
- Kolotkin 2002** Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams R. Development of a Brief Measure to Assess Quality of Life in Obesity. *Obesity Research*. 2001;9(2):102-11.
- Liebl 2009** Liebl A, Prager R, Binz K, Kaiser M, Bergenstal R, Gallwitz B. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(1):45-52.
- Liebl 2013** Liebl A, Andersen H, Svendsen AL, Vora J, Yale JF. Resource utilisation and quality of life following initiation of insulin detemir in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract*. 2013;67(8):740-749.
- Ligthelm 2011** Ligthelm RJ. Insulin analogues: How observational studies provide key insights into management of patients with type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion*. 2011;27(12):2343-2355.
- Lillegraven 2007** Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(5):827-840.
- Lüddecke 2007** Lüddecke H-J, Sreenan S, Aczel S, Maxeiner S, Yenigun M, Kozlovski P, Gydesen H, Dornhorst A. PREDICTIVE- a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9(3):428-434.
- Luźniak 2009** Luźniak P, Marek J, Kowrach M, Wojciechowska-Luźniak A. Zmiany w standardach farmakoterapii cukrzycy typu 2 – specjalne znaczenie metforminy. *Przewodnik Lekarski* 2009;2:34-40.
- Małeckki 2007** Małeckki MT, Skupień J. Cukrzyca u starszego mężczyzny. *Diabetologia Praktyczna* 2007;8(8-9): 349-353.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999;354(9193):1896-900.
- MZ 02/04/2012** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycz-

nego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

- MZ-PLA-460-12499-1030/LP/14** Informacja w nawiązaniu do pisma w przedmiocie interpretacji wskazania refundacyjnego dla leku Levemir®. Ministerstwo Zdrowia – Departament Polityki Lekowej i Refundacji, Warszawa, 10.01.2014. Pismo nr MZ-PLA-460-12499-1030/LP/14.
- Nelson 2011** Nelson SE. Detemir as a once-daily basal insulin in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol*. 2011; 3:27-37.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf).  
Data ostatniego dostępu: 4.07.2014 r.
- Nowakowski 2002** Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. *Diabetologia Praktyczna* 2002;3(4):181-185.
- Nussey 2001** Nussey SS, Whitehead SA. *Endocrinology. An Integrated Approach*. BIOS Scientific Publishers Ltd, 2001. Dostępne online pod adresem: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=endocrin>.  
Data ostatniego dostępu: 24 marca 2013 r.
- Philis-Tsimikas 2006** Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2006;28(10):1569-1581.
- Polakowska 2011** Polakowska M, Piotrowski W. Incidence of diabetes in the Polish population. Results of the Multicenter Polish Population Health Status Study – WOBASZ. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2011;121(5):156-163.
- Pollack 2009** Pollack M, Waterman F, Bolge SC. Satisfaction with Diabetes Treatments: Impacts on Patient Health-Related Quality of Life and Productivity. ISPOR 14th annual meeting 2009; abstract nr. PDB45.
- Pollock 2011** Pollock RF, Erny-Albrecht KM, Kalsekar A, Bruhn D, Valentine WJ. Long-acting insulin analogs: a review of "real-world" effectiveness in patients with type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev*. 2011;7(1):61-74.
- Pontiroli 2011** Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(11):1008-1019.
- Pontiroli 2012** Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Metabolic control and risk of hypoglycaemia during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(5):433-446.
- Rašlová 2004** Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66(2):193-201.
- Shah 2010** Shah SN, Litwak L, Haddad J, Chakkarwar PN, Hajjaji I. The A1chieve study: a 60 000-person, global, prospective, observational study of basal, meal-time, and biphasic insulin analogs in daily clinical practice. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;88 Suppl 1:S11-16.
- Shanmugasundar 2012** Shanmugasundar G, Bhansali A, Walia R, Dutta P, Upreti V. Comparison of thrice daily biphasic human insulin (30/70) versus basal detemir & bolus aspart in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus - a pilot study. *Indian J Med Res* 2012; 135:78-83.
- Sieradzki 2012** Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Gajewski P (red.) „Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych.2012”; Medycyna Praktyczna; Kraków. 2012;1316-1361.

- SPTD 2012** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia kliniczna 2012; 1 (supl. A):A1-A52.
- Swinnen 2011** Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2011 6;(7):CD006383. doi: 10.1002/14651858.CD006383.pub2.
- Turk 2013** Turk E, Prevolnik Rupel V, Tapajner A, Leyshon S, Isola A. An audit of diabetes-dependent quality of life (ADDQOL) in older patients with diabetes mellitus type 2 in Slovenia. Value in Health Regional Issues. 2013;2(2):248-253.
- Vergès 2012** Verges B, Brun JM, Tawil C, Alexandre B, Kerlan V. Strategies for insulin initiation: insights from the French LIGHT observational study. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(1):97-105.
- Waugh 2010** Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess. 2010;14(36):1-248.
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem:  
[http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).  
 Data ostatniego dostępu: 4.07.2014 r.
- WHO 2010** World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). Dostępne online pod adresem: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>  
 Data ostatniego dostępu: 18.04.2014 r.
- Xie 2011** Xie L, Wei W, Pan C, Du J, Baser O. A real-world study of patients with type 2 diabetes initiating basal insulins via disposable pens. Adv Ther. 2011;28(11):1000-1011.
- Yale 2013** Yale JF, Damci T, Kaiser M, Karnieli E, Khunti K, Liebl A, Baeres FM, Svendsen AL, Ross SA. Initiation of once daily insulin detemir is not associated with weight gain in patients with type 2 diabetes mellitus: results from an observational study. Diabetol Metab Syndr. 2013;5(1):56.
- Zhuang 2013** Zhuang YG, Peng H, Huang F. A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013;17(19):2566-70.

# Załączniki

Rozdział

III



### 3.1 Populacja chorych leczonych wcześniej insuliną

#### 3.1.1 DET + BOLUS vs NPH + BOLUS – badania z randomizacją

##### 3.1.1.1 Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego włączono 3 prospektywne otwarte badania kliniczne III fazy z randomizacją, w których oceniano efektywność kliniczną długo działającego analogu insuliny detemir w porównaniu z ludzką insuliną izofanową (NPH), obie podawane w schemacie intensywnym *basal-bolus*, u chorych na cukrzycę typu 2 z brakiem kontroli glikemii w trakcie dotychczasowej insulinoterapii: *Haak 2005*, *PREDICTIVE BMI* (publikacja *Fajardo Montañana 2008*; dodatkowo korzystano z danych zamieszczonych na stronie podmiotu finansującego badanie – firmy Novo Nordisk) i *Rašlová 2004*. We wszystkich próbach insulinę detemir podawano w skojarzeniu z bolusami okołoposiłkowymi szybko działającego analogu insuliny aspart, podobnie jak insulinę NPH w próbach *Haak 2005* i *PREDICTIVE BMI*, natomiast w *Rašlová 2004* insulina NPH była stosowana z krótko działającą insuliną ludzką (HSI). Włączone badania były próbami wielośrodkowymi o zbliżonym okresie obserwacji wynoszącym od 22 do 26 tygodni (w próbach *Haak 2005* i *Rašlová 2004* rozpoczęcie leczenia poprzedzono odpowiednio 3- i 2-tygodniowym skryningiem).

We wszystkich badaniach włączano chorych, którzy w wyniku dotychczasowej insulinoterapii nie uzyskali odpowiedniej kontroli glikemii, o czym świadczyły podwyższone średnie wyjściowe zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c) (wynoszące > 8,8% w *PREDICTIVE BMI* – w tym badaniu dodatkowo określono kryterium wejściowe jako hemoglobina glikowana w zakresie 7,5-11,0%, powyżej 8% w *Rašlová 2004* i > 7,9% w *Haak 2005*). Ponadto w badaniu *PREDICTIVE BMI* określono, że chorzy powinni wcześniej przyjmować przez co najmniej 3 miesiące insulinę w dwóch wstrzyknięciach (w tym co najmniej jedno jako mieszanka insulinowa), w próbie *Haak 2005* – insulinoterapię od co najmniej 2 miesięcy w schemacie intensywnym (*basal-bolus*) lub złożonym (mieszanki), a w *Rašlová 2004* warunkiem było wcześniejsze stosowanie przez co najmniej 3 miesiące insulin podstawowych we wstrzyknięciu 1 lub 2 razy dziennie w schematach *basal-bolus*, mieszanki lub *basal* + OAD. Szczegóły dotyczące metodyki opisywanych prób klinicznych zamieszczono w tabeli poniżej.

*Tabela 132. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności insuliny detemir w skojarzeniu z insuliną posiłkową u chorych z cukrzycą typu 2; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.*

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM Punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (ITT)	Typ analiz <sup>1</sup>	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</b>								

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM Punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczoność grup (ITT)	Typ analiz <sup>1</sup>	Liczba ośrodków	Sponsor
<i>Haak 2005</i>	ocena nie mniejszej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> )	IIA 2 (R1; B0; W1)	26 tygodni	tak	341 vs 164	mITT – ocena skuteczności i bezpieczeństwa	63 (Europa)	bd.
<i>PREDICTIVE BMI</i>	ocena nie mniejszej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> ) badanie typu <i>treat-to-target</i>	IIA 3 (R2; B0; W1)	26 tygodni	tak	126 vs 151	mITT – ocena skuteczności i bezpieczeństwa PP – ocena głównego punktu końcowego	41 (Hiszpania)	Novo Nordisk
<i>Rašlová 2004</i>	ocena nie mniejszej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> )	IIA 2 (R1; B0; W1)	22 tygodnie	tak	195 vs 200	mITT – ocena skuteczności i bezpieczeństwa	31 (międzynarodowe)	Novo Nordisk

<sup>1</sup> we wszystkich badaniach zaznaczono, że ocena efektywności obejmowała populację zgodną z zaplanowanym leczeniem (ITT), którą stanowili chorzy poddani randomizacji i otrzymujący  $\geq 1$  dawkę leków; zgodnie z przedstawioną definicją autorzy badań w rzeczywistości przeprowadzali oceny w zmodyfikowanej populacji ITT (mITT).

W badaniu *Haak 2005* weryfikowano hipotezę nie mniejszej (*non-inferiority*) skuteczności insuliny detemir nad insuliną NPH (obie podawane z okołoposiłkową insuliną bolusową) we wpływie na zmiany zawartości HbA1c (hipotezę potwierdzano, gdy górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy zmian HbA1c między grupami wynosiła  $< 0,4$  p.p. – kryterium *non-inferiority*). W próbie *Rašlová 2004* nie sprecyzowano bezpośrednio rodzaju testowanej hipotezy, ale można przyjąć, że autorzy również zastosowali podejście *non-inferiority*, gdyż starali się wykazać  $< 0,3$  p.p. różnicy między grupami (DET + BOLUS vs NPH + BOLUS) w zmianie zawartości HbA1c. Natomiast badanie *PREDICTIVE BMI* było próbą typu *treat-to-target*, w których najczęściej testuje się hipotezę *non-inferiority* (Garber 2014), ze względu na przyjęty z góry algorytm dostosowywania dawki insuliny w celu uzyskania określonego efektu – w tym przypadku w celu redukcji masy ciała chorych; autorzy starali się wykazać różnicę między grupami (DET + BOLUS vs NPH + BOLUS) w zmianie masy ciała wynoszącą  $-1,5$  kg. Wszystkie próby posiadały wystarczającą moc statystyczną do wykazania założonej hipotezy badawczej.

Autorzy badań w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa uwzględniali chorych poddanych randomizacji i otrzymujących przynajmniej jedną dawkę ocenianych leków (populacja określona jako ITT, jednak przedstawiona definicja odpowiada zmodyfikowanej populacji ITT). Dodatkowo w próbie *PREDICTIVE BMI* główny punkt końcowy oceniano w populacji PP (z ang. *per-protocol*) – chorych kończących pełen okres obserwacji, bez istotnego naruszenia protokołu. Autorzy tego badania zaznaczyli również,

że brakujące dane dotyczące pomiarów masy ciała pacjentów uzupełniano ostatnimi dostępnymi wartościami (metodą *lost observation carried forward*).

W opisywanych badaniach przeprowadzono randomizację w układzie równoległym do grupy insuliny detemir lub do grupy kontrolnej z insuliną NPH (obie w skojarzeniu z insuliną posiłkową). W dwóch próbach przydział chorych do grup odbywał się w stosunku 1:1 w *Rašlová 2004* lub 2:1 w *Haak 2005*, natomiast w badaniu *PREDICTIVE BMI* zastosowano randomizację blokową w zbalansowanych blokach liczących po 6 osób. Ponadto w próbie *PREDICTIVE BMI* randomizację przeprowadzano osobno w każdym z ośrodków i osobno dla chorych otrzymujących i nieotrzymujących metforminy, na podstawie list i zaplombowanych kodów randomizacyjnych dostarczonych przez sponsora.

W żadnym z włączonych badań nie zastosowano zaślepienia dotyczącego stosowanych leków, co ograniczało ich wiarygodność, przy czym w próbach *PREDICTIVE BMI* i *Rašlová 2004* uzasadniono to faktem, że insulina detemir to przejrzysty roztwór, a insulina NPH to mętna zawiesina. Szczegółowe dane na temat oceny jakości wszystkich badań według skali Jadad przedstawiono w poniższej tabeli.

*Tabela 133. Wynik oceny jakości badań porównujących insulinę detemir z insuliną NPH (obie w skojarzeniu z insuliną posiłkową) według skali Jadad; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.*

Badanie	Punk-tacja Jadad	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepie-nie	Opis zaślepie-nia	Informacja o utracie pacjentów z badania
<i>Haak 2005</i>	2	tak	w stosunku 2:1 do grupy DET + BOLUS vs grupy NPH + BOLUS	brak	nd.	tak
<i>PREDICTIVE BMI</i>	3	tak	blokowa, po 6 chorych w bloku, na podstawie list i zaplombowanych numerów randomizacyjnych dostarczonych przez sponsora; czynniki stratyfikacji: ośrodek leczenia; randomizację przeprowadzono osobno dla chorych otrzymujących lub nieotrzymujących metforminy <sup>1</sup>	brak	nd.	tak
<i>Rašlová 2004</i>	2	tak	w stosunku 1:1 do grupy DET vs grupy DET + BOLUS	brak	nd.	tak

<sup>1</sup> w pierwszej kolejności do ocenianych grup przydzielano chorych z najmniejszym numerem randomizacyjnym na liście w danym ośrodku; następnie otwierano zaplombowane kody w celu uzyskania informacji o interwencji, do której chory został przydzielony.

Autorzy wszystkich badań opisali przeływ chorych. W badaniu *PREDICTIVE BMI* randomizacji poddano 126 chorych do grupy insuliny detemir i 151 do grupy kontrolnej, a leczenie rozpoczęło odpowiednio u 125 (99,2%) i 146 (96,6%) pacjentów. Z kolei w badaniu *Rašlová 2004* wszyscy chorzy (N = 125) włączeni do grupy insuliny detemir oraz 394 (99,7%) spośród 295 pacjentów w grupie kontrolnej otrzymało  $\geq 1$  dawkę leków. Autorzy próby *Haak 2005* podali jedynie informację, że terapię przypisaną w wyniku randomizacji rozpoczęto u 315 i 156 chorych odpowiednio w grupie insuliny detemir i grupie kontrolnej. Szczegóły dotyczące przeływu chorych w opisywanych badaniach przed-

stawiono w tabeli poniżej, przy czym dla próby *Rašlová 2004* przedstawiono liczbę i odsetek chorych wycofanych z badania, a dla *Haak 2005* i *PREDICTIVE BMI* było możliwe przedstawienie danych na temat chorych przerywających leczenie z poszczególnych przyczyn. W innych przyczynach uwzględniono naruszenie protokołu, brak skuteczności leczenia, osobiste powody chorego lub inne.

Tabela 134. Opis utraty chorych w badaniach porównujących insulinę detemir z insuliną NPH (obie w skojarzeniu z insuliną posiłkową); DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Bada- nie	Grupa	Zakoń- czenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AEs	Utrata chorych z obserwa- cji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Zgon	Inne
<i>Haak 2005</i>	DET + BOLUS (N = 341 <sup>1</sup> )	26 (7,6%)* <sup>^</sup>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	NPH + BOLUS (N = 164 <sup>1</sup> )	8 (4,9%)* <sup>^</sup>	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
<i>PRE- DICTIVE BMI</i>	DET + BOLUS (N = 125 <sup>1</sup> )	7 (5,6%)* <sup>^</sup>	1 (0,8%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (4,8%)*
	NPH + BOLUS (N = 146 <sup>1</sup> )	12 (8,2%)* <sup>^</sup>	2 (1,4%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	10 (6,8%)*
<i>Rašlová 2004</i>	DET + BOLUS (N = 195 <sup>2</sup> )	10 (5,1%)* <sup>^</sup>	5 (2,6%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (2,6%)*
	NPH + BOLUS (N = 200 <sup>2</sup> )	7 (3,5%)* <sup>^</sup>	2 (1,0%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (2,5%)*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> nieistotne statystycznie różnice między grupami w odsetku chorych przerywających leczenie ogółem;

<sup>1</sup> liczba chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę ocenianych leków (populacja mITT);

<sup>2</sup> liczba chorych poddanych randomizacji (populacja ITT).

We wszystkich próbach odsetek chorych przerywających leczenie lub udział w badaniu był niewielki i porównywalny w grupach insuliny detemir i grupach kontrolnych. W badaniach *Haak 2005* i *PREDICTIVE BMI* ogółem terapii insuliną detemir lub insuliną NPH (obydwie podawano w skojarzeniu z insulinami bolusowymi) nie ukończyło około 5-8% chorych. Dodatkowo w drugiej z wymienionych prób odnotowano niewielki odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych (wynoszący około 1% w obu grupach). Natomiast z próby *Rašlová 2004* ogółem wycofano 5,1% chorych włączonych do grupy insuliny detemir i 3,5% pacjentów z grupy kontrolnej. Również w tej próbie działania niepożądane rzadko prowadziły do przerwania udziału w badaniu – u 2,6% i 1,0% pacjentów odpowiednio w ocenianych grupach. W żadnym z badań nie odnotowano przypadków utraty z obserwacji.

Próba *PREDICTIVE BMI* charakteryzowała się umiarkowaną jakością metodologiczną i z uwagi na brak podwójnego zaślepienia otrzymała 3 na 5 punktów w skali Jadad. Natomiast jakość dwóch pozostałych badań (*Haak 2005*, *Rašlová 2004*) była dodatkowo ograniczona z powodu braku wystarczająco

szczegółowego opisu procesu randomizacji i dlatego otrzymały one jedynie 2 punkty w powyższej skali.

Jedynie autorzy badania *Haak 2005* nie podali informacji na temat podmiotu sponsorującego. Pozostałe próby (*PREDICTIVE BMI*, *Rašlová 2004*) były finansowane ze środków firmy Novo Nordisk.

### 3.1.1.2 Charakterystyka włączonej populacji

#### 3.1.1.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających selekcji do badania

We wszystkich badaniach włączano dorosłych chorych z pierwotną cukrzycą typu 2 trwającą od co najmniej 12 miesięcy. Dodatkowym kryterium w próbach *PREDICTIVE BMI* i *Rašlová 2004* było BMI odpowiednio w zakresie 25,0-40,0 kg/m<sup>2</sup> lub  $\leq 40$  kg/m<sup>2</sup>.

W badaniach określono kryteria odnośnie zawartości HbA1c, która powinna wynosić nie więcej niż 12% w *Haak 2005* i *Rašlová 2004*, lub zawierać się w zakresie od 7,5% do 11,0% w *PREDICTIVE BMI*. We wszystkich próbach wcześniejsze leczenie musiało zawierać insulinę stosowaną w różnych schematach przez co najmniej 2 lub 3 miesiące. W badaniu *Rašlová 2004* włączano chorych, którzy stosowali insulinę bazową 1 raz lub 2 razy dziennie w schemacie z OADs, insulinę bolusową lub mieszanki. W próbie tej dzienne zapotrzebowanie na insuliny powinno wynosić poniżej 1,4 U/kg. W próbie *PREDICTIVE BMI* uczestniczyli pacjenci otrzymujący dwie iniekcje insuliny w ciągu dnia (w tym jedną zawierającą mieszankę insuliny), a całkowita dobowy dawka nie mogła wynosić więcej niż 2 U/kg mc. Z kolei autorzy badania *Haak 2005* nie sprecyzowali wymaganej liczby dawek, a podali jedynie, że włączeni chorzy otrzymywali insulinę bazową w dawkach wynoszących co najmniej 30% całkowitej dobowej dawki insuliny (ale nie większych niż 100 U/dobę). Należy przy tym zaznaczyć, że w próbie *Rašlová 2004* przerywano stosowanie OADs, jeżeli chory je wcześniej otrzymywał, podczas gdy w badaniu *PREDICTIVE BMI* nie włączano pacjentów otrzymujących leki doustne, z wyjątkiem metforminy, o ile w czasie 2 miesięcy poprzedzających badanie była ona podawana w stabilnych dawkach w zakresie 1000-2550 mg/dzień (w trakcie ocenianych insulinoterapii możliwa była kontynuacja tego leku). Natomiast w trzeciej z opisywanych prób wykluczano chorych, którzy stosowali OAD podczas 2 miesięcy okresu obserwacji w badaniu.

Ponadto autorzy wszystkich badań określili kryteria selekcji dotyczące przebiegu cukrzycy typu. W dwóch badaniach nie brali udziału chorzy z retinopatią proliferacyjną (*Haak 2005*) lub dodatkowo ze zwyrodnieniem plamki żółtej (*PREDICTIVE BMI*). W drugiej z wymienionych prób, podobnie jak w próbie *Rašlová 2004*, nie włączano również chorych z nawracającymi zdarzeniami ciężkiej hipoglikemii lub nieświadomością ich występowania. W zależności od badania stosowano także inne kryte-

ria selekcji, w tym odnoszące się do innych jednostek chorobowych. Szczegółowe zestawienie kryteriów selekcji chorych w opisywanych badaniach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 135. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir w skojarzeniu z insuliną posiłkową; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Kryterium selekcji	Haak 2005	PREDICTIVE BMI	Rašlová 2004
<b>Kryteria włączenia</b>			
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2</li> <li>czas trwania cukrzycy <math>\geq 12</math> miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2, stwierdzona na podstawie wywiadu medycznego i wcześniejszego leczenia przeciwcukrzycowego</li> <li>czas trwania cukrzycy <math>\geq 12</math> miesięcy</li> </ul>
Wcześniejsze leczenie cukrzycy	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie insuliną przez <math>\geq 2</math> miesiące (w tym insulina bazowa w dawce <math>\geq 30\%</math> całkowitej dobowej dawki insuliny)</li> <li>zawartość HbA1c <math>\leq 12,0\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie insuliną 2 x dziennie (w tym <math>\geq 1</math> dawka w postaci mieszanki insuliny) przez <math>\geq 3</math> miesiące</li> <li>zawartość HbA1c: 7,5-11,0%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie insuliną bazową (mieszanką dwufazową lub inną insuliną w skojarzeniu z OADs lub z insuliną posiłkową) 1 x lub 2 x dziennie przez <math>\geq 3</math> miesiące</li> <li>całkowita dobową dawką insuliny <math>&lt; 1,4</math> U/kg</li> <li>zawartość HbA1c <math>&lt; 12,0\%</math></li> </ul>
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 35</math> lat</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy obu płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>BMI: 25,0-40,0 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy obu płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>BMI <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>			
Jednostka chorobowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>retinopatia proliferacyjna</li> <li>niekontrolowane nadciśnienie</li> <li>upośledzenie funkcji wątroby lub nerek</li> <li>problemy z sercem</li> <li>nawracające przypadki ciężkiej hipoglikemii</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki żółtej wymagające intensywnego leczenia w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy</li> <li>niekontrolowane nadciśnienie tętnicze</li> <li>jakiegokolwiek stan kliniczny utrudniający udział chorego w badaniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>istotne klinicznie zaburzenia</li> <li>nieświadomość hipoglikemii lub nawracające przypadki ciężkiej hipoglikemii</li> </ul>
Wcześniejsze leczenie cukrzycy	<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie OADs w trakcie 2 miesięcy badania</li> <li>całkowita dawka insuliny bazowej <math>&gt; 100</math> U/dobę</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>całkowita dobową dawką insuliny <math>\geq 2</math> U/kg mc.</li> <li>leczenie OADs, z wyjątkiem metforminy w dawce 1000-2550 mg/dzień przez wcześniejsze 2 miesiące</li> <li>przewidywane jakiegokolwiek zmiany leków skojarzonych mogące wpływać na metabolizm glukozy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
Pozostałe	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciąża lub karmienie piersią</li> <li>alergia na insulinę</li> </ul>

### 3.1.1.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Autorzy wszystkich opisywanych badań zaznaczyli, że wyjściowe charakterystyki pacjentów były zbliżone w grupach insuliny detemir i grupach kontrolnych. Szczegółowe dane dotyczące tych charakterystyk przedstawia poniższa tabela.

Tabela 136. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir w skojarzeniu z insuliną posiłkową; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn, n (%)	Wiek (SD) [lata]	Rasa lub grupa etniczna, n (%)	Masa ciała (SD) [kg] BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Czas trwania choroby (SD) [lata]	Zawartość HbA1c (SD) [%]	Stężenie FPG (SD) [mmol/l]	Rodzaj wcześniejszego leczenia, n (%)	
Haak 2005	DET + BOLUS	341	165 (48,4%*)	60,6 (8,7)	W 338 (99,1%*) A 3 (0,9%*)	85,7 (14,9) 30,1 (5,0)	12,9 (7,4)	7,9 (1,3)	10,1 (3,32)	baza-bolus <sup>1</sup> miesz. analogów	293* (86%) 48* (14%)
	NPH + BOLUS	164	93 (56,7%*)	60,0 (8,4)	W 162 (98,8%*) A 2 (1,2%*)	89,3 (17,5) 31,1 (5,8)	13,7 (8,0)	7,8 (1,3)	10,4 (3,42)	baza-bolus <sup>1</sup> miesz. analogów	144* (88%) 20* (12%)
PREDICTIVE BMI	DET + BOLUS	125	47* (37,6%)	62,1 (9,3)	W 124 (99,2%*) H 1 (0,8%*) A 0 (0%)	79,5 (11,9) 31,6 (4,3)	16,2 (8,7)	8,9 (0,9)	10,8 (3,5)	insulina insulina + MET	62 (49,6%)* 63* (50,4%)
	NPH + BOLUS	146	63* (43,2%)	61,8 (8,3)	W 145 (99,3%*) H 0 (0%) A 1 (0,7%*)	82,2 (12,2) 32,0 (4,2)	16,4 (7,4)	8,8 (1,0)	10,1 (3,6)	insulina insulina + MET	62 (42,5%)* 84* (57,5%)
Rašlová 2004	DET + BOLUS	195	78 (40,0%)	58,3 (9,4)	W 194 (99,5%) O 1 (0,5%)	82,0 (13,3) 29,8 (4,6)	13,7 (7,5)	8,16 (1,28)	bd.	baza-bolus <sup>1</sup> miesz. insulin insulina + OAD	88 (45,1%) 42 (21,5%) 65 (33,3%)
	NPH + BOLUS	199	88 (44,2%)	58,2 (9,2)	W 199 (100,0%) O 0 (0%)	79,6 (12,1) 28,7 (4,3)	14,5 (8,1)	8,08 (1,23)	bd.	baza-bolus <sup>1</sup> miesz. insulin insulina + OAD	94 (47,2%) 44 (22,1%) 61 (30,7%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>1</sup> insulinoterapia w schemacie *basal-bolus* zawierająca insulinę bazową w skojarzeniu z insuliną bolusową;

 A rasa azjatycka (*Asian*);

 W rasa biała (*White*);

 H grupa etniczna latynoska (*Hispanic*);

 O inna (*other*).



We wszystkich badaniach wyjściowe charakterystyki chorych w grupach z insuliną detemir i grupach z insuliną NPH były porównywalne. Ogółem w trzech próbach (*Haak 2005*, *PREDICTIVE BMI*, *Rašlová 2004*) oceniano łącznie 1170 chorych, w tym terapię z udziałem insuliny detemir otrzymywało 661 (56,5%), a pozostałych 509 (43,5%) z udziałem insuliny NPH. Wymienione badania były porównywalne pod względem liczebności ocenianej populacji.

Opisywane próby włączały w większości pacjentów rasy białej w średnim wieku wynoszącym około 60 lat. W dwóch badaniach (*PREDICTIVE BMI*, *Rašlová 2004*) oceniano więcej kobiet niż mężczyzn, odpowiednio 60% vs 40%, natomiast w *Haak 2005* uzyskano porównywalny rozkład płci w analizowanych grupach. Ogółem oceniani chorzy odznaczali się wysokimi średnimi wartościami BMI wskazującymi na nadwagę i otyłość, które były zbliżone w grupach z insuliną detemir i w grupach kontrolnych, wynosiły około 29-32 kg/m<sup>2</sup>. Ponadto w momencie włączenia średni czas trwania cukrzycy wynosił od 13 do 16 lat. We wszystkich badaniach oceniano chorych z podwyższoną zawartością HbA1c pomimo wcześniejszej terapii insuliną – w *Haak 2005*, *Rašlová 2004* średnia zawartość tego parametru u chorych w obu grupach wynosiła około 8%, a w *PREDICTIVE BMI* była jeszcze większa, wynosiła prawie 9% – wskazuje to na brak kontroli glikemii w trakcie dotychczasowej insulinoterapii. Na brak kontroli cukrzycy wskazuje także w przypadku dwóch prób gdzie przedstawiono te wartości (*Haak 2005*, *PREDICTIVE BMI*) wyjściowe, podwyższone stężenie glukozy w osoczu na czczo, wynoszące średnio 10 mmol/l.

We wszystkich próbach uczestniczyli chorzy leczeni uprzednio insuliną, a minimalny wymagany w kryteriach włączenia czas insulinoterapii wynosił od 2 do 3 miesięcy. W dwóch badaniach (*Haak 2005*, *Rašlová 2004*) najczęściej stosowanym wcześniej schematem leczenia była insuliną bazowa podawana w skojarzeniu z insuliną posiłkową (*basal-bolus*), odpowiednio u około 87% i 46% chorych w obu grupach. Uczestnicy wymienionych prób otrzymywali mieszanki insulin (*premix*), stosowane przez około 13% w *Haak 2005* (wiadomo, że były to mieszanki analogów insuliny) i 22% chorych w *Rašlová 2004*. Ponadto około 30% chorych włączonych do badania *Rašlová 2004* stosowało wcześniej insulinę bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Z kolei w trzeciej z opisywanych prób (*PREDICTIVE BMI*) połowę ocenianej populacji stanowili chorzy, którzy stosowali wcześniej dwie dawki insuliny w ciągu doby (w tym jedna zawierała mieszankę insuliny). Dodatkowo u 50% oprócz wspomnianej insulinoterapii w momencie włączenia kontynuowało przyjmowanie metforminy. Jednakże, w żadnej z prób nie sprecyzowano jednoznacznie, czy wcześniejsza insulinoterapia zawierała insulinę NPH, a także nie podano danych dotyczących liczby zdarzeń hipoglikemii występujących przed włączeniem. Uzupełniających wyników dotyczących oceny efektywności klinicznej insu-

liny detemir w populacji docelowej poszukiwano zatem dodatkowo w ramach badań bez randomizacji.

### 3.1.1.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W opisywanych badaniach ocenianą interwencję stanowił długo działający analog insuliny detemir podawany w intensywnym schemacie leczenia w jako insulina bazowa (*basal*) w skojarzeniu z insuliną posiłkową (bolusową, z ang. *bolus*) stosowaną 3 razy dziennie przed lub razem z głównymi posiłkami. W dwóch próbach, *Haak 2005*, *PREDICTIVE BMI*, stosowano bolus w postaci analogu szybko działającego – insuliny aspart, a w badaniu *Rašlová 2004* krótko działającą insulinę ludzką (HSI). We wszystkich próbach ocenianym komparatorem była insulina izofanowa (NPH), podawana jako insulina bazowa w takim samym schemacie insulinoterapii co insulina detemir. Wyjściowo obie insuliny bazowe (detemir, NPH) stosowano raz dziennie wieczorem, przy czym protokoły badań *Haak 2005* i *Rašlová 2004* w zależności od wcześniejszej insulinoterapii przewidywały możliwość wprowadzenia dodatkowo porannej iniekcji obu leków (w *Haak 2005* sprecyzowano, że wyjściowo drugą dawkę otrzymywali chorzy, którzy przed włączeniem stosowali więcej niż jedną dawkę insuliny bazowej). W większości włączonych badań podczas insulinoterapii chorzy nie mogli przyjmować doustnych leków przeciwcukrzycowych, z wyjątkiem próby *PREDICTIVE BMI*, gdzie dopuszczono możliwość kontynuowania leczenia metforminą; wyjściowo lek ten stosowało 50,4% chorych w grupie insuliny detemir i 57,5% w grupie insuliny NPH.

W żadnym z badań nie sprecyzowano początkowych dawek stosowanych insulin, ale wiadomo, że były one ustalane w oparciu o dawkowanie uprzednio przyjmowanych insulin. W próbie *Haak 2005* chorzy otrzymywali insulinę detemir lub insulinę NPH w dawkach wynoszących odpowiednio połowę lub całość dawki wcześniejszej insuliny bazowej (wynoszącej około 28 U/dobę w obu grupach), nie podano natomiast informacji dotyczących dawkowania insuliny bolusowej (średnia dawka poprzedniej insuliny tego typu u chorych w obu grupach wynosiła około 34 U/dobę). Z kolei w pozostałych badaniach insulin bazowych była równa 40% wcześniejszej całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI) wynoszącej około 0,60-0,64 U/kg mc. w grupach ocenianych w *PREDICTIVE BMI* lub 70% dawki insuliny NPH (lub jej ekwiwalentu, jeżeli chory stosował inną insulinę) w *Rašlová 2004*. Autorzy próby *PREDICTIVE BMI* podkreślili również, że dawki insulin bolusowych wynosiły pozostałe 40% TDDI.

Wszystkie schematy insulinoterapii były modyfikowane w celu uzyskania określonego stężenia glukozy (*treat-to-target*). Ogółem autorzy opisywanych badań stosowali podobne kryteria dostosowania dawek insulin. W dwóch badaniach (*PREDICTIVE BMI*, *Rašlová 2004*) dawkowanie insulin detemir i NPH dostosowywano w celu osiągnięcia stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) wynoszącego

$\leq 6$  mmol/l i dodatkowo przed posiłkiem w zakresie 5,0-7,0 mmol/l (w *Rašlová 2004*), natomiast w próbie *Haak 2005* kryterium modyfikacji było docelowe stężenie glukozy we krwi na czczo lub w nocy w zakresie 4,0-7,0 mmol/l. W opisywanych badaniach dawki insuliny były również dostosowywane celem uzyskania stężenia glukozy po posiłku  $\leq 10$  mmol/l (lub  $\leq 9$  mmol/l w *Rašlová 2004*), przy czym w *Haak 2005* modyfikacje dotyczyły dawek insuliny bazowych, w *PREDICTIVE BMI* insuliny bolusowych, a w *Rašlová 2004* obydwu tych insuliny. Ponadto w badaniach *Haak 2005* i *Rašlová 2004* w przypadku braku przewidziano także możliwość dodania drugiej dawki insuliny bazowej u chorych, którzy wyjściowo otrzymywali tylko wieczorną iniekcję leków (w trzecim z badań nie sprecyzowano informacji na ten temat).

Jedynie autorzy badania *Haak 2005* przedstawili kryteria określające możliwość stosowania dodatkowych leków, poza tymi które były stosowane w ocenianych schematach insulinoterapii. Chorzy w tej próbie mogli przyjmować standardowe leki stosowane w celu kontroli działań niepożądanych.

Szczegóły dotyczące schematów insulinoterapii w badaniach *Haak 2005*, *PREDICTIVE BMI* i *Rašlová 2004* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 137. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Schemat leczenia	Szczegóły dotyczące ustalania wyjściowej dawki i podawania insuliny	Kryteria intensyfikacji leczenia		Kryteria dotyczące dodatkowego leczenia
			Modyfikacja dawki insuliny	Dodanie dawki insuliny	
Haak 2005	<p><b>insulina detemir</b> (bazowa) we wstrzyknięciu podskórnym, 1 × dziennie przed snem lub 2 × dziennie, rano i przed snem + <b>insulina aspart</b> (bolus) we wstrzyknięciu podskórnym, bezpośrednio przed każdym posiłkiem [okres leczenia: 26 tygodni]</p> <p><b>insulina izofanowa</b> (NPH) (bazowa) we wstrzyknięciu podskórnym, 1 × dziennie przed snem lub 2 × dziennie, rano i przed snem + <b>insulina aspart</b> (bolus) we wstrzyknięciu podskórnym bezpośrednio przed każdym posiłkiem [okres leczenia: 26 tygodni]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia (SD) dawka wcześniejszej insuliny bazowej<sup>^</sup>: 27,8 (14,7) U/dobę</li> <li>• średnia (SD) dawka wcześniejszej insuliny bolusowej<sup>^</sup>: 33,6 (19,2) U/dobę</li> </ul> <p><u>insulina detemir:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjściowa dawka: 50% dawki wcześniejszej insuliny bazowej</li> <li>• wyjściowo poranną dawkę podawano chorym, którzy otrzymywali wcześniej ≥ 1 dawkę insuliny bazowej/dzień</li> </ul> <p>lek podawano w okolicy uda</p> <p><u>insulina aspart:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjściowa dawka: nie sprecyzowano</li> <li>• lek podawano w okolicy brzucha</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia (SD) dawka wcześniejszej insuliny bazowej<sup>^</sup>: 28,0 (15,4) U/dobę</li> <li>• średnia (SD) dawka wcześniejszej insuliny bolusowej<sup>^</sup>: 34,8 (19,9) U/dobę</li> </ul> <p><u>insulina NPH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjściowa dawka: 100% dawki wcześniejszej insuliny bazowej</li> <li>• wyjściowo poranną dawkę podawano chorym, którzy otrzymywali wcześniej ≥ 1 dawkę insuliny bazowej/dzień</li> </ul> <p>lek podawano w okolicy uda</p> <p><u>insulina aspart:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wyjściowa dawka: nie sprecyzowano</li> <li>• lek podawano w okolicy brzucha</li> </ul>	<p><u>dostosowanie dawki insuliny detemir</u> (uzyskanie stężenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FBG/w nocy (pomiędzy 02.00 a 04.00) w zakresie 4-7 mmol/l</li> <li>• PPG<sup>S</sup> &lt; 10 mmol/l</li> </ul> <p><u>dostosowanie dawki aspart:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul> <p><u>dostosowanie dawki NPH</u> (uzyskanie stężenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FBG/w nocy (pomiędzy 02.00 a 04.00) w zakresie 4-7 mmol/l</li> <li>• PPG<sup>S</sup> &lt; 10 mmol/l</li> </ul> <p><u>dostosowanie dawki aspart:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul>	<p><u>dodanie drugiej dawki insuliny detemir:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak docelowego stężenia BG, jeżeli dalsze dostosowanie wieczornej dawki nie jest możliwe</li> </ul> <p><u>dodanie drugiej dawki NPH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak docelowego stężenia BG, jeżeli dalsze dostosowanie wieczornej dawki nie jest możliwe</li> </ul>	<p><b>Suplementacja doustna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w badaniu zabronione było stosowanie OADs</li> </ul> <p><b>Inne leki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dozwolone: standardowe leczenie w celu kontroli AEs</li> <li>• zabronione: nie sprecyzowano</li> </ul>

Badanie	Schemat leczenia	Szczegóły dotyczące ustalania wyjściowej dawki i podawania insuliny	Kryteria intensyfikacji leczenia		Kryteria dotyczące dodatkowego leczenia
			Modyfikacja dawki insuliny	Dodanie dawki insuliny	
PREDICTIVE BMI	insulina detemir (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed snem + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu, 3 × dziennie podczas głównych posiłków +/- metformina w stabilnych dawkach w zakresie 1000-2550 mg/dzień [okres leczenia: 26 tygodni]	<ul style="list-style-type: none"> <li>średnia (SD) wyjściowa TDDI: 0,64 (0,21) U/kg</li> <li>wyjściowa dawka: 40% TDDI otrzymanej przed randomizacją</li> <li>średnia (SD) dawka: 0,30 (0,11) U/kg</li> <li>wyjściowa dawka: 60% TDDI otrzymanej przed randomizacją</li> </ul>	<u>dostosowanie dawki insuliny detemir*</u> (uzyskanie stężenia): <ul style="list-style-type: none"> <li>FPG ≤ 6,1 mmol/l, bez nieakceptowanej hipoglikemii</li> </ul>	<u>dodanie drugiej dawki insuliny detemir/NPH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	Suplementacja doustna: <ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu możliwe było kontynuowanie dotychczasowego leczenia metforminą</li> <li>zabronione: OADs inne niż metformina</li> </ul> Inne leki: <ul style="list-style-type: none"> <li>dozwolone: nie sprecyzowano</li> <li>zabronione: nie sprecyzowano</li> </ul>
	insulina izofanowa (NPH) (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed snem + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu, 3 × dziennie podczas głównych posiłków +/- metformina w stabilnych dawkach w zakresie 1000-2550 mg/dzień [okres leczenia: 26 tygodni]	<ul style="list-style-type: none"> <li>średnia (SD) wyjściowa TDDI: 0,59 (0,18) U/kg</li> <li>wyjściowa dawka: 40% TDDI otrzymanej przed randomizacją</li> <li>średnia (SD) dawka: 0,28 (0,09) U/kg</li> <li>wyjściowa dawka: 60% TDDI otrzymanej przed randomizacją</li> </ul>	<u>dostosowanie dawki NPH*</u> (uzyskanie stężenia): <ul style="list-style-type: none"> <li>FPG ≤ 6,1 mmol/l, bez nieakceptowanej hipoglikemii</li> </ul>	<u>dodanie drugiej dawki NPH:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	
		• dawki insuliny bazowych dostosowywano indywidualnie, na podstawie średniego stężenia FPG z 3 kolejnych dni; dawki dostosowywano w trakcie 5 wizyt kontrolnych i 3 wywiadów telefonicznych			
Rašlová 2004	insulina detemir (bazowa) we wstrzyknięciu podskórnym, 1 × dziennie przed snem lub 2 × dziennie, podczas śniadania i przed snem (w zależności od wcześniejszej terapii) + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu podskórnym, bezpośrednio przed posiłkami [okres leczenia: 22 tygodnie]	insulina detemir: <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowa dawka: 70% wcześniejszej całkowitej dawki NPH (lub jej ekwiwalent w przypadku stosowania innej insuliny bazowej)</li> </ul> insulina aspart: <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowa dawka: nie sprecyzowano</li> <li>lek podawano w okolicy brzucha</li> </ul>	<u>dostosowanie dawki insuliny detemir:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>przez pierwsze 6 tyg. na postawie samodzielnych pomiarów glukozy w osoczu</li> </ul> optymalizacja dawki insuliny detemir/aspart w 6-22 tyg. (uzyskanie stężenia): <ul style="list-style-type: none"> <li>FPG &lt; 6,0 mmol/l</li> </ul>	<u>dodanie drugiej dawki insuliny detemir:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak docelowego stężenia FPG, PG przed posiłkiem i PPG</li> </ul> <u>dodanie kolejnej dawki aspart:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	Suplementacja doustna: <ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu przerywano dotychczasowe leczenie OADs</li> <li>zabronione: OADs inne niż metformina</li> </ul> Inne leki: <ul style="list-style-type: none"> <li>dozwolone: nie sprecyzowano</li> </ul>

Badanie	Schemat leczenia	Szczegóły dotyczące ustalania wyjściowej dawki i podawania insuliny	Kryteria intensyfikacji leczenia		Kryteria dotyczące dodatkowego leczenia
			Modyfikacja dawki insuliny	Dodanie dawki insuliny	
	<p><b>insulina izofanowa (NPH)</b> (bazonym, 1 × dziennie przed snem lub 2 × dziennie, podczas śniadania i przed snem (w zależności od wcześniejszej terapii) + <b>insulina ludzka krótko działająca (HSI)</b> (bolus) we wstrzyknięciu podskórnym, 30 minut przed posiłkami [okres leczenia: 22 tygodnie]</p>	<p><u>insulina NPH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowa dawka: 70% wcześniejszej całkowitej dawki NPH (lub jej ekwiwalent w przypadku stosowania innej insuliny bazowej)</li> <li>lek podawany w okolicy uda</li> </ul> <p><u>insulina HSI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowa dawka: nie sprecyzowano</li> <li>lek podawany w okolicy brzucha</li> </ul>	<p><u>dostosowanie dawki NPH</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przez pierwsze 6 tyg.</li> </ul> <p><u>optymalizacja dawki NPH/HSI:</u> 6-22 tyg. (uzyskanie stężenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FPG &lt; 6,0 mmol/l</li> <li>PG przed posiłkiem w zakresie 5,0-7,0 mmol/l</li> <li>PPG ≤ 9,0 mmol/l</li> </ul>	<p><u>dodanie drugiej dawki NPH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>brak docelowego stężenia FPG, PG przed posiłkiem i PPG</li> </ul> <p><u>dodanie kolejnej dawki HSI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zabronione: nie sprecyzowano</li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li><i>dawki insuliny dostosowywano na podstawie samodzielnych pomiarów stężenia glukozy w osoczu</i></li> </ul>		

\* dawkę insuliny dostosowywano według schematu określonego w protokole badania;  
 ^ nie dotyczy chorych, którzy w ramach wcześniejszej insulinoterapii otrzymywali mieszanki insuliny;  
 § pomiar wykonywany 90 minut po posiłku.

### 3.1.1.4 Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 badania umożliwiające porównanie długo działającego analogu insuliny detemir w schemacie intensywnym z inną insulinoterapią intensywną, w której stosowano ludzką insulinę izofanową (NPH) jako insulinę podstawową (DET + BOLUS vs NPH + BOLUS) w populacji chorych z cukrzycą typu 2, którzy byli wcześniej leczeni insuliną i nie uzyskali kontroli glikemii: *Haak 2005*, *PREDICTIVE BMI* (publikacja *Fajardo Montañana 2008*) i *Rašlová 2004* (opisane w publikacjach *Rašlová 2004* i erracie *Rašlová 2006*, która zawiera skorygowane wyniki dotyczące przypadków poszczególnych rodzajów hipoglikemii).

Odnalezione publikacje pełnotekstowe były głównym źródłem wyników danego badania. Ponadto w przypadku próby *PREDICTIVE BMI* dostępne były szczegółowe dane dotyczące oceny niektórych punktów końcowych, które zamieszczono na stronie internetowej firmy Novo Nordisk [www.novonordisk-trials.com](http://www.novonordisk-trials.com) – wykorzystano z nich dodatkowe informacje dla wyników prezentowanych w głównych publikacjach, które nie były raportowane szczegółowo (np. brak odchylenia standardowego, przedziału ufności). W przypadku gdy materiały te przedstawiały uwzględniane w raporcie punkty końcowe nie opisane w głównych publikacjach, również uwzględniano je w raporcie. Gdy jednak obserwowano różnice pomiędzy wynikami danego punktu końcowego przedstawionymi w publikacjach, a tymi przedstawionymi w materiałach dodatkowych, za prawidłowe uznano dane opublikowane w oficjalnych publikacjach.

W badaniach *Haak 2005* i *Rašlová 2004* głównym punktem końcowym była ocena różnicy zmian zawartości HbA1c na ostatniej wizycie kontrolnej w porównaniu do wartości wyjściowych – wyjątek stanowi badanie *PREDICTIVE BMI*, w którym głównym punktem końcowym była ocena zmiany masy ciała po 26 tygodniach leczenia.

Analizę skuteczności we włączonych próbach przeprowadzono w populacji mITT (którą autorzy badań nazywali populacją ITT), tzn. w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia. Ponadto w badaniu *PREDICTIVE BMI* przedstawiono dodatkowo analizę w populacji PP (z ang. *per-protocol*).

#### 3.1.1.4.1 Zmiana zawartości HbA1c

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono we wszystkich analizowanych badaniach. Informacje dotyczące oceny zmiany zawartości HbA1c zestawiono w tabeli przedstawionej poniżej, pogrubioną czcionką zaznaczając wyniki istotne statystycznie.

Tabela 138. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	N	DET + BOLUS		NPH + BOLUS		MD (95% CI); p	
			w.k. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]	N	w.k. (SD) [%]		Średnia zmiana (SD) [p.p.]
BOLUS dla DET: insulina aspart BOLUS dla NPH: insulina aspart w <i>Haak 2005</i> i <i>PREDICTIVE BMI</i> ; insulina ludzka krótko działająca w <i>Rašlová 2004</i>								
<i>Haak 2005</i>	26 tyg.	315	7,6 (0,1)	-0,2 (bd.) p = 0,004	155	7,5 (0,1)	-0,4 (bd.) p = 0,0001	0,16 (0,003; 0,312), NS <sup>^</sup>
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tyg.	124	7,8 (1,1) <sup>§</sup>	-1,1* (bd.)	146	7,8 (1,0) <sup>§</sup>	-1,0* (bd.)	-0,1*; NS
<i>Rašlová 2004</i>	22 tyg.	195	7,46 (bd.)	-0,65 (bd.)	199	7,52 (bd.)	-0,58 (bd.)	-0,062 (-0,249, 0,125); p = 0,515

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w badaniu stwierdzono, że zostało spełnione kryterium *non-inferiority* – górny przedział ufności < 0,4%; w ocenie *superiority* wynik wskazywałby na istotne różnice;

<sup>§</sup> różnica między grupami nieistotna statystycznie, p = 0,8562.

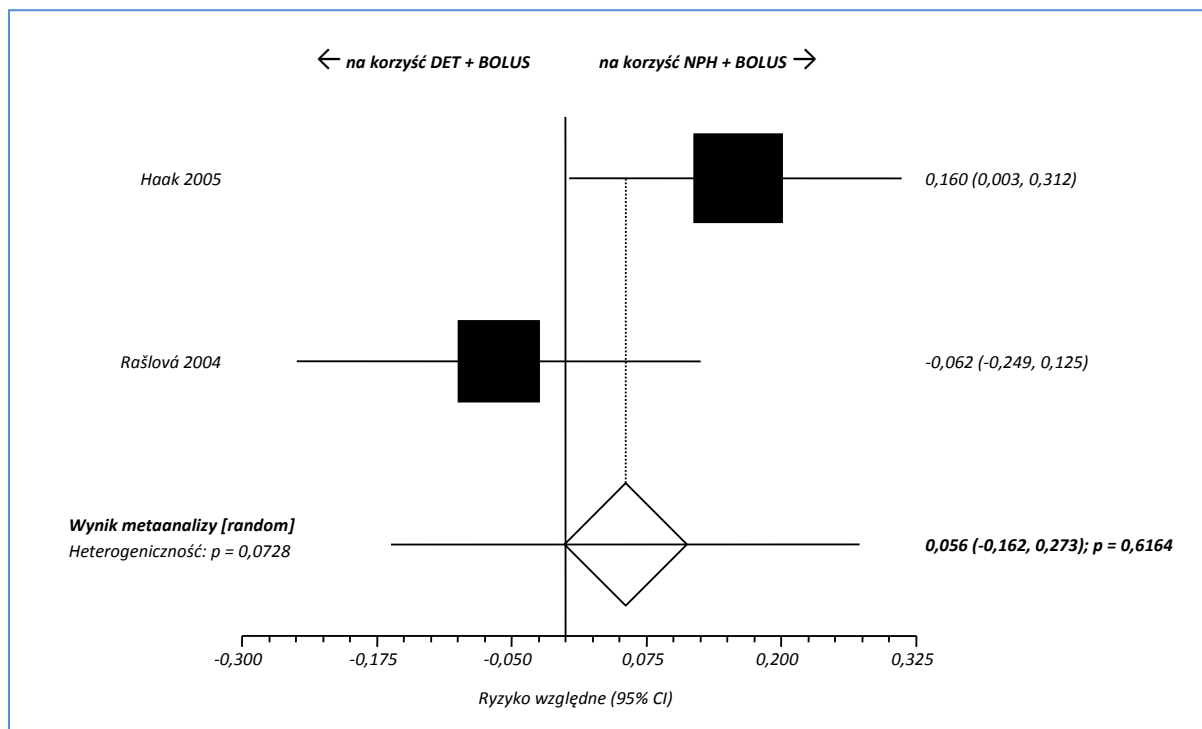
w.k. wartość końcowa.

W badaniu *Haak 2005* podano, że spełnione zostało założone kryterium *non-inferiority* pomiędzy grupą DET + BOLUS a grupą NPH + BOLUS – MD = 0,16 (95% CI: 0,003; 0,312). Ponadto w obu analizowanych grupach odnotowano istotną redukcję HbA1c w porównaniu do wartości wyjściowych (odpowiednio p = 0,004 i p = 0,0001). Pozostałe badania (*PREDICTIVE BMI* i *Rašlová 2004*) wskazują na większą skuteczność insuliny detemir, jednakże w żadnym z nich obserwowane różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej. Dodatkowo w badaniu *Haak 2005* podano informację, że liczba dziennych dawek insuliny (1 lub 2) nie wpływała znamiennie na zawartość HbA1c, niezależnie od badanej grupy (p = 0,50). Podobnie w badaniu *Rašlová 2004* nie stwierdzono by liczba dawek insuliny bazowej wpływała na wynik oceny zawartości HbA1c.

Dane uzyskane z badań *Haak 2005* i *Rašlová 2004* pozwoliły na wykonanie metaanalizy różnicy średnich zmian zawartości HbA1c, której wynik prezentuje powyższy wykres. Z powodu braku SD dla różnicy zmian w obu próbach obliczenia wykonano metodą odwrotnych wariancji.



Wykres 11. Metaanaliza średnich zmian zawartości HbA1c; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.



Przeprowadzone obliczenia nie wykazały znamiennej różnicy w skuteczności redukcji zawartości HbA1c pomiędzy insuliną detemir podawaną w schemacie intensywnym a insulinoterapią intensywną opartą na NPH: WMD = 0,056 (95% CI: -0,162; 0,273),  $p = 0,6164$ . Metaanalizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów losowych, z uwagi na to, że test heterogeniczności okazał się istotny ( $p = 0,0728$ ) – może to być spowodowane zastosowaniem różnych insulin bolusowych w badaniach, odpowiednio insuliny aspart i insuliny ludzkiej krótko działającej.

#### 3.1.1.4.2 Odsetek chorych z HbA1c $\leq 7,0\%$ bez epizodów hipoglikemii

Informacje o częstości uzyskiwania HbA1c  $\leq 7,0\%$  bez epizodów hipoglikemii przedstawiono jedynie w badaniu *PREDICTIVE BMI*. Uzyskane dane prezentuje poniższa tabela.

 Tabela 139. Liczba i odsetek chorych z HbA1c  $\leq 7,0\%$  bez epizodów hipoglikemii; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS			NPH + BOLUS			RB (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
BOLUS: insulina aspart								
<i>PREDICTIVE BMI</i> <sup>^</sup>	26 tyg.	124	33*	27%	146	39*	27%	1,00 (0,67; 1,48)*; NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
<sup>^</sup> w czasie ostatnich 4 tygodni leczenia.

W badaniu *PREDICTIVE BMI* odnotowano, że w obu analizowanych grupach w czasie ostatnich 4 tygodni leczenia odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c  $\leq 7\%$  bez stwierdzenia przypadku hipoglikemii wynosił 27% – obliczona korzyść względna wskazuje na brak znamienych różnic między grupami, RB = 1,00 (95% CI: 0,67; 1,48).

Ponadto nie odnotowano różnicy między grupami w odsetku pacjentów z zawartością HbA1c  $\leq 7\%$ , bez jakiegokolwiek objawowej hipoglikemii, ze stężeniem glukozy w osoczu  $< 4,0$  mmol/l lub  $< 3,1$  mmol/l w którymkolwiek pomiarze w okresie ostatnich 4 tygodni, który wynosił 21,8% (n = 27) w grupie insuliny detemir i 18,5% (n = 27) w grupie kontrolnej, RB = 1,18 (95% CI: 0,73; 1,89), p = 0,5681.

### 3.1.1.4.3 Zmiana stężenia glukozy na czczo

Analizę tej zmiennej glikemicznej przedstawiono we wszystkich badaniach włączonych do oceny efektywności insuliny detemir – w badaniach oceniano stężenie glukozy w osoczu (FPG, z ang. *fasting plasma glucose*). Uzyskane informacje zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 140. Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	N	DET + BOLUS		NPH + BOLUS		MD (95% CI); p	
			w.k. (SD) [mmol/l]	Średnia zmiana (SD) [mmol/l]	N	w.k. (SD) [mmol/l]		Średnia zmiana (SD) [mmol/l]
BOLUS dla DET: insulina aspart BOLUS dla NPH: insulina aspart w <i>Haak 2005</i> i <i>PREDICTIVE BMI</i> ; insulina ludzka krótko działająca w <i>Rašlová 2004</i>								
<i>Haak 2005</i>	26 tyg.	309	9,7 (0,2)	-0,5 (bd.) p = 0,027	152	9,6 (0,3)	-0,6 (bd.) p = 0,026	0,11 (-0,400; 0,630); p = 0,66
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tyg.	125	8,8 (2,7) <sup>§</sup>	-2,0* (bd.)	146	8,9 (3,1) <sup>§</sup>	-1,2* (bd.)	-0,8*; NS
<i>Rašlová 2004</i>	22 tyg.	195	7,28 (0,13)	bd.	199	7,32 (0,12)	bd.	bd.; p = 0,855

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 § różnica między grupami nieistotna statystycznie, p = 0,4488;  
 w.k. wartość końcowa.

W próbie klinicznej *Haak 2005* podano, że w obu grupach średnie stężenie glukozy na czczo uległo znamiennej redukcji w odniesieniu do wartości wyjściowych. Różnica zmian stężenia glukozy na czczo między insuliną detemir stosowaną w schemacie intensywnym w porównaniu do insulinoterapii intensywnej opartej na NPH nie była znamienna w żadnym z analizowanych badań – w badaniu *Haak 2005* różnica zmian wyniosła 0,11 (95% CI: -0,40; 0,63), p = 0,66, z kolei w próbie *PREDICTIVE BMI* autorzy podali jedynie, że różnice między grupami nie były znamienne, a w badaniu *Rašlová 2004*

wartość  $p = 0,855$ . Brak odpowiednich danych uniemożliwił przeprowadzenie metaanalizy dla wyników z powyższych badań.

#### 3.1.1.4.4 Hipoglikemia ogółem

Częstość występowania hipoglikemii oceniano we wszystkich analizowanych badaniach. Poniższa tabela przedstawia dane na temat częstości występowania hipoglikemii w poszczególnych badaniach. Pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki znamienne statystycznie.

Tabela 141. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS			NPH + BOLUS			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
BOLUS dla DET: insulina aspart								
BOLUS dla NPH: insulina aspart w <i>Haak 2005</i> i <i>PREDICTIVE BMI</i> ; insulina ludzka krótko działająca w <i>Rašlová 2004</i>								
<i>Haak 2005</i>	26 tyg.	341	152	46,2% <sup>#</sup>	164	80	49,7% <sup>#</sup>	0,91 (0,75; 1,12); NS*
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tyg.	125	43*	34,74%	146	95*	65,26%	<b>OR = 0,45 (0,31; 0,65);</b> <b>RR = 0,53 (0,40; 0,69);</b> <b>NNT = 4 (3; 6)*</b>
<i>Rašlová 2004</i>	22 tyg.	191	74	38,7%	195	81	41,5%	0,93 (0,73; 1,19); NS*

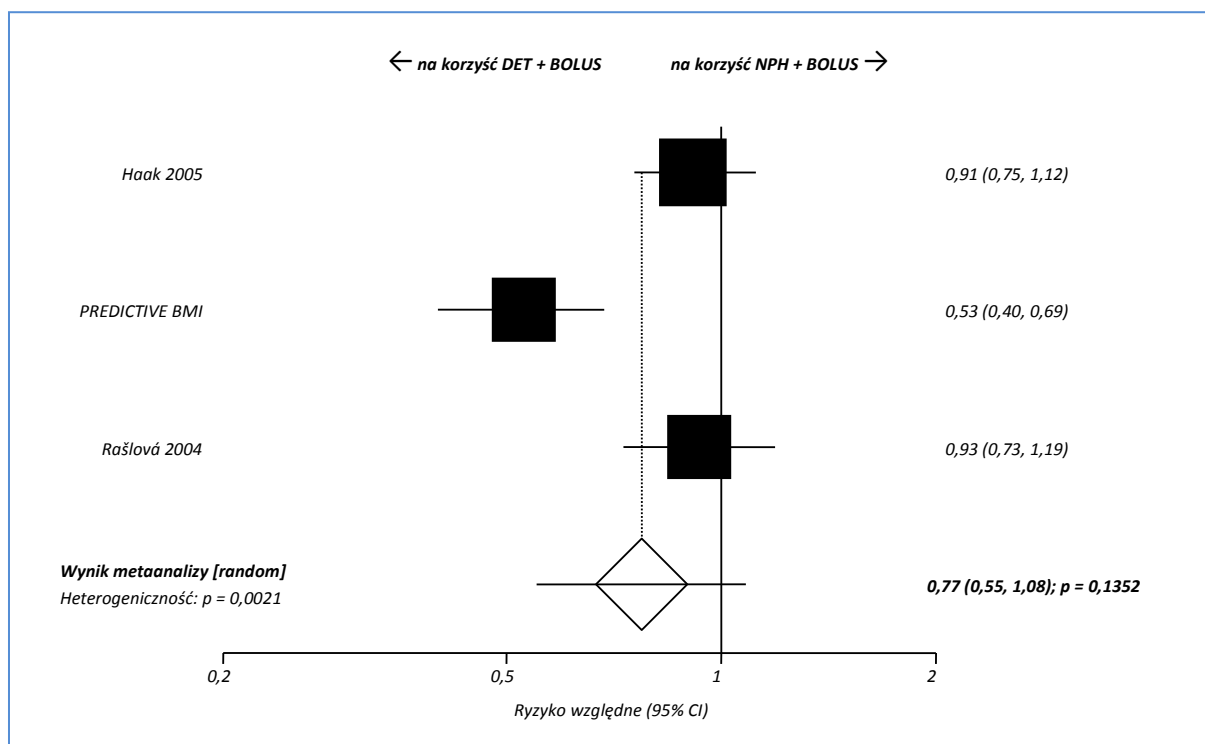
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>#</sup> odsetki podane w publikacji nie zgadzają się z odsetkami wyliczonymi na podstawie liczby chorych ze zdarzeniem i łącznej liczby chorych w grupach: dla insuliny detemir 44,6%, a dla kontroli 48,8%.

W badaniach *Haak 2005* i *Rašlová 2004* częstość występowania hipoglikemii ogółem była niższa w grupie insuliny detemir w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 46,2% vs 49,7% i 34,6% vs 36,1%, ale wyniki nie były statystycznie znamienne. Natomiast w próbie *PREDICTIVE BMI* odnotowano istotne różnice między grupami, na korzyść insuliny detemir vs NPH (obie podawane z insuliną bolusową), OR = 0,45 (95% CI: 0,31; 0,73); wnioskowane to potwierdzono obliczeniami własnymi, RR = 0,53 (95% CI: 0,40; 0,69), NNT = 4 (95% CI: 3; 6).

Na podstawie danych z powyższych badań przeprowadzono metaanalizę ryzyka względnego występowania hipoglikemii, której wynik przedstawiono poniżej.

Wykres 12. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.



Na podstawie metaanalizy można stwierdzić, że ryzyko wystąpienia hipoglikemii nie różni się znacząco między grupą z insuliną detemir w schemacie intensywnym a grupą z inną insulinoterapią intensywną, RR = 0,77 (95% CI: 0,55; 1,08),  $p = 0,1352$ . Do wykonania obliczeń wykorzystano model efektów losowych z powodu istotnej heterogeniczności danych ( $p = 0,0021$ ), która może wynikać z wykorzystania różnych insulin bolusowych w badaniach, odpowiednio insuliny aspart i insuliny ludzkiej krótko działającej lub różnic populacyjnych – w badaniu *PREDICTIVE BMI* chorzy z nadwagą powodującą insulinoporność i konieczność stosowania wyższych dawek insuliny, gdzie odnotowano wyższą częstość epizodów hipoglikemii w grupie kontrolnej.

#### 3.1.1.4.4.1 Hipoglikemia nocna

Informacje na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono we wszystkich włączonych badaniach. W badaniach *Haak 2005* i *Rašlová 2004* nocną hipoglikemię zdefiniowano jako zdarzenie hipoglikemii występujące między godziną 22.00 a 6.00, zaś w próbie *PREDICTIVE BMI* jako zdarzenie hipoglikemii występujące podczas snu, nie później niż przed porannym pomiarem glukozy na czczo. Dane te zestawiono w poniższej tabeli, pogrubionym drukiem zaznaczając wyniki istotne statystycznie.

Tabela 142. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia nocna; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS			NPH + BOLUS			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
BOLUS dla DET: insulina aspart								
BOLUS dla NPH: insulina aspart w <i>Haak 2005</i> i <i>PREDICTIVE BMI</i> ; insulina ludzka krótko działająca w <i>Rašlová 2004</i>								
<i>Haak 2005</i>	26 tyg.	341	52	15,8% <sup>#</sup>	164	38	23,6% <sup>#</sup>	<b>0,66 (0,46; 0,96); IS; NNT = 13 (7; 133)*</b>
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tyg.	125	37*	30,1%	146	102*	69,9%	<b>OR = 0,60 (0,45; 0,97); 0,42 (0,31; 0,56); IS; NNT = 3 (2; 4)*</b>
<i>Rašlová 2004</i>	22 tyg.	191	31	16,2%	195	44	22,6%	0,72 (0,48; 1,08); NS*

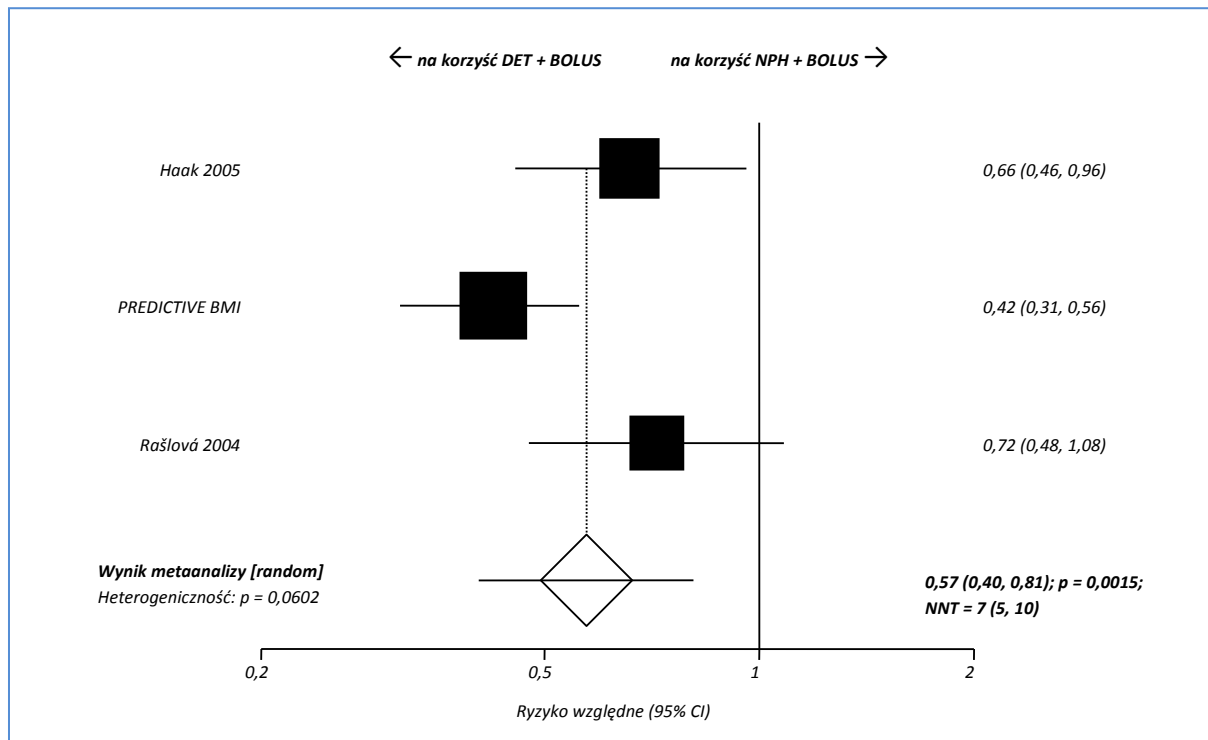
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>#</sup> odsetki podane w publikacji nie zgadzają się z odsetkami wyliczonymi na podstawie liczby chorych ze zdarzeniem i łącznej liczby chorych w grupach: dla insuliny detemir 15,2%, a dla kontroli 23,2%.

We wszystkich badaniach odsetek chorych z hipoglikemią nocną był mniejszy w grupach insuliny detemir w porównaniu z grupami insuliny NPH. W dwóch próbach, *Haak 2005* i *PREDICTIVE BMI*, różnice te były istotne statystycznie, odpowiednio RR = 0,66 (95% CI: 0,46; 0,96) i RR = 0,42 (95% CI: 0,31; 0,56). W przypadku badania *PREDICTIVE BMI* wnioskowanie potwierdzili autorzy próby we własnych obliczeniach, OR = 0,60 (95% CI: 0,45; 0,97).

Dane z badań *Haak 2005*, *PREDICTIVE BMI* i *Rašlová 2004* pozwoliły na wykonanie metaanalizy ryzyka wystąpienia hipoglikemii nocnej w grupie insuliny detemir w schemacie intensywnym w porównaniu do insulinoterapii intensywnej z wykorzystaniem NPH. Wyniki przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 13. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.



Otrzymany wynik wskazuje, że ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej jest znacząco, o 43% niższe podczas stosowania insuliny detemir niż w przypadku zastosowania insuliny NPH (obie w schemacie intensywnym), RR = 0,57 (95% CI: 0,40; 0,81), p = 0,0015. Wartość NNT wynosząca 7 (95% CI: 5; 10) wskazuje, że lecząc 7 chorych schematem DET + BOLUS zamiast NPH + BOLUS możemy uniknąć jednego dodatkowego przypadku hipoglikemii nocnej.

#### 3.1.1.4.4.2 Hipoglikemia łagodna (minor)

Dane na temat przypadków łagodnych epizodów hipoglikemii odnaleziono jedynie w próbie Rašlová 2004. Łagodną hipoglikemię definiowano jako zdarzenie hipoglikemii niewymagające pomocy osób trzecich, ze stężeniem glukozy w osoczu < 3,1 mmol/l. Informacje przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 143. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia łagodna; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS			NPH + BOLUS			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
BOLUS dla DET: insulina aspart								
BOLUS dla NPH: insulina ludzka krótko działająca								
<b>Łagodna hipoglikemia</b>								
Rašlová 2004	22 tyg.	191	51	26,7%	195	53	27,2%	0,98 (0,71; 1,36); NS*

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS			NPH + BOLUS			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
<b>Łagodna hipoglikemia nocna</b>								
<i>Rašlová 2004</i>	22 tyg.	191	15	7,9%	195	25	12,8%	0,61 (0,34; 1,11); NS*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Nie stwierdzono, by ryzyko wystąpienia łagodnej hipoglikemii, jak i łagodnej hipoglikemii nocnej różniło się istotnie u chorych otrzymujących insulinę detemir podawaną w schemacie intensywnym w porównaniu do leczenia NPH w skojarzeniu z insuliną neutralną. Obliczone ryzyko względne wyniosło RR = 0,98 (95% CI: 0,71; 1,36) dla łagodnej hipoglikemii i RR = 0,61 (95% CI: 0,34; 1,11) dla łagodnej hipoglikemii nocnej.

### 3.1.1.4.4.3 Hipoglikemia ciężka (major)

We wszystkich opisywanych badaniach przedstawiono dane dotyczące ciężkiej hipoglikemii (ogółem i/lub nocnej), którą definiowano jako zdarzenie hipoglikemii wymagające leczenia z udziałem osób trzecich. Dane te zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 144. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS			NPH + BOLUS			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
BOLUS dla DET: insulina aspart BOLUS dla NPH: insulina aspart w <i>Haak 2005</i> ; insulina ludzka krótko działająca w <i>Rašlová 2004</i>								
<b>Ciężka hipoglikemia</b>								
<i>Haak 2005</i>	26 tyg.	341 <sup>^</sup>	7 <sup>^^</sup>	< 2%	164 <sup>^</sup>	3 <sup>^^</sup>	< 2%	1,12 (0,32; 3,95); NS*
<i>Rašlová 2004</i>	22 tyg.	191	2	1,0%	195	2	1,0%	1,04 (0,18; 5,74); NS*
<b>Ciężka hipoglikemia nocna</b>								
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tyg.	125	0	0%	146	1	0,7%*	0,39 (0,03; 4,69); NS*
<i>Rašlová 2004</i>	22 tyg.	191	0	0,0%	195	1	0,5%	0,34 (0,03; 4,11); NS*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

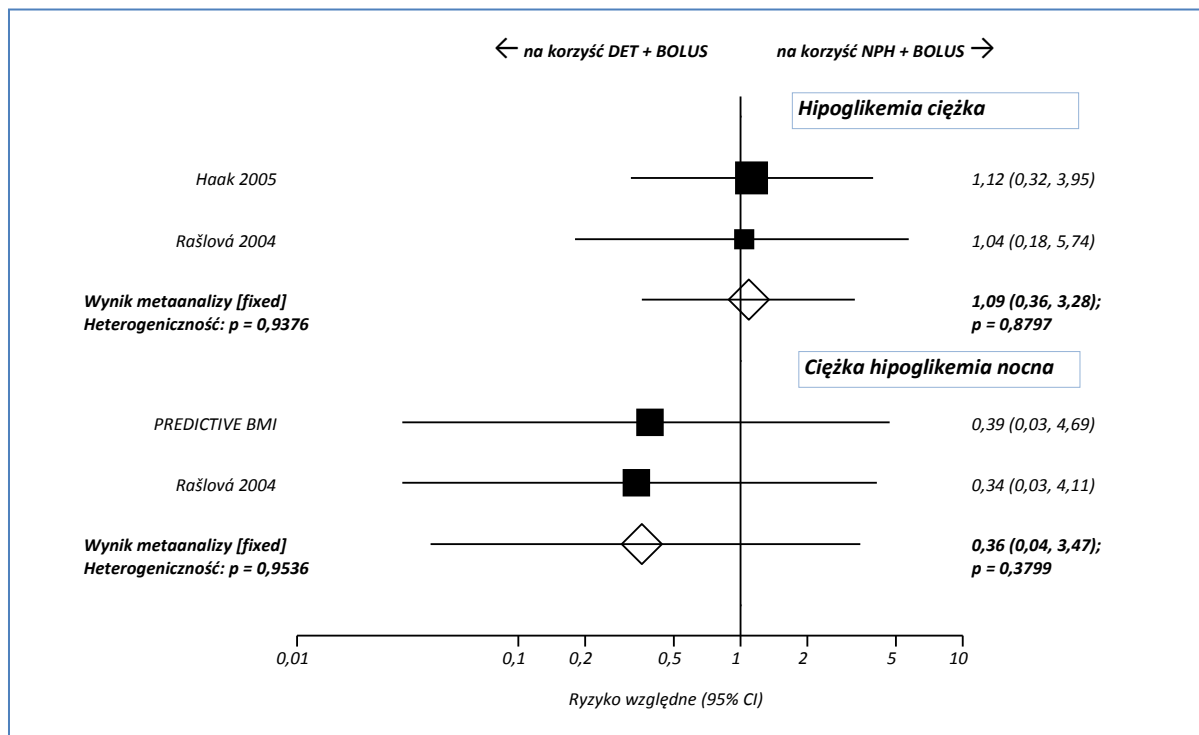
<sup>^</sup> z uwagi na brak jednoznacznych danych przyjęto liczebności zgodne z analizą ITT;

<sup>^^</sup> w celu obliczenia liczby chorych z ciężkimi przypadkami hipoglikemii przyjęto, że odsetek chorych wynosił 2% w obu analizowanych grupach.

Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii była porównywalna w obu grupach i nie przekroczyła 2% (*Haak 2005*, *Rašlová 2004*). Ciężką hipoglikemię nocną odnotowywano jedynie w grupach kontrolnej, u < 1% chorych, w porównaniu do braku (0%) takich przypadków w grupie insuliny detemir; różnica ta również nie była znamienna (*PREDICTIVE BMI*, *Rašlová 2004*).

Dane z analizowanych badań pozwoliły na przeprowadzenie metaanaliz wystąpienia hipoglikemii ciężkiej i hipoglikemii ciężkiej nocnej – jej wyniki prezentuje poniższy wykres.

Wykres 14. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii ciężkiej lub ciężkiej hipoglikemii nocnej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.



Ryzyko wystąpienia ciężkich hipoglikemii nie różniło się istotnie między grupami insuliny detemir a grupami kontrolnymi, RR = 1,09 (95% CI: 0,36; 3,28),  $p = 0,8797$ , podobnie jak ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii nocnej, RR = 0,36 (95% CI: 0,04; 3,47),  $p = 0,3799$ . Obie metaanalizy przeprowadzono modelem efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych nie była znamienne (odpowiednio  $p = 0,9376$  i  $p = 0,9536$ ).

#### 3.1.1.4.4.4 Hipoglikemia objawowa (symptoms only)

Ocenę objawowych epizodów hipoglikemii przedstawiono tylko w badaniu Rašlová 2004. Hipoglikemię objawową definiowano jako zdarzenie hipoglikemii bez wykonanego pomiaru stężenia glukozy w osoczu lub, w przypadku jego wykonania, ze stężeniem  $\geq 3,1$  mmol/l. Informacje pozyskane z badania przedstawia poniższa tabela.



Tabela 145. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia objawowa; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS			NPH + BOLUS			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
BOLUS dla DET: insulina aspart BOLUS dla NPH: insulina ludzka krótko działająca								
<b>Objawowa hipoglikemia</b>								
<i>Rašlová 2004</i>	22 tyg.	191	54	28,3%	195	58	29,7%	0,95 (0,70; 1,30); NS*
<b>Objawowa hipoglikemia nocna</b>								
<i>Rašlová 2004</i>	22 tyg.	191	18	9,4%	195	28	14,4%	0,66 (0,38; 1,14); NS*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Na podstawie danych z badania *Rašlová 2004*, porównującego insulinę detemir w schemacie intensywnym z insulinoterapią intensywną z wykorzystaniem NPH i insuliny neutralnej, można stwierdzić, że ryzyko występowania objawowej hipoglikemii, jak i nocnej hipoglikemii objawowej, nie różni się znacząco między analizowanymi schematami insulinoterapii, odpowiednio RR = 0,95 (95% CI: 0,70; 1,30) i RR = 0,66 (95% CI: 0,38; 1,14).

#### 3.1.1.4.4.5 Liczba epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok

We wszystkich badaniach przedstawiono dane dotyczące liczby epizodów hipoglikemii (ogółem i nocnej) występujących u pacjenta w ciągu roku (pacjento-rok). Autorzy prób prezentowali ryzyka względne wystąpienia powyższych punktów końcowych oszacowane przy pomocy modelu Coxa opartego na rozkładzie gamma (ang. *gamma frailty Cox model*), semiparametrycznego modelu proporcjonalnych średnich i/lub analizy regresji Coxa. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono pogrubioną czcionką.

Tabela 146. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem lub nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS		NPH + BOLUS		RR (95% CI); p
		N	średnia liczba zdarzeń [liczba/pacjento-rok]	N	średnia liczba zdarzeń [liczba/pacjento-rok]	
BOLUS dla DET: insulina aspart BOLUS dla NPH: insulina aspart w <i>Haak 2005</i> i <i>PREDICTIVE BMI</i> ; insulina ludzka krótko działająca w <i>Rašlová 2004</i>						
<b>Hipoglikemia</b>						
<i>Haak 2005</i>	22 tyg.	341	8,44*	164	10,20*	0,84 (0,52; 1,36); p = 0,48
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tyg.	125	4,10*	146	6,59*	<b>0,62 (0,53; 0,73)*;</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<i>Rašlová 2004</i>	16 tyg.	191	5,67*	195	6,67*	0,87 (0,55; 1,37);

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS		NPH + BOLUS		RR (95% CI); p
		N	średnia liczba zdarzeń [liczba/pacjento-rok]	N	średnia liczba zdarzeń [liczba/pacjento-rok]	
p = 0,55						
<b>Hipoglikemia nocna</b>						
<i>Haak 2005</i>	22 tyg.	341	1,15*	164	1,15*	1,02 (0,55; 1,89); p = 0,95
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tyg.	125	0,74*	146	1,47*	<b>0,43 (0,30; 0,61)*;</b> <b>p &lt; 0,0001</b>
<i>Rašlová 2004</i>	16 tyg.	191	1,00*	195	1,88*	<b>0,54 (0,30; 0,97);</b> <b>p = 0,04</b>

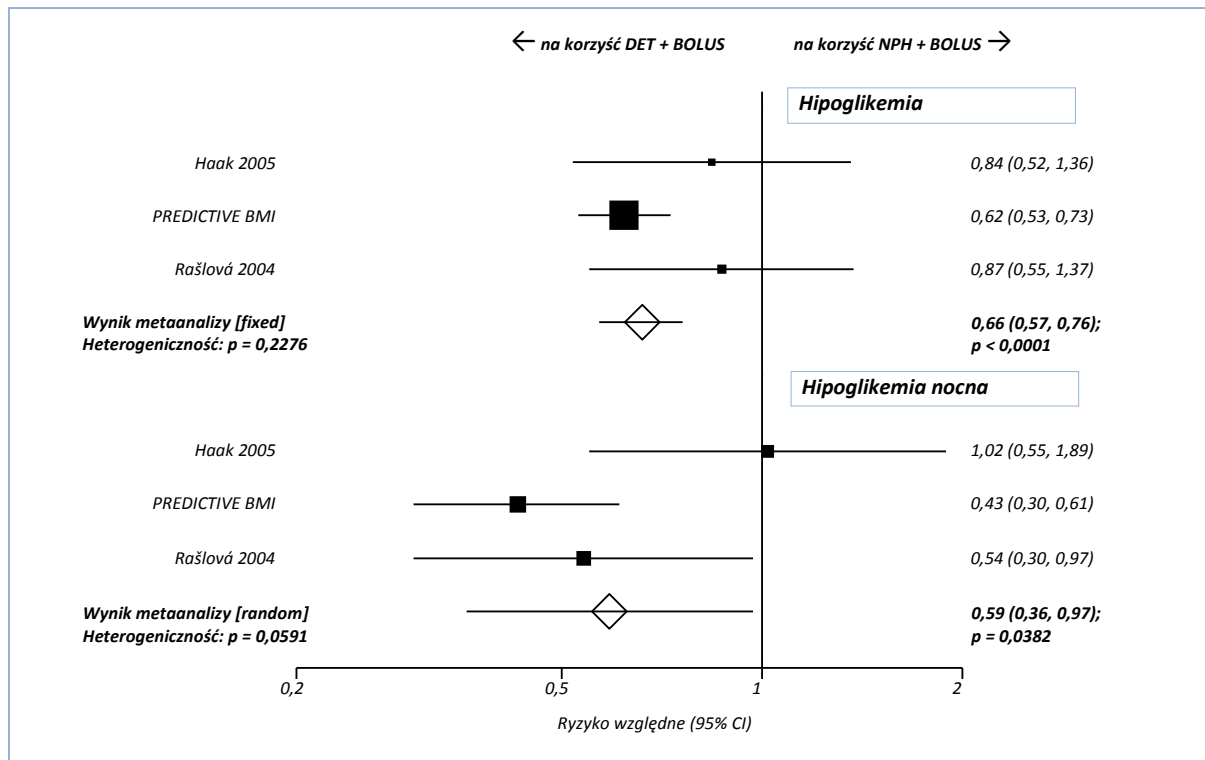
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W powyższych badaniach średnia liczba zdarzeń hipoglikemii na pacjenta na rok mieściła się w przedziale od około 5 do około 10. W każdej z prób więcej zdarzeń obserwowano w grupie kontrolnej w porównaniu do grupy DET + BOLUS, a dodatkowo w badaniu *PREDICTIVE BMI* wyniki te okazały się znamienne statystycznie, wskazując na niższe ryzyko wystąpienia hipoglikemii w danym czasie w przypadku stosowania DET vs NPH, RR = 0,62 (95% CI: 0,53; 0,73).

Podobnie w przypadku hipoglikemii nocnej we wszystkich próbach liczba epizodów była mniejsza u pacjentów otrzymujących insulinę detemir niż u chorych stosujących insulinę NPH; w badaniach *PREDICTIVE BMI* i *Rašlová 2004* różnice były istotne statystycznie, odpowiednio RR = 0,43 (0,30; 0,61), p < 0,0001 i RR = 0,54 (95% CI: 0,30; 0,97), p = 0,04.

Dane z powyższych badań pozwoliły na wykonanie obliczeń w celu oszacowania ryzyka względnego występowania analizowanych rodzajów hipoglikemii między insuliną detemir a insuliną NPH w schematach intensywnych – rezultaty zaprezentowano poniżej.

Wykres 15. Ryzyko wystąpienia epizodu hipoglikemii lub hipoglikemii nocnej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.



Obliczenia przeprowadzone metodą odwrotnych wariancji wykazały, że insulina detemir stosowana w schemacie intensywnym związana jest ze znamienne mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii i hipoglikemii nocnej, w odniesieniu do insulinoterapii intensywnej opartej na NPH, odpowiednio RR = 0,66 (95% CI: 0,57; 0,76); p < 0,0001 i RR = 0,59 (95% CI: 0,36; 0,97); p = 0,0382. W metaanalizie dla hipoglikemii ogółem użyto modelu efektów stałych ze względu na nieznamienne heterogeniczność danych (p = 0,2276), natomiast dla hipoglikemii nocnej zastosowano model efektów losowych, ponieważ heterogeniczność danych wykorzystanych w obliczeniach była istotna statystycznie (p = 0,0591).

W poniższej tabeli (**Tabela 147**) zebrano liczby epizodów hipoglikemii ciężkiej, łagodnej i objawowej (ogółem lub nocnej), które odnaleziono jedynie w badaniach *PREDICTIVE BMI* i *Rašlová 2004*.

Tabela 147. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej, łagodnej i objawowej (ogółem lub nocnej) w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS		NPH + BOLUS		RR (95% CI); p
		N	średnia (SD) liczba zdarzeń/pacjento-rok	N	średnia (SD) liczba zdarzeń/pacjento-rok	
BOLUS dla DET: insulina aspart BOLUS dla NPH: insulina ludzka krótko działająca						
<b>Hipoglikemia ciężka</b>						
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tyg.	125	0,00 (bd.)	146	0,04* (bd.)	—##
<i>Rašlová 2004</i>	16 tyg. <sup>#</sup>	191	0,03* (bd.)	195	0,07* (bd.)	—##
<b>Hipoglikemia ciężka nocna</b>						
<i>Rašlová 2004</i>	16 tyg. <sup>#</sup>	191	0,00* (bd.)	195	0,05* (bd.)	—##
<b>Hipoglikemia łagodna</b>						
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tyg.	125	bd.	146	bd.	<b>0,60 (0,51; 0,70), p &lt; 0,0001</b>
<i>Rašlová 2004</i>	16 tyg. <sup>#</sup>	191	2,26* (bd.)	195	2,80* (bd.)	0,84 (0,50; 1,40); p = 0,50
<b>Hipoglikemia łagodna nocna</b>						
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tyg.	125	0,74*	146	1,47*	<b>0,41 (0,29; 0,60)*; p &lt; 0,0001</b>
<i>Rašlová 2004</i>	16 tyg. <sup>#</sup>	191	0,41* (bd.)	195	0,88* (bd.)	0,47 (0,22; 1,02); p = 0,06
<b>Hipoglikemia objawowa</b>						
<i>Rašlová 2004</i>	16 tyg. <sup>#</sup>	191	3,37* (bd.)	195	3,80* (bd.)	0,90 (0,52; 1,56); p = 0,71
<b>Hipoglikemia objawowa nocna</b>						
<i>Rašlová 2004</i>	16 tyg. <sup>#</sup>	191	0,60* (bd.)	195	0,95* (bd.)	0,64 (0,30; 1,33); p = 0,23

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

# ostatnie 16 tygodni leczenia.

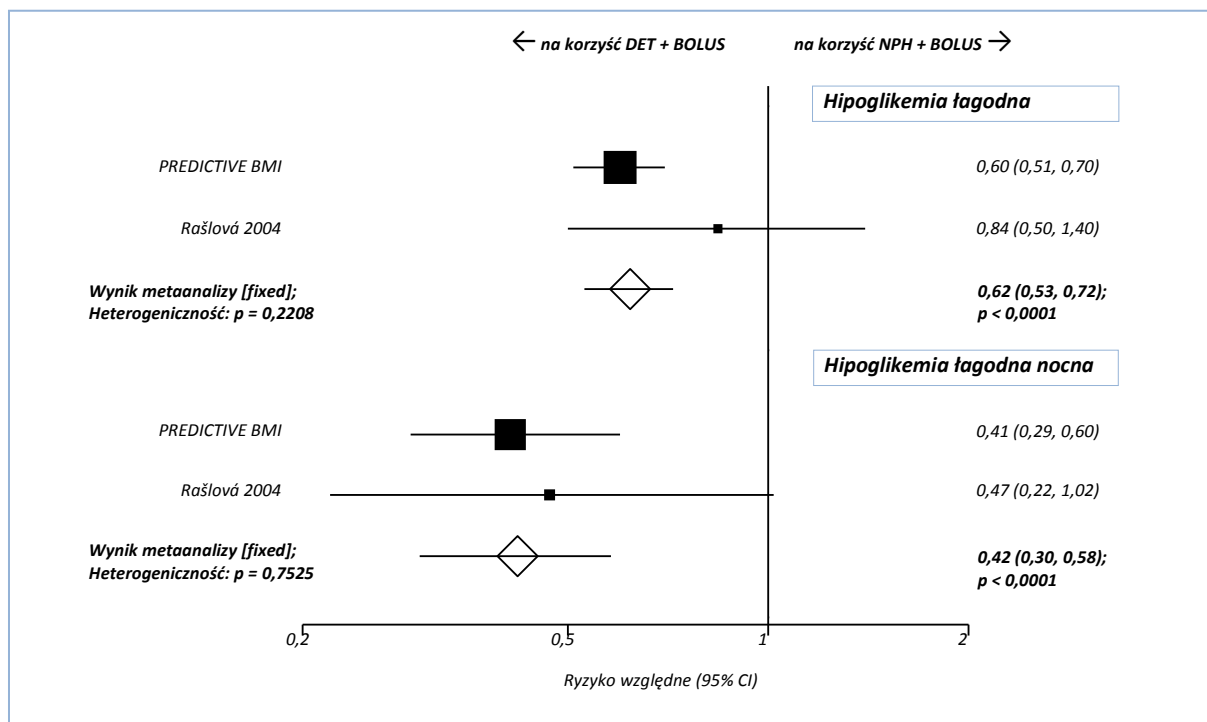
## zbyt mała liczba zdarzeń do obliczenia ryzyka względnego.

W żadnej z prób w ocenie epizodów ciężkich hipoglikemii nie wykonano oceny istotności statystycznej różnic ze względu na zbyt niską liczbę zdarzeń w obu grupach. W badaniu *Rašlová 2004* nie było to również możliwe w przypadku ciężkiej hipoglikemii nocnej – wiadomo jedynie, że w grupie insuliny detemir nie odnotowano tego rodzaju hipoglikemii, a w grupie kontrolnej częstość jej występowania wynosiła 0,05 epizodu/pacjento-rok. W próbach *PREDICTIVE BMI* i *Rašlová 2004* niższą częstość w grupie DET + BOLUS w porównaniu do grupy NPH + BOLUS odnotowano także dla epizodów łagodnej hipoglikemii oraz łagodnej hipoglikemii nocnej, przy czym tylko w pierwszym badaniu różnice były znamienne, odpowiednio RR = 0,60 (95% CI: 0,51; 0,70), p < 0,0001 i 0,41 (95% CI: 0,29; 0,60), p < 0,0001. Dodatkowo autorzy badania *Rašlová 2004* nie wykazali znamiennej różnicy między gru-

pami w częstości występowania hipoglikemii objawowej,  $p = 0,71$ , oraz hipoglikemii objawowej nocnej,  $p = 0,23$ , a autorzy próby *PREDICTIVE BMI* zaznaczyli, że grupy nie różniły się pod względem częstości występowania innych (*other*) rodzajów hipoglikemii,  $RR = (95\% \text{ CI: } 0,64; 4,00)$ ,  $p = 0,3126$ .

Dane z badań *PREDICTIVE BMI* i *Rašlová 2004* umożliwiły wykonanie ilościowej syntezy wyników, którą przedstawiono graficznie na wykresie poniżej.

Wykres 16. Ryzyko wystąpienia epizodu hipoglikemii łagodnej lub hipoglikemii łagodnej nocnej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.



Wyniki przeprowadzonych metaanaliz wskazują na istotnie mniejszą częstość występowania epizodów łagodnej hipoglikemii – ogółem i nocnej, w przeliczeniu na pacjenta na rok w przypadku stosowania insulinoterapii intensywnej z udziałem insuliny detemir w porównaniu ze schematem zawierającym insulinę NPH, odpowiednio  $RR = 0,62$  (95% CI: 0,53; 0,72) i  $RR = 0,42$  (95% CI: 0,30; 0,58),  $p < 0,0001$  dla obu porównań. W obliczeniach wykorzystano modele efektów stałych, ze względu na nieznamienną heterogeniczność danych, odpowiednio  $p = 0,2208$  i  $p = 0,7225$ .

### 3.1.1.4.5 Zmiana masy ciała

Analiza zmian masy ciała była punktem końcowym ocenianym we wszystkich analizowanych badaniach. Uzyskane dane zawiera tabela zamieszczona poniżej. Znamienne wyniki pogrubiono.

Tabela 148. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS			NPH + BOLUS			MD (95% CI); p
		N	w.k. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]	N	w.k. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]	
BOLUS dla DET: insulina aspart								
BOLUS dla NPH: insulina aspart w <i>Haak 2005</i> i <i>PREDICTIVE BMI</i> ; insulina ludzka krótko działająca w <i>Rašlová 2004</i>								
<i>Haak 2005</i>	26 tyg.	bd.	bd.	1,0 (bd.)	bd.	bd.	1,8 (bd.)	<b>-0,79</b> <b>(-1,44; -0,14)<sup>^</sup>;</b> <b>p = 0,017</b>
<i>PREDICTIVE BMI</i>	ITT		79,8 (bd.)	0,42 (3,12*)		84,2 (bd.)	1,94 (3,14*)	<b>-1,5</b> <b>(-2,8; -0,8);</b> <b>p = 0,0001</b>
	26 tyg.	124			146			
	PP		bd.	0,35 (3,55*)		bd.	1,99 (3,55*)	<b>-1,6</b> <b>(-2,5; -0,8);</b> <b>p = 0,0001</b>
<i>Rašlová 2004</i>	22 tyg.	195	bd.	0,51 (3,07*) p < 0,02	199	bd.	1,13 (2,96*) p < 0,001	<b>-0,62</b> <b>(-1,22; -0,02)*;</b> <b>p = 0,038</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

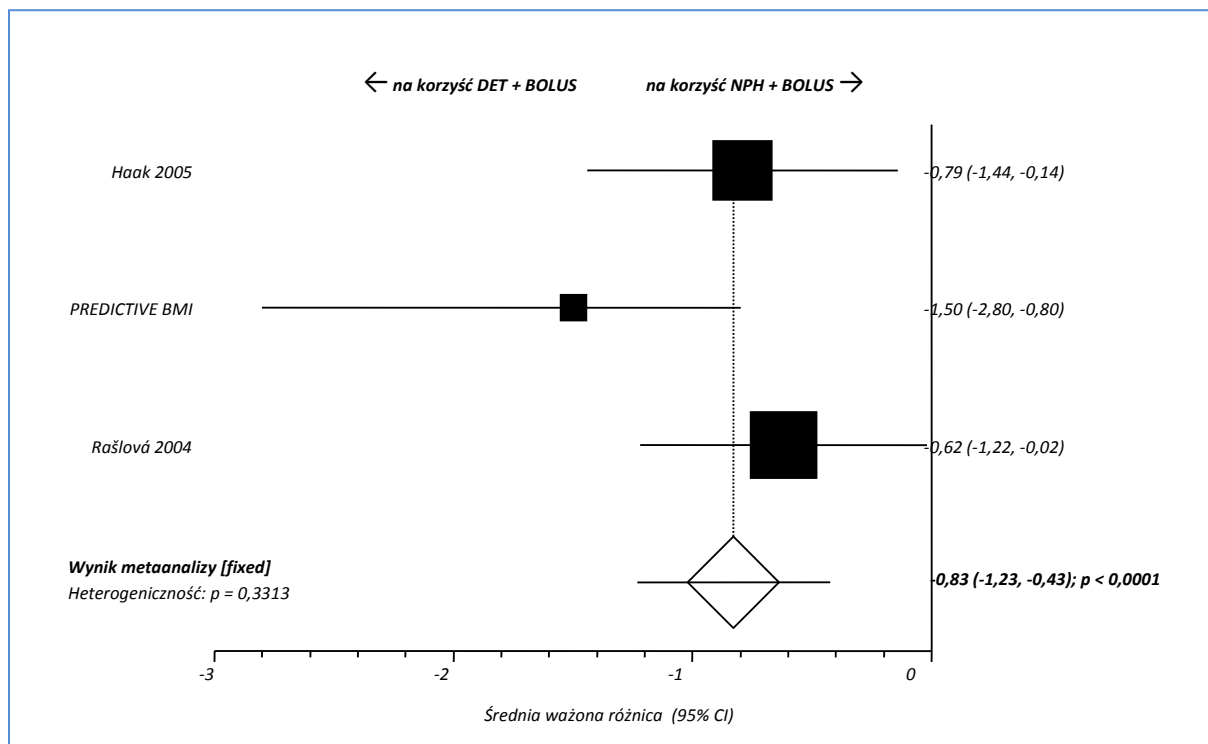
<sup>^</sup> wynik skorygowany o masę ciała na początku badania i kraj pochodzenia; różnica zmian skorygowana o zmiany HbA1c względem wartości wyjściowych wyniosła -0,77 kg (95% CI: -1,41; -0,12), p = 0,020;

w.k. wartość końcowa.

W badaniach porównujących insulinę detemir w schemacie intensywnym z NPH w takim schemacie zaobserwowano, że we wszystkich przypadkach insulina detemir powoduje istotnie mniejszy przyrost masy ciała, odpowiednio MD = -0,79 (95% CI: -1,44; -0,14), p = 0,017 w badaniu *Haak 2005*; MD = -1,50 (95% CI: -2,80; -0,80), p = 0,0001 w próbie *PREDICTIVE BMI* i MD = -0,62 (95% CI: -1,22; -0,02), p = 0,038 w badaniu *Rašlová 2004*. Ponadto w próbie *PREDICTIVE BMI* zaobserwowano brak zmian masy ciała lub jej spadek w przypadku znamiennej statystycznie większego odsetka (46,4%) chorych leczonych insuliną detemir w porównaniu do pacjentów leczonych NPH (22,6%), RB = 2,07 (95% CI: 1,46; 2,96), NNT = 5 (95% CI: 3; 8).

Dane z badań umożliwiły przeprowadzenie statystycznej syntezy wyników (z uwagi na brak SD średniej zmiany w badaniu *Haak 2005* metaanalizę przeprowadzono metodą odwrotnych wariacji), której rezultat ilustruje poniższy wykres.

Wykres 17. Metaanaliza różnicy średnich zmian masy ciała; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.



Przeprowadzona metaanaliza wskazuje na to, że insulina detemir w schemacie intensywnym w porównaniu z NPH w skojarzeniu z insuliną aspart lub ludzką krótko działającą w większym stopniu redukuje przyrost masy ciała, o ponad 0,8 kg. Obliczona średnia ważona różnica zmian masy ciała wyniosła -0,83 (95% CI: -1,23; -0,43) i był to wynik istotny statystycznie ( $p < 0,0001$ ). W metaanalizie użyto modelu efektów stałych, ponieważ heterogeniczność danych wykorzystanych w obliczeniach nie była znamienne ( $p = 0,3313$ ).

### 3.1.1.4.5.1 Zmiany BMI

Informacje na temat wpływu poszczególnych insulinoterapii na zmiany wartości wskaźnika BMI odnaleziono jedynie w badaniu PREDICTIVE BMI. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 149. Średnia zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	N	Interwencja		Komparator		MD (95% CI)*; p		
			w.k. (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia zmiana (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	N	w.k. (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		Średnia zmiana (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	
BOLUS: insulina aspart									
PREDICTIVE BMI	ITT	26 tyg.	124	31,8 (bd.)	0,16 (1,22*)	146	32,0 (bd.)	0,77 (1,21*)	-0,61 (-0,90; -0,32); p < 0,0001

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
w.k. wartość końcowa.

Podobnie jak w przypadku obserwacji zmian masy ciała, również w ocenie zmian BMI w badaniu *PREDICTIVE BMI* odnotowano, że podczas leczenia insuliną detemir w schemacie intensywnym średni przyrost wartości BMI był istotnie mniejszy niż w grupie pacjentów otrzymujących insulinoterapię intensywną opartą na NPH i insulinie aspart, MD = 0,61 (95% CI: -0,90; -0,32),  $p < 0,0001$ .

### 3.1.1.4.6 Dawkowanie insuliny

Dane dotyczące końcowych wartości dawek poszczególnych insulin przedstawiono we wszystkich analizowanych badaniach. Poniższa tabela przedstawia informacje zebrane z badań, a pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne statystycznie.

Tabela 150. Średnia zmiana dawki insuliny w stosunku do wartości wyjściowej; detemir vs poszczególne schematy insulinoterapii.

Badanie	Okres obserwacji	N	Interwencja		N	Komparator		MD (95% CI); p
			w.k. (SD)	Średnia zmiana (SD)		w.k. (SD)	Średnia zmiana (SD)	
BOLUS dla DET: insulina aspart								
BOLUS dla NPH: insulina aspart w <i>Haak 2005</i> i <i>PREDICTIVE BMI</i> ; insulina ludzka krótko działająca w <i>Rašlová 2004</i>								
<i>Haak 2005</i>	U/dzień	bd.	<i>detemir</i> : 36,4 (bd.)		bd.	<i>NPH</i> : 35,3 (bd.)		bd.
			<i>aspart</i> : 40,2 (bd.)			<i>aspart</i> : 35,8 (bd.)		
	U/kg	bd.	<i>detemir</i> : 0,42* (bd.)		bd.	<i>NPH</i> : 0,40* (bd.)		bd.
			<i>aspart</i> : 0,47* (bd.)			<i>aspart</i> : 0,40* (bd.)		
<i>PREDICTIVE BMI</i>	U/dzień	125	<i>detemir</i> : 47,5 (21,3) <sup>§</sup>		146	<i>NPH</i> : 39,3 (16) <sup>§</sup>		<i>detemir vs NPH</i> : 7,40* (bd.)
			<i>detemir</i> : 23,9 (bd.)			<i>NPH</i> : 16,5 (bd.)		
	U/kg	26 tyg.	<i>detemir</i> : 0,59 (0,25) <sup>§</sup>		146	<i>NPH</i> : 0,47 (0,18) <sup>§</sup>		<i>detemir vs NPH</i> : 0,15* (bd.)
			<i>detemir + aspart</i> : 1,05 (0,40)			<i>NPH + aspart</i> : 0,85 (0,29)		
<i>Rašlová 2004</i>	U/kg	22 tyg.	<i>detemir</i> : 0,58 (0,52; 0,63) <sup>#</sup>		199	<i>NPH</i> : 0,46 (0,42; 0,49) <sup>#</sup>		bd.
			<i>aspart</i> : 0,37 (0,34; 0,40) <sup>#</sup>			<i>HSI</i> : 0,33 (0,31; 0,36) <sup>#</sup>		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
 § różnica między grupami istotna statystycznie,  $p = 0,0026$ ;  
 # średnia i 95% CI;  
 w.k. wartość końcowa.

Średnia końcowa dawka insuliny detemir wynosiła od 0,42 do 0,59 U/kg, natomiast insuliny NPH była równa 0,40-0,47 U/kg. Jedynie w próbie *PREDICTIVE BMI* podano, że różnica między grupami pod



względem końcowej dawki insuliny bazowej była istotna statystycznie, odpowiednio 0,59 vs 0,47 U/kg,  $p = 0,0026$ . Dodatkowo autorzy badania *Rašlová 2004* zaznaczyli, że po 22 tygodniach 31% chorych w grupie insuliny detemir, oraz 36% w grupie insuliny NHP pozostawało na schemacie dawkowania insuliny bazowej podawanej raz dziennie, natomiast reszta chorych otrzymywała insulinę bazową dwa razy dziennie.

### 3.1.1.4.7 Jakość życia i satysfakcja z leczenia

Jakość życia oceniano w badaniu *PREDICTIVE BMI* i posłużono się w tym celu kwestionariuszem SF-36 (informacje przedstawione na stronie internetowej Novo Nordisk). Ponadto autorzy oceniali satysfakcję chorych z leczenia przy użyciu kwestionariusza DTSQ. Szczegóły na ten temat zawiera tabela poniżej.

Tabela 151. Ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia u chorych; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Kwestionariusz/oceny punkt końcowy	Okres obserwacji	Interwencja		Komparator		MD (95% CI); p
			N	Średnia zmiana (SD) [pkt.]	N	Średnia zmiana (SD) [pkt.]	
BOLUS: insulina aspart							
<i>PREDICTIVE BMI</i>	SF-36	26 tyg.	124	3,29 (18,3*)	146	0,45 (18,2*)	2,84 (-1,53; 7,21)*; $p = 0,2048$
			124	2,05 (18,2*)	146	-2,14 (18,5*)	4,19 (-0,21; 8,59)*; $p = 0,0627$
	124		bd.	146	bd.	<b>1,98 (0,33; 3,63); <math>p = 0,019</math></b>	
	124		bd.	146	bd.	NS	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po 26 tygodniach leczenia nie odnotowano różnic między grupami w ocenie funkcjonowania fizycznego,  $p = 0,2048$ , a także w ocenie zdrowia psychicznego chorych,  $p = 0,0627$ . Dodatkowo w obu grupach pacjenci w podobny sposób oceniali częstość występowania hiperglikemii i hipoglikemii. Natomiast zaobserwowano znamienne większą satysfakcję z leczenia u pacjentów otrzymujących insulinę detemir niż u chorych stosujących insulinę NPH, MD = 1,98 (95% CI: 0,33; 3,63),  $p = 0,019$ .

### 3.1.1.5 Bezpieczeństwo

Ocenę porównawczą bezpieczeństwa schematów DET + BOLUS i NPH + BOLUS przedstawiono we wszystkich analizowanych badaniach: *Haak 2005*, *PREDICTIVE BMI* oraz *Rašlová 2004*.

Autorzy badań podkreślili, że obie insuliny bazowe były dobrze tolerowane i miały zbliżone profile bezpieczeństwa, a większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego i prawdopodobnie nie była związana z leczeniem. Jedynie w próbie *PREDICTIVE BMI* zaznaczono, że w grupie insuliny detemir wystąpiły 3 poważne (*severe*) AEs w porównaniu do braku takich przypadków w grupie kontrolnej, a także 2 przypadki AEs prawdopodobnie (*probably*) związanych z leczeniem. W obu grupach odnotowano również po 1 przypadku AEs możliwie związanych (*possible*) z terapią. We wszystkich porównaniach różnice między grupami nie były znamienne.

#### 3.1.1.5.1 Jakiegokolwiek działania niepożądane

Informacje na temat częstości występowania jakiegokolwiek działań niepożądanych przedstawiono jedynie w badaniu *PREDICTIVE BMI* – dane zamieszczono w tabeli, pogrubioną czcionką wyróżniając statystycznie znamienne wyniki.

Tabela 152. Odsetek chorych z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS		NPH + BOLUS		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
BOLUS: insulina aspart						
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tygodni	125	58 (46,4%) [liczba zdarzeń: 94]	146	45 (30,8%) [liczba zdarzeń: 73]	<b>1,51 (1,11; 2,05); NNH = 7 (4; 26)</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie klinicznej *PREDICTIVE BMI* podczas leczenia schematem opartym na insulinie detemir częściej stwierdzano działania niepożądane, niż w przypadku schematu kontrolnego – 46,4% vs 30,8%. Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek działań niepożądanych było o około 50% wyższe w przypadku insuliny detemir w stosunku do komparatora: RR = 1,51 (95% CI: 1,11; 2,05) i wynik ten był znamienny statystycznie. Wskaźnik NNH obliczony dla tego porównania wynosił 7 (95% CI: 4; 26), co oznacza, że lecząc 7 chorych insuliną detemir zamiast porównywanym schematem z NPH w okresie 26 tygodni, należy oczekiwać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku działania niepożądanego.

#### 3.1.1.5.2 Ciężkie działania niepożądane (serious)

Dokładne informacje na temat częstości występowania ciężkich (*serious*) działań niepożądanych przedstawiono w próbach *PREDICTIVE BMI* i *Rašlová 2004*. W próbie *Haak 2005* zamieszczono jedy-

nie uwagę, że tylko jedno ciężkie działanie niepożądane (przypadek hipoglikemii) został uznany za związany ze stosowaną insuliną (w tym przypadku insulina NPH), poza tą uwagę nie ma informacji o ciężkich działaniach niepożądanych. W tabeli poniżej zebrano dane na temat częstości występowania tych działań niepożądanych z badań *PREDICTIVE BMI* i *Rašlová 2004*.

Tabela 153. Odsetek chorych z ciężkimi działaniami niepożądanymi; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS		NPH + BOLUS		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
BOLUS dla DET: insulina aspart						
BOLUS dla NPH: insulina aspart w <i>PREDICTIVE BMI</i> ; insulina ludzka krótko działająca w <i>Rašlová 2004</i>						
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tygodni	125	4 <sup>^</sup> (3,2%)	146	4 (2,7%)	1,17 (0,33; 4,18); NS
<i>Rašlová 2004</i>	22 tygodnie	195	2 (0,01%*)	199	3 (0,02%*)	0,68 (0,14; 3,37); NS

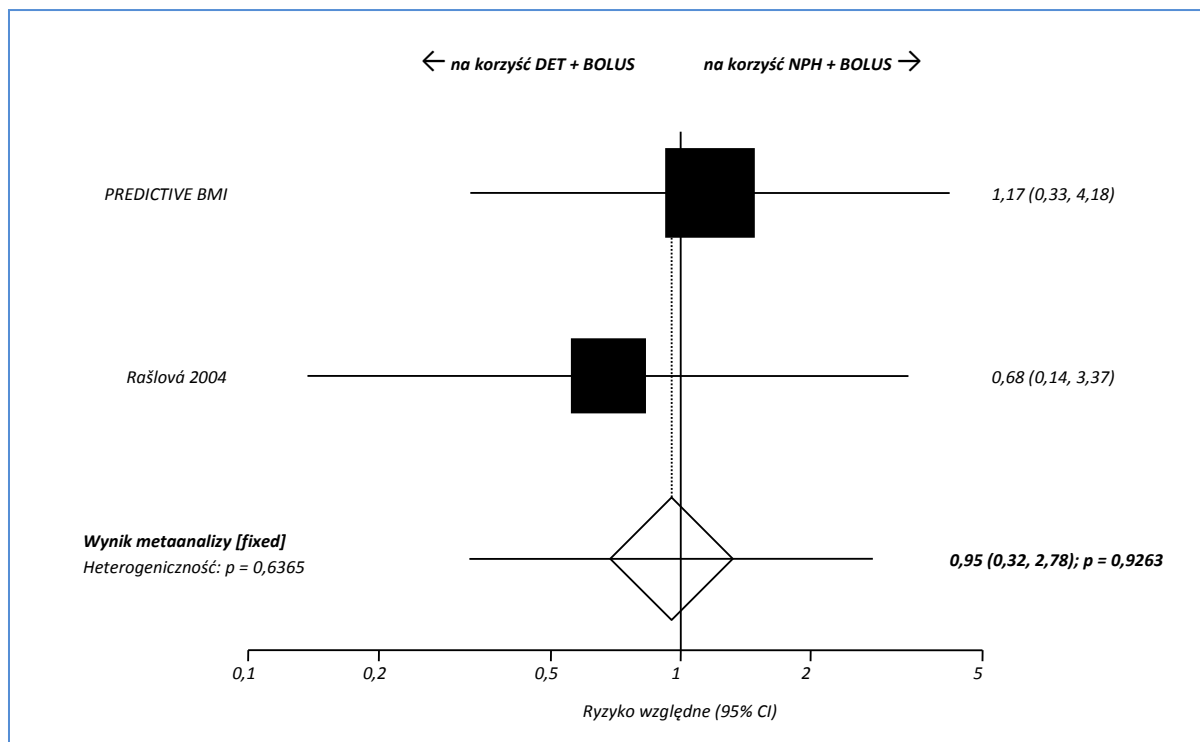
\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w dodatkowych materiałach zamieszczonych na stronie internetowej Novo Nordisk podano, że w grupie insuliny detemir wystąpiło 6 (4,8%) ciężkich AEs; nie zmieniło to jednak oceny istotności różnic w porównaniu z grupą kontrolną: RR = 1,75 (95% CI: 0,54; 5,67).

Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych była zbliżona w grupach ocenianych w ramach próby *PREDICTIVE BMI* (3,2% vs 2,7%, odpowiednio DET + BOLUS vs NPH + BOLUS) – nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 1,17 (95% CI: 0,33; 4,18). W badaniu *Rašlová 2004* częstość występowania ciężkich działań niepożądanych (zaznaczono, że były związane z leczeniem) była bardzo niska (0,01% vs 0,02%, odpowiednio insulina detemir oraz insulina NPH, obie w schemacie intensywnym) i podobnie jak w poprzedniej próbie nie stwierdzono różnic w ryzyku ich wystąpienia pomiędzy analizowanymi grupami, RR = 0,68 (95% CI: 0,14; 3,37).

Wykorzystując dane z analizowanych badań, wykonano metaanalizę ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych w grupie insuliny detemir w stosunku do leczenia kontrolnego. Wyniki zebrano na wykresie poniżej.

Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.



Powyższe obliczenia wskazują na brak istotnych różnic między grupą DET + BOLUS vs NPH + BOLUS w ryzyku występowania ciężkich działań niepożądanych, RR = 0,95 (95% CI: 0,32; 2,78), p = 0,9263. Z uwagi na nieistotną heterogeniczność analizowanych danych (p = 0,6365), w obliczeniach wykorzystano model efektów stałych.

### 3.1.1.5.3 Działania niepożądane związane z leczeniem

Działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem raportowano w próbie klinicznej *Haak 2005*. Uzyskane informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 154. Odsetek chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS		NPH + BOLUS		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
BOLUS: insulina aspart						
<i>Haak 2005</i>	26 tygodni	341	17* (5%)	164	5* (3%)	1,64 (0,64; 4,22); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W próbie *Haak 2005* działania niepożądane występowały u 5% w grupie insuliny detemir oraz 3% w grupie kontrolnej, a obserwowane różnice nie były znamienne – RR = 1,64 (95% CI: 0,64; 4,22).

### 3.1.1.5.4 Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych

Informacje na temat odsetka chorych, którzy przerywali leczenie z powodu działań niepożądanych odnaleziono w próbach *PREDICTIVE BMI* oraz *Rašlová 2004*. Wyniki uzyskane ze wspomnianych badań zestawiono w tabeli poniżej.

*Tabela 155. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.*

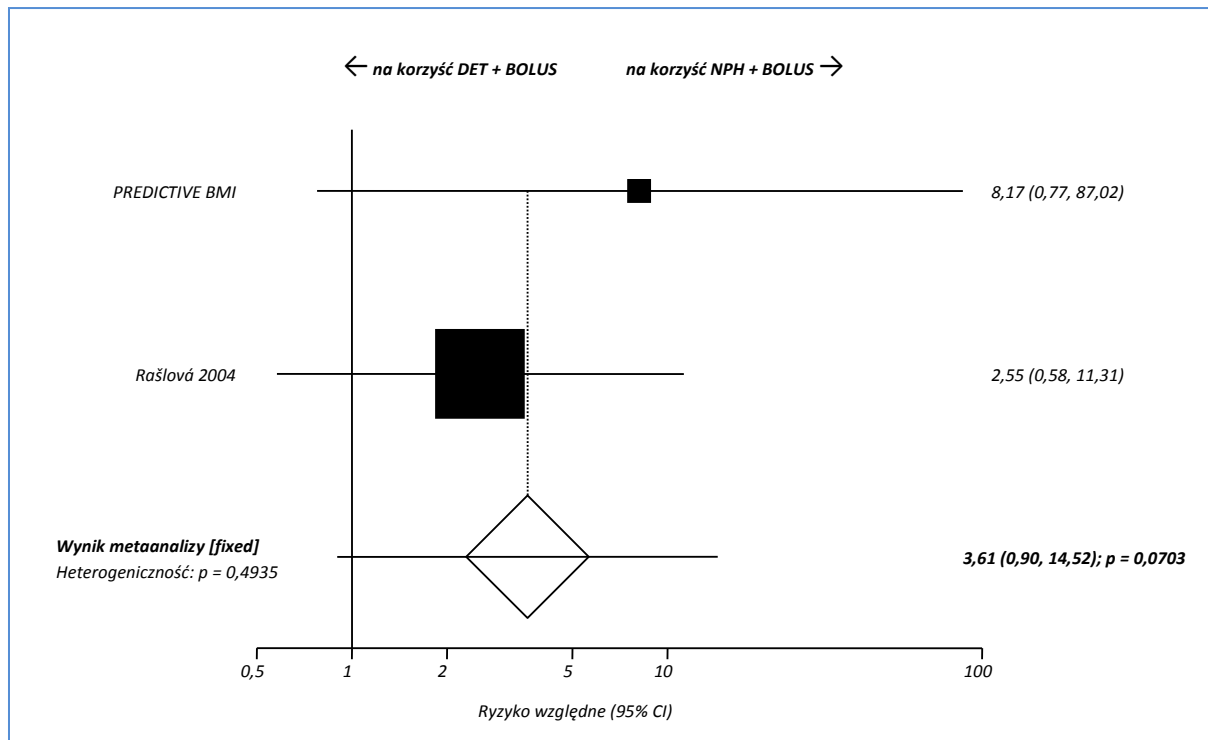
Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS		NPH + BOLUS		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
BOLUS dla DET: insulina aspart BOLUS dla NPH: insulina aspart w <i>PREDICTIVE BMI</i> ; insulina ludzka krótko działająca w <i>Rašlová 2004</i>						
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tygodni	125	3 (2,4%)	146	0 (0%)	8,17 (0,77; 87,02); NS
<i>Rašlová 2004</i>	22 tygodnie	195	5 (2,6%*)	199	2 (1,0%*)	2,55 (0,58; 11,31); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetki chorych, którzy przerywali leczenie z powodu działań niepożądanych były niskie i zbliżone w analizowanych grupach poszczególnych badań: 2,4% vs 0% w badaniu *PREDICTIVE BMI* oraz 2,6% vs 1,0% w badaniu *Rašlová 2004* (insulina detemir vs grupa kontrolna, oba w schemacie intensywnym). Ryzyko wystąpienia przerwania leczenia nie różniło się istotnie pomiędzy analizowanymi grupami: RR = 8,17 (95% CI: 0,77; 87,02) w próbie *PREDICTIVE BMI* oraz RR = 2,55 (95% CI: 0,58; 11,31) w badaniu *Rašlová 2004*.

Wykorzystując dane z analizowanych badań, wykonano metaanalizę ryzyka wystąpienia przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych. Uzyskane wyniki zestawiono na wykresie poniżej.

Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia przerwania terapii z powodu działań niepożądanych; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.



Ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych było podobne w grupie chorych otrzymujących DET + BOLUS oraz w grupie NPH + BOLUS: RR = 3,61 (95% CI: 0,90; 14,52), wynik nie był znamieny statystycznie ( $p = 0,0703$ ). W obliczeniach posłużono się modelem efektów stałych, z uwagi na nieznamienne ( $p = 0,4935$ ) heterogeniczność analizowanych badań.

### 3.1.1.5.5 Zgony

Wyniki odnośnie zgonów odnaleziono jedynie w badaniach PREDICTIVE BMI i Rašlová 2004. Dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 156. Liczba zgonów; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS		NPH + BOLUS		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
BOLUS dla DET: insulina aspart BOLUS dla NPH: insulina aspart w PREDICTIVE BMI; insulina ludzka krótko działająca w Rašlová 2004						
PREDICTIVE BMI	26 tygodni	125	1 (1,0%*)	146	0 (0%)	3,50 (0,29; 42,44); NS
Rašlová 2004	22 tygodnie	195	1 (0,5%*)	199	0 (0%)	3,06 (0,25; 37,15); NS

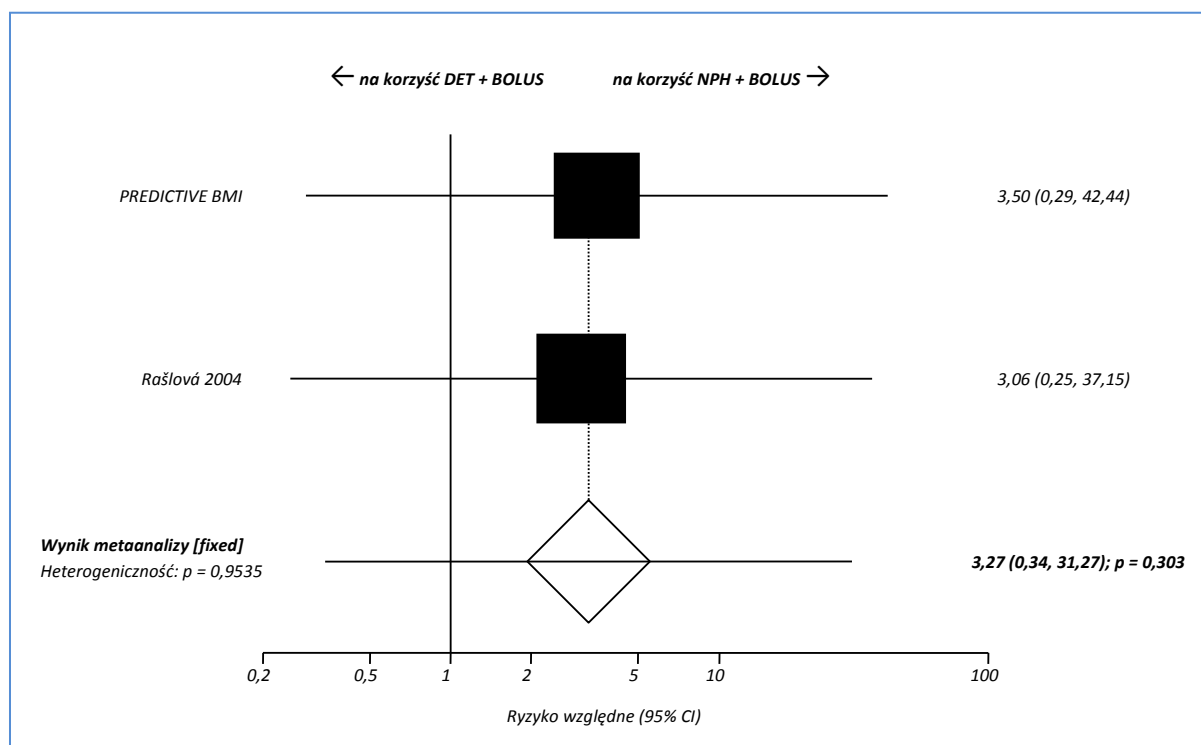
\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu Haak 2005 odnotowano jeden zgon w grupie insuliny detemir (pacjent z chorobą wieńcową w wywiadzie), jednak nie został uznany za związany z leczeniem. W przypadku próby Rašlová

2004 stwierdzono jeden przypadek nagłego zgonu z nieznanego przyczyny w grupie insuliny detemir, który uznano za niezwiązany z leczeniem. W żadnym z badań nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w ryzyku wystąpienia zgonu.

Dane z badań umożliwiły przeprowadzenie metaanalizy, której wynik zamieszczono na poniższym wykresie.

Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia przerwania terapii z powodu działań niepożądanych; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.



Otrzymane w wyniku metaanalizy ryzyko względne wskazuje na brak istotnych różnic w częstości zgonów między grupą DET + BOLUS a grupą NPH + BOLUS: RR = 3,27 (95% CI: 0,34; 31,27),  $p = 0,303$ . Obliczenia, z powodu nieznamiennej heterogeniczności analizowanych danych ( $p = 0,9535$ ), przeprowadzono modelem efektów stałych.

### 3.1.1.5.6 Poszczególne działania niepożądane

W badaniu *Haak 2005* podano, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie insuliny detemir były zaburzenia dotyczące układu pokarmowego (1,5% chorych, 5/341), natomiast w grupie kontrolnej – działania niepożądane związane ze skórą (1,8% chorych, 3/164).

Z kolei w próbie *Rašlová 2004* przedstawiono informacje na temat częstości występowania hospitalizacji. Dane te zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 157. Odsetek chorych poddanych hospitalizacji; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	DET + BOLUS		NPH + BOLUS		RR (95% CI)*
		N	n (%)	N	n (%)	
BOLUS dla DET: insulina aspart BOLUS dla NPH: insulina ludzka krótko działająca						
<i>Rašlová 2004</i>	22 tygodnie	195	2 (1,0%*)	199	3 (1,5%*)	0,68 (0,14; 3,37); NS

Częstość występowania hospitalizacji przedstawiona w badaniu *Rašlová 2004* była podobna w obu analizowanych grupach i wyniosła 1,0% w przypadku insuliny detemir oraz 1,5% w grupie kontrolnej – obserwowane różnice nie były znamienne statystycznie, RR = 0,68 (95% CI: 0,14; 3,37).

### 3.1.1.5.7 Ciśnienie tętnicze krwi

Szczegółowe dane dotyczące oceny powyższego punktu końcowego przedstawiono jedynie w badaniu *PREDICTIVE BMI*. Dane te zawiera tabela poniżej.

Tabela 158. Średnia zmiana ciśnienia tętniczego krwi w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	N	DET + BOLUS		NPH + BOLUS		MD (95% CI)*
				średnia zmiana (SD) [mmHg]	N	średnia zmiana (SD) [mmHg]		
BOLUS: insulina aspart								
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tyg.	SBP DBP	125	-3,2 (16,2) -2,3 (9,8)	146	-1,6 (18,4) -1,5 (10,2)	-1,60 (-5,76; 2,56)*; NS -0,80 (-3,19; 1,59)*; NS	

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Po 26 tygodniach stosowania insuliny detemir i NPH w schemacie intensywnym odnotowano redukcję ciśnienia skurczowego i rozkurczowego krwi, przy czym w obu przypadkach różnica między grupami nie była znamienna. W przypadku pozostałych prób, jedynie autorzy badania *Haak 2005* podali, że zmiany ciśnienia tętniczego krwi były zbliżone między analizowanymi grupami.

### 3.1.1.5.8 Zmiany parametrów laboratoryjnych

W dwóch badaniach, *Haak 2005* i *PREDICTIVE BMI*, zaznaczono, że ocena parametrów laboratoryjnych była podobna w obu grupach i nie stwierdzono klinicznie istotnych zmian podczas leczenia, przy czym szczegółowe dane liczbowe na ten temat przedstawiono tylko w drugiej z tych prób (patrz **Tabela 159**).



Tabela 159. Średnia zmiana stężenia lipidów w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Badanie	Okres obserwacji	Punkt końcowy	DET + BOLUS		NPH + BOLUS		MD (95% CI)*
			N	średnia zmiana (SD) [g/l]	N	średnia zmiana (SD) [g/l]	
BOLUS: insulina aspart							
<i>PREDICTIVE BMI</i>	26 tyg.	TC LDL	125	2,02 (0,33*) 1,19 (0,33*)	146	1,93 (0,36*) 1,11 (0,24*)	<b>0,09 (0,01; 0,17); p = 0,0282</b> <b>0,08 (0,02; 0,16); p = 0,041</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W obu grupach odnotowano zwiększenie stężenia całkowitego cholesterolu (TC) i lipidów LDL. Zmiany były większe w przypadku insuliny detemir w porównaniu z NPH, odpowiednio  $p = 0,0282$  i  $p = 0,041$ , jednak autorzy zaznaczyli przy tym, że nie były to zmiany istotne klinicznie.

### 3.1.2 DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs – badania z randomizacją

#### 3.1.2.1 Opis metodyki włączonych badań

Odnaleziono dwa otwarte badania kliniczne III fazy z randomizacją oceniające efektywność kliniczną długo działającego analogu insuliny detemir podawanego jako insulina bazowa, w ramach schematu *basal-bolus* w skojarzeniu z insuliną posiłkową (analog szybko działający), w porównaniu z terapią mieszankami (*premix*) analogów insuliny podawanymi dwa razy dziennie w *PREFER* (publikacja *Liebl 2009*; korzystano również z dodatkowych danych zamieszczonych na stronie firmy Novo Nordisk) lub mieszankami insuliny ludzkiej podawanymi trzy razy dziennie w *Shanmugasundar 2012*. W obu próbach preparaty insuliny podawano bez zaślepienia, co było spowodowane koniecznością dostosowywania dawek insuliny.

W próbie *Shanmugasundar 2012* włączano chorych po niepowodzeniu leczenia mieszankami insuliny ludzkiej (ludzka insulina izofanowa jako podstawowa) stosowanymi dwa razy dziennie w skojarzeniu z OAD (kryterium włączenia HBA1c > 7%, średnie wyjściowe HBA1c ≥ 9%, dotychczasowa dawka insuliny w pojedynczym wstrzyknięciu przekraczająca 25 j.), dodatkowym kryterium było występowanie u tych pacjentów epizodów hipoglikemii w okresie po obiedzie i/lub przed kolacją. Średni czas stosowania insuliny wynosił powyżej 3 lat. Natomiast w badaniu *PREFER* włączono mieszaną populację chorych – około 70% włączonych do grup z insuliną detemir lub mieszanką analogów insuliny otrzymywało wcześniej wyłącznie OADs, natomiast pozostałe blisko 30% było po terapii insuliną w schemacie prostym (*basal*) w skojarzeniu z OADs. Wyniki dla głównego punktu końcowego (redukcja HBA1c) podano także w podgrupie wcześniej leczonej insuliną, przy czym u tych pacjentów zastosowana interwencja jest niezgodna z klasycznym algorytmem intensyfikacji insulinoaterapii (rozpoczęcie leczenia po nieskuteczności OAD od intensywnej insulinoaterapii). Także w tej próbie klinicznej wymaganym kryterium było niepowodzenie dotychczasowego leczenia (HBA1c ≥ 7%, średnie wyjściowe wartości ≥ 8,4%, wyjściowe stężenie glukozy na czczo > 11 mmol/l).

Ponadto badania te porównujące insulinę detemir w schemacie intensywnym z mieszankami analogów nie do końca jednak odpowiadają rzeczywistej sytuacji klinicznej w której insulina detemir w połączeniu z bolusami okołoposiłkowymi będzie stosowana zamiast mieszanek insuliny. Zgodnie ze schematem intensyfikacji leczenia cukrzycy typu 2, w przypadku nieskuteczności mieszanek insuliny należy rozpocząć insulinoterapię intensywną (schemat *basal-bolus*). Gdy dojdzie do narastania insulinooporności i utraty kontroli glikemii należy rozważyć zmianę NPH na analog długo działający, natomiast mieszanki insuliny nie są alternatywą dla takich pacjentów, należy tu jako podstawowy komparator rozważyć kontynuację insulinoaterapii intensywną z NPH lub z insuliną glargine jako insulinami podstawowymi. Opisano jednak te porównania celem szerszej oceny efektywności klinicznej

insuliny detemir, należy jednak pamiętać o ograniczeniach tych porównań w kontekście realiów praktyki klinicznej.

Głównym punktem końcowym obu prób była ocena różnicy zmian zawartości HbA1c na końcu leczenia w porównaniu do wartości początkowych między ocenianymi schematami insulinoterapii. Autorzy próby *PREFER* przeprowadzili ocenę nie mniejszej skuteczności (*non-inferiority*) terapii z udziałem insuliny detemir w porównaniu z terapią mieszkankami analogów insuliny podawanymi dwa razy dziennie (nie przedstawiono kryterium *non-inferiority*), natomiast w drugim z włączonych badań oceniano wyższość (*superiority*) podobnego schematu leczenia insuliny detemir nad insulinoterapią z udziałem mieszanek insuliny ludzkiej stosowanych trzy razy dziennie. Szczegóły dotyczące metodyki opisywanych badań z randomizacją przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 160. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności insuliny detemir; *DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs*.

Badanie	Hipoteza badawcza	Klasyfikacja AOTM Punktacja Jadad	Okres obserwacji	Ocena mocy badania	Liczebność grup (ITT)	Typ analiz	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs</b>								
<i>PREFER</i>	Ocena nie mniejszej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> )	IIA 3 (R2; B0; W1)	26 tygodni	tak	541 vs 178	mITT <sup>1</sup> – ocena skuteczności i bezpieczeństwa	107 <sup>2</sup>	Novo Nordisk
<i>Shanmugasundar 2012</i>	Ocena wyższości ( <i>superiority</i> )	IIA 2 (R1; B0; W1)	12 tygodni	nie	27 vs 27	nie określono	1 (Indie)	bd.

<sup>1</sup> podano, że ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę leków, którą błędnie zdefiniowano jako populację ITT (zgodną z zaplanowanym leczeniem); w rzeczywistości była to zmodyfikowana populacja ITT;

<sup>2</sup> Austria, Niemcy, Szwajcaria.

Autorzy badania *PREFER* oszacowali, że w celu wykazania z 95% prawdopodobieństwem istotności statystycznej ocenianej hipotezy (*non-inferiority*) randomizacji do grupy z insuliny detemir i grupy kontrolnej należy poddać łącznie 710 chorych. W badaniu *Shanmugasundar 2012* podano jedynie, że liczebność populacji ustalano w ustalono w sposób umowny. Zaznaczono również, że była to próba pilotażowa przeprowadzona w jednym ośrodku w Indiach, w której chorzy po raz pierwszy w warunkach kontrolowanych otrzymywali leczenie zintensyfikowane z udziałem trzech dawek mieszanek insuliny, natomiast badanie *PREFER* było wieloośrodkową międzynarodową próbą.

Jedynie w badaniu *PREFER* opisano sposób przydziału chorych do ocenianych schematów insulinoterapii – odbywał się on na podstawie zaplombowanego kodu randomizacyjnego w stosunku 3:1 odpowiednio do grupy z intensywną insulinoterapią z udziałem insuliny detemir lub do grupy z mie-

szanką analogów insuliny. Ponadto w próbie tej, podobnie jak w *Shanmugasundar 2012*, nie zastosowano zaślepiecia odnośnie leków podawanych w obu grupach. Opisywane badania uzyskały odpowiednio 3 i 2 punkty w skali Jadad. Szczegóły dotyczące oceny jakości metodologicznej obu prób zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 161. Wynik oceny jakości badań porównujących insulinę detemir z różnymi schematami insulinoterapii mieszankami insuliny; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Punktacja Jadad	Poprawny sposób randomizacji	Opis randomizacji	Zaślepienie	Opis zaślepienia	Informacja o utracie pacjentów z badania
<i>PREFER</i>	3	tak	w stosunku 3:1 <sup>1</sup> do grupy DET + BOLUS ± OADs vs grupy MIX ± OADs, według zaplombowanego kodu randomizacyjnego	brak	nd.	tak
<i>Shanmugasundar 2012</i>	2	nie	nie przedstawiono szczegółowego opisu potwierdzającego poprawność procesu randomizacji	brak	nd.	tak

<sup>1</sup> w celu poszerzenia oceny efektywności klinicznej insuliny detemir w większej liczbie populacji chorych.

Opisywane badania różniły się pod względem liczby chorych poddanych randomizacji (tj. populacji ITT) – w *PREFER* stanowiło ją 719 chorych, w tym 541 i 178 odpowiednio w grupie DET + BOLUS ± OADs lub grupie kontrolnej, podczas gdy w *Shanmugasundar 2012* wynosiła 54 chorych, po 27 obu grupach. Ponadto autorzy pierwszej z prób zaznaczyli, że w ocenie efektywności klinicznej uwzględniono populację ITT, ale w praktyce wykonano ją w obrębie chorych, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę przypisanych leków (zmodyfikowana ITT) – u 537 (99%) i 178 (100%) włączonych odpowiednio do grupy z insuliną detemir i grupy mieszanki analogów insuliny (pozostali 4 [1%] chorzy poddani randomizacji do grupy DET + BOLUS ± OADs nie otrzymali żadnej dawki leków). Ogółem z badania *PREFER* wycofano około 8,5% chorych w obu grupach (odpowiednio 44 i 17 chorych). Autorzy odnotowali kilka przyczyn przedwczesnego przerwania udziału w badaniu, ale częstość ich występowania była niska (brak skuteczności terapii, naruszenie protokołu lub inne łącznie u około 5-8% chorych). Również działania niepożądane rzadko prowadziły do wycofania z próby, u około 1-3% pacjentów. Natomiast autorzy próby *Shanmugasundar 2012* nie podali bezpośrednio informacji na temat populacji uwzględnionej w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa, jednak na podstawie przedstawionych przez nich danych dotyczących przepływu można stwierdzić, że wykonano ją według protokołu badania (w populacji *per protocol*). Spośród poddanych randomizacji populację *per protocol* stanowiło 50 (93%) chorych, po 25 (93%) w grupie z insuliną detemir i w grupie z mieszanką insuliny ludzkich. Pozostałych 2 chorych w obu grupach utracono z obserwacji i były to jedyne takie przypadki w dwóch włączonych badaniach. Szczegóły dotyczące przepływu chorych w próbach *PREFER* i *Shanmugasundar 2012* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 162. Opis utraty chorych w badaniach porównujących insulinę detemir z różnymi schematami insulinoterapii mieszankami insuliny; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Grupa	Zakończenie leczenia ogółem	Zakończenie leczenia z powodu AEs	Utrata chorych z obserwacji	Wycofanie zgody na udział w badaniu	Zgon	Inne
PREFER	DET + BOLUS ± OADs (N = 541 <sup>1</sup> )	44 (8,1%)*^	18 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	26 (4,8%) <sup>2</sup>
	MIX ± OADs (N = 178 <sup>1</sup> )	17 (9,6%)*^	2 (1,1%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	15 (8,4%) <sup>2</sup>
Shanmugasundar 2012	DET + BOLUS ± OADs (N = 27 <sup>1</sup> )	2 (7,4%)*^	0 (0%)	2 (7,4%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
	MIX ± OADs (N = 27 <sup>1</sup> )	2 (7,4%)*^	0 (0%)	2 (7,4%*)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ nieistotne statystycznie różnice między grupami w odsetku chorych przerywających leczenie ogółem;

<sup>1</sup> liczba chorych poddanych randomizacji (populacja ITT);

<sup>2</sup> w tym z powodu: braku skuteczności leczenia (4 vs 6 chorych), naruszenia protokołu (7 vs 6) i innych (15 vs 3).

### 3.1.2.2 Charakterystyka włączonej populacji

#### 3.1.2.2.1 Kryteria selekcji osób podlegających selekcji do badania

Opisywane badania włączały chorych na cukrzycę typu 2 (od co najmniej 6 miesięcy w *PREFER*), którzy mieli podwyższoną zawartość HbA1c – tj.  $\geq 7\%$  (*PREFER*) lub  $> 7\%$  (*Shanmugasundar 2012*), ale nie więcej niż 12,0% (*PREFER*), wskazującą na brak właściwej kontroli glikemii pomimo wcześniejszego leczenia. W próbie *Shanmugasundar 2012* włączano pacjentów, którzy w ramach wcześniejszej terapii otrzymywali mieszankę insuliny ludzkiej dwa razy dziennie w skojarzeniu z metforminą i pioglitazonem w dziennych dawkach wynoszących odpowiednio 2000 mg i 30 mg. Natomiast w badaniu *PREFER* wcześniejsza insulinoterapia nie była warunkiem bezwzględnie koniecznym, gdyż uwzględniano pacjentów otrzymujących wcześniej nie więcej niż dwa doustne leki przeciwcukrzycowe (OADs) z lub bez udziału insuliny o pośrednim czasie działania lub długo działającej (a wykluczano tych, którzy stosowali insuliny krótko działające lub mieszanki insuliny ludzkiej lub jej analogów przez co najmniej 7 dni w trakcie 6 miesięcy przed wizytą skryningową). W żadnej z prób nie podano minimalnego czasu stosowania insuliny. Dodatkowym kryterium włączenia do badania *Shanmugasundar 2012* była obecność hipoglikemii po obiedzie i/lub przed kolacją.

Kryterium wykluczającym możliwość udziału w obu badaniach była wymagająca leczenia (lub leczona w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy dodatkowo w *PREFER*) retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki żółtej. Z badań *PREFER* i *Shanmugasundar 2012* wykluczano również pacjentów z podwyższonym stężeniem kreatyniny w osoczu (co w pierwszej z prób określono jako upośledzenie funkcji nerek), a w *PREFER* także z podwyższoną aktywnością ALT. Ponadto autorzy badań nie uwzględniali osób z określonymi chorobami serca, m.in. z niestabilną dławicą lub po zawale serca stwierdzonym

w okresie pół roku przed włączeniem. W zależności od próby stosowano dodatkowo inne kryteria selekcji chorych, które przedstawiono szczegółowo w tabeli poniżej.

Tabela 163. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Kryterium selekcji	PREFER	Shanmugasundar 2012
<b>Kryteria włączenia</b>		
<b>Jednostka chorobowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2</li> <li>czas trwania cukrzycy ≥ 6 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2</li> </ul>
<b>Wcześniejsza terapia cukrzycy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie 1 lub 2 OADs z lub bez insuliny o pośrednim czasie działania lub długo działającej insuliny podawanej 1 × dziennie</li> <li>zawartość HbA1c: 7,0-12,0%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie mieszanką insuliny ludzkiej (BHI) 2 × dziennie w dawce &gt; 25 U w skojarzeniu z metforminą w dawce 2000 mg/dzień i pioglitazonem w dawce 30 mg/dzień</li> <li>zawartość HbA1c &gt; 7,0% (niewłaściwa kontrola cukrzycy)</li> </ul>
<b>Pozostałe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dorośli chorzy</li> <li>BMI ≤ 40 kg/m<sup>2</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>hipoglikemia występująca po obiedzie (<i>post-lunch</i>) i/lub przed kolacją (<i>pre-dinner</i>)</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<b>Jednostka chorobowa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie płamki żółtej leczone laserowo w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy lub wymagające natychmiastowego leczenia</li> <li>upośledzenie funkcji wątroby lub nerek (odpowiednio aktywność ALT ≥ 2 × GGN i stężenie kreatyniny ≥ 1,69 mg/dl) wymagające natychmiastowego leczenia</li> <li>choroba serca (niestabilna dławica, zawał mięśnia sercowego w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy lub zastoinowa niewydolność serca III lub IV stopnia według klasyfikacji NYHA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieleczona retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie płamki żółtej</li> <li>badania czynności wątroby poza zakresem normy</li> <li>stężenie kreatyniny w osoczu &gt; 1,5 mg/dl</li> <li>niewyrównana niewydolność serca, niestabilna dławica lub zawał serca w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy</li> <li>jakakolwiek ostra (<i>acute</i>) choroba towarzysząca</li> </ul>
<b>Wcześniejsza terapia cukrzycy</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>leczenie ≥ 3 OADs</li> <li>leczenie krótko działającą insuliną lub mieszanką insuliny ludzkiej lub jej analogów przez ≥ 7 dni w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>
<b>Pozostałe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>uzależnienie od alkoholu i narkotyków</li> <li>brak zrozumienia stosowanego schematu leczenia</li> <li>ciąża</li> </ul>

### 3.1.2.2.2 Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

Szczegółowe dane na temat wyjściowych charakterystyk chorych ocenianych w próbach *PREFER* i *Shanmugasundar 2012* przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 164. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Grupa	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn, n (%)	Wiek (SD) [lata]	BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Czas trwania choroby (SD) [lata]	Zawartość HbA1c (SD) [%]	Stężenie FPG (SD) [mmol/l]	Rodzaj wcześniejszego leczenia, n (%)
PREFER	DET + BOLUS	537	306 (57%)*	60,3 (9,2)	31,0 (4,6)	9,4 (6,3)	8,52 (1,13)	11,2 (3,2)	wyłącznie OADs: 392 (73%)* insulina + OAD: 145* <sup>1</sup> (27%)
	MIX	178	112 (63%)*	61,7 (9,2)	30,6 (4,1)	8,9 (6,5)	8,40 (1,03)	11,0 (2,9)	wyłącznie OADs: 126 (71%) Insulina + OADs: 52* <sup>2</sup> (29%)
Shanmugasundar 2012	DET + BOLUS	25	15 (60%*)	53,8 (9,5)	31,25 (4,7)	13,2 (6,4)	9,4 (1,3)	10,4 (4,5) <sup>3</sup>	BHI + 2 OADs <sup>4,5</sup> : 25 (100,0%)
	MIX	25	10 (40%*)	53,9 (8,1)	29,2 (4,8)	14,1 (5,1)	9,0 (0,9)	9,3 (3,5) <sup>3</sup>	BHI + 2 OADs <sup>4,5</sup> : 25 (100,0%)

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>1</sup> w tym insulina glargine lub inna odpowiednio u 64 (12%) i 81 (15%) chorych;

<sup>2</sup> w tym insulina glargine u 27 (15%) chorych;

<sup>3</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych mnożąc wartości stężenia wyrażone w mg/dl przez 0,05551 (zgodnie z formułą przedstawioną przez autorów badania 4-7);

<sup>4</sup> metformina w dawce 2000 mg/dzień + pioglitazon 30 mg/dzień;

<sup>5</sup> średni czas trwania insulinoterapii wynosił 4,2 (SD: 3,7) i 3,7 (SD: 3,1) lat odpowiednio w grupie DET + BOLUS ± OADs i grupie MIX ± OADs.

W obu próbach wyjściowe charakterystyki pacjentów były zbliżone w ocenianych grupach, z wyjątkiem istotnych statystycznie różnic w obwodzie talii w próbie *Shanmugasundar 2012*,  $p < 0,05$ . Szczegółowe dane dotyczące tych charakterystyk przedstawia poniższa tabela.

Ogółem w badaniu *Shanmugasundar 2012* uczestniczyła porównywalna liczba kobiet i mężczyzn, a w próbie *PREFER* około 60% populacji stanowili mężczyźni. W obu próbach oceniano chorych o średniej wieku wynoszącej od około 54 do 60 lat oraz o zbliżonym BMI (około 30 kg/m<sup>2</sup>), wskazującym na występowanie u nich znaczącej nadwagi lub otyłości. Ponadto w badaniu *PREFER* w momencie rozpoczęcia insulinoterapii w obu grupach cukrzyca typu 2 występowała u chorych średnio od około 9 lat, a w drugim z badań od około 13 lat. Autorzy badań oceniali chorych leczonych wcześniej insuliną w różnych schematach, u których nie uzyskano docelowej zawartości HbA1c – w momencie włączenia wynosiła ona od około 8,4% do 9% (pacjenci charakteryzowali się także podwyższonym stężeniem glukozy w osoczu na czczo, średnia około 10 mmol/l). W badaniu *Shanmugasundar 2012* czas trwania wcześniejszej insulinoterapii u chorych w obu grupach wynosił około 4 lata, wszyscy pacjenci otrzymywali mieszkankę insulin ludzkich dwa razy dziennie w skojarzeniu z metforminą i pioglitazonem. Natomiast w próbie *PREFER* oceniano populację mieszaną – tzn. niewiele ponad 70%

pacjentów w obu grupach otrzymywało wyłącznie terapię doustną, a 30% insulinę w skojarzeniu z OADs. Dodatkowo wiadomo, że w obu grupach około 12-15% pacjentów w ramach wcześniejszej insulinoterapii otrzymywało insulinę glargine, a w grupie DET + BOLUS ± OADs dodatkowo 15% chorych inną insulinę (spośród preparatów średnio lub długo działających, których wcześniejsze stosowanie określono w kryteriach włączenia). Pomimo tego, że autorzy próby *PREFER* podali rodzaj informacji o rodzaju wcześniejszych insulin, to populację bardziej zbliżoną do populacji docelowej oceniano w próbie *Shanmugasundar 2012*.

### 3.1.2.3 Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W obydwu badaniach ocenianą interwencją stanowił schemat intensywnej insulinoterapii *basal-bolus*, obejmujący insulinę detemir podawaną raz dziennie jako insulinę bazową w skojarzeniu z insuliną aspart (analog szybko działający) podawaną trzy razy dziennie przed posiłkami (insulina bolusowa). Dla powyższego schematu komparatorem była terapia z udziałem mieszanek insulin, przy czym w badaniu *PREFER* była to mieszanka analogów – insuliny aspart z zawiesiną protaminową aspart w stosunku 30%:70% (BIA), podawana dwa razy dziennie, podczas gdy w próbie *Shanmugasundar 2012* mieszanka insulin ludzkich (BHI, z ang. *biphasic human insulin*) – krótko działającej insuliny ludzkiej (HSI, z ang. *human soluble insulin*) z insuliną izofanową (NPH) również w stosunku 30%:70%, podawana trzy razy dziennie. Ponadto badania różniły się pod względem terapii OADs, ponieważ w próbie *Shanmugasundar 2012* kontynuowano podawanie wcześniejszych OADs bez zmian (tj. metforminy i pioglitazonu), a w *PREFER* u wszystkich chorych przerywano stosowanie leków doustnych. Okres leczenia w powyższych próbach wynosił odpowiednio 12 i 26 tygodni. Dodatkowo w pierwszej z prób możliwe było przyjmowanie leków w terapii nadciśnienia i dyslipidemii.

W próbie *PREFER* dawkowanie insuliny detemir było uzależnione od wcześniejszej terapii – chorzy po niepowodzeniu insulinoterapii otrzymywali ten lek w takiej samej dawce jak wcześniejszą insulinę, natomiast pacjenci otrzymujący wyłącznie OADs przyjmowali dawkę 10 U/dobę (lub 14 U/dobę jeżeli ich BMI wynosiło > 32 kg/m<sup>2</sup>). Autorzy badania *Shanmugasundar 2012* insulinę detemir stosowali wyjściowo w dawce wynoszącej 40% całkowitej dobowej dawki insuliny (TDDI), wynoszącej średnio 0,72 U/kg mc. (pozostałe 60% TDDI pokrywano bolusowymi dawkami insuliny aspart). Natomiast mieszankę BIA stosowano w dawce 0,3 U/kg mc., całkowita dawka była podzielona w stosunku 2:1 pomiędzy dwa wstrzyknięcia (w *PREFER*), podczas gdy wyjściowa całkowita dobowo dawka mieszanki BHI wynosiła średnio 0,8 U/kg mc. i była podzielona w stosunku 4:2:4 pomiędzy kolejne wstrzyknięcia (w *Shanmugasundar 2012*). W obydwu badaniach celem uzyskania określonego stężenia glukozy w osoczu na czczo, a także przed i po posiłku, dostosowywano dawki wszystkich preparatów insulin –



w *Shanmugasundar 2012* podkreślono, że docelowe stężenie glukozy ustalono w oparciu o wytyczne kliniczne AACE (*American Association of Clinical Endocrinologist*). Szczegółową charakterystykę ocenianych interwencji i sposób ich modyfikacji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 165. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Schemat leczenia	Szczegóły dotyczące ustalania wyjściowej dawki i podawania insuliny	Kryteria intensyfikacji leczenia		Kryteria dotyczące dodatkowego leczenia
			Modyfikacja dawki insuliny	Dodanie dawki insuliny	
PREFER	<b>detemir</b> (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed lub po obiedzie (w zależności od decyzji lekarza) + <b>insulina aspart</b> (bolus) we wstrzyknięciu, 3 × dziennie przed posiłkami [okres leczenia: 26 tygodni]	<u>insulina detemir:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowa dawka u chorych nieleczonych INS: 10 U/dobę lub 14 U/dobę (w przypadku BMI &gt; 32 kg/m<sup>2</sup>)</li> <li>wyjściowa dawka u chorych leczonych INS: 100% wcześniejszej insuliny bazowej</li> </ul> <u>insulina aspart:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowa dawka ustalona indywidualnie i podzielona w stosunku 3:1:2 odpowiednio pomiędzy dawkę przed śniadaniem, obiadem (<i>lunch</i>) i wieczornym posiłkiem (<i>evening meal</i>)</li> </ul>	<u>intensywne dostosowanie dawki insuliny</u> przez pierwsze 6 tyg.*: <ul style="list-style-type: none"> <li>detemir: w celu uzyskania stężenia FPG w zakresie 4-7 mmol/l</li> <li>aspart: w celu uzyskania stężenia PPG<sup>1</sup> ≤ 10 mmol/l</li> </ul> <u>stopniowe dostosowanie dawki insuliny detemir</u> w 20-26. tyg.*: <ul style="list-style-type: none"> <li>brak docelowego stężenia glukozy, pomimo dostosowania dawek obu insulin</li> </ul>	<u>dodanie drugiej dawki insuliny:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>stężenie PG przed obiadem &gt; 7,0 mmol/l przez ≥ 5 kolejnych dni, pomimo uzyskania docelowego stężenia FPG i optymalnej dawki insuliny aspart</li> <li>dalsze dostosowanie wyjściowej dawki utrudnione z powodu nocnej hipoglikemii</li> </ul>	<b>Suplementacja doustna:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu przerywano wcześniejsze OADs</li> </ul> <b>Inne leki:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>dozwolone: nie sprecyzowano</li> <li>zabronione: nie sprecyzowano</li> </ul>
	<b>mieszanka insuliny aspart z zawiesiną protaminową aspart</b> w stosunku 30%:70% (BIA) we wstrzyknięciu, 2 × dziennie [okres leczenia: 26 tygodni]	<u>mieszanka BIA:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>wyjściowa dawka: 0,3 U/kg mc., podzielona w stosunku 2:1 pomiędzy dawkę odpowiednio przed śniadaniem i wieczornym posiłkiem (<i>evening meal</i>)</li> </ul>	<u>intensywne dostosowanie dawki mieszanki BIA</u> przez pierwsze 6 tyg.* (uzyskania stężenia): <ul style="list-style-type: none"> <li>FPG/PG przed obiadem w zakresie: 4-7 mmol/l</li> </ul> <u>stopniowe dostosowanie dawki mieszanki BIA</u> w 20-26. tyg.*: <ul style="list-style-type: none"> <li>brak docelowego stężenia glukozy, pomimo dostosowania dawki</li> </ul>	<u>dodanie drugiej dawki mieszanki BIA:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie dotyczy; wszyscy chorzy otrzymywali wyjściowo dwie dawki leku/dobę</li> </ul>	

Badanie	Schemat leczenia	Szczegóły dotyczące ustalania wyjściowej dawki i podawania insuliny	Kryteria intensyfikacji leczenia		Kryteria dotyczące dodatkowego leczenia
			Modyfikacja dawki insuliny	Dodanie dawki insuliny	
obu insulin					
Shanmugasundar 2012	<p><b>detemir</b> (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed snem (pomiędzy 22.00 a 23.00) + <b>insulina aspart</b> (bolus) we wstrzyknięciu, 3 × dziennie bezpośrednio przed śniadaniem, obiadem (<i>lunch</i>) i kolacją (<i>dinner</i>) + OADs [okres leczenia: 12 tygodni]</p> <p><b>mieszanka insuliny ludzkiej krótko działającej (HSI) w skojarzeniu z insuliną izofanową (NPH)</b> w stosunku 30%:70% (BHI) we wstrzyknięciu, 3 × dziennie 30 minut przed posiłkami + OADs [okres leczenia: 12 tygodni]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia (SD) wyjściowa TDDI: 0,72 (0,1) U/kg mc. <u>insulina detemir</u>:</li> <li>• wyjściowa dawka: 40% całkowitego dobowego zapotrzebowania na insulinę <u>insulina aspart</u>:</li> <li>• wyjściowa dawka: 60% całkowitego dobowego zapotrzebowania na insulinę</li> <li>• średnia (SD) wyjściowa TDDI: 0,8 (0,15) U/kg mc. <u>mieszanka BHI</u>:</li> <li>• wyjściowa dawka podzielona w stosunku 40%:20%:40% pomiędzy dawkę odpowiednio przed śniadaniem, obiadem (<i>lunch</i>) i wieczornym posiłkiem (<i>evening meal</i>)</li> </ul>	<p><u>dostosowanie TDDI</u>: (w celu uzyskania stężenia glukozy wg zaleceń AACE w 4., 7. i 14. dniu leczenia):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• FPG/przed posiłkiem w zakresie 4,4-6,1 mmol/l<sup>3</sup></li> <li>• PPG<sup>2</sup> &lt; 7,8 mmol/l<sup>3</sup></li> </ul>	<p><u>dodanie drugiej dawki insuliny detemir</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak docelowego stężenia glukozy przed obiadem</li> </ul> <p><u>dodanie kolejnej dawki mieszanki BHI</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul>	<p><b>Suplementacja doustna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w badaniu kontynuowano wcześniejsze OADs: metforminę w dawce 2000 g/dzień i pioglitazon w dawce 30 mg/dzień</li> </ul> <p><b>Inne leki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dozwolone: leki stosowane w terapii nadciśnienia i dyslipidemii</li> <li>• zabronione: nie sprecyzowano</li> </ul>
• dawki insulin dostosowywano na podstawie samodzielnych pomiarów stężenia glukozy we krwi					

\*  
1   dawkę insuliny dostosowywano według schematu określonego w protokole badania;  
2   pomiary wykonywane 90 minut po posiłku;  
3   pomiary wykonywane 120 minut po posiłku;  
3   obliczono na podstawie dostępnych danych mnożąc wartości stężenia wyrażone w mg/dl przez 0,05551 (zgodnie z formułą przedstawioną przez autorów badania 4-7);

INS   insulina;  
AACE   American Association of Clinical Endocrinologists.

### 3.1.2.4 Skuteczność kliniczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania przedstawiające porównanie insuliny detemir w schemacie intensywnym (*basal-bolus*) z terapią mieszankami analogów insulin (DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs):

- *PREFER* (publikacja *Liebl 2009*), w którym insulinę detemir skojarzono z insuliną aspart podawaną 3 × dziennie i porównywano z mieszanką insuliny aspart z zawiesiną protaminową aspart w stosunku 30%:70% (BIA) podawaną 2 × dziennie;
- *Shanmugasundar 2012*, w którym zestawiono insulinę detemir w połączeniu z insuliną aspart podawaną 3 × dziennie z mieszanką insuliny ludzkiej krótko działającej (HSI) w skojarzeniu z insuliną izofanową (NPH) w stosunku 30%:70% (BHI) podawaną 3 × dziennie.

W obu próbach głównym punktem końcowym była ocena różnicy zmian zawartości HbA1c na ostatniej wizycie kontrolnej w porównaniu do wartości wyjściowych.

Analizę skuteczności w próbie *PREFER* wykonano w populacji mITT (którą autorzy badań nazywali populacją ITT), tzn. w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę przypisanego leczenia – w próbie *Shanmugasundar 2012* nie podano takich informacji. W badaniu *PREFER* uwzględniono mieszaną populację (dla głównego punktu końcowego wyniki podano dla podgrupy pacjentów leczonych wcześniej insuliną, przy czym oceniana interwencja w tej podgrupie – intensywna insulinoterapia – nie jest zgodna z algorytmem intensyfikacji leczenia po nieskuteczności OAD), natomiast w próbie *Shanmugasundar 2012* chorych po niepowodzeniu leczenia ludzką insuliną izofanową stosowaną jako insulina podstawowa w skojarzeniu z OADs. Należy zaznaczyć, że badanie *Shanmugasundar 2012* nie miało mocy statystycznej by udowodnić różnice pomiędzy ocenianymi interwencjami.

Wyniki z obu badań nie były metaanalizowane, ponieważ różniły się pod względem częstości podawania mieszanek insulin w grupie kontrolnej (2 × dziennie w *PREFER*, 3 × dziennie w *Shanmugasundar 2012*) oraz kontynuowania terapii OADs (w pierwszym przerywano wszystkie dotychczasowe OADs, a w drugim badaniu kontynuowano metforminę i pioglitazon).

Odnalezione publikacje pełnotekstowe były głównym źródłem wyników. Ponadto w przypadku próby *PREFER* dostępne były szczegółowe dane dotyczące oceny niektórych punktów końcowych, które zamieszczono na stronie internetowej firmy Novo Nordisk [www.novonordisk-trials.com](http://www.novonordisk-trials.com) – wykorzystano z nich dodatkowe informacje dla wyników prezentowanych w głównych publikacjach, które nie były raportowane szczegółowo (np. brak odchylenia standardowego, przedziału ufności). W przypadku gdy materiały te przedstawiały uwzględniane w raporcie punkty końcowe nie opisane w

głównej publikacji, również uwzględniano je w raporcie. Gdy jednak obserwowano różnice pomiędzy wynikami danego punktu końcowego przedstawionymi w publikacji, a tymi przedstawionymi w materiałach dodatkowych, za prawidłowe uznano dane opublikowane w oficjalnej publikacji.

### 3.1.2.4.1 Zmiana zawartości HbA1c

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono we wszystkich analizowanych badaniach. Informacje dotyczące oceny zmiany zawartości HbA1c zestawiono w tabeli przedstawionej poniżej, pogrubioną czcionką zaznaczając wyniki istotne statystycznie. W przypadku, gdy w badaniach wynik różnicy zmian przedstawiono dla grupy kontrolnej względem insuliny detemir w poniższej tabeli wpiśywano go ze zmienionymi znakami.

Tabela 166. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS ± OADs			MIX ± OADs			MD (95% CI); p
		N	w.k. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]	N	w.k. (SD) [%]	Średnia zmiana (SD) [p.p.]	
BOLUS: insulina aspart MIX: BIA w <i>PREFER</i> , BHI w <i>Shanmugasundar 2012</i>								
<i>PREFER</i>	26 tyg.	537	6,96 (bd.)	-1,56 (0,97*)	178	7,17 (bd.)	-1,23 (0,97*)	<b>-0,234 (-0,398; -0,070)<sup>&amp;</sup>; p = 0,0052</b>
		145 <sup>#</sup>	bd.	-1,21	52 <sup>#</sup>	bd.	-0,75	<b>-0,418<sup>*##</sup>; p = 0,0129</b>
<i>Shanmugasundar 2012</i>	12 tyg.	25	8,2 (1,0)	-1,2 (0,6) p < 0,001	25	7,9 (0,8)	-1,1 (0,5) p < 0,001	-0,1 (-0,41; 0,21); NS*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

& w publikacji podano wartość 95% CI, która była nieistotna statystycznie: 0,398; -0,070, jednak w tekście podkreślono informację, że obserwowana zmiana była istotna na korzyść insuliny detemir, a wartość p wynosiła 0,0052 – w ramach przeliczenia na podstawie podanego p wykazano, że autorzy publikacji popełnili błąd podając znak „-” przy wartości 0,070;

# podgrupa leczona wcześniej insuliną;

## dodatkowe materiały zamieszczone na stronie firmy Novo Nordisk;

w.k. wartość końcowa.

W obu analizowanych badaniach (*PREFER* i *Shanmugasundar 2012*) zaobserwowano, że insulina detemir w skojarzeniu z insuliną aspart korzystniej wpływa na kontrolę glikemii poprzez większą redukcję zawartości hemoglobiny glikowanej w porównaniu do mieszanek insulin podawanych 2 lub 3 × dziennie, jednak w badaniu *Shanmugasundar 2012* obserwowane wyniki nie były znamienne. Istotne wyniki odnotowano w większej z włączonych do analizy prób klinicznych w przypadku porównania DET + BOLUS ± OADs z mieszkanką podawaną 2 × dziennie – gdzie wykazano większą poprawę zawartości HbA1c u chorych przyjmujących insulinę detemir, MD = -0,234 (95% CI: -0,398; -0,070), p = 0,0052. Autorzy ponadto odnotowali, że w grupie pacjentów leczonych uprzednio insuliną ko-

rzystny efekt terapeutyczny obserwowany w trakcie terapii DET zaznaczał się jeszcze silniej niż w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insulinami.

Dodatkowo w próbie *PREFER* stwierdzono, że nie ma istotnych różnic w końcowej zawartości HbA1c między chorymi otrzymującymi insulinę detemir raz dziennie a pacjentami przyjmującymi ją dwa razy dziennie,  $p = 0,697$ . Przedstawione porównania oceniają nie tylko różne rodzaje insulin, ale także różne schematy insulinoterapii. Wpływa to dodatkowo na różnice pomiędzy grupami, które nie zależą wyłącznie od zastosowanych insulin.

### 3.1.2.4.2 Odsetek chorych z HbA1c $\leq 7,0\%$

Informacje o częstości uzyskiwania HbA1c  $\leq 7,0\%$  przedstawiono w obu analizowanych badaniach. Uzyskane dane prezentuje poniższa tabela. Pogrubiona czcionka oznacza wyniki znamienne statystycznie.

Tabela 167. Liczba i odsetek chorych z HbA1c  $\leq 7,0\%$ ; DET + BOLUS  $\pm$  OADs vs MIX  $\pm$  OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS $\pm$ OADs			MIX $\pm$ OADs			RB (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
BOLUS: insulina aspart MIX: BIA w <i>PREFER</i> , BHI w <i>Shanmugasundar 2012</i>								
<i>PREFER</i>	26 tyg.	537	311	60,4 <sup>a</sup> %	178	85	49,7 <sup>b</sup> %	<b>1,21 (1,03; 1,45); IS; NNT = 10 (6; 59)*</b>
<i>Shanmugasundar 2012</i> <sup>^</sup>	12 tyg.	25	4	16%*	25	4	16%*	1,00 (0,30; 3,33); NS*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> w badaniu oceniono odsetek chorych z HbA1c  $< 7,0\%$ ;

<sup>&</sup> podane w publikacji i dodatkowych materiałach odsetki nie są do końca zgodne z liczebnościami pacjentów z tym punktem końcowym, ale uwzględnienie w obliczeniach liczebności (wynik w tabeli) lub odsetków prowadzi do podobnych wniosków, w tym drugim przypadku RR = 1,20 (95%CI: 1,03; 1,43); NNT = 10 (95%CI: 6; 69).

W badaniu *PREFER*, w którym insulinę detemir podawano w schemacie intensywnym, zaobserwowano, że częstość uzyskiwania zawartości HbA1c  $\leq 7\%$  była o 20% wyższa niż w przypadku stosowania mieszanki insulin 2  $\times$  dziennie, a wynik był istotny statystycznie, RB = 1,21 (95% CI: 1,03; 1,45), NNT = 10 (95% CI: 6; 59). Z kolei dla porównania DET + BOLUS  $\pm$  OADs z MIX 3  $\times$  dziennie  $\pm$  OADs (badanie *Shanmugasundar 2012*) nie zaobserwowano znamienych różnic, RB = 1,00 (95% CI: 0,30, 3,33).

### 3.1.2.4.3 Zmiana stężenia glukozy na czczo

Analizę tej zmiennej glikemicznej przedstawiono w większości badań włączonych do oceny efektywności insuliny detemir – w obu badaniach oceniano stężenie glukozy w osoczu (FPG). Uzyskane informacje zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej.

Tabela 168. Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS ± OADs			MIX ± OADs			MD (95% CI); p
		N	w.k. (SD) [mmol/l]	Średnia zmiana (SD) [mmol/l]	N	w.k. (SD) [mmol/l]	Średnia zmiana (SD) [mmol/l]	
BOLUS: insulina aspart MIX: BIA w PREFER, BHI w Shanmugasundar 2012								
PREFER	26 tyg.	537	8,27 (bd.)	-2,94 (bd.)	178	8,07 (bd.)	-2,88 (bd.)	0,21 (-0,23; 0,66); p = 0,345
Shanmugasundar 2012	12 tyg.	25	6,2 (0,8) <sup>^</sup>	-4,2 (bd.) <sup>^</sup> p < 0,001	25	5,7 (1,0) <sup>^</sup>	-3,6 (bd.) <sup>^</sup> p < 0,001	-0,6* (bd.; bd.); bd.

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych; przyjęto, że 18 mg/dl = 1 mmol/l;

w.k. wartość końcowa.

W obu próbach klinicznych kontrola glikemii wyrażona zmianą FPG była lepsza w grupie DET w porównaniu z grupą MIX. Niemniej w badaniu PREFER nie stwierdzono istotnych różnic w zmianach stężenia glukozy na czczo między insuliną detemir w schemacie intensywnym a mieszanką insulin BIA podawaną 2 × dziennie, MD = 0,21 (95% CI: -0,23; 0,66), p = 0,345. Z kolei w próbie Shanmugasundar 2012 nie podano informacji na temat znamienności różnicy zmian, która wskazywała na większy spadek FPG w grupie DET + BOLUS w odniesieniu MIX 3 × dziennie, -4,2 vs -3,6 mmol/l.

#### 3.1.2.4.4 Hipoglikemia ogółem

Częstość występowania hipoglikemii oceniano w obu analizowanych badaniach, ale tylko w próbie PREFER przedstawiono dane dotyczące częstości występowania hipoglikemii ogółem. Dane te przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 169. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS ± OADs			MIX ± OADs			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
BOLUS: insulina aspart MIX: BIA								
PREFER	26 tyg.	537	251	46,7%	178	79	44,4%	1,05 (0,88; 1,28); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Hipoglikemia wystąpiła u 46,7% pacjentów w grupie insuliny detemir oraz u 44,4% pacjentów w grupie kontrolnej i odnotowana różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

### 3.1.2.4.4.1 Hipoglikemia nocna

Dane dotyczące powyższego punktu końcowego przedstawiono w badaniu *Shanmugasundar 2012*, w którym hipoglikemię nocną zdefiniowano jako zdarzenie występujące między godziną 22.00 a 6.00. Dane te zawiera tabela poniżej.

Tabela 170. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia nocna; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS ± OADs			MIX ± OADs			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
BOLUS: insulina aspart MIX: BHI								
<i>Shanmugasundar 2012</i>	12 tyg.	25	8	32%	25	12	48%	0,67 (0,33; 1,32)*; NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

^ dane dla łagodnych przypadków hipoglikemii;

^^ z uwagi na brak jednoznacznych danych przyjęto liczebności zgodne z analizą ITT.

Różnice w częstości występowania hipoglikemii nocnej obserwowane między insuliną detemir w schemacie intensywnym w porównaniu do mieszanek insulin stosowanych 3 × dziennie okazały się nieznamiennie statystycznie, odpowiednio RR = 0,67 (95% CI: 0,33; 1,32). Autorzy drugiego badania, *PREFER*, podali jedynie, że spośród wszystkich (N = 1990) odnotowanych epizodów hipoglikemii w grupie insuliny detemir i grupy z mieszanką BIA 12% (n = 234) stanowiły zdarzenia występujące w nocy.

### 3.1.2.4.4.2 Hipoglikemia łagodna (minor)

Dane na temat przypadków epizodów łagodnych hipoglikemii odnaleziono w obu włączonych badaniach, jednak w żadnym nie podano definicji tego typu hipoglikemii. Informacje przedstawiono w poniższej tabeli, a pogrubioną czcionką zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 171. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia łagodna; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS ± OADs			MIX ± OADs			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
BOLUS: insulina aspart MIX: BIA w <i>PREFER</i> , BHI w <i>Shanmugasundar 2012</i>								
<b>Łagodna hipoglikemia</b>								
<i>PREFER</i>	26 tyg.	537 <sup>^</sup>	167	31%	178 <sup>^</sup>	49	28%	1,13 (0,87; 1,49); NS*
<i>Shanmugasundar 2012</i>	12 tyg.	25	15 <sup>^^</sup>	60%	25	20	80%	0,75 (0,49; 1,08)*; NS
<b>Łagodna hipoglikemia nocna</b>								

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS ± OADs			MIX ± OADs			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
<i>PREFER</i>	26 tyg.	537 <sup>^</sup>	40	7,4%	178 <sup>^</sup>	13	7,3%	1,02 (0,57; 1,86); NS*

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> z uwagi na brak jednoznacznych danych przyjęto liczebności zgodne z analizą ITT;

<sup>^^</sup> w badaniu podano, że częstość występowania łagodnych przypadków hipoglikemii wynosiła 44% – przyjęto, że jest to błąd publikacji i dalsze obliczenia przeprowadzono na podstawie podanej liczby chorych, zakładając konserwatywnie, że poprawna była większa liczba chorych z zaobserwowaną hipoglikemią.

Oszacowane ryzyko względne wystąpienia łagodnej hipoglikemii, zarówno ogółem, jak i nocnej, wskazuje na podobne bezpieczeństwo stosowania DET + BOLUS ± OADs w porównaniu do MIX 2 × dziennie ± OADs – odpowiednio RR = 1,13 (95% CI: 0,87; 1,49) dla hipoglikemii łagodnej i RR = 1,02 (95% CI: 0,57; 1,86) dla łagodnej hipoglikemii nocnej (badanie *PREFER*). Również w przypadku porównania grupy insuliny detemir w schemacie intensywnym z grupą BHI 3 × dziennie (*Shanmugasundar 2012*) nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania łagodnej hipoglikemii ogółem, RR = 0,75 (95% CI: 0,49; 1,08).

W badaniu *PREFER* podano dodatkowo, że częstość występowania hipoglikemii łagodnej była u chorych otrzymujących insulinę detemir raz lub dwa razy dziennie, i wyniosła w ostatnich 20 tygodniach badania odpowiednio 24% vs 27%., podobnie nie stwierdzono różnic w częstości występowania łagodnej hipoglikemii nocnej, odpowiednio 4,8% vs 6,3%.

### 3.1.2.4.4.3 Hipoglikemia ciężka (major)

Informacje na temat powyższego punktu końcowego przedstawiono w badaniach *PREFER* i *Shanmugasundar 2012*. Ciężką hipoglikemię w próbie *PREFER* zdefiniowano jako zdarzenie hipoglikemii wymagające leczenia z udziałem osób trzecich. Uzyskane dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 172. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS ± OADs			MIX ± OADs			RR (95% CI); p
		N	n	%	N	n	%	
BOLUS: insulina aspart MIX: BIA w <i>PREFER</i> , BHI w <i>Shanmugasundar 2012</i>								
<b>Ciężka hipoglikemia</b>								
<i>PREFER</i>	26 tyg.	537 <sup>^</sup>	5	0,9%	178 <sup>^</sup>	0	0,0%	3,65 (0,36; 37,53); NS*
<i>Shanmugasundar 2012</i>	12 tyg.	25	3	12%	25	2	8%	1,50 (0,32; 7,09)*; NS

\* obliczone na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> z uwagi na brak jednoznacznych danych przyjęto liczebności zgodne z analizą ITT.



Wykonane obliczenia wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkiej hipoglikemii ogółem u chorych leczonych insuliną detemir w schemacie intensywnym w odniesieniu zarówno do mieszanki insulin stosowanej 2 × dziennie (*PREFER*), jak i 3 × dziennie (*Shanmugasundar 2012*), odpowiednio RR = 3,65 (95% CI: 0,36; 37,53) i RR = 1,50 (95% CI: 0,32; 7,09).

#### 3.1.2.4.4.4 Hipoglikemia objawowa (symptoms only)

Dane dotyczące liczby i odsetka chorych z hipoglikemią objawową zamieszczono w tabeli poniżej. Dane te przedstawiono jedynie w badaniu *PREFER*.

Tabela 173. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia nocna; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS ± OADs			MIX ± OADs			RR (95% CI)*; p
		N	n	%	N	n	%	
BOLUS: insulina aspart MIX: BIA								
<i>PREFER</i>	26 tyg.	537	190*	35,4%	178	55*	30,9%	1,15 (0,90; 1,48); p = 0,0932

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia objawowa, wynosił 35,4% w grupie insuliny detemir i 30,9% w grupie mieszanki BIA. Autorzy próby *PREFER* zaznaczyli, że w przypadku analizowanej hipoglikemii odnotowano największą różnicę między grupami (spośród wszystkich analizowanych rodzajów hipoglikemii) i była ona nieistotna statystycznie, p = 0,0932.

#### 3.1.2.4.4.5 Liczba epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok

Informacje na temat liczby epizodów hipoglikemii i hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok przedstawiono jedynie w próbie *Shanmugasundar 2012*. Dane te zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 174. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem lub nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS		MIX		RR (95% CI); p
		N	średnia liczba zdarzeń [liczba/pacjento-rok]	N	średnia liczba zdarzeń [liczba/pacjento-rok]	
BOLUS: insulina aspart MIX: BHI						
<b>Hipoglikemia</b>						
<i>Shanmugasundar 2012</i>	12 tyg.	25	6,93*	25	9,53*	bd.
<b>Hipoglikemia nocna</b>						
<i>Shanmugasundar 2012</i>	12 tyg.	25	2,3	25	2,6	bd.; p = 0,44

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Zarówno w odniesieniu do hipoglikemii ogółem, jak i nocnej, liczba epizodów zaobserwowana w próbie *Shanmugasundar 2012* była niższa podczas stosowania insuliny detemir w schemacie intensywnym w porównaniu do mieszanki insulin BHI 3 × dziennie – w przypadku hipoglikemii autorzy nie podali informacji na temat istotności obserwowanych różnic, natomiast dla hipoglikemii nocnej zaznaczono, że różnice nie były istotne,  $p = 0,44$ .

W poniższej tabeli (**Tabela 147**) zebrano liczby epizodów hipoglikemii ciężkiej, łagodnej i objawowej (ogółem lub nocnej), które odnaleziono we wszystkich badaniach oraz dane o liczbie pozostałych rodzajów hipoglikemii przedstawionej w badaniu *Shanmugasundar 2012*.

**Tabela 175.** Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej, łagodnej i objawowej (ogółem lub nocnej) w przeleżeniu na pacjenta na rok; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS ± OADs			MIX ± OADs			RR (95% CI); p
		N	średnia liczba zdarzeń [liczba/pacjento-rok]	SD	N	średnia liczba zdarzeń [liczba/pacjento-rok]	SD	
BOLUS: insulina aspart MIX: BIA w PREFER, BHI w <i>Shanmugasundar 2012</i>								
<b>Hipoglikemia ciężka</b>								
<i>Shanmugasundar 2012</i>	12 tyg.	25	0,52	bd.	25	0,35	bd.	bd.; $p = 0,64$
<b>Hipoglikemia łagodna</b>								
PREFER	26 tyg.	537	1,82* <sup>^</sup>	bd.	178	1,92* <sup>^</sup>	bd.	bd.; $p = 0,837$
<i>Shanmugasundar 2012</i>	12 tyg.	25	6,4	bd.	25	9,2	bd.	bd.; $p = 0,06$
<b>Hipoglikemia łagodna nocna</b>								
PREFER	26 tyg.	537	0,676* <sup>^</sup>	bd.	178	0,52* <sup>^</sup>	bd.	bd.; $p = 0,666$
<b>Hipoglikemia objawowa</b>								
<i>Shanmugasundar 2012</i>	12 tyg.	25	2,77*	bd.	25	5,20*	bd.	bd.; $p = 0,03$ <sup>&amp;</sup>
<b>Pozostałe rodzaje hipoglikemii przedstawione w badaniu <i>Shanmugasundar 2012</i></b>								
Bezobjawowa	12 tyg.	25	1,91*	bd.	25	2,95*	bd.	bd.; $p = 0,44$
Względna	12 tyg.	25	0,69*	bd.	25	0,69*	bd.	bd.; $p = 1$

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup> dane dla ostatnich 20 tygodni badania;

<sup>&</sup> w przypadku epizodów objawowych nieudokumentowanych różnice nie były znamienne,  $p = 0,09$ .

W badaniu *Shanmugasundar 2012* istotne różnice w częstości zdarzeń zaobserwowano w przypadku hipoglikemii objawowej, której częstość/pacjenta/rok była prawie o połowę niższa w grupie DET + BOLUS ± OADs w porównaniu do MIX 3 × dziennie ± OADs – w przypadku epizodów hipoglikemii ciężkiej i łagodnej nie odnotowano istotnych różnic między analizowanymi interwencjami. Podobnie w badaniu *PREFER* różnice między DET + BOLUS ± OADs a MIX 2 × dziennie ± OADs odnośnie hipoglikemii łagodnej i łagodnej hipoglikemii łagodnej nocnej były nieznamienne. Ponadto w próbie *Shanmugasundar 2012* nie odnotowano znamienych różnic między liczbą epizodów w przeliczeniu na pacjenta na rok dla hipoglikemii bezobjawowej i względnej pomiędzy insuliną detemir w schemacie intensywnym a mieszanką insulin 3 × dziennie, odpowiednio  $p = 0,44$  i  $p = 1$ .

### 3.1.2.4.5 Zmiana masy ciała

Analiza zmian masy ciała była punktem końcowym ocenianym we wszystkich analizowanych badaniach. Uzyskane dane zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 176. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS ± OADs			MIX ± OADs			MD (95% CI); p
		N	w.k. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]	N	w.k. (SD) [kg]	Średnia zmiana (SD) [kg]	
BOLUS: insulina aspart MIX: BIA w <i>PREFER</i> , BHI w <i>Shanmugasundar 2012</i>								
<i>PREFER</i>	26 tyg.	537	bd.	2,4 (4,1)	178	bd.	2,1 (4,0)	0,3 (-0,39; 0,99)*; NS
<i>Shanmugasundar 2012</i>	12 tyg.	25	86,9 (14,4)	1,38 (0,34) $p < 0,001$	25	76,0 (11,6)	1,45 (0,33) $p < 0,001$	-0,07 (-0,26; 0,12)*; NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
w.k. wartość końcowa.

Zarówno dla porównania insuliny detemir w schemacie intensywnym z mieszanką insulin 2 × dziennie (*PREFER*), jak i z mieszanką insulin 3 × dziennie (*Shanmugasundar 2012*), nie odnotowano istotnych różnic we wpływie leków na zmiany masy ciała, odpowiednio MD = 0,30 (95% CI: -0,39; 0,99) i MD = -0,07 (95% CI: -0,26; 0,12). Dodatkowo w próbie *PREFER* stwierdzono, że nie ma istotnych różnic w zmianie masy ciała między chorymi otrzymującymi insulinę detemir raz dziennie a pacjentami przyjmującymi ją dwa razy dziennie.

### 3.1.2.4.6 Zmiany BMI

Informacje na temat wpływu poszczególnych insulinoterapii na zmiany wartości wskaźnika BMI odnaleziono jedynie w badaniu *Shanmugasundar 2012*. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 177. Średnia zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS ± OADs			MIX ± OADs			MD (95% CI); p	
		N	w.k. (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia zmiana (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	N	w.k. (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia zmiana (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]		
BOLUS: insulina aspart MIX: BHI									
<i>Shanmugasundar 2012</i>	ITT	12 tyg.	25	bd.	0,58 (0,61)	25	bd.	0,62 (0,6)	-0,04 (-0,38; 0,30); NS*

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
w.k. wartość końcowa.

W badaniu *Shanmugasundar 2012* odnotowano, że przyrost wartości BMI był mniejszy w grupie DET + BOLUS ± OADs w odniesieniu do MIX ± OADs, jednak różnice nie były znamienne statystycznie – MD = -0,04 (94% CI: -0,38; 0,30).

### 3.1.2.4.7 Dawkowanie insuliny

Dane dotyczące końcowych wartości dawek poszczególnych insulin przedstawiono w obu włączonych próbach. Poniższa tabela przedstawia informacje zebrane z badań, a pogrubiona czcionka oznacza wyniki istotne statystycznie.

Tabela 178. Średnia zmiana dawki insuliny w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.

Badanie	Okres leczenia	DET + BOLUS ± OADs			MIX ± OADs			MD (95% CI); p	
		N	w.k. (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	w.k. (SD)	Średnia zmiana (SD)		
BOLUS: insulina aspart MIX: BIA w <i>PREFER</i> , BHI w <i>Shanmugasundar 2012</i>									
<i>PREFER</i>	U/kg	26 tyg.	537	detemir:	bd.	178	0,315 <sup>^</sup> 0,316 <sup>^^</sup>	bd.	bd.
				0,379					
				aspart:					
				0,173 <sup>^</sup> 0,140 <sup>&amp;</sup> 0,176 <sup>^^</sup>					
<i>Shanmugasundar 2012</i>	U/kg	12 tyg.	25	1,18 (0,36)	0,46 (0,32)	25	0,94 (0,21)	0,15 (0,21)	<b>0,31 (0,16; 0,46)*;</b> <b>p &lt; 0,001</b>

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;  
^ śniadanie;  
^^ obiad;  
& lunch;  
w.k. wartość końcowa.

W badaniu *Shanmugasundar 2012* podano, że średnia końcowa łączna dawka insuliny detemir w schemacie intensywnym była wyższa od dawki mieszanki BHI podawanych 3 × dziennie, odpowied-

nio 1,18 (SD: 0,36) U/kg vs 0,94 (SD: 0,21) U/kg, ulegając istotnemu zwiększeniu: MD = 0,31 (95% CI: 0,16; 0,46),  $p < 0,001$ .

Z kolei w badaniu *PREFER* nie podano informacji na temat znamienności różnic wielkości końcowych dawek pomiędzy analizowanymi grupami – w grupie insuliny detemir dawka ta wyniosła 0,379 U/kg (*basal*) i 0,489 U/kg (*bolus*), zaś w grupie kontrolnej 0,315 U/kg w czasie śniadania i 0,316 U/kg w czasie obiadu.

### 3.1.2.5 Bezpieczeństwo

W badaniu *Shanmugasundar 2012* autorzy badania podali jedynie, że oprócz zdarzeń hipoglikemii w badaniu nie odnotowano innych działań niepożądanych. Natomiast w publikacji głównej badania *PREFER* odnaleziono informacje na temat liczby chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych (AEs). Dodatkowe dane dotyczące oceny działań niepożądanych w tym badaniu przedstawiono na stronie internetowej firmy Novo Nordisk. Szczegóły zawiera tabela poniżej.

Tabela 179. Ocena bezpieczeństwa insulinoterapii intensywnej z udziałem insuliny detemir w badaniu *PREFER*; *DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs*.

Badanie	Punkt końcowy	DET + BOLUS ± OADs	MIX ± OADs	RR (95% CI)*
		(N = 537)	(N = 178)	
		n (%)	n (%)	
		BOLUS: insulina aspart MIX: BIA		
<i>PREFER</i> [okres leczenia: 26 tygodni]	Przerwanie leczenia z powodu AEs	18 (3,3%*)	2 (1,1%*)	2,98 (0,78; 11,52); NS
	TEAEs	307 (57,2%)	105 (59,0%)	0,97 (0,85; 1,13); NS
	Poważne ( <i>severe</i> ) AEs	32 (6,0%)	5 (2,8%)	2,12 (0,87; 5,23); NS
	AEs możliwe lub prawdopodobnie związane z leczeniem	40 (7,4%)	3 (1,7%)	<b>4,42 (1,48; 13,40); NNH = 18 (12; 46)</b>
	Zgon	2 <sup>§</sup> (0,4%*)	0 (0%)	1,66 (0,15; 18,46); NS

\* obliczono na podstawie dostępnych danych;

§ z powodu ostrej niewydolności serca (n = 1) i zawału serca (n = 1); w obu przypadkach związek z leczeniem był mało prawdopodobny (z ang. *unlikely*).

Większość obserwowanych działań niepożądanych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Do najczęstszych AEs zaliczono infekcje i zakażenia pasożytnicze, zaburzenia układu nerwowego oraz układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej. Działania niepożądane występujące podczas leczenia (TEAEs) odnotowano u zbliżonego odsetka 57,2% i 59% chorych odpowiednio w grupie insuliny detemir i grupie kontrolnej, podobnie jak poważne (*severe*) AEs, które raportowano odpowiednio u 2,8-6,0% w obu grupach. Odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu AEs był niewielki (około 1-3%) i również nie różnił się między grupami. Jedynie w przypadku częstości występowania AEs możliwe lub prawdopodobnie związanych z terapią odnotowano znamienne różnicę między schematem z insuliną detemir a schematem zawierającym mieszanę BIA, odpowiednio 7,4% vs 1,7%, RR = 4,42 (95% CI: 1,48; 13,40), NNH = 18 (95% CI: 12; 46); najczęstszymi AEs tego typu były reakcje w miejscu iniekcji i zaburzenia skórne. W próbie *PREFER* odnotowano 2 zgony (oba w grupie insuliny detemir, różnica wobec grupy kontrolnej nieistotna statystycznie), jeden w wyniku ostrej niewydolności serca, a drugi z powodu zawału serca (oba uznano za mało prawdopodobnie związane z leczeniem).

### 3.1.3 Wyniki (populacja wcześniej leczona insuliną)

#### DET + BOLUS vs NPH + BOLUS

W wyniku przeglądu systematycznego włączono 3 prospektywne otwarte badania kliniczne z randomizacją, w których oceniano efektywność kliniczną długo działającego analogu insuliny detemir w porównaniu z ludzką insuliną izofanową (NPH), obie podawane w schemacie intensywnym *basal-bolus*, u chorych na cukrzycę typu 2 z brakiem kontroli glikemii w trakcie dotychczasowej insulinoterapii: *Haak 2005*, *PREDICTIVE BMI (Fajardo Montañana 2008)* i *Rašlová 2004*. W opisywanych badaniach włączano chorych, którzy w wyniku dotychczasowej insulinoterapii nie uzyskali odpowiedniej kontroli glikemii, o czym świadczyły podwyższone średnie wyjściowe zawartości hemoglobiny glikowanej (HbA1c). Ocenie poddano łącznie 1170 chorych w okresie obserwacji wynoszącym od 22 do 26 tygodni.

Schemat leczenia **DET + BOLUS vs NPH + BOULUS** charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej, stężenie glukozy na czczo oraz odsetkiem chorych osiągających docelową glikemię HbA1c  $\leq 7,0\%$  bez epizodów hipoglikemii;
- istotnie niższym o 43% ryzykiem wystąpienia hipoglikemii nocnej: RR = 0,57 (95% CI: 0,40; 0,81),  $p = 0,0015$ ; NNT = 7 (95% CI: 5; 10), podobnym ryzykiem hipoglikemii ogółem, łagodnych, łagodnych nocnych, ciężkich, ciężkich nocnych i objawowych;
- istotnie mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii i hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok, odpowiednio RR = 0,66 (95% CI: 0,57; 0,76),  $p < 0,0001$  i RR = 0,59 (95% CI: 0,36; 0,97),  $p = 0,038$ ; oraz znamienne mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii łagodnych i łagodnych nocnych, odpowiednio RR = 0,60 (95% CI: 0,51; 0,70),  $p < 0,0001$  i RR = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,60),  $p < 0,0001$ ; podobną liczbą epizodów hipoglikemii objawowych i objawowych nocnych;
- znamienne mniejszym przyrostem masy ciała: WMD = -0,83 kg (95% CI: -1,23; -0,43),  $p < 0,0001$ ; oraz istotnie, o 0,61 (95% CI: 0,32; 0,90)  $\text{kg/m}^2$  mniejszym zwiększeniem BMI,  $p < 0,0001$ ;
- znamienne większą satysfakcją z leczenia: MD = 1,98 (95% CI: 0,33; 3,63),  $p = 0,019$ .

#### DET + BOLUS $\pm$ OADs vs MIX $\pm$ OADs

Odnaleziono dwa otwarte badania kliniczne III fazy z randomizacją oceniające efektywność kliniczną insuliny detemir podawanej jako insulina bazowa, w ramach schematu *basal-bolus* (analog szybko działający), w porównaniu z terapią mieszankami (*premix*) analogów insulin podawanymi dwa razy dziennie w *PREFER (Liebl 2009)* lub mieszankami insulin ludzkich podawanymi trzy razy dziennie w *Shanmugasundar 2012*. Do próby *PREFER* włączono 719 chorych poddanych obserwacji przez 26

tygodni, z brakiem kontroli na dotychczasowym leczeniu, jedynie poniżej 30% otrzymywało wcześniej insulinoterapię (dla głównego punktu końcowego podano wyniki w tej podgrupie, przy czym zastosowana interwencja nie jest zgodna z klasycznym algorytmem intensyfikacji insulinoterapii po niepowodzeniu OAD). W badaniu *Shanmugasundar 2012* uczestniczyli pacjenci po niepowodzeniu leczenia mieszankami insuliny ludzkiej oraz epizodami hipoglikemii. Wyniki z obu badań nie były metaanalizowane, ponieważ różniły się pod względem częstości podawania mieszanek insuliny w grupie kontrolnej (2 × dziennie w *PREFER*, 3 × dziennie w *Shanmugasundar 2012*) oraz kontynuowania terapii OADs (w pierwszym przerywano wszystkie dotychczasowe OADs, a w drugim badaniu kontynuowano metforminę i pioglitazon).

Schemat leczenia **DET + BOLUS vs MIX 2×** charakteryzuje się:

- istotnie lepszą długookresową kontrolą glikemii (zmniejszenie HbA1c większe o 0,23 [95% CI: 0,07; 0,40];  $p = 0,0052$ ), różnice bardziej wyrażone w podgrupie chorych leczonych insuliną (populacja refundacyjna): MD = -0,42,  $p = 0,0129$ ;
- znamienne wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia kontroli glikemii ( $HbA1c \leq 7\%$ ): RB = 1,21 (95% CI: 1,03; 1,45), NNT = 10 (95% CI: 6; 59);
- brakiem różnic w zmniejszaniu stężenia glukozy na czczo, ryzyku hipoglikemii, wpływie na zmianę masę ciała.

Schemat leczenia **DET + BOLUS ± OADs vs MIX 3× ± OADs** charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na kontrolę glikemii (brak różnic w redukcji HbA1c, zmianie stężenia glukozy na czczo i odsetku chorych z docelową zawartością HbA1c), podobnym ryzykiem hipoglikemii nocnych, łagodnych, objawowych i ciężkich, podobnym wpływem na zmiany masy ciała;
- znamienne wyższym przyrostem dawki insuliny: MD = 0,31 U/kg (95% CI: 0,16; 0,46),  $p < 0,001$ .



Tabela 180. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						DET + BOLUS N	NPH + BOLUS N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana zawartości HbA1c; okres obserwacji do 26 tygodni; badania <i>Haak 2005</i> i <i>Rašlová 2004</i>											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	510	354	WMD = 0,056 (-0,162; 0,273); p = 0,6164	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 7,0% bez przypadków hipoglikemii; okres obserwacji 26 tygodni; badanie <i>PREDICTIVE BMI</i>											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	33/124 (27%)†	39/146 (27%)†	RB = 1,00 (0,67; 1,48); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia ogółem – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji do 26 tygodni; badania <i>Haak 2005</i> , <i>PREDICTIVE BMI</i> i <i>Rašlová 2004</i>											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	269/657 (41%)†	256/505 (51%)†	RR = 0,77 (0,55; 1,08); p = 0,1352	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia nocna – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji do 26 tygodni; badania <i>Haak 2005</i> , <i>PREDICTIVE BMI</i> i <i>Rašlová 2004</i>											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	120/657 (18%)†	184/505 (36%)†	<b>RR = 0,57</b> <b>(0,40; 0,81);</b> <b>p = 0,0015</b>	<b>NNT = 7</b> <b>(5; 10)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia ciężka – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji do 26 tygodni; badania <i>Haak 2005</i> i <i>Rašlová 2004</i>											
2	RCT	poważne^	brak	brak	brak	9/532 (2%)†	5/359 (1%)†	RR = 1,09 (0,36; 3,28); p = 0,8797	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia objawowa – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji 22 tygodnie; badanie <i>Rašlová 2004</i>											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	54/191 (28,3%)†	58/195 (29,7%)†	RR = 0,95 (0,70; 1,30); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana masy ciała; okres obserwacji do 26 tygodni, badania <i>Haak 2005</i> , <i>PREDICTIVE BMI</i> i <i>Rašlová 2004</i>											
3	RCT	poważne^	brak	brak	brak	bd.	bd.	<b>WMD = -0,83</b> <b>(-1,23; -0,43);</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						DET + BOLUS N	NPH + BOLUS N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		

**p < 0,0001**

\* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

^ brak zaślepienia w badaniach *Haak 2005, PREDICTIVE BMI i Rašlová 2004*;

† n/N (%);

NS nieistotne statystycznie.

Tabela 181. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; DET + BOLUS vs MIX 2x.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						DET + BOLUS N	MIX 2x N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana zawartości HbA1c; okres obserwacji 26 tygodni; badanie <i>PREFER</i> (podgrupa chorych leczonych wcześniej insuliną)											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	145	52	<b>MD = -0,418;</b> <b>p = 0,0129</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 7,0%; okres obserwacji 26 tygodni; badanie <i>PREFER</i>											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	311/537 (60,4%) <sup>†</sup>	85/178 (49,7%) <sup>†</sup>	<b>RB = 1,21</b> <b>(1,03; 1,45); IS</b>	<b>NNT = 10</b> <b>(6; 59)</b>	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana stężenia glukozy na czczo; okres obserwacji 26 tygodni; badanie <i>PREFER</i>											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	537	178	MD = 0,21 (-0,23; 0,66); p = 0,345	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia ogółem – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji 26 tygodni; badanie <i>PREFER</i>											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	251/537 (46,7%) <sup>†</sup>	79/178 (44,4%) <sup>†</sup>	RR = 1,05 (0,88; 1,28);	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						DET + BOLUS N	MIX 2x N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
NS											
Hipoglikemia ciężka – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji 26 tygodni; badanie <i>PREFER</i>											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	5/537 (0,9%) <sup>†</sup>	0/178 (0%) <sup>†</sup>	RR = 3,65 (0,36; 37,53); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia łagodna – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji 26 tygodni; badanie <i>PREFER</i>											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	167/537 (31%) <sup>†</sup>	49/178 (28%) <sup>†</sup>	RR = 1,13 (0,87; 1,49); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia objawowa – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji 26 tygodni; badanie <i>PREFER</i>											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	190/537 (35,4%) <sup>†</sup>	55/178 (30,9%) <sup>†</sup>	RR = 1,15 (0,90; 1,48); p = 0,0932	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana masy ciała; okres obserwacji 26 tygodni; badanie <i>PREFER</i>											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	bd.	bd.	MD = 0,3 (-0,39; 0,99); NS	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

\* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

<sup>^</sup> brak zaślepienia w badaniu *PREFER*;

<sup>†</sup> n/N (%);

NS nieistotne statystycznie.

Tabela 182. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; DET + BOLUS ± OADs vs MIX 3x ± OADs.

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						DET + BOLUS ± OADs N	MIX 3x ± OADs N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana zawartości HbA1c (analiza superiority); okres obserwacji 12 tygodni; badanie Shanmugasundar 2012											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	25	25	MD = -0,1 (-0,41; 0,21); NS	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c ≤ 7,0%; okres obserwacji 12 tygodni; badanie Shanmugasundar 2012											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	4/25 (16%)†	4/25 (16%)†	RB = 1,00 (0,30; 3,33)	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia ogółem – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji 12 tygodni; badanie Shanmugasundar 2012											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	269/657 (41%)†	256/505 (51%)†	RR = 0,77 (0,55; 1,08); p = 0,1352	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana stężenia glukozy na czczo; okres obserwacji 12 tygodni; badanie Shanmugasundar 2012											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	25	25	MD = -0,6	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia ciężka – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji 12 tygodni; badanie Shanmugasundar 2012											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	3/25 (12%)†	2/25 (8%)†	RR = 1,50 (0,32; 7,09); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Hipoglikemia łagodna – odsetek chorych z ≥ 1 zdarzeniem; okres obserwacji 12 tygodni; badanie Shanmugasundar 2012											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	15/25 (60%)†	20/25 (80%)†	RR = 0,75 (0,49; 1,08); NS	NS	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna
Zmiana masy ciała; okres obserwacji 12 tygodni, badanie Shanmugasundar 2012											
1	RCT	poważne^	brak	brak	brak	25	25	MD = -0,07 (-0,26; 0,12); NS	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

Ocena wiarygodności danych						Podsumowanie wyników					
liczba badań	rodzaj badania	ograniczenia jakości	niezgodność wyników	brak bezpośredniości dowodów	inne czynniki*	liczba chorych		wielkość efektu		jakość	waga
						DET + BOLUS ± OADs N	MIX 3x ± OADs N	względny (95% CI)	bezwzględny (95% CI)		
Zmiana dawkowania insuliny; okres obserwacji 12 tygodni; badanie <i>Shanmugasundar 2012</i>											
1	RCT	poważne <sup>^</sup>	brak	brak	brak	25	25	<b>MD = 0,31 (0,16; 0,46); p &lt; 0,001</b>	ND	⊕⊕⊕ umiarkowana	krytyczna

\* nieprecyzyjne oszacowanie wielkości efektu lub zbyt mała liczba danych, silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym, duże prawdopodobieństwo błędu publikacji, zależności efektu od dawki, nieuwzględnione czynniki zakłócające, które prawdopodobnie zmniejszyłyby obserwowany efekt;

<sup>^</sup> brak zaślepienia w badaniu *Shanmugasundar 2012*;

<sup>†</sup> n/N (%);

NS nieistotne statystycznie.

## 3.2 Opis skal wykorzystanych w raporcie

### 3.2.1 ICD-10

Międzynarodowa klasyfikacja chorób i problemów zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) to system diagnozy nozologicznej opracowywany przez WHO w 1994; w Polsce obowiązuje od 1996 roku. Każda jednostka nozologiczna posiada oznaczenie alfanumeryczne o schemacie: LCC.X, gdzie C to cyfra, L to litera, X to jej podtyp. X przyjmuje wartości od 0 do 7, 8 oznacza „inne”, a cyfra 9 – „bliżej nie określone” (WHO 2010).

### 3.2.2 ADDQoL/AWI

ADDQoL/AWI (ang. *Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life/Average Weighted Impact*) jest kwestionariuszem oceniającym wpływ cukrzycy na jakość życia. Kwestionariusz składa się z 2 indywidualnych pytań dotyczących ogólnego stanu zdrowia oraz 19 pytań o wpływ choroby na różne obszary życia (sposób spędzania wolnego czasu, życie zawodowe, podróże, wakacje, sprawność fizyczna, życie rodzinne, relacje ze znajomymi i aktywność społeczna, bliskie relacje osobiste, życie seksualne, wygląd, pewność siebie, motywacja do osiągnięcia celu, reakcje ludzi, odczucia związane z przyszłością, sytuacja finansowa, warunki życia, zależność od innych, możliwość swobodnego wyboru posiłków i napojów). Każdy z 19 obszarów chory ocenia w 5-punktowej skali od -3 do +1, gdzie niższy wynik oznacza gorszą jakość życia (*impact rating*), następnie ocenia znaczenie danego obszaru w skali od 0 do +3 punktów (*importance rating*). Oba wyniki mnoży się uzyskując ocenę ważonego wpływu cukrzycy na dany obszar życia (*average weighted impact*), w skali od -9 do +3 punktów. Całkowity wynik skali ADDQoL jest średnią punktacją uzyskaną w 19 pytaniach, im niższy tym gorsza jakość życia (Turk 2013).

### 3.2.3 SF-36

Kwestionariusz SF-36 (ang. *Short Form – 36*) jest jednym z najczęściej stosowanych sposobów oceny jakości życia w chorobie. Składa się on z 11 pytań, zawierających 36 stwierdzeń, które pozwalają na ocenę ośmiu domen: funkcjonowania fizycznego, ograniczeń z powodu zdrowia fizycznego, odczuwania bólu, ogólnego poczucia zdrowia, witalności, funkcjonowania socjalnego, funkcjonowania emocjonalnego i zdrowia psychicznego. Poszczególne elementy składają się na dwie skale: wymiaru fizycznego jakości życia PCS (z ang. *Physical Component Score*) oraz wymiaru psychicznego MCS (z ang. *Mental Component Score*), w których uzyskać można odpowiednio 103 oraz 68 punktów. Łącznie, ocena według kwestionariusza SF-36 pozwala osiągnąć maksymalnie 171 punktów, co oznacza najlepszą ocenę jakości życia. Z kolei wynik minimalny to najgorsza osiągalna jakość życia (Lillegraven 2007). Zmiana w kierunku wyższych wartości oznacza poprawę samooceny jakości życia.

### 3.2.4 EQ-5D

Narzędzie EQ-5D, służące do oceny jakości życia chorych, opracowane przez grupę EuroQoL, składa się z kwestionariusza dotyczącego stanu zdrowia oraz skali analogowej oceny dolegliwości (VAS).

Część kwestionariusza dotycząca stanu zdrowia obejmuje 5 jego wymiarów: zdolność do poruszania się, samoopiekę (ang. *self-care*), zwykłą codzienną aktywność (ang. *usual activity*), ból lub dyskomfort oraz niepokój lub przygnębienie. W każdym z tych wymiarów ankietowana osoba może udzielić jednej z trzech odpowiedzi, wskazujących na: brak trudności, ich niewielkie albo bardzo duże nasilenie (Brooks 1996).

Jako następny element oceny chorzy określają swój stan zdrowia przy użyciu skali VAS, w której wartość 100 oznacza najlepszy wyobrażalny, zaś 0 – najgorszy z możliwych stan zdrowia. Uzyskana w ten sposób informacja może być wykorzystana w ocenach ekonomicznych, jako wartość użyteczności danego stanu zdrowia (Brooks 1996) i wyrażana jest wówczas jako liczba w zakresie od 0 do 1.

Zasadniczą częścią narzędzia jest kwestionariusz oceniający 5 wymiarów zdrowia i to jego wyniki prezentowane są w badaniach klinicznych jako rezultat oceny EQ-5D. Zmiana w kierunku wartości wyższych oznacza subiektywną poprawę stanu zdrowia.

### 3.2.5 Skala DiabMedSat oraz skala DPM

Skala DiabMedSat (z ang. *Diabetes Medication Satisfaction*) to 21-elementowy kwestionariusz służący do oceny zadowolenia pacjenta ze stosowanego leczenia przeciwcukrzycowego. Elementy kwestionariusza zostały pogrupowane w części oceniające obciążenie chorobą (z ang. *burden*; 11 pytań), efektywność terapii (z ang. *efficacy*; 5 pytań) oraz objawy choroby (z ang. *symptoms*; 5 pytań). Kwestionariusz wypełniany jest przez pacjenta, który ustosunkowuje się do przedstawionych pytań w pięciu lub siedmioelementowej skali Likerta (stopniowane odpowiedzi od całkowitej zgody z przedstawionym stwierdzeniem do całkowitej niezgody z przedstawionym stwierdzeniem), ogólny wynik kwestionariusza mieści się w skali 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza większą satysfakcję z leczenia (Brod 2006, Pollack 2009).

Kwestionariusz DPM (ang. *Diabetes Productivity Measure*) służy do oceny produktywności chorego z cukrzycą i składa się z 14 pytań ujętych w 4 części, oceniające produktywność życiową, zdolność do osiągania celów krótkoterminowych, celów długoterminowych oraz produktywność w pracy. Wynik oceny według tego kwestionariusza mieści się w zakresie 0-100 punktów, a wyższa wartość oznacza większą produktywność (Brod 2006, Pollack 2009).

### 3.2.6 DSC-R

Skala DSC-R (ang. *Diabetes Symptoms Checklist Revised*) jest stosowana do oceny niepokoju towarzyszącego cukrzycy. Ocenie poddaje się 8 aspektów choroby (zmęczenie, funkcje poznawcze, ból neuropatyczny, objawy neuropatii sensorycznej, objawy ze strony serca, objawy okulistyczne, a także objawy hipoglikemii oraz hiperglikemii) oraz ogólny wynik tej skali. Wynik mieścił się w zakresie 0-100, przy czym wyższy oznacza większe natężenie niepokoju związanego z chorobą objawów (Swinnen 2009).

### 3.2.7 HFS

Skalę HFS (ang. *Hypoglycemia Fear Survey*) stosuje się do pomiarów obaw związanych z objawami hipoglikemii. Skala ta przyjmuje wartości od 0 do 100, a wyższy wynik oznacza większe obawy choreg związane z objawem hipoglikemii (Swinnen 2009).

### 3.2.8 WHO-5

WHO-5 to wskaźnik oceniający dobre samopoczucie chorego (*well-being*) służy do oceny samopoczucia w skali od 0 do 100 punktów, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze samopoczucie chorych (Swinnen 2009).

### 3.2.9 DTSQ

Kwestionariusz DTSQ (ang. *Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*) jest stosowany w ocenie satysfakcji z leczenia cukrzycy. Stosowane są dwie wersje tego kwestionariusza, oceniające odpowiednio zadowolenie chorych z leczenia w danej chwili (DTSQs) oraz zmianę zadowolenia z leczenia w trakcie badania (DTSQc). Oceniany jest zarówno ogólny wynik tego kwestionariusza, jak również poszczególne elementy składowe (dotyczące satysfakcji z aktualnego leczenia, uczucia nieakceptowalnie wysokiego poziomu glukozy, uczucia nieakceptowalnie niskiego poziomu glukozy, przekonania do stosowanego leczenia, elastyczności stosowanego leczenia, satysfakcji ze zrozumienia choroby, polecenia leczenia innym chorym, zadowolenia z kontynuowania obecnie stosowanej terapii). Całkowity wynik kwestionariusza DTSQs mieścił się w zakresie od 0 do 36 i wyższy wynik oznacza większą satysfakcję z leczenia, natomiast wyniki poszczególnych składowych mieszczą się w zakresie 0 do 6, podobnie wyższy wynik oznacza większą satysfakcję z leczenia, lub poczucie nieakceptowalnie wysokiego lub niskiego poziomu glukozy. Z kolei wynik kwestionariusza DTSQc mieści się w zakresie od -18 do 18 punktów, wyższy wynik oznacza większą poprawę satysfakcji z leczenia; w przypadku poszczególnych składowych zakres punktacji wynosi od -3 do 3, a wyższy wynik oznacza większą satysfakcję z leczenia lub poczucie nieakceptowalnie wysokiego lub niskiego poziomu glukozy (Swinnen 2009).



### 3.2.10 ITAS

Kwestionariusz ITAS (ang. *Insulin Treatment Appraisal Salce*) jest stosowany do oceny jakości życia pacjentów związanej z leczeniem insuliną. Składa się on z 20 pytań (*items*) pogrupowanych w części oceniające negatywne (16 pytań) i pozytywne (4 pytania) odczucia związane z insulinoterapią. Na każde z pytań chory odpowiada według 5-stopniowej skali Likerta (1 – zdecydowanie się zgadzam, 2 – raczej się zgadzam, 3 – nie mam zdania, 4 – raczej się nie zgadzam, 5 – zdecydowanie nie zgadzam się). Całkowity wynik skali wynosi od 0 do 100 punktów, gdzie wyższy wynik jest interpretowany jako mniejsze zadowolenie i gorsza postawa chorego wobec leczenia (*Liebl 2013*).

### 3.2.11 ITSQ

Kwestionariusz ITSQ (ang. *Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire*) służy do oceny satysfakcji ze stosowanego leczenia. Kwestionariusz składa się z 22 pytań, na które chory odpowiada przy pomocy 7 stopniowej skali; pytania tworzy pięć domen, które mogą być oceniane osobno lub razem (całkowity wynik ITSQ). Wynik następnie transformuje się na skalę od 0 do 100 punktów, gdzie wyższy wynik oznaczał większą satysfakcję z otrzymywanego leczenia (*Farmer 2011*).

### 3.2.12 IWQL

IWQL (*Impact of Weight on Quality of Life-Lite*) jest skróconą wersją kwestionariusza oceny wpływu otyłości na jakość życia, która zawiera 31 pytań dotyczących 5 obszarów życia: sprawności fizycznej, pracy, poczucia własnej wartości, życia seksualnego i obaw związanych z życiem społecznym [ang. *public distress*]]. Wyższy wynik uzyskany przez chorych w kwestionariuszu oznacza lepszą jakość życia (*Kolotkin 2002*).

### 3.2.13 PGWBI

PGWBI (ang. *Psychological General Well Being index*) jest kwestionariuszem służącym do oceny zdrowia psychicznego i dobrostanu chorego, składającym się z 22 pytań dotyczących 6 obszarów życia (niepokój, depresyjny nastrój, pozytywne samopoczucie, poczucie samokontroli, ogólny stan zdrowia i witalność). Każde z pytań jest oceniane w 6-punktowej skali. Wyższy wyniki skali PGWBI oznacza lepszy stan zdrowia psychicznego i dobrostanu (*Grossi 2006*).

### 3.3 Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa

Badania RCT	
<b>Farmer 2011 (4-T)</b>	Farmer AJ, Oke J, Stevens R, Holman RR. Differences in insulin treatment satisfaction following randomized addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2011; 13(12):1136-1141.
<b>Hermansen 2006</b>	Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 2006; 29(6):1269-1274.
<b>Holman 2009 (4-T)</b>	Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2009; 361(18):1736-1747.
<b>Holman 2007 (4-T)</b>	Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> 2007; 357(17):1716-1730.
<b>Philis-Tsimikas 2006</b>	Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. <i>Clin Ther</i> 2006; 28(10):1569-1581.
Badania prospektywne bez grupy kontrolnej	
<b>Belhadj 2012 (IDEALS)</b>	Belhadj M, Roula D, Malek R, Lezzar A, Mimouni S, Zinai S. Insulin detemir initiation after failure of oral antidiabetics in insulin-naive type 2 diabetics: The Insulin Detemir Algerian Study (IDEALS). <i>Medecine des Maladies Metaboliques</i> . 2012;6(4):332-337.
<b>Caputo 2013 (SOLVE)</b>	Caputo S, Andersen H, Kaiser M, Karnieli E, Meneghini LF, Svendsen AL. Effect of baseline glycosylated hemoglobin A1c on glycemic control and diabetes management following initiation of once-daily insulin detemir in real-life clinical practice. <i>Endocr Pract</i> . 2013;19(3):462-470.
<b>Dornhorst 2007 (PREDICTIVE)</b>	Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, Koenen C, Hansen JB, Tsur A, Landstedt-Hallin L. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and type 2 diabetes patients in the PREDICTIVE European cohort. <i>Int J Clin Pract</i> . 2007;61(3):523-528.
<b>Dornhorst 2008 (PREDICTIVE)</b>	Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, Kozlovski P, Hansen JB, Looij BJ, Meneghini L. Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naive patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE study. <i>Int J Clin Pract</i> . 2008;62(4):659-665.
<b>Echtay 2013</b>	Echtay A, Tsur A, Hasan MI, Abu-Hijleh MO, Al Khatib N, Andari E, Atallah P, Qureshi S, Zafar J, Sandalci L, Ademogullari A, Haddad J, Dagan B. Clinical experience with insulin detemir in patients with type 2 diabetes from the near East countries. <i>Diabetes Ther</i> . 2013;4(2):399-408.
<b>Khunti 2012 (SOLVE)</b>	Khunti K, Damci T, Meneghini L, Pan CY, Yale JF. Study of Once Daily Levemir (SOLVE(trademark)): Insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 2012;14(7):654-661.
<b>Khunti 2012a (SOLVE)</b>	Khunti K, Caputo S, Damci T, Dzida GJ, Ji Q, Kaiser M, Karnieli E, Liebl A, Ligthelm RJ, Nazeri A, Orozco-Beltran D, Pan C, Ross SA, Svendsen AL, Vora J, Yale JF, Meneghini LF. The safety and efficacy of adding once-daily insulin detemir to oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting in 10 countries. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2012.
<b>Liebl 2013 (SOLVE)</b>	Liebl A, Andersen H, Svendsen AL, Vora J, Yale JF. Resource utilisation and quality of life following initiation of insulin detemir in patients with type 2 diabetes melli-

tus. Int J Clin Pract. 2013;67(8):740-749.

**Lüddecke 2007  
(PREDICTIVE)**

Lüddecke HJ, Sreenan S, Aczel S, Maxeiner S, Yenigun M, Kozlovski P, Gydesen H, Dornhorst A. PREDICTIVE- a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. Diabetes Obes Metab. 2007;9(3):428-434.

**Vergès 2012 (LIGHT)**

Vergès B, Brun JM, Tawil C, Alexandre B, Kerlan V. Strategies for insulin initiation: insights from the French LIGHT observational study. Diabetes Metab Res Rev. 2012;28(1):97-105.

**Yale 2013 (SOLVE)**

Yale JF, Damci T, Kaiser M, Karnieli E, Khunti K, Liebl A, Baeres FM, Svendsen AL, Ross SA. Initiation of once daily insulin detemir is not associated with weight gain in patients with type 2 diabetes mellitus: results from an observational study. Diabetol Metab Syndr. 2013;5(1):56.

**Badania bez grupy kontrolnej na podstawie rejestrów**

**Davis 2013**

Davis KL, Tangirala M, Meyers JL, Wei W. Real-world comparative outcomes of US type 2 diabetes patients initiating analog basal insulin therapy. Curr Med Res Opin. 2013;29(9):1083-1091.

**Heintjes 2010**

Heintjes EM, Thomsen TL, Penning-van Beest FJ, Christensen TE, Herings RM. Glycemic control and long-acting insulin analog utilization in patients with type 2 diabetes. Adv Ther. 2010;27(4):211-222

**Xie 2011**

Xie L, Wei W, Pan C, Du J, Baser O. A real-world study of patients with type 2 diabetes initiating basal insulins via disposable pens. Adv Ther. 2011;28(11):1000-1011.

**Badania prospektywne z grupą kontrolną**

**Hermanns 2014  
(DE-LIGHT)**

Hermanns N, Kaiser M, Reuter HM, Medding J, Wilhelm B, Grundner M. Therapeutic satisfaction after beginning insulin therapy in type 2 diabetes: DE-LIGHT. Diabetes, Stoffwechsel und Herz. 2014;23(1):9-16.

**Home 2011 (A1CHIEVE)**

Home P, Naggar NE, Khamseh M, Gonzalez-Galvez G, Shen C, Chakkarwar P, Wenying Y. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A1chieve study. Diabetes Res Clin Pract 2011; 94(3):352-363.

**Shah 2010 (A1CHIEVE)**

Shah SN, Litwak L, Haddad J, Chakkarwar PN, Hajjaji I. The A1chieve study: a 60 000-person, global, prospective, observational study of basal, meal-time, and biphasic insulin analogs in daily clinical practice. Diabetes Res Clin Pract 2010; 88 Suppl 1:S11-16.

**Badania z grupą kontrolną na podstawie rejestrów**

**Buysman 2011**

Buysman E, Conner C, Aagren M, Bouchard J, Liu F. Adherence and persistence to a regimen of basal insulin in a pre-filled pen compared to vial/syringe in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2011;27(9):1709-1717.

**Eliasson 2014**

Eliasson B, Ekstrom N, Bruce Wirta S, Oden A, Fard MP, Svensson AM. Metabolic effects of Basal or premixed insulin treatment in 5077 insulin-naive type 2 diabetes patients: registry-based observational study in clinical practice. Diabetes Ther 2014; 5(1):243-254.

**Gordon 2010**

Gordon J, Pockett RD, Tetlow AP, McEwan P, Home PD. A comparison of intermediate and long-acting insulins in people with type 2 diabetes starting insulin: an observational database study. Int J Clin Pract. 2010;64(12):1609-1618.

**Hall 2011**

Hall GC, McMahan AD, Dain MP, Home PD. A comparison of duration of first prescribed insulin therapy in uncontrolled type 2 diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2011;94(3):442-448.

**Badania RCT prowadzone w populacji chorych leczonych wcześniej insuliną**

<b>Fajardo Montañana 2008 (PREDICTIVE BMI)</b>	Fajardo Montañana C, Hernandez Herrero C, Rivas Fernandez M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. <i>Diabet Med</i> 2008; 25(8):916-923.
<b>Haak 2005</b>	Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2005; 7(1):56-64.
<b>Rašlová 2004</b>	Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> 2004; 66(2):193-201.
<b>Liebl 2009 (PREFER)</b>	Liebl A, Prager R, Binz K, Kaiser M, Bergenstal R, Gallwitz B. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> 2009; 11(1):45-52.
<b>Shanmugasundar 2012</b>	Shanmugasundar G, Bhansali A, Walia R, Dutta P, Upreti V. Comparison of thrice daily biphasic human insulin (30/70) versus basal detemir & bolus aspart in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus - a pilot study. <i>Indian J Med Res</i> 2012; 135:78-83.

### 3.4 Badania pierwotne wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń

#### Publikacje wykluczone w wyniku pierwszego wyszukiwania badań pierwotnych

[Insulin therapy in type 2 diabetes. Insured patients would be willing to pay for added benefits]. *MMW Fortschr Med.* 2008;150(49-50):56-57.

Abbas BB, Shahrabani LA, Ashour TE, et al. Insulin analogues (NovoMix(registered trademark) 30 FlexPen(registered trademark), or Levemir(registered trademark) FlexPen(registered trademark), and/or NovoRapid(registered trademark) Flex Pen(registered trademark)) in the management of diabetes mellitus in the Gulf countries. *International Journal of Diabetes and Metabolism.* 2012;20(2):43-52.

Abid M, Khohtali I. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Central and Southern Tunisia cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S431-434.

Abubaker M, Rao YS, Zargar SH, Shetty R, Shankar R. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Andhra Pradesh cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S542-546.

Afsar B. The comparison of 24-hour urinary sodium, albumin, and protein excretion in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes mellitus using insulin detemir or insulin glargine. *Clin Drug Investig* 2013; 33(10):773-778.

Ahmad M, Wafai ZA, Khan ZY, Seth V. Evaluation of the cost-effectiveness of different insulin regimes during the peri-operative period in type-2 diabetics in India. *Journal of Clinical and Diagnostic Research.* 2011;5(5):1064-1068.

Ajdi F. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Saiss cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S422-425.

Al Abousi M. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Oman cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S482-485.

Alhajian O, Yehyia M. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Abu Dhabi cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S477-481.

Asakura T, Jensen KH. Comparison of intuitiveness, ease of use, and preference in two insulin pens. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(2):312-319.

Ataf Z, Al-Khawlani A, Gunaid AA. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Yemen cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S458-460.

Aydin Y, Erden M, Ermis F, Kutlucan A, Kaya E, Aydin LY, Onder E, Celbek G. Oral antidiabetics and insulins do not increase cancer risk. *Acta Medica Mediterranea* 2013; 29(4):859-867.

Banerjee S, Maji D, Baruah M. Addition of insulin aspart with basal insulin is associated with improved glycemic control in Indian patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus: the A1chieve observational study. *J Assoc Physicians India* 2013; 61(1 Suppl):24-27.

Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie

Nieodpowiednia populacja – brak osobnych wyników dla chorych z cukrzycą typu 2

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena wpływu insuliny detemir i glarginy na klirens kreatyniny, a także stężenie jodu, albumin i białka w całodobowej zbiórce moczu u chorych z cukrzycą typu 2, z przewlekłą chorobą nerek; okres obserwacji był krótszy niż przyjęty w raporcie ( $\geq 12$  tygodni)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena kosztów stosowania czterech schematów insulinoterapii u chorych hospitalizowanych w celu kontroli cukrzycy

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie porównujące satysfakcję stosowania różnych piór insulinowych, brak szczegółowych danych na temat efektywności klinicznej

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiednia populacja – ocena częstości występowania nowotworów i ich związku z terapią przeciwcukrzycową (OADs i/lub insulina) u chorych z cukrzycą typu 1 lub 2; nie sprecyzowano kryteriów dotyczących wcześniejszego leczenia cukrzycy, nie wiadomo zatem czy oceniano chorych rozpoczynających insulinoterapię, czy chorych leczonych uprzednio insuliną czy populację mieszaną; brak możliwości wyróżnienia danych dla chorych nieleczonych wcześniej insuliną

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

- Bebakar WMW, Lim-Abraham MA, Jain AB, Seah D, Soewondo P. Safety and effectiveness of insulin aspart in type 2 diabetic patients: Results from the ASEAN cohort of the A1chieve study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2013; 100(SUPPL.1):S17-S23.
- Belhadj M, Dahaoui A, Jamoussi H, Farouqi A. Exploring insulin analogue safety and effectiveness in a Maghreb cohort with type 2 diabetes: results from the A(1)chieve study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 101 Suppl 1:S4-14.
- Bernard JB, Munoz C, Harper J, et al. Treatment of inpatient hyperglycemia beginning in the emergency department: a randomized trial using insulins aspart and detemir compared with usual care. *J Hosp Med*. 2011;6(5):279-284.
- Bierwirth RA, Kohlmann T, Mook J, Holle R, Landgraf W. [Costs of diabetes care and treatment satisfaction in type 2 diabetes patients treated with a basal-bolus (ICT) insulin regimen in outpatient care: results of the LIVE-COM study]. *Med Klin (Munich)*. 2010;105(11):792-801.
- Blonde L, Merilainen M, Karve V, Raskin P. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(6):623-631.
- Blouza S, Jamoussi H. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Northern Tunisia cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S426-430.
- Bohannon N, Bergenstal R, Cuddihy R, et al. Comparison of a novel insulin bolus-patch with pen/syringe injection to deliver mealtime insulin for efficacy, preference, and quality of life in adults with diabetes: A randomized, crossover, multicenter study. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2011;13(10):1031-1037.
- Bonafede MM, Kalsekar A, Pawaskar M, et al. Insulin use and persistence in patients with type 2 diabetes adding mealtime insulin to a basal regimen: A retrospective database analysis. *BMC Endocrine Disorders*. 2011;11.
- Borah BJ, Darkow T, Bouchard J, Aagren M, Forma F, Alemayehu B. A comparison of insulin use, glycemic control, and health care costs with insulin detemir and insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2009;31(3):623-631.
- Boudiba A, Belhadj M, Roula D, Zinai S. Safety and effectiveness of insulin detemir initiation in Algerian patients with type 2 diabetes: Results from the A1chieve study. *Medecine des Maladies Metaboliques* 2013; 7(4):369-374.
- Boussouf H, Mouniri M, Oudhiri M. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Agadir cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S399-403.
- Brunton SA, Rolla AR. Implementing intensified treatment strategies for patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Family Practice*. 2007;56(11):S1-S5.
- Cander S, Dizdar OS, Oz Gul O, Guclu M, Unal OK, Tuncel E, Erturk E, Imamoglu S, Ersoy C. Comparison of efficacy and safety of once-versus twice-daily insulin detemir added on to oral antidiabetics in insulin-naïve type 2 diabetes patients: 24-week, crossover, treat to target trial in a single center. *Prim Care Diabetes* 2014.
- Chaib L. Safety and efficacy of insulin detemir in type 2 diabetic patients previously treated with oral antidiabetics alone: Results from the Tunisian A1chieve cohort. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(1):188-189.
- Charbonnel B, Penfornis A, Varroud-Vial M, et al. Insulin therapy for diabetes mellitus: Treatment regimens and associated costs. *Diabetes and Metabolism*. 2012;38(2):156-163.
- Chraïbi A, Ajdi F, Belkhadir J, El Ansari N, Marouan F, Farouqi A. Safety and effectiveness of insulin analogues in Moroccan patients with type 2 diabetes: a sub-analysis of the A(1)chieve study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 101 Suppl 1:S27-36.
- Chraïbi A, Belmejdoub G. Clinical experience with insulin detemir type 2 diabetes mellitus, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Rabat-Sale-Zemmour-Zaer Region cohort of the A1chieve study. *Indian J*
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Nieodpowiednia populacja – do badania włączano hospitalizowanych chorych z cukrzycą typu 2, ze stężeniem glukozy we krwi  $\geq 200$  mg/dl pomimo stosowania diety, OADs lub insuliny; brak danych osobno dla chorych nieleczonych insuliną
- Nieodpowiedni rodzaj badania – retrospektywne badanie ekonomiczne oceniające zużycie zasobów podczas insulinoterapii, brak danych na temat efektywności klinicznej
- Nieodpowiednia interwencja – dawkę insuliny detemir dostosowywano w celu uzyskania określonego stężenia FPG, według algorytmu niezgodnego z zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego Levemir
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników na temat skuteczności i bezpieczeństwa osobno dla insuliny detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 2
- Nieodpowiednia interwencja – w badaniu nie podano szczegółów na temat stosowanych insuliny bazowych, brak oddzielnych wyników dla chorych leczonych insuliną detemir
- Nieodpowiedni rodzaj badania – liczba chorych otrzymujących insulinę detemir mniejsza niż granica przyjęta w raporcie ( $\geq 100$  pacjentów)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Nieodpowiedni rodzaj badania – opracowanie wtórne z opisem przypadków chorych z cukrzycą typu 2
- Nieodpowiedni rodzaj badania – liczba chorych otrzymujących insulinę detemir była mniejsza niż granica przyjęta w raporcie ( $\geq 100$  pacjentów)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników na temat skuteczności i bezpieczeństwa osobno dla chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną detemir
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Endocrinol Metab 2013; 17(Suppl 2):S413-417.

Cooke CE, Lee HY, Tong YP, Haines ST. Persistence with injectable antidiabetic agents in members with type 2 diabetes in a commercial managed care organization. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(1):231-238.

Currie CJ, Poole CD, Tetlow T, Holmes P, McEwan P. The outcome of care in people with type 1 and type 2 diabetes following switching to treatment with either insulin glargine or insulin detemir in routine general practice in the UK: A retrospective database analysis. *Current Medical Research and Opinion, Supplement.* 2007;23(1):S33-S39.

Daban A, Ali HH. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Kuwait cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S465-468.

Daghash MH, Raja JM, Milad M. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Qatar cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S469-471.

Davies M, Heller S, Sreenan S, Sapin H, Adetunji O, Tahbaz A, Vora J. Once-weekly exenatide versus once- or twice-daily insulin detemir. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1368-1376.

Davies MJ, Dereziński T, Pedersen CB, Clauson P. Reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin is not explained by a reduction in hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(4):273-277.

Del Prato S, Blonde L, Martinez L, et al. The effect of the availability of inhaled insulin on glycaemic control in patients with Type 2 diabetes failing on oral therapy: The evaluation of Exubera (registered trademark) as a therapeutic option on insulin initiation and improvement in glycaemic control in clinical practice (EXPERIENCE) trial. *Diabetic Medicine.* 2008;25(6):662-670.

Deshpande N, Ayyar V, Channabasavaiah R, Shetty R, Behl A. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Karnataka cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S552-556.

DeVries JH, Bain SC, Rodbard HW, Seufert J, D'Alessio D, Thomsen AB, Zychma M, Rosenstock J. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabetes Care.* 2012;35(7):1446-1454.

Dieuzeide G, Chuang LM, Almaghamsi A, Zilov A, Chen JW, Lavalle-Gonzalez FJ. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in people with type 2 diabetes switching from basal-bolus insulin regimens in the A1chieve study. *Primary Care Diabetes* 2013.

Dippel FW, Schneider T, Rosak C, Bruggenjurgen B. Costs comparison between Insulin glargine and insulin detemir in the treatment of patients with insulin dependent diabetes mellitus - Results from a prescription claims database analysis. *Perfusion.* 2009;22(6):194-199.

Dungan K, Hall C, Schuster D, et al. Differential response between diabetes and stress-induced hyperglycaemia to algorithmic use of detemir and flexible mealtime aspart among stable postcardiac surgery patients requiring intravenous insulin. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(12):1130-1135.

Ehgartner B. Diabetes mellitus type 2: Is hyperglycemia or hypoglycemia riskier? *Deutsches Arzteblatt.* 2009;106(27):A1406-A1408.

El Gendy H, Al Sifri S, Ghazy M. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Taif, Saudi Arabia cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S437-440.

El Harby M, Saeed A. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Yanbu cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S441-444.

El Naggar NK, Soewondo P, Khamseh ME, et al. Switching from biphasic human insulin 30 to biphasic insulin aspart 30 in type 2

Nieodpowiedni rodzaj badania – liczba chorych otrzymujących insulinę detemir mniejsza niż granica przyjęta w raporcie ( $\geq 100$  pacjentów)

Nieodpowiednia populacja – chorzy z cukrzycą typu 1 i 2, ponadto nie podano informacji o wcześniejszej terapii

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiedni komparator - porównanie insuliny detemir z eksenatydem

Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania *Hermansen 2006* (włączonego w raporcie), oceniająca zależność między zmianą masy ciała chorych a częstością występowania hipoglikemii

Nieodpowiednia interwencja – w jednej z grup chorych otrzymywali wziewną insulinę Exubera, a w standardową opiekę medyczną; chorzy otrzymali również inne rodzaj insuliny, w tym detemir, ale ich efektywność nie była oceniana

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiednia interwencja – wraz z insuliną detemir oraz OAD stosowano liraglutyd w iniekcji (lek nieobjęty refundacją w Polsce)

Nieodpowiedni rodzaj badania - dodatkowa analiza do badania *A1CHIEVE* w populacji chorych przechodzących z insuliny glargine lub insuliny Hagedron na mieszankę insuliny

Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie

Nieodpowiednia populacja – analiza *post hoc* do badania RCT włączającego chorych stabilnych po operacji serca, którzy wymagali dożylnego podania insuliny

Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiednia interwencja – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE*, oceniająca efektywność kliniczną mieszanki analogów

diabetes is associated with improved glycaemic control and a positive safety profile: Results from the A1chieve study. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2012;98(3):408-413.

El-Naggar N, Almansari A, Khudada K, Salman S, Mariswamy N, Abdelfattah W, Hashim F. The A1chieve study - an observational non-interventional study of patients with type 2 diabetes mellitus initiating or switched to insulin analogue therapy: subgroup analysis of the Gulf population. *Int J Clin Pract* 2013; 67(2):128-138.

Fadini GP, de Kreutzenberg SV, Mariano V, Boscaro E, Bertolini F, Mancuso P, Quarna J, Marescotti M, Agostini C, Tiengo A, Avogaro A. Optimized glycaemic control achieved with add-on basal insulin therapy improves indexes of endothelial damage and regeneration in type 2 diabetic patients with macroangiopathy: a randomized crossover trial comparing detemir versus glargine. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(8):718-725.

Fagot JP, Blotiere PO, Ricordeau P, Weill A, Alla F, Allemand H. Does insulin glargine increase the risk of cancer compared with other basal insulins?: A French nationwide cohort study based on national administrative databases. *Diabetes Care* 2013; 36(2):294-301.

Fagour C, Gonzalez C, Suberville C, et al. Early decrease in resting energy expenditure with bedtime insulin therapy. *Diabetes and Metabolism*. 2009;35(4):332-335.

Farouqi A, Chadli A. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Casablanca cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S408-412.

Fireman B, Toh S, Butler MG, et al. A protocol for active surveillance of acute myocardial infarction in association with the use of a new antidiabetic pharmaceutical agent. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21(SUPPL. 1):282-290.

Fogelfeld L, Dharmalingam M, Robling K, Jones C, Swanson D, Jacober S. A randomized, treat-to-target trial comparing insulin lispro protamine suspension and insulin detemir in insulin-naïve patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2010;27(2):181-188

Fontaine P, Gin H, Pinget M, et al. Effect of insulin detemir dose frequency on clinical outcomes in patients with diabetes in PREDICTIVE. *Adv Ther*. 2009;26(5):535-551.

Fujii H, Watanabe Y, Ueki A, et al. An increased dose of insulin detemir improves glycaemic control and reduces body weight of Japanese patients with diabetes. *Int J Clin Pract*. 2010;64(11):1512-1519.

Gallwitz B. [A new long-acting insulin analog. "Fewer hypoglycemic episodes observed"]. *MMW Fortschr Med*. 2004;146(3-4):47.

Garcia-Dominguez M, Herranz L, Hillman N, et al. Use of insulin lispro during pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus. *Medicina Clinica*. 2011;137(13):581-586.

Garcia-Soidan FJ. Efficacy of treatment with a basal-prandial insulin regimen in patients with type 2 diabetes mellitus previously treated with premixed insulin. *Avances en Diabetologia* 2013; 29(1):12-18.

Garg S, Bailey T, DeLuzio T, Pollom D. Preference for a new pre-filled insulin pen compared with the original pen. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(12):2323-2333.

Garg S, Bailey T, Deluzio T, Pollom D. Preference for a new pre-filled insulin pen compared with the original pen. *Current Medical Research and Opinion* 2011; 27:2323-2333 DOI: <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2011.630721>

Gomez-Peralta F, Carraminana-Barrera F, Felix-Redondo FJ, et al. Glycaemic control in patients with type 2 diabetes switching from premixed insulin to long-acting basal insulin analogue plus oral antidiabetic drugs: An observational study. *International Journal of Clinical Practice*. 2012;66(10):959-968.

Gulzar Z, Sharma L, Zachariya T. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Dubai cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S472-476.

insuliny ludzkiej u chorych z cukrzycą typu 2, którzy otrzymywali wcześniej mieszaną insulin ludzkich

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiedni rodzaj badania – liczba chorych otrzymujących insulinę detemir była mniejsza niż granica przyjęta w raporcie (≥ 100 pacjentów)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza chorych poddanych ekspozycji na różne rodzaje insulin; wyróżniono podgrupę poddaną ekspozycji na insulinę detemir, ale obejmowała ona również pacjentów leczonych innymi insulinami; brak możliwości oceny w grupie otrzymującej tylko i wyłącznie insulinę detemir

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników na temat skuteczności i bezpieczeństwa osobno dla chorych leczonych insuliną detemir

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis protokołu badania post-marketingowego, nieopublikowanego w pełnym tekście

Nieodpowiedni komparator - porównanie insuliny detemir z insuliną lispro

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *PREDICTIVE*, oceniająca efektywność kliniczną insuliny detemir w kohorcie chorych z Francji (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów europejskich, lecz jedynie wyniki dla kohorty z Europy)

Nieodpowiednia populacja – chorzy zmieniający insulinę bazową (glarginę lub NPH) na insulinę detemir

Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie

Nieodpowiednia interwencja – brak insuliny detemir

Nieodpowiedni rodzaj badania - próba oceniająca chorych otrzymujących wcześniej insulinę, nie będąca badaniem RCT

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników na temat skuteczności i bezpieczeństwa osobno dla chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną detemir

Nieodpowiedni rodzaj badania - porównanie dwóch urządzeń do podawania insuliny, ponadto w badaniu uwzględniono mieszaną populację chorych z cukrzycą 1 oraz 2 typu.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników na temat skuteczności i bezpieczeństwa osobno dla chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną detemir

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)



- Gundgaard J, Christensen TE, Thomsen TL. Direct healthcare costs of patients with type 2 diabetes using long-acting insulin analogues or NPH insulin in a basal insulin-only regimen. *Prim Care Diabetes*. 2010;4(3):165-172.
- Haddad J, Khoshnati M, Benabbas Y, Guler S, Prusty V, Soewondo P. Safety and Effectiveness of Switching from a Basal-only to Biphasic Insulin Aspart 30 Insulin Regimen. *Diabetes Ther* 2013; 4(2):309-319.
- Hagenmeyer EG, Gothe H, Landgraf W, Kulik M, Schiffhorst G, Haussler B. Comparison of utilisation and costs of treatment for patients with type 2 diabetes using insulin glargine or insulin detemir: A claims data analysis using the propensity score matching method. *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement*. 2010;15(3):121-126.
- Hajjaji IM, Sherif I, Elazrag A, Jaber S, Chakkarwar PN, Eltabal S. Clinical experience with biphasic insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Libya cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S435-436.
- Hammer H, Dippel FW, Kostev K, et al. Predictors for the initiation of a basal supported oral therapy (BOT) in type 2 diabetic patients under real-life conditions in Germany. *Perfusion*. 2010;23(4):132-140.
- Hashim F, Yasser MA, Khatib O. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Eastern Saudi Arabia cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S453-457.
- Hassan MI, Aamir AH, Miyan Z, et al. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 (Basp 30) in people with type 2 diabetes mellitus in the Pakistani population: results from the A1chieve study. *J Pak Med Assoc*. 2012;62(9):929-936.
- Hendriksen KV, Jensen T, Oturai P, et al. Effects of insulin detemir and NPH insulin on renal handling of sodium, fluid retention and weight in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2012;55(1):46-50.
- Hermansen K, Dornhorst A, Sreenan S. Observational, open-label study of type 1 and type 2 diabetes patients switching from human insulin to insulin analogue basal-bolus regimens: insights from the PREDICTIVE study. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(11):2601-2608.
- Hermansen K, Lund P, Clemmensen K, et al. 3-Month Results from Denmark within the Globally Prospective and Observational Study to Evaluate Insulin Detemir Treatment in Type 1 and Type 2 Diabetes: The PREDICTIVE Study. *Rev Diabet Stud*. 2007;4(2):89-97.
- Herrmann BL, Kasser C, Keuthage W, Huptas M, Dette H, Klute A. Comparison of insulin aspart vs. regular human insulin with or without insulin detemir concerning adipokines and metabolic effects in patients with type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2013; 121(4):210-213.
- Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2008;30(11):1976-1987.
- Hollander P, Raslova K, Skjøth TV, Rastam J, Liutkus JF. Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(3):268-275.
- Home PD, Shen C, Hasan MI, Latif ZA, Chen JW, Galvez GG. Predictive and explanatory factors of change in HbA1c in a 24-week observational study of 66,726 people with type 2 diabetes starting insulin analogs. *Diabetes Care*. 2014;37(5):1237-1245.
- Hompesch M, Morrow L, Watkins E, Roepstorff C, Thomsen HF, Haahr H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic responses of insulin degludec in African American, white, and Hispanic/Latino patients with type 2 diabetes Mellitus. *Clinical therapeutics* 2014; 36:507-515 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.12.014>
- Hompesch M, Ocheltree SM, Wondmagegnehu ET, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin lispro protamine
- Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena kosztów leczenia długo działających analogów insuliny ludzkiej i NPH u chorych z cukrzycą typu 2 na podstawie danych z kilku rejestrów w Danii; brak danych klinicznych
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena czynników wpływających na rozpoczęcie leczenia insuliną bazową dodaną do OADs u chorych z cukrzycą typu 2
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE, oceniająca efektywność kliniczną mieszanki analogów insuliny ludzkiej w kohorcie chorych z Pakistanu (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów europejskich, lecz jedynie wyniki dla kohorty z Europy i z Polski)
- Nieodpowiedni rodzaj badania – okres obserwacji krótszy niż przyjęty w niniejszym raporcie dla badań RCT (≥ 12 tygodni)
- Nieodpowiednia populacja – brak osobnych wyników dla chorych z cukrzycą typu 2
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania PREDICTIVE, oceniająca efektywność kliniczną insuliny detemir w kohorcie chorych z Danii (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów europejskich, lecz jedynie wyniki dla kohorty z Europy)
- Nieodpowiedni rodzaj badania – liczba chorych otrzymujących insulinę detemir była mniejsza niż granica przyjęta w raporcie (≥ 100 pacjentów)
- Nieodpowiedni komparator – porównanie insuliny detemir z insuliną glarginę, która nie była uwzględniana w niniejszej analizie jako komparator
- Nieodpowiedni komparator - porównanie insuliny detemir z metforminą i sitagliptyną
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – dodatkowa publikacja do badania A1CHIEVE, w której oceniano czynniki predykcyjne zmiany zawartości HbA1c w trakcie insulinoterapii; przedstawiono wyniki z podziałem na pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej insuliną, bez wyróżniania grupy insuliny detemir i grupy kontrolnej
- Nieodpowiedni komparator - chorzy otrzymywali insulinę degludec, która nie stanowiła komparatora w niniejszej analizie.
- Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki insuliny detemir porównaniu do zawiesiny prota-

- suspension compared with insulin glargine and insulin detemir in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(11):2679-2687.
- Hompesch M, Troupin B, Heise T, et al. Time-action profile of insulin detemir and NPH insulin in patients with type 2 diabetes from different ethnic groups. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8(5):568-573.
- Hussein WI, Taha N. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Bahraini cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S461-464.
- Hussein Z, Lim-Abraham MA, Jain AB, Goh SY, Soewondo P. Switching from biphasic human insulin to biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: Results from the ASEAN subgroup of the A1chieve study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2013; 100(SUPPL.1):S24-S29.
- Institut fuer Qualitaet und Wirtschaftlichkeit im G. Long-acting insulin analogues in the treatment of diabetes mellitus type 2 (Structured abstract). *Health Technology Assessment Database.* 2008
- Inukai K, Hosaka T, Sumitani Y, et al. Comparison of the efficacy of basal insulin, detemir versus glargine, in type 1 and type 2 diabetic patients treated with intensive insulin therapy. *Therapeutic Research.* 2012;33(9):1383-1388.
- Ito H, Abe M, Shinozaki M, Oshikiri K, Yamashita H, Nakashima M, Takaki A, Yukawa C, Furusho M, Antoku S, Mifune M, Togane M. Hypoglycemia observed during continuous glucose monitoring in patients with type 2 diabetes mellitus treated by subcutaneous insulin injection. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2013; 15(7):586-590.
- Jain SM, Jindal S, Malve H, Shetty R, Bhoraskar A. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the West India cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S486-490.
- Jakobsen M, Dalsgaard M, Hormann M, Moller DV. Insulin analogues dosing and costs - comparing real-life daily doses of insulin detemir and insulin glargine in type 2 diabetes patients. *BMC Endocr Disord.* 2012;12:21.
- Jendle J, Ridderstrale M, Torfvitt O, et al. Willingness-to-pay for benefits associated with basal insulin treatment of type 2 diabetes. *J Med Econ.* 2012;15(2):261-263.
- Joshi A, Meenawat A, Patni R, Sharma DC, Panicker S. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Rajasthan cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S526-529.
- Kalra S, Garg L, Suri S, Aggarwal S. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Haryana cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S538-541.
- Karnieli E, Baeres FM, Dzida G, Ji Q, Ligthelm R, Ross S, Svendsen AL, Yale JF. Observational study of once-daily insulin detemir in people with type 2 diabetes aged 75 years or older: a sub-analysis of data from the Study of Once daily LeVEmir (SOLVE). *Drugs Aging* 2013; 30(3):167-175.
- Kato T, Tokubuchi I, Muraishi K, et al. Distinct pharmacodynamics of insulin glargine and insulin detemir: crossover comparison in Type 1 and Type 2 diabetic patients on basal-bolus regimen. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;90(3):e64-66.
- Kerlan V, Verges B, Tawil C, et al. Insulin initiation in elderly patients with type 2 diabetes in France: A subpopulation of the LIGHT study. *Current Medical Research and Opinion.* 2012;28(4):503-511.
- Kesavadev J, Joshi SR. Improvement of glycemetic control with addition of insulin detemir to existing antidiabetic therapy: a sub-group analysis of A1chieve observational study. *J Assoc Physicians India* 2013; 61(1 Suppl):28-30.
- Kesavadev J. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Trivandrum cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S565-568.
- minowej lispro i insuliny glargine
- Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki insuliny detemir porównaniu do insuliny NPH
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie
- Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena zmiany insuliny detemir na insulinę glargine w ramach rutynowej praktyki klinicznej
- Nieodpowiedni rodzaj badania – okres obserwacji był krótszy niż przyjęty w raporcie (≥ 12 tygodni)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Nieodpowiedni rodzaj badania – porównanie kosztów i dawkowania insuliny detemir i glarginy na podstawie kwestionariusza wypełnianego przez lekarzy pierwszego kontaktu i specjalistów
- Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem wieku w badaniu SOLVE
- Nieodpowiedni rodzaj badania – okres obserwacji krótszy niż przyjęty w raporcie (≥ 12 tygodni)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników na temat skuteczności i bezpieczeństwa osobno dla insuliny detemir
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)
- Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Khunti K, Vora J, Davies M. Results from the UK cohort of SOLVE: Providing insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Prim Care Diabetes* 2014; 8(1):57-63.

King AB. No higher dose requirements with insulin detemir than glargine in type 2 diabetes: a crossover, double-blind, and randomized study using continuous glucose monitoring. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(1):151-154.

King AB. Once-daily insulin detemir is comparable to once-daily insulin glargine in providing glycaemic control over 24 h in patients with type 2 diabetes: a double-blind, randomized, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(1):69-71.

Klein O, Lyngé J, Endahl L, et al. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(3):290-299.

Kramer CK, Choi H, Zinman B, Retnakaran R. Glycemic variability in patients with early type 2 diabetes: The impact of improvement in (beta)-cell function. *Diabetes Care.* 2014;37(4):1116-1123.

Kumar JS, Paneerselvam A. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Chennai cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S574-578.

Kumar S, Zargar AH, Singhal S, Shetty R, Ganie MA, Bajaj S. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the North India cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S491-495.

Kumar SN, Babu T, Haridas VM. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Kerala cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S561-564.

Laaribi O. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from North and the oriental region of Morocco cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S418-421.

Latif ZA, Hussein Z, Litwak L, El Naggar N, Chen JW, Soewondo P. Safety and effectiveness of insulin aspart in Basal-bolus regimens regardless of age: a1chieve study results. *Diabetes Ther* 2013; 4(1):103-118.

Lau AN, Tang T, Halapy H, et al. Initiating insulin in patients with type 2 diabetes (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects.* 2012;767-776.

Laubner K, Molz K, Kerner W, Karges W, Lang W, Dapp A, Schutt M, Best F, Seufert J, Holl RW. Daily insulin doses and injection frequencies of Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and glargine in type 1 and type 2 diabetes: a multicenter analysis of 51 964 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Metab Res Rev* 2013.

Leal S. Long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes. *Pharmacy Times.* 2008;74:38-40.

Lee YH, Lee BW, Chun SW, et al. Predictive characteristics of patients achieving glycaemic control with insulin after sulfonylurea failure. *Int J Clin Pract.* 2011;65(10):1076-1084.

LeRoith D. Our evolving understanding of getting to goal using insulin in type 2 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2007;36(SUPPL. 2):9-19.

Liebl A, Wilhelm B, Kaiser M. [Once daily insulin detemir in patients with type 2 diabetes: results of German centers in a 6-month international observational study (SOLVE)]. *MMW Fortschr Med* 2012; 154 Suppl 4:102-109.

Litwak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr* 2013; 5(1):57.

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania SOLVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów uczestniczących w tej próbie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania analizowanego w raporcie w pełnym tekście, oceniająca zużycie insuliny detemir w porównaniu z insuliną glargine

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie oceniające dobowe wahania glikemii podczas terapii insuliną detemir w porównaniu z insuliną glargine

Nieodpowiednia interwencja – w badaniu oceniano insulinę detemir w porównaniu do insuliny glargine, ale do obu grup wprowadzono dodatkowo insulinę NN344 w eksperymentalnych dawkach

Nieodpowiedni rodzaj badania – liczba chorych otrzymujących insulinę detemir była mniejsza niż granica przyjęta w raporcie ( $\geq 100$  pacjentów)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem wieku w badaniu A1CHIEVE

Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie

Nieodpowiedni rodzaj badania – brak możliwości wyróżnienia danych osobno dla chorych nieotrzymujących wcześniej insuliny (w przypadku chorych leczonych wcześniej insuliną do opisu uwzględniano jedynie próby z randomizacją)

Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie

Nieodpowiedni rodzaj badania – badanie RCT w populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną; randomizacja zaburzona po 3 tygodniach badania poprzez intensyfikację i zmianę leczenia w grupach u chorych bez założonego stężenia glikowanej albuminy; oryginalnie przydzielone leczenie utrzymano tylko u 41% z grup insuliny detemir i mieszanki analogów insuliny ludzkiej

Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania SOLVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów uczestniczących w tej próbie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Lorenzo ZG, Mercado-Asis LB. Automatic snacking prevents hypoglycemia among outpatient type 2 diabetic patients on intensive insulin therapy. *Phillippine Journal of Internal Medicine*. 2011;49(2):57-60.

Lucidi P, Porcellati F, Rossetti P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of therapeutic doses of basal insulins NPH, glargine, and detemir after 1 week of daily administration at bedtime in type 2 diabetic subjects: a randomized cross-over study. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1312-1314.

Lundby Christensen, L, T Almdal, T Boesgaard, et al. Study Rationale and Design of the CIMT Trial: The Copenhagen Insulin and Metformin Therapy Trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11(4): 315–322.

Lv WS, Li L, Wen JP, Pan RF, Sun RX, Wang J, Xian YX, Cao CX, Gao YY. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (glargine or detemir once daily plus prandial insulin aspart) and continuous subcutaneous insulin infusion (aspart) in short-term intensive insulin therapy for poorly controlled type 2 diabetes patients. *Int J Endocrinol* 2013; 2013:614242.

Majumder A, Singh AK, Gangopadhyay KK, Sen R, Shetty R, Majumdar S. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Kolkata cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S584-587

Malek R, Arbouche Z, Bachaoui M, Zinai S, Dahaoui A, Senoussaoui S, Salah-Mansour A. Criteria influencing the choice of starting insulin regimen in patients with type 2 diabetes in routine clinical practice: baseline data from the Algerian cohort of the A(1)chieve study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 101 Suppl 1:S45-49.

Malek R, Arbouche Z, Dahaoui A, Bachaoui M. Safety and effectiveness of insulin analogues in type 2 diabetic patients from Algeria: a sub-analysis of the A(1)chieve study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 101 Suppl 1:S15-26.

Malek R, Gonzalez-Galvez G, El Nagggar N, Shah S, Prusty V, Litwak L. Safety and effectiveness of insulin detemir in different age-groups in the a1chieve study. *Diabetes Ther* 2013; 4(1):77-90.

Mannucci E, Monami M, Balzi D, et al. Doses of insulin and its analogues and cancer occurrence in insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010;33(9):1997-2003.

Marre M, Pinget M, Gin H, et al. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain: 52-week data from the PREDICTIVE study in a cohort of French patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2009;35(6):469-475.

Matsuura K, Mori Y, Nakamura A, et al. Effect of miglitol as an add-on to bolus insulin on postprandial glycaemic excursions in type 2 diabetes patients assessed by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2012;14(5):423-429.

Mayerson AB. Levemir Early Clinical Experience Case Series. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(Suppl 1):45-52.

McAdam-Marx C, Bouchard J, Aagren M, et al. Analysis of glycaemic control and weight change in patients initiated with human or analog insulin in an US ambulatory care setting. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(1):54-64.

McAdam-Marx C, Yu J, Bouchard J, Aagren M, Brixner DI. Comparison of daily insulin dose and other antidiabetic medications usage for type 2 diabetes patients treated with an analog basal insulin. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(1):191-201.

Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, Nazeri A, Hollander P. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2013.

Meneghini L, Koenen C, Weng W, Selam JL. The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 Algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes - Results of the randomized, controlled PREDICTIVE™303 study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007;9(6):902-913.

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena znaczenia przekąsek w zapobieganiu wystąpienia hipoglikemii

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki insuliny detemir, NPH i glargine

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis metodyki badania klinicznego z randomizacją

Nieodpowiedni komparator – porównanie z insuliną glargine lub insuliną aspart podawaną ciągle podskórnie za pomocą pompy, ponadto chorzy otrzymujący wcześniej insulinę bądź nieotrzymujący takiego leczenia; nie podano informacji o udziale chorych wcześniej nieleczonych insuliną w całej badanej populacji

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza w podgrupach chorych wyróżnionych pod względem wieku w badaniu A1CHIEVE

Brak poszukiwanych punktów końcowych – badanie kliniczno-kontrolne oceniające ryzyko wystąpienia nowotworów u chorych leczonych insuliną (14 chorych otrzymywało insulinę detemir, w tym 1 w grupie z nowotworami a pozostałych 13 w grupie kontrolnej); brak wyników osobno dla insuliny detemir

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania PREDICTIVE, oceniająca efektywność kliniczną insuliny detemir w kohorcie chorych z Francji (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów europejskich, lecz jedynie wyniki dla kohorty z Europy)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników na temat skuteczności i bezpieczeństwa osobno dla insuliny detemir

Nieodpowiedni rodzaj badania – opis serii przypadków

Nieodpowiednia populacja – brak osobnych wyników dla chorych z cukrzycą typu 2

Brak poszukiwanych punktów końcowych – retrospektywna ocena zwiększania dawkowania insuliny i zużycia OADs; brak oceny zmian zawartości HbA1c

Nieodpowiedni komparator - porównanie insuliny detemir z insuliną glargine

Nieodpowiedni komparator - porównanie standardowego algorytmu dostosowywania insuliny detemir z nowym, eksperymentalnym algorytmem

Meneghini LF, Dornhorst A, Sreenan S. Once-daily insulin detemir in a cohort of insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a sub-analysis from the PREDICTIVE study. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(4):1029-1035.

Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, et al. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naïve or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(3):418-427.

Morrow L, Hompesch M, Guthrie H, et al. Co-administration of liraglutide with insulin detemir demonstrates additive pharmacodynamic effects with no pharmacokinetic interaction. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(1):75-80.

Moses A, Chawla R, John M. Insulin analogue therapy improves quality of life in patients with type 2 diabetes in India: the A1chieve study. *J Assoc Physicians India* 2013; 61(1 Suppl):31-40.

Mukhopadhyay S, Sengupta N, Ghosh S. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the West Bengal cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S579-583.

Murthy LS, Paramesh S. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Bangalore cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S557-560.

Nakagami T, Honda M, Shibata N, Tomonaga O, Tanaka M, Kanno H, Miura J, Osawa M, Takaïke H, Iwamoto Y, Uchigata Y. Evaluation of stepwise insulin treatment as an add-on to current oral antidiabetic drugs therapy in Japanese patients with type 2 diabetes: STEADY study. *Diabetology International* 2013; 4(4):233-242.

Nallaperumal S, Kannampilly J. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the South India cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S496-500.

Namba M, Kaku K, Yoshioka N, et al. The PREDICTIVETM Study: A multinational, prospective observational study to evaluate the safety and efficacy of insulin detemir treatment in patients with type 1 and 2 diabetes-data from the Japan cohort. *Diabetology International.* 2012;3(1):11-20.

Naruse R, Takebayashi K, Morita K, et al. Comparison of effects of insulin aspart three times a day versus insulin detemir once a day on oxidative stress in patients with type 2 diabetes. *Endocr J.* 2011;58(12):1055-1063.

Nawal el A. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Marrakech cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S404-407.

Nichols GA, Kimes TM, Harp JB, et al. Glycemic response and attainment of A1C goals following newly initiated insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(3):495-497.

Niskanen L, Virkamaki A, Hansen JB, Saukkonen T. Fasting plasma glucose variability as a marker of nocturnal hypoglycemia in diabetes: evidence from the PREDICTIVE study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009;86(2):e15-18.

Niswender K, Piletic M, Andersen H, Conradsen Hiort L, Hollander P. Weight change upon once-daily initiation of insulin detemir with or without dietary intervention in overweight or obese insulin-naïve individuals with type 2 diabetes: Results from the DIET trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2014;16(2):186-192.

O'Goshi K, Serup J, Blaaholm B, et al. Experimental testing of skin reactions to insulin detemir in diabetes patients naïve to insulin detemir. *Skin Res Technol.* 2011;17(4):411-419.

Oguz A, Benroubi M, Brismar K, Melo P, Morar C, Cleall SP, Giacomonia J, Schmitt H. Clinical outcomes after 24 months of insulin thera-

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *PREDICTIVE* w podgrupie chorych otrzymujących detemir raz dziennie przez cały okres leczenia, opisująca część grupy chorych włączonych do analizy *post hoc*, przedstawionej w publikacji *Dornhorst 2008* (włączonej w raporcie), gdzie opisano wyniki łącznie dla insuliny detemir bez względu na częstość jego podawania  
Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *PREDICTIVE*, oceniająca efektywność kliniczną insuliny detemir w kohorcie chorych z Niemiec (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów europejskich, lecz jedynie wyniki dla kohorty z Europy)

Nieodpowiedni rodzaj badania – okres obserwacji był krótszy niż przyjęty w niniejszym raporcie ( $\geq 12$  tygodni)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiedni rodzaj badania – liczba chorych otrzymujących insulinę detemir była mniejsza niż granica przyjęta w raporcie ( $\geq 100$  pacjentów)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *PREDICTIVE*, oceniająca efektywność kliniczną insuliny detemir w kohorcie chorych z Japonii (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, lecz jedynie wyniki dla kohorty z Europy)

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena wpływu insuliny detemir oraz insuliny aspart na stres oksydacyjny u chorych poddanych krótkoterminowej hospitalizacji z powodu rozpoczęcia nowej terapii przeciwcukrzycowej; ponadto okres obserwacji był krótszy niż przyjęty w raporcie ( $\geq 12$  tygodni)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników na temat skuteczności i bezpieczeństwa osobno dla insuliny detemir

Nieodpowiedni rodzaj badania – analiza *post hoc* do badania *PREDICTIVE*, oceniająca efektywność kliniczną insuliny w podgrupie chorych otrzymujących wcześniej insulinę NPH lub glarginę (w tej grupie chorych do opisu uwzględniano jedynie próby z randomizacją)

Nieodpowiednia interwencja – dawkę insuliny detemir dostosowywano w celu uzyskania określonego stężenia FPG, według algorytmu niezgodnego z zalecanym w charakterystyce produktu leczniczego Levemir

Nieodpowiednia populacja – brak osobnych wyników dla chorych z cukrzycą typu 2

Nieodpowiednia interwencja – ocena skuteczności klinicznej różnych schematów insulinoterapii u chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie

py in patients with type 2 diabetes in five countries: Results from the TREAT study. *Current Medical Research and Opinion*. 2013;29(8):911-920.

Oishi M, Abe N, Yokoyama H, Kuribayashi N, Tomonaga O, Matoba K, Kobayashi M. Observational 6-month open-label study of Japanese type 2 diabetes patients switching from NPH insulin to insulin detemir in basal-bolus regimen: 23rd article of the Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group (JDDM23). *J Int Med Res*. 2012;40(2):787-797.

Omar MS, Abdulwahid N, Ali SS. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Central Saudi Arabia cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S445-448.

Opsteen C, Qi Y, Zinman B, Retnakaran R. Effect of short-term intensive insulin therapy on quality of life in type 2 diabetes. *J Eval Clin Pract*. 2012;18(2):256-261.

Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: A 6-month 'proof-of-concept' study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13(11):1020-1027.

Pan C, Han P, Ji L, Ji Q, Lu J, Lin J, Liu J, Su B, Shi J, Wang P. Weight-neutral effect of once-daily insulin detemir in Chinese type 2 diabetes patients-subgroup analysis of the SOLVE study. *J Diabetes* 2014.

Papa G, Baratta R, Cali V, et al. Factors that influence basal insulin requirement in type 2 diabetes. *Acta Diabetologica*. 2012;49(5):387-393.

Parkin CG, Hinnen DA, Tetrack DL. Effective use of structured self-management of Blood glucose in type 2 diabetes: Lessons from the STeP study. *Clinical Diabetes*. 2011;29(4):131-138.

Pawaskar M, Li Q, Hoogwerf BJ, et al. Clinical outcomes of concomitant therapy of exenatide twice daily and basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective database analysis in the United States. *Endocrine Practice*. 2012;18(5):700-711.

Perriello G, Caputo S, De Pergola G, et al. Improved glycemic control with weight loss and a low risk of hypoglycemia with insulin detemir: insights from the Italian cohort of the PREDICTIVE study after 6-month observation in type 2 diabetic subjects. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(16):2449-2455.

Perusicova J. Must the start of insulin treatment in type 2 diabetes be connected with increasing of their body weight? *Interni Medicina pro Praxi* 2012; 14(10):391-395.

Perusicova J. Must the start of insulin treatment in type 2 diabetes patients be connected with increasing of their body weight? *Interni Medicina pro Praxi* 2013; 15(1):38-42.

Petznick A. Insulin management of type 2 diabetes mellitus. *American Family Physician*. 2011;84(2):183-190.

Peyrot M, Rubin RR, Polonsky WH, Jennie H. Patient reported outcomes in adults with type 2 diabetes on basal insulin randomized to addition of mealtime pramlintide or rapid-acting insulin analogs. *Current Medical Research and Opinion*. 2010;26(5):1047-1054.

Phadke U, Gupta S, Deshmukh V. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Maharashtra cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S511-515.

Pharmacologic management of type 2 diabetes. *Canadian Pharmacists Journal*. 2009;142(SUPPL. 1):S19-S25.

Phillips P. Hypoglycaemia: A major barrier to glycaemic control. *Medicine Today*. 2011;12(8):55-60.

Qayyum R, Wilson LM, Bolen S, et al. Comparative effectiveness, safety, and indications of insulin analogues in premixed formulations for adults with type 2 diabetes (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects*. 2008;111.

otrzymywali wcześniej takiego leczenia; nie podano nazw handlowych stosowanych insulin

Nieodpowiedni rodzaj badania – chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni wcześniej OADs i/lub insuliną; brak danych osobno dla chorych nieleczonych insuliną - (w tej grupie chorych do opisu uwzględniano jedynie próby z randomizacją)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiedni rodzaj badania – okres obserwacji krótszy niż przyjęty w raporcie (≥ 12 tygodni)

Nieodpowiednia interwencja – brak insuliny detemir

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania SOLVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów uczestniczących w tej próbie)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa osobno dla insuliny detemir

Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych niniejszej analizie

Nieodpowiednia interwencja – badanie retrospektywne oceniające efektywność kliniczną insuliny bazowych z eksenatydem (OAD nieobjęty refundacją w Polsce)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania PREDICTIVE, oceniająca efektywność kliniczną insuliny detemir w kohorcie chorych z Włoch (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów europejskich, lecz jedynie wyniki dla kohorty z Europy)

Nieodpowiedni rodzaj badania - próba oceniająca chorych otrzymujących wcześniej insulinę, nie będąca badaniem RCT

Nieodpowiedni rodzaj badania - próba oceniająca chorych otrzymujących wcześniej insulinę, nie będąca badaniem RCT

Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników na temat skuteczności i bezpieczeństwa osobno dla insuliny detemir

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie

Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie

Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie

Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009;25(6):542-548.

Rathmann W, Dippel FW, Kostev K. different injection frequencies of basal insulins in type 2 diabetes patients under real-life conditions: a retrospective database analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2013; 7(5):1354-1358.

Retnakaran R, Qi Y, Opsteen C, et al. Initial short-term intensive insulin therapy as a strategy for evaluating the preservation of beta-cell function with oral antidiabetic medications: a pilot study with sitagliptin. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(10):909-915.

Retnakaran R, Yakubovich N, Qi Y, et al. The response to short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12(1):65-71.

Riddle M, Pencek R, Charenkavanich S, et al. Randomized comparison of pramlintide or mealtime insulin added to basal insulin treatment for patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1577-1582.

Roberts GW, Aguilar-Loza N, Esterman A, et al. Basal-bolus insulin versus sliding-scale insulin for inpatient glycaemic control: a clinical practice comparison. *Med J Aust*. 2012;196(4):266-269.

Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008;51(3):408-416.

Rosenstock J, Rodbard HW, Bain SC, D'Alessio D, Seufert J, Thomsen AB, Svendsen CB, DeVries JH. One-year sustained glycemic control and weight reduction in type 2 diabetes after addition of liraglutide to metformin followed by insulin detemir according to HbA1c target. *J Diabetes Complications* 2013; 27(5):492-500.

Ross S, Dzida G, Ji Q, Kaiser M, Ligthelm R, Meneghini L, Nazeri A, Orozco-Beltran D, Pan C, Svendsen AL. Safety of once-daily insulin detemir in patients with type 2 diabetes treated with oral hypoglycemic agents (OHAs) in routine clinical practice. *J Diabetes* 2013.

Saboo B, Patel M. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Gujarat cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S521-525.

Sahoo AK, Das S, Prusty P, Shankar A, Guha S. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the East India cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S501-505.

Santosh R, Mehrotra R, Sastry NG. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Hyderabad cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S547-551.

Sanyal D, Basu D, Saikia M. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the North East India cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S506-510.

Schadlich PK, Koltermann KC, Dippel FW, et al. BOT with insulin glargine versus BOT with insulin detemir: Comparison of treatment costs in type 2 diabetes based on the results of the insulin glargine (Lantus (registered trademark)) versus insulin detemir (Levemir (registered trademark)) Treat-To-Target (L2T3) study from the German Statutory Health Insurance perspective. *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2010;152(SUPPL. 3):89-95.

Selam JL, Koenen C, Weng W, Meneghini L. Improving glycemic control with insulin detemir using the 303 Algorithm in insulin naïve patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the US PREDICTIVE 303 study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(1):11-20.

Shah S, Zilov A, Malek R, Soewondo P, Bech O, Litwak L. Improvements in quality of life associated with insulin analogue therapies in people with type 2 diabetes: results from the A1chieve observa-

Nieodpowiednia populacja – chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni wcześniej OADs lub insuliną, z lub bez OADs; brak danych osobno dla chorych nieleczonych insuliną

Nieodpowiedni rodzaj badania – brak możliwości wyróżnienia danych osobno dla chorych nieotrzymujących wcześniej insuliny; badanie na podstawie rejestru, w którym uwzględniano chorych już otrzymujących insulinę, bez względu na wcześniejsze leczenie (w przypadku chorych leczonych wcześniej insuliną do opisu uwzględniano jedynie próby z randomizacją)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – wyniki oceny efektywności klinicznej sitagliptyny w porównaniu do placebo z okresu leczenia po randomizacji, brak wyników dla insuliny detemir

Nieodpowiedni rodzaj badania – okres obserwacji był krótszy niż przyjęty w raporcie ( $\geq 12$  tygodni)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników na temat skuteczności i bezpieczeństwa osobno dla insuliny detemir

Nieodpowiednia interwencja – brak insuliny detemir

Nieodpowiedni komparator - porównanie insuliny detemir z insuliną glargine

Nieodpowiednia interwencja – wraz z insuliną detemir oraz OAD stosowano liraglutyd w iniekcji (lek nieobjęty refundacją w Polsce)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza czynników predykcyjnych wystąpienia hipoglikemii u chorych rozpoczynających leczenie insuliną detemir w ramach badania SOLVE (podgrupy uwzględnione w tej publikacji znalazły się w populacji ogólnej badania)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena kosztów leczenia insuliną detemir w porównaniu do insuliny glargine na podstawie badania RCT

Nieodpowiedni komparator - porównanie standardowego algorytmu dostosowywania insuliny detemir z nowym, eksperymentalnym algorytmem

Nieodpowiedni rodzaj badania – dodatkowa publikacja do badania A1CHIEVE, w której oceniano jakość życia chorych z cukrzycą typu 2, leczonych wcześniej OADs i/lub insuliną; brak danych osobno dla

tional study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3):364-370.

Shawkat W, Abdou M, Ghannam N, Mahfouz AS. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Southwest Saudi Arabia cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S449-452.

Shunmugavelu M, Giri J, Akhtar S, Shetty R, Asirvatham AJ. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Tamil Nadu cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S569-573.

Simo R, Plana-Ripoll O, Puente D, Morros R, Mundet X, Vilca LM, Hernandez C, Fuentes I, Procupet A, Tabernero JM, Violan C. Impact of glucose-lowering agents on the risk of cancer in type 2 diabetic patients. The barcelona case-control study. *PLoS One* 2013; 8(11):e79968.

Singh P, Singh KP, Priya G, Kapoor R. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Punjab cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S534-537.

Single-analog insulin regimens have limited efficacy for type 2 diabetes. *Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism.* 2008; 4(2):67.

Soewondo P, Kshanti IA, Pramono RB, Langi YA, Dalem-Pemayun TG. Clinical experience with insulin detemir: results from the Indonesian cohort of the international A(1)chieve study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100 Suppl 1:S47-53.

Soewondo P, Mohamed M, Jain AB, Sy RA, Khoo CM. Safety and effectiveness of insulin detemir in type 2 diabetes: results from the ASEAN cohort of the A(1)chieve study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100 Suppl 1:S10-16.

Solomon MD, Vijan S, Forma FM, Conrad RM, Summers NT, Lakdawalla DN. The impact of insulin type on severe hypoglycaemia events requiring inpatient and emergency department care in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 102(3):175-182.

Sommavilla B, Jorgensen C, Jensen K. Safety, simplicity and convenience of a modified prefilled insulin pen. *Expert Opin Pharmacother.* 2008;9(13):2223-2232.

Swinen SG, Dain MP, Aronson R, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AF, Snoek FJ, DeVries JH, Hoekstra JB, Holleman F. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1176-1178.

Swinen SG, Dain MP, Mauricio D, DeVries JH, Hoekstra JB, Holleman F. Continuation versus discontinuation of insulin secretagogues when initiating insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(10):923-925.

Swinen SG, Snoek FJ, Dain MP, DeVries JH, Hoekstra JB, Holleman F. Rationale, design, and baseline data of the insulin glargine (Lantus) versus insulin detemir (Levemir) Treat-To-Target (L2T3) study: A multinational, randomized noninferiority trial of basal insulin initiation in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(11):739-743.

Talwalkar PG, Gupta V, Kovil R. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Mumbai cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S516-520.

Tone A, Iseda I, Higuchi C, Tsukamoto K, Katayama A, Matsushita Y, Hida K, Wada J, Shikata K. Comparison of insulin detemir and insulin glargine on glycemic variability in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010;118(5):320-324.

Tripathi S, Chandalia HB, Rao PV, Badgandi M, Patni R, Subbanna PK, Shetty R, Kumar H. Improved glycaemic control with no weight gain: A 26-week, open label, non-randomised, noninterventional

chorych nieleczonych insuliną (w przypadku chorych leczonych wcześniej insuliną do opisu uwzględniano jedynie próby z randomizacją)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiedni rodzaj badania – brak możliwości wyróżnienia danych osobno dla chorych nieleczonych wcześniej insuliną; badanie na podstawie rejestru, w którym uwzględniano chorych już otrzymujących insulinę, bez względu na wcześniejsze leczenie (w przypadku chorych leczonych wcześniej insuliną do opisu uwzględniano jedynie próby z randomizacją)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiednia interwencja – wyróżniona podgrupa chorych poddanych ekspozycji na insulinę detemir mogła obejmować również pacjentów otrzymujących inne rodzaje insuliny, gdyż o przydziale pacjentów do wyróżnionej grupy decydował najczęściej stosowany rodzaj insuliny (w przypadku, gdy była stosowana więcej niż jedna)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena zadowolenia chorych ze stosowania dwóch urządzeń do wstrzykiwania insuliny

Nieodpowiedni komparator - porównanie insuliny detemir z insuliną glargine

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania L2T3 porównująca skuteczność insuliny detemir i glargine w podgrupach kontynuujących vs przerywających stosowanie leków zwiększających wydzielanie insuliny w momencie randomizacji

Nieodpowiedni komparator - porównanie insuliny detemir z insuliną glargine

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania A1CHIEVE w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiednia populacja – chorzy z cukrzycą typu 1 i 2 zmieniający terapię insuliną glargine na insulinę detemir

Nieodpowiedni rodzaj badania – w badaniu włączono chorych z cukrzycą typu 2, którzy stosowali wcześniej OADs i/lub insulinę; brak wyników osobno dla chorych nieleczonych wcześniej insuliną (u



observational study on type 2 diabetes subjects using insulin detemir. *Journal of the Indian Medical Association*. 2011;109(4):275-278.

Tripathi S, Gera N, Motta A, Gupta R. Clinical experience with insulin detemir, biphasic insulin aspart and insulin aspart in people with type 2 diabetes: Results from the Delhi cohort of the A1chieve study. *Indian J Endocrinol Metab* 2013; 17(Suppl 2):S530-533.

Tsai ST, Pathan F, Ji L, et al. First insulinization with basal insulin in patients with Type 2 diabetes in a real-world setting in Asia. *J Diabetes* 2011; 3(3):208-216.

Ubogagu E, Samarasinghe Y, Munro N, Feher MD. Switching basal analogue insulins - Short-term weight effects. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2008;8(4):183-186.

Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(2):564-569.

Vincent GM, Janowski M, Menlove R. Protamine allergy reactions during cardiac catheterization and cardiac surgery: risk in patients taking protamine-insulin preparations. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1991;23(3):164-168.

Vora J, Caputo S, Damci T, Orozco-Beltran D, Pan C, Svendsen AL, Solje KS, Khunti K. Effect of once-daily insulin detemir on oral antidiabetic drug (OAD) use in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39(2):136-143.

Wainstein J, Leibovitz E, Segal T, Gavish D. Intensification of diabetes treatment with long-acting insulin shows no benefit over other diabetes treatment. *Isr Med Assoc J*. 2011;13(9):537-541.

Wiesli P, Krayenbuhl P, Uthoff H, et al. Omitting breakfast and lunch after injection of different long-acting insulin preparations at bedtime: a prospective study in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52(9):1816-1819.

Yoo HJ, Park KY, Park KS, Ahn KJ, Min KW, Park JH, Chang SA, Cha BS, Kim DJ, Kim YS, Oh TK, Chon S, Nam-Goong IS, Kim MJ, Kim HS, Choi YS, Ahn YH, Lee S, Baik SH. Safety and efficacy of modern insulin analogues. *Diabetes Metab J* 2013; 37(3):181-189.

Zeng L, Lu H, Deng H, et al. Noninferiority effects on glycemic control and beta-cell function improvement in newly diagnosed type 2 diabetes patients: basal insulin monotherapy versus continuous subcutaneous insulin infusion treatment. *Diabetes Technol Ther*. 2012;14(1):35-42.

Zilov A, El Naggar N, Shah S, Shen C, Haddad J. Insulin detemir in the management of type 2 diabetes in non-Western countries: safety and effectiveness data from the A(1)chieve observational study. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 101(3):317-325.

chorych leczonych wcześniej insuliną do opisu uwzględniano jedynie próby z randomizacją)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiedni rodzaj badania – liczba chorych otrzymujących insulinę detemir była mniejsza niż granica przyjęta w raporcie ( $\geq 100$  pacjentów)

Nieodpowiedni rodzaj badania – okres obserwacji był krótszy niż przyjęty w raporcie ( $\geq 12$  tygodni)

Nieodpowiedni rodzaj badania – okres obserwacji był krótszy niż przyjęty w raporcie ( $\geq 12$  tygodni)

Opracowanie wtórne - publikacja nie spełniająca kryteriów przeglądu systematycznego wymaganych w niniejszej analizie

Brak poszukiwanych punktów końcowych – ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa w podgrupach chorych kontynuujących vs przerywających konkretny OAD po rozpoczęciu insulinoterapii w ramach badania *SOLVE*

Brak poszukiwanych punktów końcowych – brak wyników na temat skuteczności i bezpieczeństwa osobno dla insuliny detemir

Nieodpowiedni rodzaj badania – ocena wieczornych iniekcji różnych insulin długo działających i ich wpływu na stężenie glukozy u chorych pomijających poranny posiłek; okres obserwacji był krótszy niż przyjęty w raporcie ( $\geq 12$  tygodni)

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

Nieodpowiednia interwencja – brak insuliny detemir

Brak poszukiwanych punktów końcowych – analiza *post hoc* do badania *A1CHIEVE* w wybranej podgrupie chorych z danego regionu geograficznego (do analizy nie włączano badań z poszczególnych krajów, z wyjątkiem Polski)

### 3.5 Opracowania wtórne wykluczone na podstawie pełnych tekstów

#### Publikacje wykluczone w wyniku pierwszego wyszukiwania przeglądów systematycznych

- Azar M, Lyons TJ. Diabetes, insulin treatment, and cancer risk: What is the evidence? *F1000 Medicine Reports*. 2010;2(1).
- Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Online)*. 2011;343(7817).
- Call R, Grimsley M, Cadwallader L, Cialone L, Hill M, Hreish V, Travis King S, Riche DM. Insulin-carcinogen or mitogen? Preclinical and clinical evidence from prostate, breast, pancreatic, and colorectal cancer research. *Post-graduate Medicine*. 2010;122(3):158-165.
- Callaghan Brian C, Little Ann A, Feldman Eva L, Hughes Richard AC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; DOI: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
- Cannata D, Fierz Y, Vijayakumar A, D LeRoith. Type 2 diabetes and cancer: What is the connection? *Mount Sinai Journal of Medicine*. 2010;77(2):197-213.
- Cummins E, Royle P, Snaith A, Greene A, Robertson L, McIntyre L, Waugh N. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010;14(11):iii-iv, xi-xvi, 1-181.
- Esposito K, Giugliano D. Current insulin analogues in the treatment of diabetes: Emphasis on type 2 diabetes. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2012;12(2):209-221.
- Fidler C, Elmelund Christensen T, Gillard S. Hypoglycemia: An overview of fear of hypoglycemia, quality-of-life, and impact on costs. *Journal of Medical Economics*. 2011;14(5):646-655.
- Fonseca V, Davidson J, Home P, Snyder J, Jellinger P, Dyhr Toft A, Barnett A. Starting insulin therapy with basal insulin analog or premix insulin analog in T2DM: a pooled analysis of treat-to-target trials. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(7):1621-1628.
- Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2011;34(2):510-517.
- Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of <7% in type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2011;92(1):1-10.
- Hemmingsen B, Lund Søren S, Glud C, Vaag A, Almdal T, Hemmingsen C, Wetterslev J. Targeting intensive glycaemic control versus targeting conventional glycaemic control for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011.
- Laliberte BK, Neumiller JJ. Review of medications used in the treatment of diabetes mellitus. *Journal of Pharmacy Technology*. 2010;26(3):136-146.
- McFarland MS, Cripps R. Diabetes mellitus and increased risk of cancer: Focus on metformin and the insulin analogs. *Pharmacotherapy*. 2010;30(11):1159-1178.
- Misso Marie L, Egberts Kristine J, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; DOI: 10.1002/14651858.CD005103.pub2.
- Brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
- Brak ocenianej interwencji – przegląd nie uwzględni insuliny detemir
- Przegląd opisuje ryzyko wystąpienia nowotworów podczas insulinoterapii – brak szczegółowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa insuliny detemir
- Brak ocenianej interwencji – przegląd nie uwzględni insuliny detemir
- Brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
- Przegląd systematyczny oceniający efektywność kliniczną i ekonomiczną insuliny w ciągłym wlewie podskórnym – brak szczegółowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa insuliny detemir
- Brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)
- Przegląd systematyczny oceniający wpływ hipoglikemii na jakość życia chorych z cukrzycą typu 2 i koszty leczenia – brak szczegółowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa insuliny detemir
- Ocena czynników predykcyjnych efektywności klinicznej insulin bazowych w porównaniu do dwufazowych mieszanek analogów insuliny ludzkiej u chorych z cukrzycą typu 2, nieleczonych wcześniej INS; brak danych dotyczących efektywności klinicznej insuliny detemir
- Ocena skuteczności różnych schematów insulinoterapii z udziałem insuliny bazowych we wpływie na częstość występowania zawartości HbA1c < 7% u chorych z cukrzycą typu 2; brak szczegółowych danych dotyczących efektywności klinicznej insuliny detemir
- Ocena skuteczności klinicznej schematów insulinoterapii w uzyskiwaniu zawartości HbA1c < 7% u chorych z cukrzycą typu 2; brak szczegółowych danych dotyczących efektywności klinicznej insuliny detemir
- Brak ocenianej interwencji – przegląd nie uwzględni insuliny detemir
- Przegląd opisuje różne schematy leczenia chorych na cukrzycę typu 2 – brak szczegółowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa insuliny detemir
- Ocena ryzyka wystąpienia raka u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych analogami insuliny i metforminą; w przeglądzie opisano 146 badań klinicznych, ale nie przedstawiono wyników osobno dla DET w populacji chorych nieleczonych INS
- Niewłaściwa populacja – chorzy z cukrzycą typu 1

Moghissi ES. Addressing hyperglycemia from hospital admission to discharge. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(3):589-598.

Morello CM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin analogs in special populations with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen Med.* 2011;4:827-835.

Oliyaeeemanesh A, Doaee SH, Mobinizadeh M, Nejati M, Azadbakht M, Aboee P. Health technology assessment on insulin analogues: The rapid review of second type studies. *Iranian Journal of Epidemiology.* 2012;8(1):1-6.

Ovalle F. Cardiovascular implications of antihyperglycemic therapies for type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics.* 2011;33(4):393-407.

Ross SA, Dzida G, Vora J, Khunti K, Kaiser M, Ligthelm RJ. Impact of weight gain on outcomes in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(7):1431-1438.

Ross SA, Tildesley HD, Ashkenas J. Barriers to effective insulin treatment: The persistence of poor glycaemic control in type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion.* 2011;27(SUPPL. 3):13-20.

Soe K, Sacerdote A, Karam J, Bahtiyar G. Management of type 2 diabetes mellitus in the elderly. *Maturitas.* 2011;70(2):151-159.

Tanwani LK. Insulin therapy in the elderly patient with diabetes. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy* 2011;9 (1):24-36.

Tibaldi JM. Intensifying insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: dosing options for insulin analogue premixes. *Clin Ther.* 2011;33(11):1630-1642.

Van Brunt K, Curtis B, Brooks K, Heinloth A, De Cassia Castro R. Insulin use in long term care settings for patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the literature. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2013;14(11):809-816.

Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2014;311(22):2315-2325.

White RD. Patient empowerment and optimal glycaemic control. *Current Medical Research and Opinion.* 2012;28(6):979-989.

Przegląd oceniający schematy leczenia w celu kontroli glikemii u hospitalizowanych chorych – brak szczególnych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa insuliny detemir

Przegląd oceniający farmakodynamikę i farmakokinetykę analogów insuliny ludzkiej w specjalnych populacjach chorych z cukrzycą typu 2 – brak szczegółowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa insuliny detemir

Niewłaściwy język publikacji – inny niż polski, angielski, niemiecki lub francuski

Brak ocenianej interwencji – przegląd nie przedstawia danych osobno dla insuliny detemir

Przegląd oceniający wpływ zmian masy ciała na skuteczność leczenia oraz na występowanie innych chorób u pacjentów z cukrzycą typu 2 – brak szczegółowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa insuliny detemir

Przegląd ocenia wpływ rozpoczęcie leczenia insuliną na skuteczność insulinoterapii – brak szczegółowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa insuliny detemir

Brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)

Brak znamion przeglądu systematycznego

Brak znamion przeglądu systematycznego (brak opisu metodyki wyszukiwania)

Przegląd ocenia efektywność insulin bazowych i okołoposiłkowych stosowanych u chorych na cukrzycę w ramach długoterminowej opieki zdrowotnej (LTC; brak informacji o wcześniejszym leczeniu cukrzycy przed rozpoczęciem insulinoterapii)

Przegląd systematyczny opisujący właściwości dostępnych rodzajów insuliny, wskazania do rozpoczęcia insulinoterapii u chorych na cukrzycę typu 2 i docelowy efekt tego leczenia; nie przedstawiono szczegółowych danych z włączonych badań klinicznych dotyczących insuliny detemir w porównaniu z komparatorami uwzględnionymi w niniejszym raporcie

Przegląd opisuje schematy leczenia insuliną u chorych z cukrzycą typu 2 – brak szczegółowych danych na temat skuteczności i bezpieczeństwa insuliny detemir

### 3.6 Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Tabela 183. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	detemir[all]	673
2	levemir[tw]	60
3	NN304[tw]	11
4	"NN-304"[tw]	3
5	(#1 OR #2 OR #3 OR #4)	685
6	diabetes[all]	477463
7	diabetic[all]	191560
8	(#6 OR #7)	501799
9	"type 2"[all]	163195
10	"type II"[all]	110913
11	maturity-onset[all]	1774
12	adult-onset[all]	8473
13	(#9 OR #10 OR #11 OR #12)	276320
14	(#5 AND #8 AND #13)	414
15	(insulin[all] OR insulins[all])	321289
16	long-acting[all]	19314
17	(#15 AND #16)	3641
18	meta-analysis[pt]	46677
19	systematic[sb]	217443
20	(#18 OR #19)	217956
21	(#17 AND #20)	115
22	(#14 OR #21)	499

Tabela 184. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Em-Base przez Elsevier.

Nr	Kwerendy*	Liczba trafień
1	detemir	2430
2	levemir	665
3	nn304	13
4	'nn 304'	39
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	2432
6	'diabetes'/exp	505047
7	diabetic	221374
8	#6 OR #7	528145
9	'type 2'	155973
10	'type ii'	74018
11	'adult onset'	9808
12	'maturity onset'	2105
13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	230090
14	#5 AND #8 AND #13	1117
15	'insulin'/exp OR 'insulins'/exp	226310
16	'long acting'	22812
17	#15 AND #16	2368
18	[systematic review]/lim	77193
19	[meta analysis]/lim	68285
20	#18 OR #19	114866
21	#17 AND #20	98
22	#14 OR #21	1186

Tabela 185. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	detemir in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	178
2	levemir in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Tech-	12

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
	nology Assessments (Word variations have been searched)	
3	NN304 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	6
4	"NN 304" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1
5	#1 or #2 or #3 or #4 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	179
6	diabetes in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	29155
7	diabetic in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	15642
8	#6 or #7 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	34767
9	"type 2" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	13558
10	"type II" in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	2977
11	adult-onset in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	275
12	maturity-onset in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	97
13	#9 or #10 or #11 or #12 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	16209
14	#5 and #8 and #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews, Trials and Technology Assessments (Word variations have been searched)	104
15	insulin or insulins in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	1309
16	long-acting in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	646
17	#15 and #16 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols), Other Reviews and Technology Assessments (Word variations have been searched)	107
18	#14 OR #17	192

Wyszukiwanie do 3 lipca 2014 r.

### 3.7 Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

#### 3.7.1 Badania RCT

Tabela 186. Charakterystyka (critical appraisal) badania 4-T.

4-T (Holman 2007, Holman 2009, Farmer 2011)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)
Liczba ośrodków	58 (Wielka Brytania, Irlandia)
Okres obserwacji	52 tygodnie, wydłużony okres obserwacji: 3 lata
Oszacowanie wielkości próby	w celu wykazania z 95% prawdopodobieństwem różnicy zmian zawartości HbA1c między grupami wynoszącej 0,4% z SD na poziomie 1,1%, do badania należało włączyć 700 chorych (po 233 do każdej z grup), po uwzględnieniu, że 15% z nich nie ukończy badania
Analiza statystyczna	ocena nie mniejszej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> ) insuliny detemir wobec mieszanki BIA (obie w skojarzeniu z OADs) we wpływie na zmiany zawartości HbA1c przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ dla porównań dwustronnych
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena różnicy zmian zawartości HbA1c w 52. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek chorych z zawartością HbA1c <math>\leq 7,0\%</math></li> <li>odsetek chorych z zawartością HbA1c <math>\leq 6,5\%</math></li> <li>odsetek chorych z zawartością HbA1c <math>\leq 6,5\%</math> bez hipoglikemii (<math>\geq 2</math>. stopnia) pomiędzy 48. a 52. tygodniem leczenia</li> <li>ocena zmian 8-punktowej krzywej glikemii</li> <li>odsetek chorych wymagających intensyfikacji insulinoterapii</li> <li>ocena stosunku stężenia albuminy do kreatyniny</li> <li>ocena zmian wartości parametrów życiowych i laboratoryjnych</li> <li>ocena jakości życia według kwestionariusza EQ-5D</li> <li>ocena jakości życia według kwestionariusza ITSQ</li> <li>odsetek chorych z hipoglikemią</li> <li>odsetek chorych z nieakceptowaną hipoglikemią</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja i komparatory	

**(DET/DET + BOLUS) + OADs:** insulina detemir we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed snem lub 2 × dziennie rano i przed snem (w razie konieczności), dodany do doustnych leków przeciwcukrzycowych (OADs)

**4-T (Holman 2007, Holman 2009, Farmer 2011)**

**MIX + OADs:** mieszanka insuliny aspart z zawieszoną protaminową aspart w stosunku 30%:70% (BIA) we wstrzyknięciu, 2 × dziennie, dodana do doustnych leków przeciw cukrzycowych (OADs)

Początkowe dawki obu insulin ustalano za pomocą systemu komputerowego (*trial-management system*) według ustalonych formuł uwzględniających płeć, stężenie FPG, wzrost i masę ciała

Dostosowanie dawkowania insuliny: na podstawie 3 pomiarów stężenia glukozy we krwi w celu uzyskania stężenia glukozy przed posiłkiem i 2 godziny po jego spożyciu odpowiednio w zakresie 4,0-5,5 mmol/l oraz 5,0-7,0 mmol/l;

**Dodatkowe leczenie:**

- dozwolone: w trakcie badania kontynuowano stosowanie wcześniejszych OADs
- zabronione: nie sprecyzowano

Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy obu płci z cukrzycą typu 2, w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• czas trwania cukrzycy <math>\geq 12</math> miesięcy</li> <li>• chorzy nieotrzymujący wcześniej insulinoterapii</li> <li>• niewystarczająca kontrola glikemii (zawartość HbA1c 7,0-10,0%) pomimo przyjmowania największych tolerowanych dawek pochodnej sulfonilomocznika (SM) i metforminy (lub jednego z tych leków w przypadku przeciwwskazań stosowania drugiego leku) przez <math>\geq 4</math> miesiące</li> <li>• BMI <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie TZD w przeszłości lub 3 OADs w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy</li> <li>• retinopatia zagrażająca utratę wzroku</li> <li>• stężenie kreatyniny w osoczu <math>\geq 130</math> <math>\mu</math>mol/l (<math>\geq 1,47</math> mg/dl)</li> <li>• niestabilna dławica lub zawał serca w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy</li> <li>• zastoinowa niewydolność serca III lub IV stopnia według klasyfikacji NYHA</li> <li>• nieświadomość występowania hipoglikemii lub nawracająca ciężka hipoglikemia</li> <li>• choroba wątroby lub aktywność ALT <math>\geq 2 \times</math> GGN</li> <li>• możliwość zajścia w ciążę</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Mediana czasu trwania cukrzycy (IQR) [lata]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]
(DET/DET + BOLUS) + OADs	234	143 (61,1%)	61,9 (10,0)	85,5 (16,3)	9 (6-12)	8,4 (0,8)
MIX + OADs	235	159 (67,7%)	61,7 (8,9)	86,9 (16,8)	9 (6-12)	8,6 (0,8)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych między grupami					
<b>Liczba chorych:</b>	<b>Chorzy poddani randomizacji</b>	<b>Ocena skuteczności klinicznej</b>	<b>Ocena bezpieczeństwa</b>	<b>Chorzy, którzy ukończyli pierwszy rok leczenia</b>	<b>Chorzy, którzy ukończyli 3 lata leczenia</b>	
(DET/DET + BOLUS) + OADs	234 (100,0%)	234 (100,0%)	234 (100,0%)	224 (95,7%)	189 (80,8%)	
MIX + OADs	235 (100,0%)	235 (100,0%)	235 (100,0%)	222 (94,5%)	201 (85,5%)	



**4-T (Holman 2007, Holman 2009, Farmer 2011)**

Razem	469 (100,0%)	469 (100,0%)	469 (100,0%)	446 (95,1%)	390 (83,2%)
-------	--------------	--------------	--------------	-------------	-------------

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna ([DET/DET + BOLUS] + OADs vs MIX + OADs, N = 234 vs N = 235)**

 Okres obserwacji: 52 tygodnie (publikacje *Holman 2007, Farmer 2011*):

- średnia zmiana zawartości HbA1c (SD) [%]: -0,8 (1,0) p.p. vs -1,3 (1,1) p.p., p < 0,001
- średnia zmiana masy ciała (SD) [kg]: 1,9 (4,2) vs 4,7 (4,0), p < 0,001
- odsetek chorych z zawartością HbA1c ≤ 7%: 65 (27,8%) vs 98 (41,7%), p < 0,001
- odsetek chorych z zawartością HbA1c ≤ 6,5%: 19 (8,1%) vs 40 (17,0%), p = 0,001
- średnia zmiana stężenia FBG (SD) [mg/dl]: -59 (52) vs -45 (56), p < 0,001
- średnia zmiana stężenia glukozy po posiłku (SD) [mg/dl]: -47 (54) vs -68 (63), p < 0,001
- średnia dobowa dawka insuliny (zakres) [U/kg mc.]: 0,49 (0,34-0,73) vs 0,53 (0,36-0,70), p = 0,49
- chorzy wymagający intensyfikacji insulinoterapii: 42 (17,9%) vs 21 (8,9%), p < 0,001
- średnia punktacja kwestionariusza EQ-5D: 0,78 (95% CI: 0,75; 0,81) vs 0,76 (95% CI: 0,73; 0,80)
- mediana punktacji kwestionariusza ITSQ (zakres): 84,1 (73,5-93,2) vs 83,3 (74,2-90,2), p = 0,09 (p < 0,04 dla analizy uwzględniającej wiek, płeć, grupę etniczną i poziom wykształcenia jako czynniki zakłócające)
- hipoglikemia:
  - 1-3. stopnia: 173 (73,9%) vs 216 (91,9%), p < 0,001
  - 2. lub 3. stopnia: 114 (48,7%) vs 180 (76,6%), p < 0,001
  - 3 stopnia: 4 (1,7%) vs 11 (4,7%)

 Okres obserwacji: 156 tygodni (3 lata) (publikacja *Holman 2009*):

- średnia zmiana zawartości HbA1c (SD) [%]: -1,2 (0,1) p.p. vs -1,3 (0,1), p = 0,67
- średnia zmiana masy ciała (SD) [kg]: 3,6 (0,5) vs 5,7 (0,5), p = 0,005
- odsetek chorych z zawartością HbA1c ≤ 7%: 148 (63,2%) vs 116 (49,4%), p = 0,02
- odsetek chorych z zawartością HbA1c ≤ 6,5%: 101 (43,2%) vs 75 (31,9%), p = 0,03
- średnia zmiana stężenia FBG (SD) [mg/dl]: -47 (49) vs -50 (47), p = 0,91
- średnia zmiana stężenia glukozy po posiłku (SD) [mg/dl]: -67 (50) vs -61 (58), p = 0,04
- średnia dobowa dawka insuliny (zakres) [U/kg mc.]: 1,03 (95% CI: 0,90; 1,16) vs 0,78 (95% CI: 0,67; 0,90), p < 0,001
- chorzy wymagający intensyfikacji insulinoterapii: 191 (81,6%) vs 159 (67,7%), p < 0,001
- średnia punktacja kwestionariusza EQ-5D: 0,88 (95% CI: 0,77; 0,83) vs 0,76 (95% CI: 0,71; 0,80), p = 0,86
- hipoglikemia:
  - 1-3. stopnia: 103 (44,0%) vs 116 (49,4%), p = 0,29
  - 2-3. stopnia: 79 (33,8%) vs 86 (36,6%), p = 0,56
  - 3. stopnia: 2 (0,9%) vs 6 (2,6%)
- jakiegokolwiek zdarzenie hipoglikemii: 5 (2,1%) vs 12 (5,1%)

**Bezpieczeństwo ([DET/DET + BOLUS] + OADs vs MIX + OADs, N = 234 vs N = 235)**

 Okres obserwacji: 52 tygodnie (publikacja *Holman 2007*):

- odnotowano 4 zgony, spośród których 3 wystąpiły w grupie insuliny BIA w porównaniu do braku takiego zdarzenia w grupie insuliny detemir
- SAEs: 30 (12,8%) vs 41 (17,4%)
- AEs: 207 (88,5%) vs 209 (88,9%)
- średnia zmiana stężenia kreatyniny w osoczu (SD) [mg/dl]: 0,02 (0,11) vs 0,05 (0,09), p = 0,008
- nie odnotowano istotnych klinicznie zmian stężenia kreatyniny w osoczu i aktywności ALT
- podwyższone stężenie insuliny na czczo (> 3 × GGN): 3/167 (1,8%) vs 16/167 (9,6%)
- zakończenie leczenia przed 52. tygodniem: 10 (4,3%) vs 13 (5,5%), w tym: niewystarczająca kontrola glikemii 1 (0,4%) vs 0 (0%); AEs 4 (1,7%) vs 2 (0,9%); naruszenie protokołu 1 (0,4%) vs 2 (0,9%); utrata dostępu do leczenia w ośrodku 1 (0,4%) vs 0 (0%); wycofanie zgody 3 (1,3%) vs 4 (1,7%); utrata z obserwacji 0 (0%) vs 2 (0,9%)

 Okres obserwacji: 156 tygodni (3 lata) (publikacja *Holman 2009*):

- zgony: 3 (1,3%) vs 7 (3,0%)
- SAEs: 78 (33,3%) vs 105 (44,7%)

**4-T (Holman 2007, Holman 2009, Farmer 2011)**

- AEs: 227 (97,0%) vs 228 (97,0%)
- nie odnotowano istotnych klinicznie zmian parametrów życiowych i laboratoryjnych
- w żadnej z grup nie odnotowano istotnych klinicznie zmian stężenia kreatyniny w osoczu i aktywności ALT
- zakończenie leczenia przed 3. rokiem: ogółem 45 (19,2%) vs 34 (14,5%), w tym: zgon 3 (1,3%) vs 7 (3,0%); AEs 9 (3,8%) vs 5 (2,1%); naruszenie protokołu 2 (0,9%) vs 3 (1,3%); brak skuteczności leczenia 3 (1,3%) vs 3 (1,3%); utrata z obserwacji 4 (1,7%) vs 1 (0,4%); wycofanie zgody 20 (8,5%) vs 12 (5,1%); inne 4 (1,7%) vs 3 (1,3%)

**Uwagi**

- randomizacja – blokowa po 6 chorych do grupy [DET/DET + BOLUS] + OADs, MIX + OADs lub do grupy insuliny aspart dodanej do OADs, za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS); randomizację przeprowadzano osobno w każdym centrum
- w niniejszym raporcie nie przedstawiono danych dotyczących grupy z insuliną aspart (szybko działającą) + OADs, ponieważ taki schemat insulinoterapii nie był ocenianym komparatorem
- brakujące dane uzupełniano metodą łańcuchów Markova Monte Carlo (MCMC)
- hipoglikemia 1. stopnia – zdarzenie objawowej hipoglikemii, ze stężeniem BG  $\geq 3,1$  mmol/l
- hipoglikemia 2. stopnia (łagodna, z ang. *minor*) – zdarzenie objawowej hipoglikemii, ze stężeniem BG  $< 3,1$  mmol/l
- hipoglikemia 3. stopnia (ciężka, z ang. *major*) – zdarzenie hipoglikemii wymagające pomocy osób trzecich
- nieakceptowana (*unacceptable*) hipoglikemia – zawartości HbA1c  $\geq 10\%$  lub  $\geq 8\%$  w dwóch kolejnych pomiarach
- intensyfikacja leczenia insuliną: nieakceptowana hipoglikemia w  $\geq 24$ . tygodniu → dodanie insuliny aspart  $\times 3$  dziennie w trakcie posiłku do insuliny detemir lub  $1 \times$  dziennie w trakcie głównego posiłku do insuliny BIA (u chorych otrzymujących SU przerywano ich podawanie)
- dodanie drugiej dawki insuliny detemir: uzyskanie docelowego stężenia glukozy przed śniadaniem, ale nie przed popołudniowym posiłkiem, w przypadku ograniczonej możliwości zwiększenia wieczornej dawki leku z powodu zdarzeń nocnej hipoglikemii
- przerwanie podawania insuliny detemir – wystąpienie nieakceptowanej hipoglikemii u chorych otrzymujących wyjściowo 2 dawki leku/dzień

Tabela 187. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hermansen 2006.

Hermansen 2006	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą
<b>Zaślepienie</b>	brak
<b>Skala Jadad</b>	3 (R2; B0; W1)
<b>Liczba ośrodków</b>	58 (Europa)
<b>Okres obserwacji</b>	26 tygodni
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	w celu wykazania z 95% prawdopodobieństwem równoważności ocenianych interwencji we wpływie na zmiany zawartości HbA1c, zakładając SD 1,1% (dopasowane względem czynników wyjściowych), badanie musiało ukończyć 198 chorych
<b>Analiza statystyczna</b>	ocena nie mniejszej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> ) insuliny detemir wobec insuliny NPH (obie dodane do terapii OADs) we wpływie na zmiany zawartości HbA1c; insulinoterapię z udziałem insuliny detemir uznawano za co najmniej tak samo skuteczną jak schemat z udziałem insuliny NPH jeżeli różnica zmian HbA1c wynosiła < 0,4 p.p. dla głównego punktu końcowego przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena różnicy zmian zawartości HbA1c w 26. tygodniu względem wartości wyjściowych w ocenie centralnej, z uwzględnieniem dopasowania</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena różnicy zmian masy ciała w 24. tygodniu względem wartości wyjściowych, z uwzględnieniem dopasowania</li> <li>ocena różnicy zmian stężenia FPG w 24. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych w ocenie centralnej</li> <li>ocena zmienności pomiarów stężenia glukozy w osoczu przed śniadaniem i obiadem</li> <li>ocena zmian dobowego zapotrzebowania na insulinę</li> <li>odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c <math>\leq 7\%</math></li> <li>odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (<i>responders</i>), zdefiniowaną jako zawartość HbA1c <math>\leq 7\%</math> bez hipoglikemii</li> <li>ocena zmian 10-punktowej krzywej glikemii</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja i komparatory	

**DET + OADs:** insulina detemir we wstrzyknięciu podskórnym, w początkowej dawce 10 U 2 × dziennie, przed śniadaniem i wieczorem

**NPH + OADs:** insulina izofanowa (NPH) we wstrzyknięciu podskórnym, w początkowej dawce 10 U 2 × dziennie, przed śniadaniem i obiadem

Dostosowanie dawki insuliny (24 tygodnie leczenia): według ustalonego schematu, na podstawie średniej z 3 kolejnych pomiarów stężenia glukozy w celu uzyskania stężenia glukozy w osoczu przed śniadaniem i obiadem  $\leq 6,0$  mmol/l

**Hermansen 2006**

W obu grupach chorym zalecano, aby dawki obu insulin podawać o tej samej godzinie rano i popołudniu każdego dnia, a także aby leki podawać we wstrzyknięciu podskórnym w okolicy uda lub brzucha.

**Dodatkowe leczenie:**

- dozwolone: w badaniu kontynuowano stosowanie wcześniejszych OADs (metforminy, inhibitorów  $\alpha$ -glukozydazy lub leków zwiększających wydzielanie insuliny, z ang. *secretagogues*)
- zabronione: modyfikacja dawkowania OADs lub zmiana na inny lek tego typu; leki z grupy TZD

Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z cukrzycą typu 2 w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• czas trwania cukrzycy <math>\geq 12</math> miesięcy</li> <li>• niewłaściwa kontrola glikemii pomimo <math>\geq 4</math>-miesięcznej terapii 1 lub 2 OADs w dawce <math>\geq \frac{1}{2}</math> zalecanej lub największej tolerowanej dawki</li> <li>• zawartość HbA1c w zakresie 7,5-10,0%</li> <li>• BMI <math>\leq 35</math> kg/m<sup>2</sup></li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy otrzymujący TZD</li> <li>• cukrzyca u nastolatków, typu MODY</li> <li>• cukrzyca wtórna</li> <li>• stosowanie leków mogących wpływać na glikemię</li> <li>• retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki żółtej wymagające leczenia</li> <li>• nieświadomość występowania hipoglikemii lub nawracająca ciężka hipoglikemia</li> <li>• upośledzenie funkcji wątroby (aktywność ALT <math>\geq 2 \times</math> GGN) lub nerek (stężenie kreatyniny w osoczu <math>\geq 150</math> <math>\mu</math>mol/l [<math>\geq 1,7</math> mg/dl])</li> <li>• istotna klinicznie choroba układu sercowo-naczyniowego</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]
DET + OADs	237	117 (49,4%)	61,3 (9,1)	28,9 (3,6)	8,61 (0,78)	9,6 (6,6)
NPH + OADs	238	135 (56,7%)	60,4 (9,3)	29,0 (3,6)	8,51 (0,76)	9,8 (6,2)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych między grupami					
<b>Liczba chorych:</b>	<b>Chorzy poddani randomizacji</b>	<b>Ocena skuteczności klinicznej (mITT)</b>	<b>Ocena bezpieczeństwa (mITT)</b>	<b>Chorzy, którzy ukończyli badanie</b>		
DET + OADs	237 (100%)	237 (100%)	237 (100%)	227 (96%)		
NPH + OADs	239 (100%)	238 (99,6%)	238 (99,6%)	225 (95%)		
Razem	476 (100%)	475 (99,8%)	475 (99,8%)	452 (95,0%)		

Hermansen 2006

## Wyniki

**Skuteczność kliniczna (mITT) (DET + OADs vs NPH + OADs, N = 237 vs N = 238)**

- średnia **redukcja zawartości HbA1c** w 24. tygodniu względem w.p. [%]: 1,8 p.p. vs 1,9 p.p., MD = 0,13 (95% CI: 0,00; 0,25) p.p., NS
  - w badaniu wykazano równoważność insuliny detemir i insuliny NPH (obie w skojarzeniu z OADs) we wpływie na zmiany zawartości HbA1c
- średnia **zmiana masy ciała** po 24. tygodniach [kg] (N = 226 vs N = 223): 1,2 vs 2,8, MD = -1,58 (95% CI: -2,18; -0,98), p < 0,001; podobną różnicę między grupami wykazano po uwzględnieniu czynnika dopasowania (wyjściowej zawartości HbA1c), MD = -1,55 (95% CI: -2,18; -0,98), p < 0,001
- odsetek chorych z zawartością **HbA1c ≤ 7%, bez hipoglikemii** (odpowiedź na leczenie): 77/230 (34%) vs 58/233 (25%), p = 0,052
- odsetek chorych z zawartością **HbA1c ≤ 7%**: 70% vs 74%; różnica między grupami NS
- średnia **różnica zmian stężenia FPG** [mmol/l] w 24. tygodniu względem w.p. (ocena centralna) (N = 236 vs N = 224): MD = 0,32 (95% CI: -0,02; 0,66)
- **docelowe stężenie glukozy w osoczu przed śniadaniem**: 145/231 (63%) vs 158/232 (68%); różnica między grupami NS
- **docelowe stężenie glukozy w osoczu przed obiadem**: 49% vs 52%; różnica między grupami NS
- **≥ 1 zdarzenie hipoglikemii**: 151 (64%) vs 191 (80%), RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,53 (95% CI: 0,42; 0,68), p < 0,001
  - **ciężka**: 1 (0,4%) vs 6 (3%)
  - **łagodna**: 96 (41%) vs 153 (64%), RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,48 (95% CI: 0,35; 0,65), p < 0,001
  - **objawowa**: 124 (52%) vs 160 (67%), RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,56 (95% CI: 0,42; 0,74), p < 0,001
  - **nocna**: 71 (30%) vs 112 (47%), RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,45 (95% CI: 0,32; 0,64), p < 0,001

**Bezpieczeństwo (mITT) (DET + OADs vs NPH + OADs, N = 237 vs N = 238)**

- leczenie w obu grupach było dobrze tolerowane
- w żadnej z grup nie odnotowano żadnych zmian lipidowych i ciśnienia krwi
- profil działań niepożądanych był zbliżony w obu grupach; większość odnotowanych AEs miała łagodne lub umiarkowane nasilenie i była mało prawdopodobnie związana z terapią ocenianymi lekami
- ≥ 1 AE w miejscu wstrzyknięcia: 13 (5,5%) vs 6 (2,5%)
- AEs w miejscu wstrzyknięcia występowały istotnie częściej w grupie insuliny detemir w porównaniu do grupy insuliny NPH i były działaniami prawdopodobnie związanymi z leczeniem
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia: 9 (3,8%) vs 6 (2,5%)
- inne reakcje w miejscu wstrzyknięcia w grupie insuliny detemir: ból (n = 2) i krwaki (n = 2)
- wycofanie z badania: 10 (4,2%) vs 14 (5,9%), w tym: AEs 3 (1,3%) vs 4 (1,7%); brak skuteczności leczenia 0 (0%) vs 1 (0,4%); naruszenie protokołu 1 (0,4%) vs 3 (1,3%); inne 6 (2,5%) vs 6 (2,5%)
- w obu grupach u jednego chorego AEs prowadzące do przerwania leczenia były uznane za związane z ocenianym lekiem

## Uwagi

- randomizacja – do grupy insuliny detemir lub insuliny NPH, za pomocą systemu telefonicznego
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – populacja chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianych leków (mITT); autorzy podali, iż analizy wykonywano zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), jednakże w rzeczywistości zastosowano zmodyfikowane podejście ITT (mITT)
- ocenę głównego punktu końcowego przeprowadzono dodatkowo w populacji *per protocol*
- w przypadku chorych kończących ≥ 12 tygodni leczenia brakujące dane z pomiarów zawartości HbA1c i stężenia FPG uzupełniano metodą LOCF
- odpowiedź na leczenie – zawartość HbA1c ≤ 7,0% bez hipoglikemii, zdefiniowanej jako jakiekolwiek objawowe zdarzenie hipoglikemii potwierdzone stężeniem glukozy w osoczu < 4,0 mmol/l (< 72 mg/dl) lub < 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl) w którymkolwiek pomiarze w trakcie ostatnich 12 tygodni leczenia
- ciężka (*major*) hipoglikemia – zdarzenie hipoglikemiczne wymagające pomocy osób trzecich
- łagodna (*minor*) hipoglikemia – zdarzenie hipoglikemii niewymagające pomocy osób trzecich ze stężeniem glukozy w osoczu ≤ 3,0 mmol/l
- wyłącznie objawowa (*symptoms only*) hipoglikemia – zdarzenie hipoglikemii niewymagające pomocy osób trzecich bez pomiaru stężenia glukozy lub, w przypadku wykonania pomiaru, ze stężeniem glukozy w osoczu ≥ 3,1 mmol/l

*Hermansen 2006*

- nocna (*nocturnal*) hipoglikemia – zdarzenie hipoglikemii występujące pomiędzy 23.00 w nocy a 6.00 rano
  - jeden chory poddany randomizacji do grupy insuliny NPH nie otrzymał przypisanej interwencji i został wykluczony z populacji MITT
-

Tabela 188. Charakterystyka (critical appraisal) badania Philis-Tsimikas 2006.

Philis-Tsimikas 2006	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą
<b>Zaślepienie</b>	brak
<b>Skala Jadad</b>	3 (R2; B0; W1)
<b>Liczba ośrodków</b>	91 (Europa, USA)
<b>Okres obserwacji</b>	20 tygodni
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	<p>w celu wykazania z 90% prawdopodobieństwem na poziomie istotności <math>p = 0,05</math> nie mniejszej skuteczności insuliny detemir wobec insuliny NPH (obie podawane wieczorem) we wpływie na zmiany zawartości HbA1c, do badania należało włączyć 501 chorych, po uwzględnieniu iż 20% z nich nie ukończy badania (oszacowana wielkość próby umożliwiła wykazanie z 80% prawdopodobieństwem równoważności dwóch czasów podania insuliny detemir – rano [przed śniadaniem] i wieczorem)</p>
<b>Analiza statystyczna</b>	<p>ocena nie mniejszej (<i>non-inferiority</i>) skuteczności insuliny detemir wobec insuliny NPH (obie podawane wieczorem) we wpływie na zmiany zawartości HbA1c po 20 tygodniach leczenia; insulinoterapię z udziałem insuliny detemir uznawano za co najmniej tak samo skuteczną jak schemat z udziałem insuliny NPH jeżeli różnica zmian HbA1c między grupami wynosiła 0,4 p.p.</p> <p>analiza hierarchiczna – w przypadku wykazania nie mniejszej skuteczności insuliny detemir vs NPH podawanych wieczorem oceniano kolejno równoważność insuliny detemir podawanej rano przed śniadaniem i insuliny NPH podawanej wieczorem, a następnie dwóch czasów podania insuliny detemir (rano i wieczorem), we wpływie na zmiany zawartości HbA1c</p> <p>dla głównego punktu końcowego przyjęto poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math> dla testu dwustronnego</p>
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena różnicy zmian zawartości HbA1c po 20 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych, z uwzględnieniem dopasowania</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena różnicy zmian masy ciała po 20 tygodniach względem wartości wyjściowych, z uwzględnieniem dopasowania</li> <li>ocena różnicy zmian stężenia FPG po 20 tygodniach względem wartości wyjściowych, z uwzględnieniem dopasowania</li> <li>ocena średniej całkowitej dobowej dawki insuliny na końcu badania</li> <li>ocena 9-punktowej krzywej glikemii, z uwzględnieniem dopasowania</li> <li>ocena zmienności pomiarów stężenia glukozy na czczo i przed obiadem, z uwzględnieniem dopasowania</li> <li>odsetek chorych z hipoglikemią</li> <li>ocena zmian parametrów laboratoryjnych</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>

Philis-Tsimikas 2006

**Interwencja i komparatory**

**DET<sub>R</sub> + OADs:** insulina detemir we wstrzyknięciu podskórnym w okolicy uda, 1 × dziennie rano przed śniadaniem, w całkowitej dobowej dawce 10 U, przez 20 tygodni

**DET<sub>W</sub> + OADs:** insulina detemir we wstrzyknięciu podskórnym w okolicy uda, 1 × dziennie wieczorem, w całkowitej dobowej dawce 10 U, przez 20 tygodni

**NPH + OADs:** insulina izofanowa we wstrzyknięciu podskórnym w okolicy uda, 1 × dziennie wieczorem, w całkowitej dobowej dawce 10 U, przez 20 tygodni

We wszystkich grupach chorym zalecano przyjmowanie insuliny w tym samym momencie każdego dnia; w celu uniknięcia wystąpienia lipohipertrofii zalecano okresową zmianę miejsca wstrzyknięcia leku

**Dostosowanie dawki insuliny:** na podstawie wyników z pomiarów stężenia glukozy w osoczu z 3 kolejnych dni w celu uzyskania stężenia  $\leq 6$  mmol/l ( $\leq 108$  mg/dl) na czczo przed śniadaniem u chorych z grupy DET<sub>R</sub> + OADs lub przed obiadem u chorych z grup DET<sub>W</sub> + OADs i NPH + OADs

**Dodatkowe leczenie:**

- dozwolone: w badaniu kontynuowano stosowanie wcześniejszych OADs bez zmiany dawki, TZD (jedynie u chorych z USA), inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (jedynie w skojarzeniu z innymi OADs); kwas acetylosalicylowy, symwastatyna, atorwastatyna
- zabronione: leki mogące wpływać na stężenie glukozy we krwi, np. steroidy o działaniu ogólnoustrojowym, nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki i inhibitory monoaminooksydazy

**Populacja**
**Kryteria włączenia**

- chorzy obu płci z cukrzycą typu 2, w wieku  $\geq 18$  lat
- czas trwania cukrzycy  $\geq 12$  miesięcy
- chorzy nieotrzymujący wcześniej insulinoterapii
- zawartość HbA1c w zakresie 7,5-11,0%, pomimo stosowania  $\geq 1$  OADs przez  $\geq 3$  miesiące
- chorzy otrzymujący monoterapię metforminą lub lekiem zwiększającym wydzielanie insuliny (*secretagogue*) lub skojarzenie 2 OADs w dawkach  $\geq \frac{1}{2}$  największej zalecanej lub tolerowanej dawki
- BMI  $\leq 40$  kg/m<sup>2</sup>

**Kryteria wykluczenia**

- retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki żółtej wymagające leczenia
- nieświadomość występowania hipoglikemii lub nawracająca ciężka hipoglikemia
- stosowanie  $\geq 1$  leku mogącego wpływać na kontrolę glikemii (tj. steroidy o działaniu ogólnoustrojowym, nieselektywne  $\beta$ -adrenolityki, inhibitory monoaminooksydazy)
- leczenie OADs niezgodne ze wskazaniem do stosowania w danym kraju
- jakakolwiek choroba (np. nerek, wątroby lub serca) lub stan kliniczny, mogący w ocenie lekarza utrudnić uczestnictwo chorego w badaniu
- niekontrolowane nadciśnienie
- jakakolwiek niewydolność psychiczna lub bariera językowa uniemożliwiająca porozumiewanie się i współpracę

**Charakterystyka populacji**

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]
DET <sub>R</sub> + OADs	165	98 (59,4%)	58,3 (10,4)	29,8 (5,0)	9,08 (0,97)	10,5 (7,6)
DET <sub>W</sub> + OADs	169	91 (53,8%)	58,7 (10,2)	29,7 (5,1)	8,88 (0,95)	10,5 (7,0)
NPH + OADs	164	94 (57,3%)	58,4 (11,0)	30,4 (4,8)	9,15 (1,0)	10,0 (6,9)



**Philis-Tsimikas 2006**
**Wyjściowe różnice między grupami**

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych między grupami

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Ocena skuteczności klinicznej (mITT)	Ocena bezpieczeństwa (mITT)	Chorzy, którzy ukończyli badanie	Chorzy, którzy ukończyli badanie (per protocol)
DET <sub>R</sub> + OADs	168 (100,0%)	165 (98,2%)	165 (98,2%)	149 (88,7%)	138 (82,1%)
DET <sub>W</sub> + OADs	170 (100,0%)	169 (99,4%)	169 (99,4%)	154 (90,6%)	142 (83,5%)
NPH + OADs	166 (100,0%)	164 (98,8%)	164 (98,8%)	149 (89,6%)	130 (78,3%)
Razem	504 (100,0%)	498 (98,8%)	498 (98,8%)	452 (89,7%)	410 (81,3%)

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna (mITT)**

Okres leczenia: 20 tygodni

DET<sub>W</sub> + OADs vs NPH + OADs (N = 169 vs N = 164):

- średnia zmiana zawartości HbA1c (SD) [p.p.]: -1,48 (1,01) vs -1,74 (1,08), MD = 0,10 (95% CI: -0,08; 0,29)
  - w badaniu wykazano równoważność insuliny detemir i insuliny NPH (obie podawane wieczorem) we wpływie na zmiany zawartości HbA1c po 20 tygodniach leczenia
- średnia zmiana masy ciała [kg]: 0,7 vs 1,6, p = 0,005
- średnia zmiana stężenia FPG (SD) [mmol/l]: -3,73 (3,49) vs -3,70 (3,70), MD = -0,46 (95% CI: -1,05; 0,13)
- średnie stężenie glukozy przed śniadaniem (SD) [mmol/l]: 6,50 (1,28) vs 6,78 (1,26)
- średnie stężenie glukozy przed obiadem (SD) [mmol/l]: 7,76 (1,84) vs 7,95 (1,98)
- ≥ 1 zdarzenie hipoglikemii: 27 (16,0%) vs 53 (32,3%), RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,47, p = 0,019
- ≥ 1 zdarzenie hipoglikemii nocnej: 8 (4,7%) vs 22 (13,4%), RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,35, p = 0,031
- w badaniu odnotowano 2 zdarzenia ciężkiej hipoglikemii (obydwa wystąpiły u 2 chorych z grupy DET<sub>W</sub>)

DET<sub>R</sub> + OADs vs NPH + OADs (N = 165 vs N = 164):

- średnia zmiana zawartości HbA1c (SD) [p.p.]: -1,58 (1,07) vs -1,74 (1,08), MD = 0,13 (95% CI: -0,07; 0,32)
  - w badaniu wykazano równoważność insuliny detemir podawanego rano i insuliny NPH podawanej wieczorem we wpływie na zmiany zawartości HbA1c po 20 tygodniach leczenia
- średnia zmiana masy ciała [kg]: 1,2 vs 1,6; różnica między grupami NS
- średnia zmiana stężenia FPG (SD) [mmol/l]: -2,84 (2,93) vs -3,70 (3,70), MD = 0,88 (95% CI: 0,31; 1,5), p = 0,003
- średnie stężenie glukozy przed śniadaniem (SD) [mmol/l]: 7,97 (1,23) vs 6,78 (1,26), p < 0,001
- średnie stężenie glukozy przed obiadem (SD) [mmol/l]: 7,11 (1,91) vs 7,95 (1,98), p < 0,001
- ≥ 1 zdarzenie hipoglikemii: 32 (19,4%) vs 53 (32,3%), RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,68
- ≥ 1 zdarzenie hipoglikemii nocnej: 4 (2,4%) vs 22 (13,4%), RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,13, p < 0,001

DET<sub>R</sub> + OADs vs DET<sub>W</sub> + OADs (N = 165 vs N = 169):

- średnia zmiana zawartości HbA1c (SD) [p.p.]: -1,58 (1,07) vs -1,48 (1,01), MD = -0,03 (95% CI: -0,21; 0,15)
- średnia zmiana masy ciała [kg]: 1,2 vs 0,7; różnica między grupami NS
- średnia zmiana stężenia FPG (SD) [mmol/l]: -2,84 (2,93) vs -3,73 (3,49), MD = 1,33 (95% CI: 0,85; 1,80), p < 0,001
- średnie stężenie glukozy przed śniadaniem (SD) [mmol/l]: 7,97 (1,23) vs 6,50 (1,28), p < 0,001
- średnie stężenie glukozy przed obiadem (SD) [mmol/l]: 7,11 (1,91) vs 7,76 (1,84), p = 0,005
- ≥ 1 zdarzenie hipoglikemii: 32 (19,4%) vs 27 (16,0%), RR = 1,43
- ≥ 1 zdarzenie nocnej hipoglikemii: 4 (2,4%) vs 8 (4,7%), RR = 0,35

**Philis-Tsimikas 2006**
**Bezpieczeństwo (mITT)** (DET<sub>R</sub> + OADs vs DET<sub>W</sub> + OADs vs NPH + OADs, N = 165 vs N = 169 vs N = 164)

Okres leczenia: 20 tygodni

- wszystkie schematy insulinoterapii były dobrze tolerowane; w żadnej z grup nie odnotowano zaburzeń wartości parametrów laboratoryjnych lub życiowych
- $\geq 1$  AEs: 70 (42,4%) vs 67 (39,6%) vs 82 (50,0%); różnice między grupami NS
- $\geq 1$  SAEs: 8 (4,8%) vs 5 (3,0%) vs 9 (5,5%)
- w trakcie badania odnotowano 2 zgony z powodu incydentu sercowo-naczyniowego (u 1 chorego otrzymującego insulinę NPH i u 1 otrzymującego detemir)
- większość AEs, a także wszystkie odnotowane SAEs i 2 przypadki zgonów nie były uznane za związane z leczeniem
- wycofanie z badania: 18 (10,7%) vs 16 (9,4%) vs 17 (10,2%), w tym:
  - AEs: 4 (2,4%) vs 4 (2,4%) vs 4 (2,4%)
  - brak skuteczności leczenia: 1 (0,6%) vs 1 (0,6%) vs 1 (0,6%)
  - naruszenie protokołu: 7 (4,2%) vs 5 (2,9%) vs 9 (5,4%)
  - inne: 6 (3,6%) vs 3 (1,8%) vs 6 (3,5%)

**Uwagi**

- randomizacja – w stosunku 1:1:1 do grupy DET<sub>R</sub> + OADs vs DET<sub>W</sub> + OADs vs NPH + OADs, na podstawie numerów randomizacyjnych przypisanych każdemu chorego w momencie wizyty skryningowej, za pomocą interaktywnego systemu głosowego (IVRS); czynniki stratyfikacji: leczenie OADs (monoterapia vs terapia skojarzona); w przypadku ośrodków zlokalizowanych w USA proces randomizacji stratyfikowano także według leczenia TZD (monoterapia vs terapia skojarzona)
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali leczenie (mITT); autorzy podali, iż oceny wykonywano zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), jednakże w rzeczywistości zastosowano zmodyfikowane podejście ITT (mITT)
- ocenę głównego punktu końcowego wykonano dodatkowo w populacji *per protocol*
- w ocenie zawartości HbA<sub>1c</sub> i stężenia FPG brakujące dane uzupełniano metodą LOCF w przypadku chorych, którzy ukończyli  $\geq 8$  tygodni leczenia
- łącznie we wszystkich grupach najczęstszym naruszeniem protokołu prowadzącym do wycofania chorego z badania były zmiany dawkowania lub przerwanie stosowania OADs
- 6 chorych poddanych randomizacji nie otrzymało przypisanej interwencji i nie zostało włączonych do populacji mITT

### 3.7.2 Badania bez randomizacji i grupy kontrolnej

#### 3.7.2.1 Prospektywne badania bez randomizacji i bez grupy kontrolnej

Tabela 189. Charakterystyka (critical appraisal) badania Ectay 2013.

Ectay 2013 (NCT00842192)					
Metodyka					
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne II fazy, bez grupy kontrolnej i zaślepienia		<b>Okres obserwacji</b>	24 tygodnie; chorych włączano od kwietnia 2009 do sierpnia 2010	
<b>Skala NICE</b>	6/8		<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IVA	
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe (Liban, Jordania, Pakistan, Liban)		<b>Sponsor</b>	Novo Nordisk	
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	ocенę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %); wyniki porównywano do wartości wyjściowych, przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ ; oszacowano wielkość próby na około 2000 chorych				
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p>Insulina detemir podawana 1 × lub 2 × razy na dobę, zgodnie z lokalną praktyką kliniczną; średnia (SD) dawka insuliny wynosiła 0,2 (0,09) U/kg (15,6 [0,14] U/doba) na początku badania i 0,34 (0,14) U/kg (27,1 [11,4] U/doba) na końcu badania;</p> <p>wszystkie zmiany w dawkowaniu lub częstości podawania insuliny detemir i OADs były określone przez lekarza</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> kontynuacja OADs</p>				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy obu płci z cukrzycą typu 2 stosujący, <math>\geq 1</math> OAD (metformina, pochodne sulfonilomocznika, rapaglinid, TZD), lub</li> <li>nowo zdiagnozowani chorzy z cukrzycą typu 2, rozpoczynający terapię insuliną detemir, z lub bez OADs</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>kobiety w ciąży i karmiące piersią</li> <li>kobiety planujące zajście w ciążę w ciągu 6 miesięcy</li> <li>kobiety w wieku reprodukcyjnym, z wyjątkiem stosujących powszechnie uznane środki antykoncepcyjne</li> <li>chorzy leczeni aktualnie insuliną detemir lub stosujący jakąkolwiek insulinoterapię (w tym z terapią bolusową)</li> <li>nadwrażliwość na insulinę detemir lub jakikolwiek jej składnik</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni czas trwania choroby typu 2 (SD) [lata]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]
	2106	1160 (55,1%)	57,1 (11,0)	9,2 (5,4)	9,6 (1,6)
<b>Przebieg chorych</b>	do badania włączono 2155 chorych; 2106 (97,7%) chorych otrzymało insulinę detemir, badanie ukończyło 1843 (85,5%) pacjentów; ogółem 267 (12,2%) zakończyło leczenie przedwcześnie: utrata z obserwacji: 146 (6,8%), ADRs: 6 (0,3%), inne przyczyny (w tym brak przestrzegania zaleceń, wycofanie zgody, zmiana terapii na OADs lub inną insulinę): 111 (5,2%)				
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p>Poniższe wyniki przedstawiono w następujący sposób: średnia (SD) wartość końcowa vs początkowa, średnia zmiana (SD)</p> <p>Populacja ogółem (N = 2106):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>HbA1c [%]</b> (N = 1460): 7,6 (1,1) vs 9,6 (1,6), MD = -2,0 (-1,6); <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li><b>FPG [mg/dl]</b> (N = 1532): 124,9 (31,6) vs 201,5 (59,5), MD = -76,6 (62,5); <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li><b>zmiennosc FPG [mg/dl]</b> (N = 443): 12,0 (11,7) vs 22,1 (18,6), MD = -10,1 (19,8); <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li><b>PPG [mg/dl]</b> (N = 940): 167,2 (36,8) vs 264,2 (65,7), MD = -97,1 (68,9); <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li><b>zmiana masy ciała [kg]:</b> 80,4 (13,5) vs 80,5 (13,8); <math>p = 0,567</math></li> <li><b>hipoglikemia [zdarzenia/pacjento-rok]:</b></li> </ul>				

**Echta 2013 (NCT00842192)**

<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ hipoglikemia ogółem: 1,37 vs 1,30</li> <li>○ łagodna: 1,30 vs 1,15</li> <li>○ nocna: 0,39 vs 0,40</li> <li>○ poważna: 0,02 vs 0,15</li> </ul> <p><u>Populacja ogółem (N = 2106):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>ADRs:</b> 9 (0,4%), liczba zdarzeń: 9</li> <li>● <b>SADRs:</b> 1, liczba zdarzeń 1</li> <li>● <b>ADRs prowadzące do przedwczesnego zakończenia leczenia:</b> 6 (0,3%) (u 5 chorych AEs uznano za prawdopodobnie związane z insuliną detemir)</li> <li>● <b>TEAEs:</b> 11 (0,5%), liczba zdarzeń: 12</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● hipoglikemia łagodna (<i>minor</i>) – zdarzenie hipoglikemii, ze stężeniem glukozy we krwi &lt; 3,1 mmol/l niewymagające pomocy osób trzecich lub takie stężenie glukozy bez objawów hipoglikemii</li> <li>● hipoglikemia nocna (<i>nocturnal</i>) – zdarzenie hipoglikemii podczas snu pacjenta (między wieczorną iniekcją insuliny detemir a przebudzeniem)</li> <li>● hipoglikemia ciężka – zdarzenie hipoglikemii wymagające pomocy osób trzecich, ustępowanie objawów po przyjęciu glukagonu lub dożylniej glukozy</li> <li>● <b>FAS (full analysis set)</b> – chorzy, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę insuliny detemir i mieli wykonany ≥ 1 pomiar oprócz początkowego</li> </ul>

Tabela 190. Charakterystyka (critical appraisal) badania IDEALS.

IDEALS (Belhadj 2012)						
Metodyka						
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej i zaślepienia		<b>Okres obserwacji</b>	24 tygodnie		
<b>Skala NICE</b>	6/8		<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IVA		
<b>Liczba ośrodków</b>	166 (Algieria)		<b>Sponsor</b>	Novo Nordisk		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa za pomocą statystyk opisowych (średnie SD oraz częstości i %); wyniki porównywano do wartości wyjściowych, przyjęto poziom istotności $p < 0,05$					
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<b>Insulinę detemir</b> podawano 1 raz dziennie za pomocą iniekcji (przed snem), jako terapia dodana do OADs na podstawie decyzji lekarza. Nie wprowadzono ustalonego schematu dawkowania; leczenie prowadzono w ramach rutynowej praktyki klinicznej. <b>Dodatkowe leczenie:</b> kontynuacja OADs.					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● chorzy obu płci, w każdym wieku, niezależnie od długości trwania cukrzycy typu 2, nieleczeni wcześniej insuliną</li> <li>● nieodpowiednia kontrola glikemii pomimo terapii OADs (zawartość HbA1c 7-9%)</li> <li>● chorzy włączani do badania na podstawie decyzji lekarza o rozpoczęciu stosowania insuliny detemir</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● nie sprecyzowano</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]
	1974	57,8 (9,9)	762 (38,6%)	8,8 (5,9)	8,2 (0,6)	27,9 (4,8)

IDEALS (Belhadj 2012)	
Wyjściowe różnice między grupami	nie dotyczy
Przebieg chorych	W okresie od stycznia 2008 do stycznia 2009 roku włączono 1974 chorych
Skuteczność kliniczna	<p>Wyniki przedstawiono w następujący sposób: średnia wartość (SD) końcowa (po 24 tyg.) vs początkowa, średnia zmiana (SD)</p> <p><u>Populacja ogółem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HbA1c [%]:</b> 7,4 (1,0) vs 8,2 (0,6), MD = -0,86, p &lt; 0,0001</li> <li>• <b>chorzy z HbA1c &lt; 7%:</b> 40,3% (95% CI: 38,0%; 42,6%) vs 0,3%</li> <li>• <b>FPG [g/l]:</b> 1,89 (0,5) vs 1,27 (0,3), MD = -0,60, p &lt; 0,0001</li> <li>• <b>masa ciała [kg]:</b> MD = 1,06 (3,2), p &lt; 0,0001</li> <li>• <b>chorzy z hipoglikemią po 24. tyg.:</b> 155/1974 (7,9%), MD = -96,8%, p &lt; 0,0001</li> </ul> <p><u>Populacja ogółem:</u></p>
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zgony:</b> 2 (0,1%); żaden ze zgonów nie był następstwem hipoglikemii, ani nie był związany z leczeniem z ocenie badacza</li> <li>• <b>SAEs:</b> 6/1974 (0,3%)</li> <li>• <b>ADRs:</b> 77/1974 (3,99%)</li> </ul>
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• włączono 2 (0,1%) pacjentów z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 2, którzy nie byli wcześniej leczeni; w ramach badania rozpoczęli insulinę detemir i OADs</li> </ul>

Tabela 191. Charakterystyka (critical appraisal) badania LIGHT.

LIGHT (Vergès 2012)			
Rodzaj badania	prospektywne badanie obserwacyjne, z aktywną grupą kontrolną, bez zaślepienia (patrz uwagi)	Okres obserwacji	3 miesiące
Skala NOS	D••••; Z••; E•	Klasyfikacja AOTM	IIIA
Liczba ośrodków	761 (Francja)	Sponsor	Novo Nordisk
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	<p>Na podstawie rekomendacji AFSSAPS-HAS (<i>Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé-Haute Autorité de Santé</i>) dotyczącej rozpoczęcia insulinoterapii u chorych z HbA1c &gt; 8% pomimo terapii OADs oszacowano, że do badania trzeba włączyć &gt; 1659 chorych;</p> <p>Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %); wyniki porównywano do wartości wyjściowych, przyjęto hipotezę zerową o braku różnic pomiędzy grupami, poziom istotności p &lt; 0,05; w przypadku brakujących danych wyjściowe dane usuwano z analizy dla poszczególnych punktów końcowych</p>		
Interwencja oraz komparatory	<p>W badaniu obecne 2 grupy: z insuliną detemir vs glargine (patrz uwagi):</p> <p><b>Insulina detemir.</b> Wszystkie decyzje dotyczące leczenia (dawka, częstość podawania i czas) podejmowane były przez lekarza;</p> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> kontynuacja OAD.</p>		
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia insuliną</li> <li>• wiek &gt; 40 lat</li> <li>• słaba kontrola glikemii: HbA1c &gt; 7%</li> <li>• aktualne stosowanie OADs</li> </ul>		

LIGHT (Vergès 2012)							
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nadwrażliwość na insulinę lub jej składowe</li> <li>wcześniejsze stosowanie insuliny przez &gt; 6 miesięcy i/lub w czasie poprzednich 6 miesięcy i/lub uczestnictwo w próbie klinicznej dotyczącej cukrzycy w momencie włączenia do badania LIGHT</li> </ul>						
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni czas stos. OAD (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnie stężenie FBG (SD) [mmol/l]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]
	1970	1103 (56%)	63,6 (9,9)	9,1 (5,38)	29,8 (5,2)	10,7 (2,8)	8,8 (1,2)
<b>Przebieg choroby</b>	Rekrutacji do badania poddano 2745 chorych, włączono 2541 pacjentów, w końcowej analizie uwzględniono 1863 chorych; 678 chorych wykluczono z analizy końcowej: 339 utracono z obserwacji, w tym 53 chorych przerwało insulinoterapię, 339 miało pomiary wykonane poza wyznaczonymi 2-4-miesięcznymi „ramami czasowymi” Spośród 2541 pacjentów 1970 (78%) rozpoczęło leczenie insuliną detemir						
<b>Skuteczność kliniczna</b>	Wyniki przedstawiono w następujący sposób: średnia (SD) wartość końcowa (po 3 mies.) vs początkowa, średnia zmiana Populacja chorych otrzymujących insulinę detemir (N = 1970): <ul style="list-style-type: none"> <li><b>HbA1c [%]</b> (N = 1076): 7,5 (0,9) vs 8,8 (1,2), MD = -1,3 p.p., p &lt; 0,0001</li> <li><b>FPG [mmol/l]</b> (N = 746): 7,7 (2,8) vs 10,7 (2,8), MD = -3,1, p &lt; 0,0001</li> <li><b>masa ciała [kg]</b> (N = 1394): 83,2 (14,9) vs 83,7 (15,4), MD = -0,5, p &lt; 0,0001</li> <li><b>hipoglikemia [% chorych]</b> (N = 1423): 14,7% vs 14,8%, MD = -0,1 p.p., NS</li> <li><b>hipoglikemia [liczba zdarzeń/pacjento-rok]</b> (N = 1423): 0,3 (1,1) vs 0,1 (0,5), MD = 0,2, p &lt; 0,05</li> </ul>						
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dane dotyczące bezpieczeństwa zaprezentowano łącznie dla obu analogów insuliny stosowanych w badaniu: detemiru i insuliny glargine</li> <li>wyróżniono drugą grupę – z insuliną glargine, która nie była oceniana w niniejszym raporcie, dlatego nie przedstawiano danych z tej grupy, a badanie opisano jako próbę bez grupy kontrolnej</li> </ul>						
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>lekarzy (pierwszego kontaktu, specjalistów) wybierano losowo z dużej bazy danych i telefonicznie proponowano im udział w badaniu; lekarze wybierali następnie po 2 pacjentów (pierwszych, którzy spełniali kryteria włączenia), którzy już mieli przepisane rozpoczęcie insulinoterapii</li> </ul>						

Tabela 192. Charakterystyka (critical appraisal) badania PREDICTIVE.

PREDICTIVE (Lüddeke 2007, Dornhorst 2007, Dornhorst 2008)			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia	<b>Okres obserwacji</b>	12 tygodni (śr. 14,4 tyg.), dodatkowo 26 lub 52 tygodnie w wybranych krajach
<b>Skala NICE</b>	7/8	<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe (19 krajów)	<b>Sponsor</b>	Novo Nordisk

**PREDICTIVE (Lüddeke 2007, Dornhorst 2007, Dornhorst 2008)**
**Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby**

wykonano analizę związku otrzymanych wyników z wyjściowymi charakterystykami; ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %); wyniki porównywano do wartości wyjściowych, przyjęto poziom istotności  $p < 0,005$

**Interwencja oraz komparatory**

**Insulina detemir**, w dawce 100 U/ml (2,4 mmol/l), podawana w ramach powszechnej praktyki klinicznej u chorych stosujących wcześniej OADs i/lub INS, lub nieleczonych z powodu cukrzycy, w schematach: insulina + OAD (50%), insulina bazowa + szybko działająca (41%), insulina bazowa (8%), mieszanka insulin (1%). Zmiana dawkowania, częstości podawania i schematu leczenia, a także zakończenie leczenia zależne były od decyzji lekarza.

W trakcie okresu obserwacji dawka insuliny detemir uległa zwiększeniu.

**Kryteria włączenia**

- chorzy obojga płci z cukrzycą typu 1 lub 2, bez względu na rodzaj wcześniejszego leczenia
- chorzy włączani do badania na podstawie decyzji lekarza prowadzącego
- przepisane stosowanie insuliny detemir w dawce 100 U/m (2,4 mmol/l) w ramach powszechnej praktyki klinicznej
- kryteria selekcji chorych zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi leku

**Kryteria wykluczenia**

- chorzy, którzy rozpoczęli stosowanie insuliny detemir

**Charakterystyka populacji**

Publikacja	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]
------------	---	---------------------	-------------------------	--	---------------------------------------	----------------------------------

**Populacja ogólna (kohorta europejska)**

<i>Lüddeke 2007</i>	12720	5991 (47,1%)	60,8 (10,9)	11,1 (7,5)	30,9 (5,9)	8,5%
<i>Dornhorst 2007</i>	12981	6101 (47%)	60,6 (10,8)	11,2 (7,5)	30,9 (5,9)	8,5% (1,6)

**Podgrupa chorych nieleczonych INS (wyłącznie OADs)**

<i>Dornhorst 2008</i>	2377	1141 (48%)	60,3 (10,9)	7,9 (5,8)	29,5 (4,9)	8,9 (1,5) (N = 1800)
-----------------------	------	------------	-------------	-----------	------------	----------------------

**Przepływ chorych**

Spośród 12981 chorych z cukrzycą typu 2 w kohorcie europejskiej, 721 (5,5%) zakończyło leczenie przedwcześnie, z powodu: ADRs: 0,5%, utrata z obserwacji: 1,5%, inne przyczyny: 1,7% (*Dornhorst 2007*)

3986 pacjentów nie otrzymywało insuliny (a wyłącznie OADs) przed włączeniem do badania, z czego 2377 chorych rozpoczęło stosowanie insuliny detemir i kontynuowało OADs (*Dornhorst 2008*)

**Skuteczność kliniczna**

Wyniki przedstawiono w następujący sposób: średnia (SD) wartość końcowa vs początkowa, średnia zmiana (SD); okres obserwacji wynosił średnio 14,4 tygodnia

Populacja ogólna (N = 12981) – chorzy po OADs i/lub INS, lub nieleczeni:

- **HbA1c [%]** (N = 9297): 7,6 (1,2) vs 8,5 (1,6), MD = -0,9 (1,3) p.p.,  $p < 0,0001$
- **stężenie glukozy na czczo [mmol/l]** (N = 8271): 7,8 (2,1) vs 10,4 (3,2), MD = -2,6 (3,1),  $p < 0,0001$

**PREDICTIVE (Lüddeke 2007, Dornhorst 2007, Dornhorst 2008)**

<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>hipoglikemia ogółem [pacjento-lata]</b> (N = 12358): 3,1 vs 9,1, MD = -6,0, p &lt; 0,0001</li> <li>• <b>poważna hipoglikemia [pacjento-lata]</b> (N = 12356): 0,1 vs 0,8, MD = -0,7, p &lt; 0,0001</li> <li>• <b>hipoglikemia nocna [pacjento-lata]</b> (N = 12357): 0,7 vs 3,4, MD = -2,7, p &lt; 0,0001</li> <li>• <b>zmiana masy ciała</b> (N = 10208): 87,2 vs 87,6, MD = -0,4; p &lt; 0,0001</li> </ul> <p>Podgrupa chorych nieleczonych wcześniej INS (N = 2377):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HbA1c [%]</b> (N = 1800): 7,6 (1,2) vs 8,9 (1,5), MD = -1,3 (1,3) p.p. (95% CI: -1,36; -1,24), p &lt; 0,0001</li> <li>• <b>stężenie glukozy na czczo [mmol/l]</b> (N = 1665): 7,4 (1,8) vs 11,1 (3,2), MD = -3,7 (3,3) p.p. (95% CI: -3,89; -3,59), p &lt; 0,0001</li> <li>• <b>hipoglikemia ogółem</b> [liczba zdarzeń/pacjento-rok] (N = 2375): 1,2 vs 1,4, MD = -0,3, p = 0,2664</li> <li>• <b>hipoglikemia nocna</b> [liczba zdarzeń/pacjento-rok] (N = 2375): 0,3 vs 0,4, MD = -0,1, p = 0,2462</li> <li>• <b>poważna hipoglikemia</b> [liczba zdarzeń/pacjento-rok] (N = 2375): 0,0 vs 0,1, MD = -0,1, p = 0,0008</li> <li>• <b>masa ciała [kg]</b> (N = 2023): 83,4 (15,2) vs 84,1 (15,5), MD = -0,7 (3,5) p.p. (95% CI: -0,84; -0,53), p &lt; 0,0001</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku populacji ogólnej dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono łącznie dla chorych z cukrzycą typu 1 i 2</li> <li>• w podgrupie chorych nieleczonych INS (wyłącznie po OADs), po dodaniu insuliny detemir odnotowano 1 przypadek SADR w trakcie 4 tygodni przed wizytą początkową (poważne zdarzenie hipoglikemii)</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w publikacji <i>Lüddeke 2007</i> przedstawiono opis protokołu badania i wyjściowe charakterystyki dla około 20000 chorych z europejskiej kohorty</li> <li>• w publikacji <i>Dornhorst 2007</i> przedstawiono wyniki oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa dotyczące 12981 chorych z europejskiej kohorty, z okresu obserwacji o średniej 14,4 tygodnia; natomiast w publikacji <i>Dornhorst 2008</i> przedstawiono dane dotyczące podgrupy chorych nieleczonych wcześniej insuliną (wyłącznie po OADs), którzy rozpoczęli schemat leczenia: insulina detemir + OADs</li> <li>• w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki dotyczące chorych z cukrzycą typu 2</li> </ul>

Tabela 193. Charakterystyka (critical appraisal) badania SOLVE.

**SOLVE (Khunti 2012, Khunti 2012a, Caputo 2013, Liebl 2013, Yale 2013; NCT00825643, NCT00740519)**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, bez zaślepienia	<b>Okres obserwacji</b>	24 tygodnie
<b>Skala NICE</b>	8/8	<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	2817 (10 krajów, w tym Polska)	<b>Sponsor</b>	Novo Nordisk
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono za pomocą statystyk opisowych (średnie, SD oraz częstości i %); wyniki porównywano do wartości wyjściowych, przyjęto poziom istotności p < 0,05		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<b>Insulinę detemir</b> podawano 1 raz dziennie za pomocą iniekcji podskórnych, jako terapię dodaną do aktualnie stosowanego schematu leczenia OADs. Nie wprowadzono ustalonego schematu dawkowania insuliny. Procedury medyczne zależały od lekarza i były stosowane zgodnie z codzienną praktyką kliniczną, po konsultacji z pacjentami.		



SOLVE (Khunti 2012, Khunti 2012a, Caputo 2013, Liebl 2013, Yale 2013; NCT00825643, NCT00740519)

**Kryteria włączenia**

Chorzy mogli się wycofać z badania w każdym momencie (np. zakończenie OAD lub insuliny) i kontynuować standardowe leczenie kliniczne. Chorych wykluczano również, jeśli dawkowanie insuliny detemir różniło się od schematu iniekcji 1 raz dziennie. W przypadku zajścia w ciążę lub planowania ciąży (czynniki wykluczające z udziału w badaniu), decyzja o zakończeniu insulinoterapii była zależna od lekarza prowadzącego.

- chorzy z cukrzycą typu 2
- niedostateczna kontrola cukrzycy pomimo diety, ćwiczeń i OADs
- chorzy włączani do badania na podstawie decyzji lekarza prowadzącego o rozpoczęciu stosowania insuliny detemir

**Kryteria wykluczenia**

- kobiety w ciąży, karmiące piersią, planujące zajście w ciążę w czasie najbliższych 6 miesięcy, niestosujące powszechnie uznanych metod antykoncepcji
- wiek  $\leq 18$  lat (w 4 krajach),  $\leq 6$  lat (w 6 krajach)
- stosowanie więcej niż jednej iniekcji detemiru dziennie, dodanie krótko działającej insuliny

**Charakterystyka populacji**

Populacja	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]
Ogólna	17374	9208 (53%)	61,6 (11,5)	9,8 (7,0)	29,3 (5,4)	8,9 (1,6)
Polska	1169 (7%)	666 (57%)	60,3 (9,9)	7,5 (4,7)	30,8 (5,1)	8,4 (1,2)

**Przebieg chorych**

Do badania włączono 17633 chorych; do analizy włączono (*full analysis set*) 17374 (98,5%) pacjentów, spośród których badanie ukończyło 14611 (84%) chorych; ogółem badanie przerwało 2763 (16%), w tym z powodu: ADRs 87 (0,5%), przerwanie stosowania OADs 144 (0,8%), dodanie insuliny szybko działającej 417 (2,4%), stosowanie insuliny detemir 2 razy dziennie 237 (1,4%), utrata z obserwacji 934 (5,4%), nieznaną przyczyną 363 (2,1%), inne powody 588 (3,4%)

Wyniki przedstawiono w następujący sposób: średnia (SD) wartość końcowa (po 24 tyg.) vs początkowa, średnia zmiana (SD)

Populacja ogółem (N = 17374):

**Skuteczność kliniczna**

- **HbA1c [%]:** 7,5 (1,2) vs 8,9 (1,6), MD = -1,3 (1,5) p.p., p < 0,001
- **chorzy z HbA1c < 7,0%:** 32,8% vs 7,4%
- **FBG [mmol/l]:** 7,1 (1,8) vs 10,1 (3,0), MD = -3,1 (3,0)
- **ciężka hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: 0,005 vs 0,043, p < 0,001
- **łagodna hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: 1,832 vs 1,577, p < 0,001
- **łagodna nocna hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: 0,277 vs 0,267, p = 0,08
- **ciężka nocna hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: 0,000 vs 0,006, p < 0,001
- **średnia zmiana masa ciała [kg]:** -0,6 (95% CI: -0,65; -0,47); p < 0,001
- **średnia zmiana BMI [kg/m<sup>2</sup>]:** -0,2 (95% CI: -0,47; -0,19)
- **średnia zmiana obwodu talii [cm]:** -0,7 (95% CI: -0,8; -0,6)
- **średnia zmiana obwodu bioder [cm]:** -0,7 (95% CI: -0,8; -0,5)
- **ocena jakości życia wg ITAS:** 49,63 vs 53,16, MD = -3,52 (95% CI: -3,77; -3,29), p < 0,0001

Analiza w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie HbA1c (N = 11023):

Chorzy z HbA1c < 7,6% (N = 2797):

- **średnia zmiana HbA1c [%]:** -0,17 (95% CI: -0,20; -0,13), p < 0,001

SOLVE (Khunti 2012, Khunti 2012a, Caputo 2013, Liebl 2013, Yale 2013; NCT00825643, NCT00740519)

- **ciężka hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: przed insulinoterapią vs na początku badania vs na końcu: 0,069 vs 0 vs 0,014, MD = -0,055, p = 0,02
- **łagodna hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: przed insulinoterapią vs na początku badania vs na końcu: 2,913 vs 2,211 vs 2,160, MD = -0,753, p = 0,8
- **chorzy z HbA1c < 6,5%**: 31,3%
- **średnia zmiana FBG [mmol/l]**: -1,78 (95% CI: -2,00; -1,67), p < 0,001
- **średnia zmiana masy ciała [kg]**: -0,6 (95% CI: -0,8; -0,5)
- **średnia zmiana BMI [kg/m<sup>2</sup>]**: -0,19 (95% CI: -0,24; -0,14)

Chorzy z HbA1c 7,6-9,0% (N = 5366):

- **średnia zmiana HbA1c [%]**: -0,90 (95% CI: -0,93; -0,87), p < 0,001
- **ciężka hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: przed insulinoterapią vs na początku badania vs na końcu: 0,037 vs 0,003 vs 0,005, MD = -0,032, p < 0,001
- **łagodna hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: przed insulinoterapią vs na początku badania vs na końcu: 1,701 vs 1,875 vs 1,887, MD = 0,186, p = 0,004
- **chorzy z HbA1c < 6,5%**: 9,6%
- **średnia zmiana FBG [mmol/l]**: -2,67 (95% CI: -2,72; -2,56), p < 0,001
- **średnia zmiana masy ciała [kg]**: -0,6 (95% CI: -0,8; -0,5)
- **średnia zmiana BMI [kg/m<sup>2</sup>]**: 0,20 (95% CI: -0,24; -0,17)

Chorzy z HbA1c > 9% (N = 5363):

- **średnia zmiana HbA1c**: -2,40 (95% CI: -2,46; -2,35), p < 0,001
- **ciężka hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: przed insulinoterapią vs na początku badania vs na końcu: 0,038 vs 0,005 vs 0,004, MD = -0,034, p < 0,001
- **łagodna hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: przed insulinoterapią vs na początku badania vs na końcu: 1,225 vs 1,920 vs 2,033, MD = 0,809, p < 0,001
- **chorzy z HbA1c < 6,5%**: 17,1%
- **średnia zmiana FBG [mmol/l]**: -4,44 (95% CI: -4,78; -4,44), p < 0,001
- **średnia zmiana masy ciała [kg]**: -0,3 (95% CI: -0,4; -0,1)
- **średnia zmiana BMI [kg/m<sup>2</sup>]**: -0,08 (95% CI: -0,12; -0,03)

Analiza w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wartości BMI (N = 16968) – przedstawiono dane: średnia (SD) wartość końcowa, średnia zmiana (SD):

Chorzy z BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> (N = 3534):

- **HbA1c [%]**: 7,4 (1,2), MD = -1,4 (1,7), p < 0,001
- **FBG [mmol/l]**: 6,8, MD = -3,0 (3,0), p < 0,001
- **ciężka hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: przed insulinoterapią vs na końcu: 0,057 vs 0,004, MD = -0,053, p < 0,001
- **łagodna hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: przed insulinoterapią vs na końcu: 1,755 vs 2,390, MD = 0,635, p < 0,001
- **średnia zmiana masy ciała [kg]**: 0,75 (95% CI: 0,60; 0,90)

Chorzy z BMI ≥ 25 kg/m<sup>2</sup> i < 30 kg/m<sup>2</sup> (N = 6811):

- **HbA1c [%]**: 7,5 (1,1), MD = -1,3 (1,5), p < 0,001
- **FBG [mmol/l]**: 7,0 (1,6), MD = -3,0 (2,9), p < 0,001
- **ciężka hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: przed insulinoterapią vs na końcu: 0,048 vs 0,004, MD = -0,044, p < 0,001
- **łagodna hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: przed insulinoterapią vs na końcu: 1,583 vs 2,009, MD = 0,426, p < 0,01
- **średnia zmiana masy ciała [kg]**: -0,16 (95% CI: -0,26; -0,07)

Chorzy z BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> i < 35 kg/m<sup>2</sup> (N = 4218):

- **HbA1c [%]**: 7,7 (1,1), MD = -1,3 (1,5), p < 0,001
- **FBG [mmol/l]**: 7,2 (1,8), MD = -3,2 (2,9), p < 0,001
- **ciężka hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: przed insulinoterapią vs na końcu: 0,036 vs 0,010, MD = -0,026, p < 0,001
- **łagodna hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: przed insulinoterapią vs na końcu: 1,341 vs 1,471, MD = 0,130, p < 0,01
- **średnia zmiana masy ciała [kg]**: -0,99 (95% CI: -1,13; -0,84)

SOLVE (Khunti 2012, Khunti 2012a, Caputo 2013, Liebl 2013, Yale 2013; NCT00825643, NCT00740519)

**Bezpieczeństwo**
**Uwagi**

Chorzy z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (N = 2405):

- **HbA1c [%]**: 7,9 (1,3), MD = -1,3 (1,5), p < 0,001
- **FBG [mmol/l]**: 7,7 (2,2), MD = -3,2 (3,1), p < 0,001
- **ciężka hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: przed insulinoterapią vs na końcu: 0,028 vs 0,004, MD = -0,024
- **łagodna hipoglikemia** [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: przed insulinoterapią vs na końcu: 1,699 vs 1,292, MD = -0,407
- średnia zmiana masy ciała [kg]: -1,89 (95% CI: -2,16; -1,63)

Populacja ogółem (N = 17374):

- SADR, ciężka hipoglikemia lub obydwa jednocześnie: 27 (0,2%)
- ciężka hipoglikemia: 21 (< 0,1%), liczba zdarzeń: 31 zdarzeń
- ADRs nie zaklasyfikowane jako ciężkie: 154 (0,9%), liczba zdarzeń 216
- Najczęstsze ADRs: zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu iniekcji 0,4% (69 zdarzeń) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej 0,2% (53 zdarzeń)
- w badaniu odnotowano 1 zgon (u chorego nie odnotowano wcześniej hipoglikemii, ani w momencie zajścia zdarzenia)

- chorych rekrutowano w sposób nieprzerwany (*consecutively*), maksymalnie po 20 z każdego ośrodka
- w publikacji *Khunti 2012* przedstawiono opis metodyki badania i wyjściowe charakterystyki pacjentów (dla całej kohorty oraz oddzielnie dla każdego z krajów, w tym Polski)
- w publikacji *Khunti 2012a* przedstawiono wyniki po 24 tygodniach dla całej kohorty, dane dla poszczególnych krajów przedstawiono na wykresach
- w załączniku do badania przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa
- wykonano dodatkowe analizy w zależności od początkowej zawartości HbA1c (wyróżniono podgrupy z HbA1c < 7,6%, 7,6-9% i > 9% w publikacji Caputo 2013), oraz w podgrupach wyróżnionych na podstawie wartości BMI: < 25 kg/m<sup>2</sup>;  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> i < 30 kg/m<sup>2</sup>;  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> i < 35 kg/m<sup>2</sup>;  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (*Yale 2013*)
- w publikacji *Liebl 2013* przedstawiono ocenę jakości życia chorych leczonych insuliną z użyciem kwestionariusza ITAS (*Insulin Treatment Appraisal Scale*)

## 3.7.2.2 Retrospektywne badania na podstawie rejestrów

Tabela 194. Charakterystyka (critical appraisal) badania Davis 2013.

Davis 2013 (rejestr GE CENTRICITY)					
Metodyka					
Rodzaj badania	retrospektywne badanie obserwacyjne, z grupą kontrolną, bez zaślepienia		Okres obserwacji	12 miesięcy	
Skala NOS	D••••; Z••; E•••		Klasyfikacja AOTM	IVA	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe		Sponsor	Sanofi US	
Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby	przyjęto poziom istotności $p < 0,05$				
Interwencja oraz komparatory	W badaniu obecne 2 grupy chorych rozpoczynających stosowanie <u>insuliny detemir</u> lub glargine (patrz uwagi) <b>Dodatkowe leczenie:</b> OADs lub GLP-1				
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnoza cukrzycy typu 2 zgodna z klasyfikacją ICD-9-CM według kodu 250.x0 lub 250.x2</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• wyjściowa zawartość HbA1c <math>\geq 7,0\%</math></li> <li>• brak wcześniejszego leczenia insuliną</li> <li>• stosowanie <math>\geq 1</math> OADs lub agonisty GLP-1 w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem insulino-terapii</li> <li>• ciągłe monitorowanie w ramach elektronicznej bazy danych przez 6 miesięcy przed rozpoczęciem stosowania insuliny detemir lub glargine (okres wyjściowy), oraz 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (okres zbierania danych)</li> <li>• <math>\geq 1</math> wynik oceny wyjściowego HbA1c (w okresie 90 dni przed do 15 dni po leczeniu)</li> <li>• <math>\geq 1</math> poza wynik oceny zawartości HbA1c, stężenia glukozy, BMI oraz masy ciała z okresu po rozpoczęciu insulinoterapii</li> </ul>				
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul>				
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]
	1147	57,4 (12,1)	556 (48,5%)	35,9 (8,1)	9,4 (2,0)
Przeptyw chorych	Spośród 11727 chorych spełniających kryteria włączenia insulinę detemir stosowało 1147 (10%) pacjentów (pozostali otrzymywali insulinę glargine) (patrz uwagi)  Dane przedstawiono w postaci: średnia (SD) wartość końcowa (po 12 mies.) vs początkowa, średnia zmiana (SD)				
Skuteczność kliniczna	<b>Chorzy stosujący insulinę detemir (N = 1147):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HbA1c [%]</b> (n = 915): 8,37 (1,73) vs bd., MD = -0,96 (1,87) p.p.</li> <li>• <b>chorzy z HbA1c &lt; 7,0%</b> (N = 915): 176 (19,2%)</li> <li>• <b>FPG [mg/dl]</b> (n = 699): 177,3 (81,6) vs bd., MD = -47,5 (100,1)</li> <li>• <b>chorzy z FPG &lt; 130 mg/dl</b> (n = 699): 214 (30,6%)</li> <li>• <b>zmiana masy ciała [kg]:</b> 102,8 vs bd., MD = 0,39 (6,9)</li> <li>• <b>hipoglikemia ogółem:</b> 47 (4,1%); liczba zdarzeń/1000 pacjento-miesięcy: średnia: 4,14</li> </ul>				
Bezpieczeństwo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa</li> </ul>				
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w raporcie wykorzystano dane wyłącznie dla insuliny detemir, gdyż druga z insulin (glargine) nie była ocenianym komparatorem; badanie opisane jako próbnę bez grupy kontrolnej</li> </ul>				

Tabela 195. Charakterystyka (critical appraisal) badania Heintjes 2010.

Heintjes 2010 (rejestr PHARMO)					
Metodyka					
<b>Rodzaj badania</b>	retrospektywne badanie obserwacyjne, z grupą kontrolną, bez zaślepienia (patrz uwagi)		<b>Okres obserwacji</b>	12 miesięcy	
<b>Skala NOS</b>	D••••; Z••; E•••		<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IVA	
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe		<b>Sponsor</b>	Novo Nordisk	
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	przyjęto poziom istotności $p < 0,05$				
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	W badaniu obecne 2 grupy chorych rozpoczynających stosowanie <u>insuliny detemir</u> lub glargine (patrz uwagi). <b>Dodatkowe leczenie:</b> OADs				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 2 (stwierdzoną na podstawie OADs w wywiadzie), rozpoczynający monoterapię insuliną detemir lub glargine między 1 stycznia 2004 a 30 czerwca 2008 roku i włączeni do bazy PHARMO co najmniej 12 miesięcy wcześniej</li> <li>dostępne dane z przynajmniej 12 miesięcy po rozpoczęciu insulinoterapii</li> <li>chorzy niestosujący insuliny w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem monoterapii insuliną detemir lub glargine</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	Podgrupy w badaniu	N	Średni wiek (SD) [lata]	Liczba mężczyzn (%)	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]
	Populacja ogółem	252	64,8 (12,1)	117 (46,4%)	8,4 (1,4)
	Chorzy bez zmian leczenia	127	65,7 (11,0)	63 (49,6%)	8,4 (1,3)
<b>Przeptyw chorych</b>	Zidentyfikowano 5489 chorych cukrzycą typu 2 rozpoczynających stosowanie insuliny detemir, z czego włączono 252 (4,6%) pacjentów (pozostałych wykluczono między innymi z powodu braku danych lub stosowania insuliny w schemacie <i>basal-bolus</i> ) Spośród 252 pacjentów 127 (50,4%) nie miało modyfikacji monoterapii insuliną detemir w trakcie 12 miesięcy okresu obserwacji Dane przedstawiono w następujący sposób: średnia (SD) wartość końcowa (po 12 mies.) vs początkowa, średnia zmiana (SD)				
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<b>Populacja chorych otrzymujących insulinę detemir (N = 252):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>HbA1c [%]:</b> 7,5 (1,0) vs 8,4 (1,4)</li> <li><b>chorzy z HbA1c &lt; 7%:</b> 84 (33,3%)</li> <li><b>masa ciała [kg]</b> (n = 50): 81,5 (14,6) vs 81,3 (13,3), MD = 0,2 (4,7)</li> <li><b>zapotrzebowanie na insulinę [U/dzień]</b> (n = 190): mediana (IQR): 26,8 (17,3-39,8)</li> </ul> <b>Podgrupa chorych bez zmian leczenia insuliną detemir (N =127):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>HbA1c [%]:</b> 7,4 (0,9) vs 8,4 (1,3)</li> <li><b>chorzy z HbA1c &lt; 7%:</b> 40 (31,5%)</li> <li><b>masa ciała [kg]</b> (N = 25): 84,5 (51,3) vs 84,0 (14,3), MD = 0,4 (3,7)</li> <li><b>zapotrzebowanie na insulinę [U/dzień]:</b> 24,7 (16,2-37,8)</li> </ul>				
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa</li> </ul>				
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w raporcie wykorzystano dane wyłącznie dla insuliny detemir, gdyż druga z insuliny (glargine) nie była ocenianym komparatorem; badanie opisane jako próba bez grupy kontrolnej</li> <li>w badaniu wyróżniono ogółem chorych spełniających kryteria włączenia, a także podgrupę</li> </ul>				

**Heintjes 2010 (rejestr PHARMO)**

pacjentów bez modyfikacji terapii insuliną detemir przed pomiarem zawartości HbA1c w 12. miesiącu obserwacji, co umożliwiło analizę bez potencjalnych zaburzeń wynikających ze zmiany lub wprowadzenia dodatkowego leczenia

Tabela 196. Charakterystyka (critical appraisal) badania Xie 2011.

**Xie 2011 (rejestr IMPACT)**

Metodyka									
<b>Rodzaj badania</b>	retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną, bez zaślepienia (patrz uwagi)								
<b>Skala NOS</b>	D••••; Z••; E•••								
<b>Liczba ośrodków</b>	40 (USA)								
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	przyjęto poziom istotności $p < 0,05$								
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	W badaniu obecne 2 grupy chorych rozpoczynających stosowanie <u>insuliny detemir</u> lub glargine (patrz uwagi); <b>Dodatkowe leczenie:</b> OADs lub GLP-1.								
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z cukrzycą typu 2, potwierdzoną <math>\geq 1</math> hospitalizacją lub <math>\geq 2</math> wizytami lekarskimi w odstępie 30 dni, z główną lub dodatkową diagnozą ICD-9-CM według kodu 250.x0 lub 250.x2</li> <li>• wiek 18-79 lat</li> <li>• stosowanie <math>\geq 1</math> OADs lub GLP-1</li> <li>• rozpoczęcie terapii insuliną detemir lub glargine</li> <li>• ciągłe monitorowanie w ramach planu zdrowotnego przez 6 miesięcy przed rozpoczęciem używania GLA-P oraz DET-P (okres wyjściowy), oraz 12 miesięcy po rozpoczęciu leczenia (okres zbierania danych)</li> <li>• dostępne dane dotyczące zawartości HbA1c z okresu wyjściowego oraz z końca okresu zbierania danych (12 miesięcy)</li> </ul>								
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul>								
<b>Charakterystyka populacji</b>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>Liczba mężczyzn (%)</th> <th>Średni wiek (SD) [lata]</th> <th>Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>640</td> <td>371 (58,0%)</td> <td>55,0 (10,1)</td> <td>9,4 (2,0)</td> </tr> </tbody> </table>	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	640	371 (58,0%)	55,0 (10,1)	9,4 (2,0)
N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]						
640	371 (58,0%)	55,0 (10,1)	9,4 (2,0)						
<b>Przeptyw chorych</b>	Zidentyfikowano 1682 chorych, z czego 666 (40%) rozpoczęło leczenie insuliną detemir (pozostali rozpoczęli insulinę glargine) a ostatecznie oceniano 640 (38%) chorych (patrz uwagi)								
<b>Skuteczność kliniczna</b>	Dane przedstawiono w następujący sposób: średnia (SD) wartość końcowa (po 12 mies.) vs początkowa, średnia zmiana (SD) <b>Chorzy stosujący insulinę detemir (N = 640):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HbA1c [%]:</b> 8,4 (1,8) vs 9,4 (2,0), MD = -1,00 (95% CI: -1,16; -0,84) p.p., <math>p = 0,0467</math></li> <li>• <b>chorzy z HbA1c &lt; 7%:</b> 149 (23,3%)</li> <li>• <b>hipoglikemia ogółem:</b> 47 (4,1%); liczba zdarzeń/pacjento-rok: średnia (SD): 0,13 (0,87)</li> <li>• <b>zapotrzebowanie na insulinę [U/dzień]:</b> średnia (SD): 31,8 (23,3)</li> </ul>								
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa</li> </ul>								

*Xie 2011 (rejestr IMPACT)*

**Uwagi**

- w raporcie wykorzystano dane wyłącznie dla insuliny detemir, gdyż druga z insulin (glargine) nie była ocenianym komparatorem; badanie opisane jako próba bez grupy kontrolnej

### 3.7.3 Badania bez randomizacji z grupą kontrolną

#### 3.7.3.1 Prospektywne badania bez randomizacji z grupą kontrolną

Tabela 197. Charakterystyka (critical appraisal) badania A1CHIEVE.

A1CHIEVE (Shah 2010, Home 2011, Khamseh 2014)							
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne z równoczesną grupą kontrolną, bez zaślepienia			<b>Okres obserwacji</b>	24 tygodnie; chorych włączano od stycznia 2009 do czerwca 2010		
<b>Skala NOS</b>	D••••; Z••; E••			<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IIIA		
<b>Liczba ośrodków</b>	3166 (28 krajów)			<b>Sponsor</b>	Novo Nordisk		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05; wykonywano wewnątrzgrupową ocenę zmian <i>pre-test post-test</i> ; chorzy pogrupowani zostali wg leczenia, jednak nie były to grupy wynikające z losowego przydziału (badanie bez randomizacji), nie wykonywano statystycznej oceny międzygrupowej; przedstawiono statystyki opisowe						
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	W badaniu obecne 4 grupy (patrz uwagi): <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DET</b>: insulina detemir (bazowa), z lub bez OADs</li> <li>• <b>MIX</b>: mieszanka analogów insuliny ludzkiej (BIA), z lub bez OADs</li> <li>• <b>aspart</b>: insulina szybko działająca (aspart), podawana z trakcie posiłków (nieuwzględniona w raporcie)</li> <li>• <b>insulina bazowa + aspart</b> (nieuwzględniona w raporcie)</li> </ul> Wybór terapii uzależniony był od decyzji lekarza, zgodnie z praktyką kliniczną. Chorzy mogli wycofać udział w dowolnym momencie badania. <b>Dodatkowe leczenie:</b> kontynuacja OADs						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 2</li> <li>• chorzy nieleczeni wcześniej insulinami ocenianymi w badaniu</li> <li>• rozpoczęcie stosowania ocenianych interwencji w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania</li> <li>• w publikacji zaznaczono, że kryteria selekcji były minimalne, w celu dobrego odzwierciedlenia rzeczywistych warunków klinicznych</li> </ul>						
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na insuliny oceniane w badaniu lub ich składowe</li> <li>• kobiety w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia badania</li> <li>• chory mógł zostać włączony do badania tylko jeden raz (np. po wycofaniu się nie mógł ponownie wziąć w nim udziału)</li> </ul>						
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	Liczba wcześniejszych OADs, n (%)
	Populacja ogółem						
	66726	37100 (55,6%)	54,0 (12,0)	72,9 (15,0)	8,0 (6,2)	9,5 (1,7)	1: 16193 (29,6%) 2: 27466 (50,3%)



**A1CHIEVE (Shah 2010, Home 2011, Khamseh 2014)**

							> 3:	10981 (20,1%)	
	Podgrupa chorych nieleczonych INS								
	44872	25712 (57,3%)	53,2 (11,6)	71,7 (14,4)	6,6 (5,4)	9,5 (1,7)	1:	8519 (21,9%)	
							2:	21,372 (55,0%)	
							> 3:	8971 (23,1%)	

**Wyjściowe różnice między grupami**

Stwierdzono różnice w wyjściowych charakterystykach pacjentów pochodzących z różnych regionów geograficznych (pod względem płci, czasu trwania cukrzycy, BMI). Nie stwierdzono różnic w wyjściowej zawartości HbA1c u chorych z poszczególnych regionów geograficznych, ani też w podgrupach wyróżnionych na podstawie wcześniejszej terapii (stosowanie insuliny lub nie). Wyjściowe charakterystyki pacjentów były porównywalne w grupach wyróżnionych na podstawie rodzaju rozpoczynanego analogu insuliny.

**Przebieg chorych**

Do badania włączono i poddano leczeniu 66726 chorych, z czego 57391 (86,0%) ukończyło badanie; przedwczesne zakończenie badania: 9335 (14,0%) – zerwanie kontaktu z lekarzem 6170 (9,2%), ADRs 64 (0,1%), inne 3101 (4,6%)

Spośród 66726 chorych 44872 (67%) nie było wcześniej leczonych insuliną i po włączeniu rozpoczęło insulinę detemir (N = 12078) lub mieszkankę BIA (N = 27591)

DET ± OADs vs MIX ± OADs – chorzy nieleczeni wcześniej insuliną; dane przedstawiono w następujący sposób: średnia (SD) wartość końcowa (po 24 tyg.) vs początkowa:

- **Zmiana zawartości HbA1c [%]**: -2,1 (1,6); p < 0,001 vs -2,2 (1,7); p < 0,001
- **Zmiana stężenia FPG [mmol/l]**: -4,2 (3,2); p < 0,001 vs -4,0 (3,3); p < 0,001
- **Zmiana stężenia PPG [mmol/l]**: -5,5 (4,2); p < 0,001 vs -5,8 (4,4); p < 0,001
- **Zmiana masy ciała [kg]**: -0,3 (4,0); p < 0,001 vs 0,3 (3,5); p < 0,001
- **Zmiana SBP [mmHg]**: -5,4 (17,7); p < 0,001 vs -7,1 (17,0); p < 0,001
- **Hipoglikemia ogółem**: DET: 4,1%; 4,4%; p = 0,1982 vs MIX: 4,0%; 4,2%; p = 0,1886
- **Łagodna hipoglikemia**: DET: 3,9%; 4,4%; p = 0,0669 vs MIX: 3,8%; 4,2%; p = 0,0113
- **Nocna hipoglikemia**: DET: 1,5%; 1,7%; p = 0,3078 vs MIX: 1,4%; 1,1%; p = 0,0007
- **Ciężka hipoglikemia**: DET: 0,4%; 0,01%; p < 0,0001 vs MIX: 0,5%; 0,02%; p < 0,0001
- **Jakość życia**:
  - **QoL UK (0-1)**: 0,14 (0,26); p < 0,001 vs 0,17 (0,29); p < 0,001
  - **EQ-5D VAS (0-100)**: 14,3 (18,4); p < 0,001 vs 13,8 (16,9); p < 0,001

**Skuteczność kliniczna**

DET ± OADs – analiza w podgrupach wyróżnionych na podstawie wartości BMI; dane przedstawiono w następujący sposób: średnia (SD) wartość końcowa (po 24 tyg.) vs początkowa:

*Chorzy z BMI < 25,0 kg/m<sup>2</sup> (N = 3045):*

- **HbA1c [%]** (N = 1814): 7,6 (1,3) vs 9,6 (1,8), MD = -2,1 (1,7), p < 0,001
- **FPG [mg/dl]** (N = 1992): 125,6 (35,6) vs 205,7 (63,9), MD = -80,0 (65,4), p < 0,001
- **masa ciała [kg]** (N = 2373): 61,8 (8,5) vs 60,7 (8,4), MD = 1,0 (3,2), p < 0,001
- **hipoglikemia ogółem**: % chorych: 4,4% vs 4,0%, p = 0,2113/ liczba zdarzeń/pacjento-rok: 1,19 vs 1,14
- **zapotrzebowanie na insulinę**: 21,8 (11,4) vs 15,8 (7,8) U/dzień/ 0,36 (0,18) vs 0,27 (0,13) U/kg

*Chorzy z BMI ≥ 25,0 i < 30 kg/m<sup>2</sup> (N = 4186):*

- **HbA1c [%]** (N = 3055): 7,3 (1,0) vs 9,4 (1,6), MD = -2,1 (1,6), p < 0,001
- **FPG [mg/dl]** (N = 3121): 126,7 (33,1) vs 201,1 (56,7), MD = -74,4 (55,6), p < 0,001
- **masa ciała [kg]** (N = 3442): 74,2 (9,2) vs 74,5 (9,2), MD = -0,3 (3,5), p < 0,001
- **hipoglikemia ogółem**: % chorych: 4,0% vs 4,8%, p = 0,0335/ liczba zdarzeń/pacjento-rok: 1,26 vs 1,27
- **zapotrzebowanie na insulinę**: 25,9 (14,2) vs 18,1 (9,7) U/dzień/ 0,35 (0,19) vs 0,25 (0,13) U/kg

**A1CHIEVE (Shah 2010, Home 2011, Khamseh 2014)**

<b>Bezpieczeństwo</b>	<p>Chorzy z BMI <math>\geq 30</math> i <math>&lt; 35,0</math> kg/m<sup>2</sup> (N = 2365):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HbA1c [%]</b> (N = 1936): 7,3 (1,0) vs 9,4 (1,4), MD = -2,1 (1,4), p &lt; 0,001</li> <li>• <b>FPG [mg/dl]</b> (N = 1916): 123,5 (31,7) vs 196,2 (53,7), MD = -72,7 (51,7), p &lt; 0,001</li> <li>• <b>masa ciała [kg]</b> (N = 2044): 86,0 (9,8) vs 87,4 (10,3), MD = -1,4 (4,3), p &lt; 0,001</li> <li>• <b>hipoglikemia ogółem</b>: 5,4% vs 3,3%, p &lt; 0,0007/ liczba zdarzeń/pacjento-rok: 1,59 vs 0,95</li> <li>• <b>zapotrzebowanie na insulinę</b>: 29,9 (15,6) vs 18,9 (10,8) U/dzień/ 0,35 (0,18) vs 0,22 (0,12) U/kg</li> </ul> <p>Chorzy z BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> (N = 1054):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HbA1c [%]</b> (N = 871): 7,5 (1,1) vs 9,7 (1,6), MD = -2,2 (1,5), p &lt; 0,001</li> <li>• <b>FPG [mg/dl]</b> (N = 825): 127,5 (34,7) vs 202,0 (53,4), MD = -74,5 (53,5), p &lt; 0,001</li> <li>• <b>masa ciała [kg]</b> (N = 896): 100,1 (14,2) vs 102,2 (14,3), MD = -2,2 (5,0), p &lt; 0,001</li> <li>• <b>hipoglikemia ogółem</b>: 7,0% vs 3,4%, p = 0,0001/ liczba zdarzeń/pacjento-rok: 2,36 vs 1,30</li> <li>• <b>zapotrzebowanie na insulinę</b>: 34,8 (18,9) vs 20,8 (12,8) U/dzień/ 0,35 (0,18) vs 0,20 (0,12) U/kg</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono wyników oceny bezpieczeństwa w grupach wyróżnionych na podstawie rodzaju stosowanej insuliny (podano wyniki w podziale na rodzaj stosowanej wcześniej terapii – stosowanie insuliny lub nie)</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• podgrupa chorych leczonych wcześniej insuliną oraz chorzy w grupach insuliny aspart i insuliny bazowej podawane z bolusową nie spełniali kryteriów włączenia w raporcie, dlatego nie przedstawiono danych na ich temat</li> <li>• duża liczebność włączonej populacji umożliwia wykrycie rzadkich SAEs, które mogłyby nie wystąpić w mniej licznych próbach (np. RCT)</li> <li>• dane zbierano z historii choroby pacjentów oraz dzienników monitorowania glukozy</li> <li>• w badaniu oprócz rodzajów insuliny porównywano różne schematy insulinoterapii - monoterapię detemirem porównywano ze schematem bardziej intensywnym (insulinoterapia złożona), co było silnym czynnikiem zakłócającym</li> </ul>

Tabela 198. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hermanns 2014.

**DE-LIGHT (Hermanns 2014)**

<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne z równoczesną grupą kontrolną, bez zaślepienia	<b>Okres obserwacji</b>	24 tygodnie
<b>Skala NOS</b>	D••••; Z••; E••	<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IIIA
<b>Liczba ośrodków</b>	1880 (Niemcy)	<b>Sponsor</b>	bd.
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05; wykonywano wewnątrzgrupową ocenę zmian <i>pre-test post-test</i> , a także ocenę między grupami w przypadku niektórych punktów końcowych		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	W badaniu obecne 2 grupy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DET + OADs</b>: insulina detemir, dodana do OADs</li> <li>• <b>NPH + OADs</b>: insulina izofanowa (NPH), dodana do OADs</li> </ul> <b>Dodatkowe leczenie</b> : kontynuowanie wcześniejszych OADs		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z cukrzycą typu 2</li> </ul>		

**DE-LIGHT (Hermanns 2014)**
**Kryteria wykluczenia**

- nieodpowiednia kontrola glikemii pomimo terapii  $\geq 1$  OAD
- wcześniejsza terapia insuliną
- nadwrażliwość na insulinę detemir lub NPH

**Charakterystyka populacji**

	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]
DET + OADs	5498	2700 (49,1%)	62,9 (11,5)	89,5 (17,9)	9,3 (6,9)	8,5 (1,4)
NPH + OADs	2627	1256 (47,8%)	64,1 (11,2)	88,8 (17,4)	9,7 (7,3)	8,3 (1,3)

**Wyjściowe różnice między grupami**

nie sprecyzowano

**Przebieg chorych**

Do badania włączono 8125 chorych, 5498 do grupy DET i 2627 do grupy NPH; ogółem 174 (1,4%) chorych przerwało udział przed wizytą w 3. miesiącu i kolejnych 222 (2,7%) przed wizytą końcową w 6. miesiącu obserwacji; podczas wizyty końcowej oceniano łącznie 7729 (95%) chorych

**Skuteczność kliniczna**

DET vs NPH: dane przedstawiono w następujący sposób: średnia (SD) wartość końcowa (po 24 tyg.); początkowa w obrębie grup, ocena istotności różnicy między grupami

- **HbA1c [%]:** 7,3; 8,5 vs 7,3 vs 8,3,  $p = 0,385$
- **FBG [mg/dl]:** 130,6; 175,8 vs 132,1 vs 171,2,  $p = 0,0004$
- **średnia zmiana masy ciała [kg]:** -1,16,  $p = 0,0003$  vs -0,4,  $p = 0,4325$
- **hipoglikemia ogółem:**
  - liczba chorych: 293 vs 209, liczba zdarzeń: 797 vs 527
  - liczba zdarzeń/pacjento-rok: 0,61 vs 0,85,  $p < 0,0001$
- **nocna hipoglikemia:**
  - liczba chorych: 71 vs 85, liczba zdarzeń: 139 vs 146
  - liczba zdarzeń/pacjento-rok: 0,11 vs 0,24,  $p < 0,0001$
- **ciężka hipoglikemia:**
  - liczba chorych: 5 vs 2, liczba zdarzeń: 5 vs 5
  - liczba zdarzeń/pacjento-rok: 0,0038 vs 0,0081,  $p = 0,0037$

Populacja ogółem:
**Bezpieczeństwo**

- **AEs:** 33 przypadki
  - AEs niezwiązane z leczeniem: 15 przyp. (w tym 9 przyp. łagodnej hipoglikemii)
  - AEs związane z leczeniem (ADRs): 18 przyp. (w tym 7 przyp. ciężkiej hipoglikemii)
- **reakcje alergiczne lub w miejscu iniekcji:** 8 przypadków
- **zgony (DET vs NPH):** 2 vs 2, z czego 1 przypadek w grupie DET potencjalnie związany z leczeniem

**Uwagi**

- analizę skuteczności i bezpieczeństwa – populacja zgodna z protokołem badania (*per protocol*); nie sprecyzowano liczby chorych uwzględnionych w analizie, zgodnie z podejściem *per protocol* liczba chorych uwzględnionych w ocenie poszczególnych punktów końcowych mogła być różna

## 3.7.3.2 Retrospektywne badania na podstawie rejestrów

Tabela 199. Charakterystyka (critical appraisal) badania Buysman 2011.

Buysman 2011 (rejestr HIPAA)						
Metodyka						
<b>Rodzaj badania</b>	retrospektywne badanie z równoczesową grupą kontrolną		<b>Okres obserwacji</b>	12 miesięcy; dane z okresu od 1 kwietnia 2004 – 31 maja 2009 r.		
<b>Skala NOS</b>	D••••; Z•; E•••		<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IVB		
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe		<b>Sponsor</b>	Novo Nordisk Pharmaceuti-cals Inc.		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05					
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	W badaniu obecne 2 grupy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DET:</b> insulina detemir (Levemir Flex Pen)</li> <li>• <b>NPH:</b> insulina NPH (NPH Vial)</li> </ul> <b>Dodatkowe leczenie:</b> OADs lub eksenatyd					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 2 zdiagnozowana na podstawie obecności <math>\geq 1</math> czynnika w okresie pierwszych 30 dni od daty zgłoszenia do rejestru: przepisanie <math>\geq 2</math> OADs lub eksenatydu; zgłoszenie <math>\geq 1</math> procedury medycznej w leczeniu cukrzycy typu 2 (kody ICD-9-CM 250.x0 lub 250.x2) oraz żadnego zgłoszenia procedur w leczeniu cukrzycy typu 1 (kody ICD-9-CM 250.x1 lub 250.x3); zgłoszenie <math>\geq 1</math> procedury medycznej związanej z cukrzycą typu 2 lub przepisanie <math>\geq 1</math> OADs lub eksenatydu; zgłoszenie <math>\geq 1</math> procedury medycznej związanej z cukrzycą typu 2 oraz więcej takich zgłoszeń niż dla cukrzycy typu 1 (jeśli liczba zgłoszeń była równa, to ostatnie musiało dotyczyć cukrzycy typu 2)</li> <li>• brak leczenia insuliną w okresie wyjściowym (12 miesięcy przed datą rozpoczęcia zbierania danych) oraz leczenie w okresie zbierania danych tylko ocenianą insuliną rozpoczęcie stosowania ocenianych interwencji w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem badania</li> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• włączono chorych otrzymujących badaną insuliną tylko w ramach sprzedaży detalicznej</li> <li>• wymagano by chorzy cały czas podlegali planowi leczenia na 12 miesięcy przed datą rozpoczęcia zbierania danych i po 12 miesiącach po tej dacie.</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	
<b>DET</b>	1082	602 (56%)	54,1 (10,1)	bd.	bd.	
<b>NPH</b>	794	361 (45%)	53,1 (15,1)	bd.	bd.	
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	większość wyjściowych charakterystyk była porównywalna u pacjentów w obu grupach, z wyjątkiem istotnych różnic w odsetku mężczyzn ( $p < 0,001$ ), oraz liczby stosowanych OADs, użycia eksenatydu i liczby wykonanych testów HbA1c					
<b>Przeptyw chorych</b>	spośród 23 694 216 przeanalizowanych rekordów pacjentów, 1876 chorych spełniało kryteria włączenia, z czego 1082 i 794 otrzymywało odpowiednio insulinę detemir i NPH					
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<b>DET vs NPH:</b> <u>Przestrzeganie przepisanej terapii (treatment adherence):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia wartość MPR: 0,53 (SD: 0,29) vs 0,38 (SD: 0,29), <math>p &lt; 0,001</math> insulina detemir vs NPH</li> <li>• MPR <math>\geq 80\%</math>: OR = 1,39 (95% CI: 1,04; 1,85), <math>p = 0,027</math>, insulina detemir vs NPH</li> </ul> <u>Czas trwania terapii (treatment persistence):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek chorych pozostających na przepisanej terapii w całym okresie obserwacji: 250/1082</li> </ul>					

**Buysman 2011 (rejestr HIPAA)**

<b>Bezpieczeństwo</b>	(23,1%) vs 102/794 (12,8%), $p < 0,001$ , HR = 0,62 (95% CI: 0,55; 0,70) <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni czas leczenia (SD) [dni]: 167,0 (123,6) vs 123,3 (108,4), <math>p &lt; 0,001</math></li> </ul>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa</li> <li>• przestrzeganie przepisanej terapii oceniano za pomocą wskaźnika MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>), definiowanego jako stosunek całkowitej liczby przepisanych dobowych dawek insuliny w okresie obserwacji do liczby dni w tym okresie (wskaźnik dopasowano ze względu na różną liczbę jednostek insuliny w dostarczanych opakowaniach)</li> </ul>

**Tabela 200. Charakterystyka (critical appraisal) badania Eliasson 2014.**
**Eliasson 2014 (NDR, PDR, CDR, VEGA)**

Metodyka					
<b>Rodzaj badania</b>	retrospektywne badanie z równoczesną grupą kontrolną		<b>Okres obserwacji</b>	12 miesięcy; dane z okresu od 1 lipca 2005 – 31 grudnia 2010 r.	
<b>Skala NOS</b>	D ●●●●; Z●●; E●●●		<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IVA	
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe		<b>Sponsor</b>	bd.	
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	przyjęto poziom istotności statystycznej $< 0,05$				
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	W badaniu obecne 4 grupy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DET</b>: insulina detemir</li> <li>• <b>NPH</b>: insulina NPH</li> <li>• <b>MIX</b>: mieszanka insuliny (<i>premix</i>)</li> <li>• <b>GLAR</b>: insulina glargine (nieuwzględniona w raporcie)</li> </ul> <b>Dodatkowe leczenie:</b> OADs, insulina okołoposiłkowa ( <i>mealtime</i> )				
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z cukrzycą typu 2, w wieku <math>\geq 18</math> lat, zamieszkujący region Västra Götaland w Szwecji</li> <li>• cukrzyca typu 2, leczona wyłącznie dietą lub OADs lub w przypadku rozpoznania cukrzycy typu 2 w wieku <math>\geq 18</math> lat: leczenie wyłącznie insuliną lub insuliną i OADs</li> <li>• rozpoczęcie insulinoterapii (data realizacji pierwszej recepty) 1 lipca 2006 roku, kontynuacja leczenia do 31 grudnia 2009 roku</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia insuliną (brak przepisanej insulinoterapii) w okresie 1 lipiec 2005 – 30 czerwiec 2006 roku</li> </ul>				
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul>				
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	Chorzy stosujący wyjściowo OADs, n (%)
<b>DET</b>	158	88 (56%)	59 (14)	8,4 (< 4)	133 (84%)
<b>NPH</b>	2490	152 (61%)	65 (13)	8,4 (< 4)	1917 (77%)
<b>MIX</b>	1749	962 (55%)	71 (13)	8,3 (< 4%)	1347 (77%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	odnotowano istotne różnice w większości wyjściowych charakterystyk pacjentów w grupie insuliny detemir, NPH, mieszanki insuliny i insuliny glargine (nie wiadomo jednak konkretnie pomiędzy którymi grupami różnice były znamienne)				
<b>Przeptyw chorych</b>	spośród 33033 przeanalizowanych rekordów pacjentów, 5077 chorych spełniało kryteria włączenia, z czego 158 otrzymywało insulinę detemir, 2490 insulinę NPH a 1749 mieszankę insuliny (po-				

**Eliasson 2014 (NDR, PDR, CDR, VEGA)**

	zostali byli leczeni insuliną glargine – grupa nieuwzględniona w raporcie)
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p><u>DET vs NPH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wartość końcowa HbA1c [mmol/mol]:</b> średnia (SD): 61 (16) vs 59 (12); różnica: NS (analiza bez dopasowania i z dopasowaniem)</li> <li>• <b>zmiana HbA1c [mmol/mol/]:</b> średnia (SD): - 7 (18) vs -9 (18)</li> <li>• <b>zmiana BMI [kg]:</b> średnia (SD): 0,3 (2,3) vs 0,4 (1,8), różnica zmian: NS (analiza bez dopasowania i analiza z dopasowaniem)</li> <li>• <b>zmiana zapotrzebowania na insulinę [U/kg]:</b> MD = 1,4 (SD: 0,04), p &lt; 0,0001 (analiza bez dopasowania i z dopasowaniem)</li> <li>• <b>całkowita dobową dawkę insuliny [U/kg]:</b> średnia (SD):                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ podgrupa stosująca wyłącznie INS: 0,69 (0,32) vs 0,55 (0,30)</li> <li>○ podgrupa stosująca INS + OADs: 0,56 (0,38) vs 0,38 (0,25)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>DET vs MIX:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>wartość końcowa HbA1c [mmol/mol]:</b> średnia (SD): 61 (16) vs 59 (12)</li> <li>• <b>zmiana HbA1c [mmol/l]:</b> średnia (SD): - 7 (18) vs -8 (17)</li> <li>• <b>zmiana BMI [kg]:</b> średnia (SD): 0,3 (2,3) vs 0,8 (2,3)</li> <li>• <b>zmiana zapotrzebowania na insulinę [U/kg]:</b> MD = 1,2 (SD: 0,02), p &lt; 0,0001 (analiza bez dopasowania i analiza z dopasowaniem)</li> <li>• <b>całkowita dobową dawkę insuliny [U/kg]:</b> średnia (SD):                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ podgrupa stosująca wyłącznie INS: 0,69 (0,32) vs 0,53 (0,28)</li> <li>○ podgrupa stosująca INS + OADs: 0,56 (0,38) vs 0,47 (0,25)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p><u>Populacja ogółem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odnotowano łącznie 26 zdarzeń ciężkiej (severe) hipoglikemii, z czego najwięcej przypadków wystąpiło w grupie NPH (n = 7) i grupie MIX (n = 15); nie przedstawiono takich danych dla grupy DET</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w badaniu oceniano również insulinę glargine, ale nie uwzględniono jej w niniejszej analizie, gdyż nie stanowiła komparatora dla insuliny detemir</li> <li>• obserwację prowadzono przez 12 miesięcy, z cenzorowaniem danych w momencie zgonu, przejścia na inną insulinę bazową lub mieszaną insulin, lub zmiany miejsca zamieszkania (poza region Västra Götaland)</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• podano jedynie, że w populacji ogółem</li> <li>• badanie przeprowadzono na podstawie 4 baz danych: NDR (rejestr chorych na cukrzycę), PDR (rejestr leków wydawanych na receptę w Szwecji), CDR (rejestr zgonów wraz z przyczynami), VEGA (rejestr zdiagnozowanych jednostek chorobowych, wykonanych procedur medycznych o długości okresu pobytu w szpitalach, ambulatoriach, placówkach lekarza pierwszego kontaktu i placówkach prywatnych)</li> </ul>

Tabela 201. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gordon 2010.

Gordon 2010 (rejestr THIN)						
Metodyka						
<b>Rodzaj badania</b>	retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną		<b>Okres obserwacji</b>	12 miesięcy; dane z okresu od lipca 2002 do grudnia 2006 r.		
<b>Skala NOS</b>	D••••; Z••; E•••		<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IVA		
<b>Liczba ośrodków</b>	211		<b>Sponsor</b>	Sanofi-Aventis		
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05					
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	W badaniu obecne 4 grupy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DET</b>: insulina detemir</li> <li>• <b>NPH</b>: insulina NPH</li> <li>• <b>MIX</b>: mieszanka insuliny (<i>premix</i>)</li> <li>• <b>GLAR</b>: insulina glargine (nieuwzględniona w raporcie)</li> </ul> <b>Dodatkowe leczenie:</b> OADs, insulina okołoposiłkowa ( <i>bolus</i> )					
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 2 na podstawie diagnozy lub użycia OADs</li> <li>• chorzy nieleczeni wcześniej insulinami ocenianymi w badaniu</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia insuliną na 12 miesięcy przed datą rozpoczęcia zbierania danych</li> <li>• rozpoczęcie terapii insuliną glargine, detemir, NPH lub mieszanką insuliny, z lub bez insuliny okołoposiłkowej</li> <li>• brak zmiany terapii przez kolejne 12 miesięcy</li> <li>• wiek ≥ 35 lat</li> <li>• HbA1c ≥ 6,5%</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	
<b>DET</b>	357	168 (47%)	58,9 (12,1)	87,8 (22,6)	9,6 (1,7) <sup>^</sup>	
<b>NPH</b>	1463	673 (46%)	60,7 (12,3)	88,1 (20,1)	9,4 (1,6) <sup>^</sup>	
<b>MIX</b>	3992	1717 (43%)	61,3 (11,6)	83,8 (18,6)	9,5 (1,7) <sup>^</sup>	
<b>Wyściowe różnice między grupami</b>	Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy analizowanymi grupami					
<b>Przepływ chorych</b>	Zidentyfikowano 174 094 chorych ze zdiagnozowaną cukrzycą lub leczonych OADs, spośród których 4337 pacjentów spełniało kryteria włączenia, z czego 114 otrzymywało insulinę detemir, 727 insulinę NPH i 2528 mieszanką insuliny (pozostali byli leczeni insuliną glargine)					
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<b>Populacja ogółem</b> <b>DET vs NPH</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zmiana HbA1c od w.p. [%]</b>: średnia (SD): -1,0 (2,0), p &lt; 0,001 vs -0,9 (1,6), p &lt; 0,001, różnica zmian -0,00 (SD: 0,08), NS</li> <li>• <b>odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,5%</b>: 100/357 (28%) vs 395/1463 (27%); OR = 1,52 (95% CI: 0,63; 2,42), p = 0,35</li> <li>• <b>odsetek chorych z ≥ 1% redukcją HbA1c</b>: 139/357 (39%) vs 688/1463 (47%); OR = 0,20 (95% CI: 0,07; 0,57), p = 0,03</li> <li>• <b>zmiana masy ciała od w.p. [kg]</b>: średnia (SD): 1,7 (5,2), p &lt; 0,001 vs 2,3 (5,2), p &lt; 0,001, różnica zmian -0,6 (95% CI: -1,69; -0,49)</li> </ul>					

**Gordon 2010 (rejestr THIN)**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>hipoglikemia ogółem</b> [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: 0,12 vs 0,14</li> <li>• <b>odsetek chorych pozostających na przepisanej terapii 12 mies.:</b> 209/268 (78%) vs 1042/1389 (75%)</li> <li>• <b>odsetek chorych pozostających na przepisanej terapii 24 mies.:</b> 61/90 (68%) vs 743/1143 (65%)</li> <li>• <b>zapotrzebowanie na insulinę [U/kg/dzień]:</b> średnia (SD):                     <ul style="list-style-type: none"> <li>○ insulina bazowa: 0,61 (0,48) vs 0,64 (0,72)</li> <li>○ insulina bazowa + bolusowa: 0,72 (0,49) vs 0,81 (0,88)</li> </ul> </li> </ul> <p><u>DET vs MIX</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>zmiana HbA1c od w.p. [%]:</b> średnia (SD): -1,0 (2,0), p &lt; 0,001 vs -1,2 (1,8), p &lt; 0,001, różnica zmian 0,03 (SD: 0,08), NS</li> <li>• <b>odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,5%:</b> 100/357 (28%) vs 1317/3992 (33%); OR = 0,70 (95% CI: 0,31; 1,64), p = 0,41</li> <li>• <b>odsetek chorych z ≥ 1% redukcją HbA1c:</b> 139/357 (39%) vs 688/1463 (47%); OR = 0,20 (95% CI: 0,07; 0,57), p = 0,03</li> <li>• <b>zmiana masy ciała od w.p. [kg]:</b> średnia (SD): 1,7 (5,2), p &lt; 0,001 vs 3,3 (5,7), p &lt; 0,001, różnica zmian -1,6 (95% CI: -2,73; -0,47)</li> <li>• <b>hipoglikemia ogółem</b> [liczba zdarzeń/pacjento-rok]: 0,12 vs 0,25</li> <li>• <b>odsetek chorych pozostających na przepisanej terapii 12 mies.:</b> 209/268 (78%) vs 3227/3508 (92%)</li> <li>• <b>odsetek chorych pozostających na przepisanej terapii 24 mies.:</b> 61/90 (68%) vs 2367/2721 (87%)</li> <li>• <b>zapotrzebowanie na insulinę [U/kg/dzień]:</b> średnia (SD):                     <ul style="list-style-type: none"> <li>○ insulina bazowa: 0,61 (0,48) vs 0,64 (SD: 0,72)</li> <li>○ insulina bazowa + bolusowa: 0,72 (0,49) vs 0,78 (0,55)</li> </ul> </li> </ul>
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• okres obserwacji wynosił 36 miesięcy, jednak dla insuliny detemir dane dostępne były dla 12-miesięcznego okresu obserwacji oraz 24-miesięcznego okresu obserwacji (w przypadku jednego z punktów końcowych) i tylko te dane przedstawiono</li> <li>• w badaniu oceniano również insulinę glargine, ale nie uwzględniono jej w niniejszej analizie gdyż nie stanowiła komparatora dla insuliny detemir</li> </ul>

<sup>^</sup> dane dotyczą ogółem populacji 4337 chorych, którzy mieli wyjściową ocenę HbA1c oraz ocenę po 12 miesiącach: n = 114 w grupie insuliny detemir, n = 727 w grupie NPH oraz n = 2528 w grupie mieszanki insuliny.

**Tabela 202. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hall 2011.**

Metodyka			
<b>Rodzaj badania</b>	retrospektywne badanie z równoczesną grupą kontrolną	<b>Okres obserwacji</b>	średnio 1,5 (SD: 1,1) roku dla insuliny detemir i 2,0 (SD: 1,7) lata dla insuliny NPH; dane z lat 2000-2007
<b>Skala NOS</b>	D••••; Z•; E•••	<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IVA
<b>Liczba ośrodków</b>	381	<b>Sponsor</b>	Sanofi-Aventis
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	W badaniu obecne 3 grupy: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DET:</b> insulina detemir</li> <li>• <b>NPH:</b> insulina NPH</li> </ul>		



**Hall 2011 (rejestr THIN)**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>GLAR:</b> insulina glargine (nieuwzględniona w raporcie)</li> </ul> <p><b>Dodatkowe leczenie:</b> OADs</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z cukrzycą typu 2, w wieku 18-80 lat</li> <li>• brak wcześniejszego leczenia insuliną</li> <li>• rozpoczęcie terapii (przynajmniej dwie recepty dla jednego leku) insuliną detemir, glargine lub NPH (jako jedną insuliną) po dwóch lub trzech terapiach OADs</li> <li>• słaba kontrola glikemii (HbA1c &gt; 7,5% w trakcie wcześniejszych 3 miesięcy)</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>						
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Liczba mężczyzn (%)	Średni wiek (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	
<b>DET</b>	165	101 (61,2%)	60,2 (11,4)	31,3 (5,9)	9,9 (1,7)	
<b>NPH</b>	420	230 (54,8%)	62,2 (10,4)	30,8 (6,1)	9,9 (1,6)	
<b>Wyściowe różnice między grupami</b>	Stwierdzono różnice (w liczbie chorych oraz czasie trwania terapii) pomiędzy insuliną detemir a pozostałymi grupami, wynikające z późniejszego wprowadzenia tej insuliny na rynek w Wielkiej Brytanii. Pozostałe charakterystyki włączonych chorych były podobne między grupami					
<b>Przeptyw chorych</b>	Zidentyfikowano 1596 chorych spełniających kryteria włączenia: 165 w grupie insuliny detemir oraz 420 w grupie insuliny NPH (pozostali w grupie insuliny glargine)					
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p><b>DET vs NPH</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HbA1c na końcu okresu obserwacji [%]:</b> średnia (SD): 9,1 (1,6) (N = 140) vs 8,6 (1,2) (N = 353)</li> <li>• <b>Hipoglikemia ogółem:</b> 8/165 (4,9%) vs 23/420 (5,5%)</li> <li>• <b>Czas do zmiany terapii insuliną:</b> 2,0 lata (terapię zmieniło 89/165 [54%] chorych) vs 2,8 lat (terapię zmieniło 275/420 [65%] chorych)</li> <li>• <b>Odsetek chorych pozostających na przepisanej terapii po 12 mies.:</b> 109/165 (66%) vs 277/420 (66%)</li> </ul>					
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono oceny bezpieczeństwa</li> </ul>					
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w badaniu oceniano również insulinę glargine, ale nie uwzględniono jej w niniejszej analizie gdyż nie stanowiła komparatora dla insuliny detemir</li> </ul>					

### 3.7.4 Badania oceniające populację chorych leczonych wcześniej insuliną

Tabela 203. Charakterystyka (critical appraisal) badania Haak 2005.

Haak 2005	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	2 (R1; B0; W1)
Liczba ośrodków	63
Okres obserwacji	26 tygodni (okres leczenia)
Oszacowanie wielkości próby	Do badania włączono wystarczającą liczbę chorych w celu wykazania z 85% prawdopodobieństwem średniej różnicy zmian zawartości HbA1c między grupami wynoszącej 0,4 p.p.
Analiza statystyczna	<p>Ocena nie mniejszej skuteczności (<i>non-inferiority</i>) insuliny detemir w porównaniu do insuliny izofanowej (NPH) (obie w skojarzeniu z insuliną bolusową) we wpływie na zmiany zawartości HbA1c; nie mniejszą skuteczności terapii z udziałem insuliny detemir stwierdzano, jeżeli górna granica 95% przedziału ufności dla różnicy zmian zawartości HbA1c po 26 tygodniach względem wartości wyjściowych wynosiła &lt; 0,4%</p> <p>przyjęto poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,05</math></p>
Punkty końcowe	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena różnicy zmian zawartości HbA1c po 26 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych w ocenie centralnej, z uwzględnieniem dopasowania</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena różnicy zmian stężenia FPG po 26 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych w ocenie centralnej, z uwzględnieniem dopasowania</li> <li>ocena różnicy zmian masy ciała po 26 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych, z uwzględnieniem dopasowania</li> <li>ocena zmian 9-punktowej krzywej glikemii</li> <li>ocena zmienności stężenia FBG w samodzielnych pomiarach pacjentów (<i>within-subject variation in FBG</i>)</li> <li>ocena dobowego zapotrzebowania na insulinę po 26 tygodniach leczenia</li> <li>odsetek chorych z hipoglikemią</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja i komparatory	

**DET + BOLUS:** detemir we wstrzyknięciu podskórnym, raz dziennie wieczorem (lub 2 × dziennie rano i przed snem w przypadku chorych, którzy wcześniej otrzymywali insulinę bazową częściej niż raz dziennie) + insulina aspart we wstrzyknięciu podskórnym, bezpośrednio przed każdym głównym posiłkiem w ciągu dnia

**NPH + BOLUS:** insulina izofanowa (NPH) we wstrzyknięciu podskórnym, raz dziennie przed snem (lub 2 × dziennie rano i wieczorem w przypadku chorych, którzy wcześniej otrzymywali insulinę bazową częściej niż raz dziennie) + insulina aspart we wstrzyknięciu podskórnym, bezpośrednio przed każdym głównym posiłkiem w ciągu dnia)

**Haak 2005**

Początkowe dawki insuliny detemir i insuliny NPH wynosiły odpowiednio 50% i 100% dawek wcześniejszych insulin bazowych

Dostosowanie dawki insuliny (26 tygodni leczenia): na podstawie pomiarów stężenia glukozy we krwi; w celu uzyskania stężenia glukozy w nocy i na czczo w zakresie 4-7 mmol/l i stężenia glukozy 90 minut po posiłku w zakresie < 10 mmol/l

**Dodatkowe leczenie:**

- dozwolone: leki stosowane w celu kontroli poszczególnych działań niepożądanych
- zabronione: OADs

Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li>• czas trwania cukrzycy ≥ 12 miesięcy</li> <li>• zawartość HbA1c ≤ 12,0%</li> <li>• stosowanie insuliny przez ≥ 2 miesiące (w tym insuliny bazowej pokrywającej ≥ 30% dobowego zapotrzebowania)</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie OADs w trakcie 2 miesięcy w trakcie badania</li> <li>• stosowanie insuliny bazowej w dawce &gt; 100 IU/dobę</li> <li>• powracająca ciężka hipoglikemia</li> <li>• retinopatia proliferacyjna, niekontrolowane nadciśnienie, upośledzenie funkcji wątroby lub nerek, zaburzenia pracy serca</li> <li>• ciąża lub karmienie piersią</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (N)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnia wartość HbA1c (SD) [%]	Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]	Liczba chorych otrzymujących insulinoterapię (%)
DET + BOLUS	341	165 (48,4%)	60,6 (8,7)	7,9 (1,3)	12,9 (7,4)	BB: 293 (86%) P: 48 (14%)
NPH + BOLUS	164	93 (56,7%)	60,0 (8,4)	7,8 (1,3)	13,7 (8,0)	BB: 144 (88%) P: 20 (12%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych między grupami					
<b>Liczba chorych:</b>	<b>Chorzy poddani randomizacji</b>	<b>Ocena skuteczności klinicznej (mITT)</b>	<b>Ocena bezpieczeństwa (mITT)</b>	<b>Chorzy, którzy ukończyli badanie</b>		
DET + BOLUS	bd.	341 (100%)	341 (100%)	315 (92,4%)		
NPH + BOLUS	bd.	164 (100%)	164 (100%)	156 (95,1%)		
Razem	bd.	505 (100%)	505 (100%)	471 (93,3%)		

Haak 2005

## Wyniki

**Skuteczność kliniczna (mITT) (DET + BOLUS vs NPH + BOLUS, N = 341 vs N = 164)**

- średnia **zmiana zawartości HbA1c** w 26. tygodniu względem w.p. [%]: -0,2 p.p., p = 0,004, vs -0,4 p.p., p = 0,0001, MD = 0,16 (95% CI: 0,003; 0,312) p.p., IS
- w badaniu wykazano równoważność insuliny detemir i insuliny NPH (obie w skojarzeniu z insuliną aspart) we wpływie na zmiany zawartości HbA1c
- średnia **zmiana masy ciała** w 26. tygodniu względem w.p. [kg]:
  - z uwzględnieniem dopasowania wyjściowej masy ciała: 1,0 vs 1,8, MD = -0,79 (95% CI: -1,44; -0,14), p = 0,017
  - z uwzględnieniem wyjściowej zawartości HbA1c: MD = -0,77 (95% CI: -1,41; -0,12), p = 0,020
- średnia **zmiana stężenia FPG** w 26. tygodniu względem w.p. [mmol/l]: 0,5 vs 0,6, MD = 0,11 (95% CI: -0,400; 0,630), p = 0,66
- średnie **stężenie FPG** w 26. tygodniu (SD) [mmol/l] (N = 309 vs N = 152): 9,7 (SD: 0,2), p = 0,027, vs 9,6 (SD: 0,3), p = 0,026; MD = 0,11 (95% CI: -0,400; 0,630), p = 0,66
- średnia **dawka insuliny detemir vs NPH** w 26. tygodniu [U/dzień]: 36,4 vs 35,3
- średnia **dawka insuliny aspart** w 26. tygodniu [U/dzień]: 40,2 vs 35,8
- **≥ 1 zdarzenie hipoglikemii** w trakcie 22 tygodni leczenia:
  - **ogółem**: 152 (46,2%) vs 80 (49,7%), RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,84 (95% CI: 0,52; 1,36), p = 0,48
  - **nocna**: 52 (15,8%) vs 38 (23,6%), RR dla oceny częstości zdarzeń = 1,02 (95% CI: 0,55; 1,89), p = 0,95
  - **ciężka hipoglikemia**: < 2% chorych w obu grupach

**Bezpieczeństwo (mITT) (DET + BOLUS vs NPH + BOLUS, N = 341 vs N = 164)**

- terapie detemirem i insuliną NPH były dobrze tolerowane i charakteryzowały się zbliżoną częstością występowania, rodzajem i nasileniem działań niepożądanych
- > 90% AEs w obu grupach miało łagodne lub umiarkowane nasilenie
- AEs prawdopodobnie związane z leczeniem: 5% vs 3%
- najczęstsze AEs prawdopodobnie związane z leczeniem: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (1,5% chorych) vs zaburzenia skórne (1,8% chorych)
- odnotowano 1 SAEs uznane za związane z leczeniem (hipoglikemia w grupie insuliny NPH)
- odnotowano jeden zgon uznany za niezwiązany z leczeniem (w grupie insuliny detemir u chorego z chorobą wieńcową)
- w żadnej z grup nie odnotowano istotnych klinicznie zmian parametrów laboratoryjnych i życiowych
- przedwczesne zakończenie leczenia: 26 (7,6%) vs 8 (4,9%)

## Uwagi

- randomizacja – w stosunku 2:1 do grupy insuliny detemir lub insuliny NPH
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku; autorzy podali, iż analizy wykonywano zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), jednakże w rzeczywistości zastosowano zmodyfikowane podejście ITT (mITT)
- ciężka (*major*) hipoglikemia – zdarzenie hipoglikemii wymagające pomocy osób trzecich
- łagodna (*minor*) hipoglikemia – zdarzenie hipoglikemii niewymagające pomocy osób trzecich, ze stężeniem glukozy we krwi < 2,8 mmol/l
- wyłącznie objawowa (*symptoms only*) hipoglikemia – zdarzenie hipoglikemii niepotwierdzone pomiarem stężenia glukozy we krwi
- nocna (*nocturnal*) hipoglikemia – jakiegokolwiek zdarzenie hipoglikemii pomiędzy 23.00 a 6.00 rano
- dodanie drugiej dawki insuliny detemir lub NPH – w przypadku braku docelowego stężenia glukozy w nocy, na czczo i po posiłku pomimo dostosowania dawki insuliny bazowej
- działania niepożądane występujące w trakcie leczenia (TEAEs) – AEs występujące pomiędzy 1. dniem dawkowania a 7. dniem po podaniu ostatniej dawki

BB insulinoiterapia w schemacie basal-bolus; P insulinoiterapia z udziałem mieszanek insuliny (*premix*).

 Tabela 204. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania PREDICTIVE BMI (Fajardo Montañana 2008).

PREDICTIVE BMI (Fajardo Montañana 2008; NCT0050467)	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	3 (R2; B0; W1)
Liczba ośrodków	41 (Hiszpania)
Okres obserwacji	26 tygodni
Oszacowanie wielkości próby	w celu wykazania różnicy między grupami w zmianie masy ciała wynoszącej 1,5 kg (SD: 4,0) kg po 26 tygodniach leczenia do badania należało włączyć 272 pacjentów (w tym 230 poddanych ocenie)
Analiza statystyczna	ocena nie mniejszej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> ) insuliny detemir wobec insuliny NPH (obie w skojarzeniu z insuliną bolusową) we wpływie na zmiany masy ciała dla głównego punktu końcowego przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$ dla porównania dwustronnego
Punkty końcowe	<p><b>Główny:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena różnicy zmian masy ciała po 26. tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych, z uwzględnieniem dopasowania</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena różnicy zmian zawartości HbA1c w 12. i 26. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych, z uwzględnieniem dopasowania</li> <li>ocena różnicy zmian stężenia FPG w 12. i 26. tygodniu leczenia względem wartości wyjściowych, z uwzględnieniem dopasowania</li> <li>odsetek chorych z odpowiedzią na leczenie (zawartość HbA1 <math>\leq 7,0\%</math> bez jakiegokolwiek objawowej hipoglikemii)</li> <li>ocena zmienności pomiarów stężenia FPG (<i>intrasubject variability in FPG</i>)</li> <li>ocena średniego zapotrzebowania na insulinę w 26. tygodniu leczenia</li> <li>odsetek chorych z hipoglikemią</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
Interwencja i komparatory	

**DET + BOLUS:** detemir we wstrzyknięciu, raz dziennie wieczorem przed snem + insulina aspart, 3 × dziennie podczas posiłku  
**NPH + BOLUS:** insulina izofanowa (NPH) we wstrzyknięciu, raz dziennie przed snem + insulina aspart, 3 × dziennie podczas posiłku

Początkowe dawki insuliny detemir i insuliny NPH, a także insuliny aspart wynosiły odpowiednio 40% i 60% całkowitej dobowej dawki insuliny przyjmowanej przed randomizacją

Dostosowanie dawki insuliny bazowej: na podstawie 3 różnych pomiarów stężenia FPG, według określonego schematu; w celu uzyskania stężenia FPG  $\leq 6,1$  mmol/l, bez obniżonego stężenia wskazującego na hipoglikemię zagrażającą pacjentowi

**PREDICTIVE BMI (Fajardo Montañana 2008; NCT0050467)**

**Dostosowanie dawki insuliny aspart:** w celu uzyskania stężenia glukozy 90 minut po posiłku  $\leq 10,0$  mmol/l, bez obniżonego stężenia wskazującego na hipoglikemię zagrażającą pacjentowi

**Dodatkowe leczenie:**

- dozwolone: metformina w stabilnych dawkach w zakresie 1000-2550 mg/dzień
- zabronione: OADs inne niż metformina

Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy obu płci z cukrzycą typu 2, w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>• zawartość HbA1c w zakresie 7,5-11,0%</li> <li>• BMI w zakresie 25,0-40,0 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• <math>\geq 3</math>-miesięczna terapia insuliną podawaną 2 x dziennie (w tym jedna dawka w postaci mieszanki insulinowej)</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie OADs, z wyjątkiem metforminy w dawce 1000-2550 mg/dzień w trakcie wcześniejszych 2 miesięcy mogli uczestniczyć w badaniu</li> <li>• chorzy przyjmujący insulinę w całkowitej dobowej dawce <math>\geq 2</math> IU/kg mc.</li> <li>• spodziewane zmiany leków stosowanych w skojarzeniu z insuliną, mogące wpływać na metabolizm glukozy</li> <li>• retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki żółtej wymagające ostrego leczenia w trakcie 6 miesięcy przed badaniem</li> <li>• niekontrolowane nadciśnienie</li> <li>• jakiegokolwiek stan umożliwiający uczestnictwo chorego w badaniu</li> <li>• ciąża i karmienie piersią</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Liczba chorych otrzymujących metforminę (%)
DET + BOLUS	125	47 (37,6%)	62,1 (9,3)	8,9 (0,9)	79,5 (11,9)	63 (50,4%)
NPH + BOLUS	146	63 (43,2%)	61,8 (8,3)	8,8 (1,0)	82,2 (12,2)	84 (57,5%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych między grupami					
<b>Liczba chorych:</b>	<b>Chorzy poddani randomizacji</b>	<b>Ocena skuteczności klinicznej (mITT)</b>		<b>Ocena bezpieczeństwa (mITT)</b>		
DET + BOLUS	126 (100%)	125 (99%)		125 (99%)		
NPH + BOLUS	151 (100%)	146 (97%)		146 (97%)		
Razem	277 (100%)	271 (98%)		271 (98%)		

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna (mITT)** (DET + BOLUS vs NPH + BOLUS, N = 125 vs N = 146):

- średnia **zmiana masy ciała** w 26. tygodniu leczenia względem w.p. [kg]: 0,4 vs 1,9, MD = -1,5 (95% CI: -2,5; -0,8),  $p \leq 0,0001$

**PREDICTIVE BMI (Fajardo Montañana 2008; NCT0050467)**

- średnia zmiana masy ciała w 26. tygodniu leczenia względem w.p. [kg] (*per protocol*): 0,4 vs 2,0, MD = -1,6 (95% CI: -2,5; -0,8),  $p \leq 0,0001$
- średnia zmiana BMI w 26. tygodniu względem w.p. [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]: 0,2 vs 0,8, MD = 0,6,  $p \leq 0,0001$
- chorzy bez zmiany masy ciała: 46,4% vs 22,6%
- średnia zawartość HbA1c w 26. tygodniu leczenia (SD) [%] (N = 124 vs N = 146): 7,8 (1,1) vs 8,8 (1,0)
- chorzy z zawartością HbA1c  $\leq 7,0\%$  (bez hipoglikemii w trakcie ostatnich 4 tygodni leczenia): 27% w obu grupach; różnica między grupami nieistotna statystycznie
- średnie stężenie FPG w 26. tygodniu leczenia (SD) [mmol/l]: 8,8 (2,7) vs 8,9 (3,1)
- różnice między grupami w ocenie kontroli glikemii nie były istotne statystycznie
- średnia całkowita dobową dawką insuliny (SD) [IU/kg]:
  - wyjściowa: 0,30 (0,11) vs 0,28 (0,09)
  - w 24. tygodniu leczenia: 0,59 (0,25) vs 0,47 (0,18)
- $\geq 1$  zdarzenie hipoglikemii: 34,7% vs 65,3%, RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,62,  $p < 0,0001$
- $\geq 1$  zdarzenie nocnej hipoglikemii: 30,1% vs 69,9%, RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,43,  $p < 0,0001$
- w grupie insuliny detemir nie odnotowano żadnego zdarzenia ciężkiej hipoglikemii w porównaniu do 3 takich zdarzeń w grupie insuliny NPH (zbyt niska liczba zdarzeń uniemożliwiła ocenę istotności statystycznej różnicy między grupami)

**Bezpieczeństwo (mITT) (DET + BOLUS vs NPH + BOLUS, N = 125 vs N = 146):**

- leczenie detemirem insuliną NPH było dobrze tolerowane
- zakończenie leczenia z powodu AE: 3 (2,4%) vs 0 (0%)
- $\geq$  AE: 58 (46,4%) vs 45 (30,8%)
- $\geq$  SAE: 4 (3,2%) vs 4 (2,7%)
- przedwczesne zakończenie leczenia: 7 (5,6%) vs 12 (8,2%), w tym: AEs: 1 (0,8%) vs 2 (1,4%); naruszenie protokołu 3 (2,4%) vs 3 (2,1%), brak skuteczności leczenia: 0 (0%) vs 2 (1,4%), inne: 3 (2,1%) vs 5 (3,4%)

**Uwagi**

- randomizacja – blokowa po 6 chorych, na podstawie list i zapieczętowanych kodów randomizacyjnych dostarczonych przez sponsora, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek leczenia (przeprowadzona osobno dla chorych otrzymujących i nieotrzymujących wcześniej metforminy)
- ocena skuteczności i bezpieczeństwa – wszyscy chorzy poddani randomizacji, którzy otrzymali  $\geq 1$  dawkę ocenianych leków (mITT); autorzy podali, iż analizy wykonywano zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), ale w rzeczywistości zastosowano zmodyfikowane podejście ITT (mITT)
- ocena głównego punktu końcowego – dodatkowo w populacji chorych, którzy ukończyli badanie bez poważnego naruszenia protokołu (populacja *per protocol*)
- brakujące dane uzupełniano metodą LOCF
- ciężka (*major*) hipoglikemia – zdarzenie hipoglikemii wymagające pomocy osoby trzeciej
- łagodna (*minor*) hipoglikemia – zdarzenie hipoglikemii niewymagającej pomocy osoby trzeciej, stężenie glukozy w osoczu  $\leq 3,0$  mmol/l
- hipoglikemia nocna (*nocturnal*) – zdarzenie hipoglikemii występujące podczas snu, nie później niż przed porannym pomiarem glukozy na czczo
- odpowiedź na leczenie – zawartość HbA1c  $\leq 7\%$ , bez hipoglikemii zdefiniowanej jako jakiegokolwiek zdarzenie objawowe, ze stężeniem glukozy w osoczu  $< 4,0$  mmol/l lub  $< 3,1$  mmol/l w przynajmniej jednym pomiarze w trakcie ostatnich 4 tygodni leczenia
- 1 i 5 chorych poddanych randomizacji odpowiednio do grupy insuliny NPH lub insuliny detemir nie otrzymało przypisanej interwencji i nie zostało włączonych do populacji mITT

Tabela 205. Charakterystyka (critical appraisal) badania PREFER (Liebl 2009).

PREFER (Liebl 2009)	
Metodyka	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą
<b>Zaślepienie</b>	brak
<b>Skala Jadad</b>	3 (R2; B0; W1)
<b>Liczba ośrodków</b>	107 (Austria, Niemcy, Szwajcaria)
<b>Okres obserwacji</b>	26 tygodni (okres leczenia)
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	w celu wykazania z 95% prawdopodobieństwem nie mniejszej skuteczności insuliny detemir wobec insuliny glargine z wykorzystaniem modelu analizy kowariancji (ANCOVA) do badania należało włączyć 710 chorych
<b>Analiza statystyczna</b>	ocena nie mniejszej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> ) insuliny detemir w skojarzeniu z insuliną szybko działającą względem mieszanki insuliny szybko działającej z zawiesiną protaminową we wpływie na zmiany zawartości HbA1c; nie sprecyzowano kryterium <i>non-inferiority</i> porównywanych interwencji przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena różnicy zmian zawartości HbA1c po 26 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych w ocenie centralnej, z uwzględnieniem dopasowania</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena różnicy zmian stężenia FPG po 26 tygodniach leczenia względem wartości wyjściowych w ocenie centralnej, z uwzględnieniem dopasowania</li> <li>ocena średniego stężenia glukozy w osoczu po każdym z posiłków w ciągu dnia</li> <li>odsetek chorych ze stężeniem glukozy w osoczu <math>\leq 10</math> mmol/ (<math>\leq 180</math> mg/dl) 90 minut po śniadaniu na końcu badania</li> <li>odsetek chorych uzyskujących docelowe stężenie glukozy w osoczu po obiedzie</li> <li>odsetek chorych uzyskujących docelowe stężenie glukozy po lekkim posiłku</li> <li>ocena zmian dobowego zapotrzebowania na insulinę</li> <li>ocena zmienności stężenia FPG (<i>intrasubject variability in FPG</i>)</li> <li>odsetek chorych z hipoglikemią</li> </ul>
Interwencja i komparatory	

**DET + BOLUS:** detemir we wstrzyknięciu, raz dziennie przed lub po obiedzie (w zależności od decyzji lekarza), w początkowej dawce 10 U (lub 14 U u chorych z BMI  $> 32$  kg/m<sup>2</sup>) + insulina aspart, 3 × dziennie przed posiłkiem w ciągu dnia, w indywidualnie ustalonej dawce (podzielonej w stosunku 3:1:2 pomiędzy dawkę podawaną odpowiednio przed śniadaniem, obiadem [lunch] i wieczornym posiłkiem [evening meal])

Chorzy otrzymujący wcześniej insulinę bazową rozpoczęli leczenie insuliną detemir bez zmiany dawkowania

**MIX:** mieszanka insuliny aspart z zawiesiną protaminową aspart w stosunku 30%:70% (BIA), 2 × dziennie podczas posiłków, w początkowej dawce 0,3 U/kg mc.; całkowitą dobową dawkę podzielono w stosunku 2:1 pomiędzy dawkę podawaną odpowiednio przed śniadaniem i wieczornym posiłkiem



**PREFER (Liebl 2009)**

Dostosowanie dawki insuliny (według określonego schematu maksymalnie przez 26 tygodni leczenia):

- o detemir/insulina aspart: w celu uzyskania odpowiednio stężenia FPG w zakresie 4-7 mmol/l i stężenia glukozy w osoczu 90 minut po każdym posiłku  $\leq 10$  mmol/l
- o mieszanka BIA: w celu uzyskania stężenia FPG przed śniadaniem i obiadem w zakresie 4-7 mmol/l

**Dodatkowe leczenie:**

- o dozwolone: nie sprecyzowano
- o zabronione: na czas badania przerywano leczenie OADs

Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dorośli chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li>• czas trwania cukrzycy <math>\geq 6</math> miesięcy</li> <li>• zawartość HbA1c w zakresie od 7,0% do 12,0%</li> <li>• BMI <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>• chorzy przyjmujący 1 lub 2 OADs w monoterapii lub w skojarzeniu z podawaną raz dziennie insuliną średnio lub długo działającą</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy przyjmujący <math>\geq 3</math> OADs lub insulinę krótko działającą, albo mieszkankę insulinową (klasyczną lub modyfikowaną) przez <math>\geq 7</math> dni w trakcie 6 wcześniejszych miesięcy</li> <li>• retinopatia proliferacyjna</li> <li>• zwyrodnienie plamki żółtej poddane terapii laserowej w trakcie 6 wcześniejszych miesięcy lub wymagające natychmiastowego leczenia</li> <li>• upośledzenie funkcji wątroby lub nerek (odpowiednio aktywność ALT <math>\geq 2 \times</math> GGN lub klirens kreatyniny <math>\geq 150</math> <math>\mu</math>mol/l [<math>\geq 1,69</math> mg/dl]) wymagające średniozaawansowanej terapii</li> <li>• choroba serca (niestabilna dławica, zawał serca w trakcie 6 wcześniejszych miesięcy lub zastoinowa niewydolność serca III lub IV stopnia według klasyfikacji NYHA)</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Liczba chorych leczonych insuliną (%)
DET + BOLUS	537	306 (57%)	60,3 (9,2)	8,52 (1,13)	31,0 (4,6)	145 (27%)
MIX	178	112 (63%)	61,7 (9,2)	8,40 (1,03)	30,6 (4,1)	52 (29%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych między grupami					
<b>Liczba chorych:</b>	<b>Chorzy poddani randomizacji</b>	<b>Ocena skuteczności klinicznej (mITT)</b>	<b>Ocena bezpieczeństwa (mITT)</b>	<b>Chorzy, którzy ukończyli badanie</b>		
DET + BOLUS	541 (100%)	537 (99%)	537 (99%)	497 (92%)		
MIX	178 (100%)	178 (100%)	178 (100%)	161 (90%)		
Razem	719 (100%)	715 (99%)	715 (99%)	658 (92%)		

**Wyniki**

**Skuteczność kliniczna (mITT)** (DET + BOLUS vs MIX, N = 537 vs N = 178)

**PREFER (Liebl 2009)**

- średnia **zmiana zawartości HbA1c** w 26. tygodniu leczenia względem w.p. [%]: -1,56 p.p. vs -1,23 p.p., MD = -0,234 (95% CI: -0,398; -0,070) p.p., p = 0,0052
  - wykazano większą skuteczność insuliny detemir w skojarzeniu z insuliną aspart w porównaniu z mieszanką BIA we wpływie na zmiany zawartości HbA1c
- chorzy z zawartością **HbA1c ≤ 7,0%** po 26 tygodniach leczenia: 311 (60%) vs 85 (50%)
- chorzy ze **stężeniem glukozy ≤ 10 mmol/l** (≤ 180 mg/dl) 90 minut po śniadaniu na końcu badania: 71% vs 62%
- średnia **zmiana masy ciała** w 26. tygodniu względem w.p. [kg]: 2,4 (SD: 4,1) vs 2,1 (SD: 4,0)
- średnia **zmiana stężenia FPG** w 26. tygodniu względem w.p. [mmol/l]: -2,94 vs -2,88, MD = -0,21 (95% CI: -0,23; 0,66), p = 0,345
- chorzy uzyskujący **docelowe stężenie glukozy w osoczu po obiedzie**: 76% vs 65%
- chorzy uzyskujący **docelowe stężenie glukozy w osoczu po lekkim posiłku**: 84% vs 61%
- w 26. tygodniu leczenia średnie stężenie glukozy w osoczu było istotnie statystycznie mniejsze w grupie insuliny detemir w porównaniu do grupy z mieszanką BIA we wszystkich 3 pomiarach po spożyciu posiłków
- **≥ 1 zdarzenie ciężkiej hipoglikemii** w trakcie leczenia: 5 (0,9%) vs 0 (0%)
- **łagodna hipoglikemia**: 167 (31%) vs 49 (28%)
- **nocna łagodna hipoglikemia**: 40 (7,4%) vs 13 (7,3%)

**Bezpieczeństwo (mITT) (DET + BOLUS vs MIX, N = 537 vs N = 178)**

- przedwczesne zakończenie leczenia: AEs: 18 (3,6%) vs 2 (1,1%), brak skuteczności leczenia: 4 (0,7%) vs 6 (3,4%), naruszenie protokołu: 7 (1,3%) vs 6 (3,4%), inne: 15 (2,8%) vs 3 (1,7%)

**Uwagi**

- randomizacja – w stosunku 3:1 do grupy insuliny detemir lub grupy BIA, według zaplombowanego kodu randomizacyjnego, w celu poszerzenia oceny efektywności stosowania insuliny detemir w większej populacji chorych
- wszystkie analizy statystyczne przeprowadzono w populacji chorych poddanych randomizacji, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę ocenianych leków (populacja mITT); autorzy podali, iż analizy wykonywano zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), jednakże w rzeczywistości zastosowano zmodyfikowane podejście ITT (mITT)
- w trakcie leczenia dawki wszystkich analogów insuliny były dostosowywane w celu uzyskania określonego stężenia glukozy w osoczu (*treat-to-target*)
- dodanie drugiej dawki insuliny detemir – w przypadku stężenia glukozy w osoczu przed obiadem > 7,0 mmol/l utrzymującego się przez 5 kolejnych dni, pomimo uzyskania docelowego stężenia FPG i prawidłowego dostosowania dawki insuliny aspart w trakcie posiłku lub w przypadku, gdy dalsze dostosowanie dawki insuliny detemir było ograniczone z powodu zdarzeń nocnej hipoglikemii
- zdarzenia łagodnej (*minor*) i nocnej (*nocturnal*) hipoglikemii potwierdzano, gdy stężenie glukozy w osoczu wynosiło < 3,1 mmol/l

Tabela 206. Charakterystyka (critical appraisal) badania Rašlová 2004.

Rašlová 2004	
Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
Skala Jadad	2 (R1; B0; W1)
Klasyfikacja AOTM	IIA

**Rašlová 2004**

<b>Liczba ośrodków</b>	31	<b>Sponsor</b>	Novo Nordisk
<b>Okres obserwacji</b>	22 tygodnie (okres leczenia)		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	w celu wykazania z 80% prawdopodobieństwem średniej różnicy między grupami w zmianie zawartości HbA1c wynoszącej 0,3 p.p., przy założeniu SD wynoszącego 1,0 p.p. oraz odsetka chorych przerywających badanie na poziomie 10%, do badania należało włączyć po 194 chorych w każdej z grup		
<b>Analiza statystyczna</b>	ocena nie mniejszej skuteczności ( <i>non-inferiority</i> ) insuliny detemir wobec insuliny NPH (obie w skojarzeniu z insuliną bolusową) we wpływie na zmiany zawartości HbA1c przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$		
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Główne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena różnicy zmian zawartości HbA1c po 22 tygodniach względem wartości wyjściowych w ocenie centralnej, z uwzględnieniem dopasowania</li> </ul> <p><b>Dodatkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena różnicy zmian masy ciała po 22 tygodniach względem wartości wyjściowych, z uwzględnieniem dopasowania</li> <li>ocena średniego stężenia FPG po 22 tygodniach</li> <li>ocena zmian 8-punktowej krzywej glikemii po 22 tygodniach, z uwzględnieniem dopasowania</li> <li>ocena zmienności pomiarów stężenia FPG (<i>within-person day-to-day variation in FPG</i>)</li> <li>ocena średniej całkowitej dobowej dawki insuliny po 22 tygodniach leczenia</li> <li>odsetek chorych wymagających drugiej dawki insuliny bazowej</li> <li>odsetek chorych z hipoglikemią w trakcie ostatnich 16 tygodni leczenia</li> <li>ocena zmian parametrów laboratoryjnych</li> <li>ocena bezpieczeństwa</li> </ul>		

**Interwencja i komparatory**

**DET + BOLUS:** detemir we wstrzyknięciu podskórnym w okolicy uda, 1 × dziennie przed snem lub 2 × dziennie w czasie śniadania i przed snem (w zależności od rodzaju wcześniejszej terapii) + insulina aspart we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę brzucha, bezpośrednio przed posiłkami

**NPH + BOLUS:** insulina izofanowa (NPH) we wstrzyknięciu podskórnym w okolicy uda, 1 × dziennie przed snem lub 2 × dziennie w czasie śniadania i przed snem + krótko działająca insulina ludzka (HSI) we wstrzyknięciu podskórnym w okolicę brzucha, 30 minut przed posiłkami

W obu grupach wyjściową całkowitą dobową dawkę insuliny (TDDI) wynosiła 70% wcześniejszej całkowitej dawki insuliny NPH lub jej ekwiwalent, jeżeli w ramach wcześniejszej insulinoterapii podawano inną insulinę bazową

Dostosowanie dawki insuliny (pierwsze 6 tygodni leczenia): na podstawie dobowych zmian stężenia BG

Stabilizacja dawki insuliny (ostatnie 16 tygodni leczenia): dostosowanie dawki insuliny bazowej i bolusowej w celu uzyskania stężenia glukozy na czczo  $< 6,0$  mmol/l, przed posiłkiem w zakresie 5,0-7,0 mmol/l, po posiłku  $\leq 9,0$  mmol/l

**Dodatkowe leczenie:**

- o dozwolone: nie sprecyzowano
- o zabronione: w momencie randomizacji przerywano stosowanie wcześniejszych OADs

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy obu płci z cukrzycą typu 2, wieku <math>\geq 18</math> lat</li> <li>czas trwania cukrzycy <math>\geq 1</math> rok</li> </ul>
---------------------------	--

**Rašlová 2004**
**Kryteria  
wykluczenia**

- zawartość HbA1c  $\leq$  12%
- BMI  $\leq$  40 kg/m<sup>2</sup>
- chorzy z dobowym zapotrzebowaniem na insulinę < 1,4 U/kg, otrzymujący insulinę bazową 1 × dziennie (dwufazową, albo inną insuliną bazową w skojarzeniu z OADs lub z insuliną podawaną w czasie posiłku) lub 2 × dziennie przez  $\geq$  3 miesiące
- istotne klinicznie zaburzenie
- nieświadomość występowania hipoglikemii lub nawracające zdarzenia ciężkiej hipoglikemii
- alergia na insulinę
- ciąża lub karmienie piersią

**Charakterystyka  
populacji**

	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnia masa ciała (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]
DET + BOLUS	195	78 (40,0%)	58,3 (9,4)	82,0 (13,3)	13,7 (7,5)	8,16 (1,28)
NPH + BOLUS	199	88 (44,2%)	58,2 (9,2)	79,6 (12,1)	14,5 (8,1)	8,08 (1,23)

**Wyjściowe różnice między grupami**

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych między grupami

**Liczba chorych:**

	Chorzy poddani randomizacji	Ocena skuteczności klinicznej (mITT)	Ocena bezpieczeństwa (mITT)	Chorzy, którzy ukończyli badanie
DET + BOLUS	bd.	195 (100,0%)	195 (100,0%)	185 (94,9%)
NPH + BOLUS	bd.	199 (100,0%)	199 (100,0%)	193 (97,0%)
Razem	395	394 (100,0%)	394 (100,0%)	378 (95,9%)

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna** (DET + BOLUS vs NPH + BOLUS, N = 195 vs N = 199)

- średnia **zmiana zawartości HbA1c** po 22 tygodniach względem w.p. [%]: -0,65 p.p. vs -0,58 p.p., MD = -0,062 (95% CI: -0,249; 0,125) p.p., p = 0,515
- średnia **zmiana masy ciała** po 22 tygodniach względem w.p. (SD) [kg]: 0,51 (0,22), p < 0,02 vs 1,13 (0,21), p < 0,001, dla różnicy zmian między grupami p = 0,038
- średnie **stężenie FPG** po 22 tygodniach (SD) [mmol/l]: 7,28 (0,13) vs 7,32 (0,12), p = 0,855
- chorzy wymagający zastosowania drugiej dawki insuliny bazowej (insuliny detemir lub NPH): 69% vs 64%
- średnia **dawka insuliny** na końcu badania [U/kg]:
  - detemir/insulina NPH: 0,58 (95% CI: 0,52; 0,63)/0,46 (95% CI: 0,42; 0,49)
  - Aspart/HSI: 0,37 (95% CI: 0,34; 0,40)/0,33 (95% CI: 0,31; 0,36)
- **$\geq$  1 zdarzenie hipoglikemii**: 74 (38,7%) vs 81 (41,5%), RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,87 (95% CI: 0,55; 1,37), p = 0,55
  - **ciężka**: 2 (1,0%) vs 2 (1,0%)
  - **łagodna**: 51 (26,7%) vs 53 (27,2%), RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,84 (95% CI: 0,50; 1,40), p = 0,50
  - **objawowa**: 54 (28,3%) vs 58 (29,7%), RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,90 (95% CI: 0,52; 1,56), p = 0,71
  - **nocna**: 31 (16,2%) vs 44 (22,6%), RR dla oceny częstości zdarzeń = 0,54 (95% CI: 0,30; 0,97), p = 0,04

**Bezpieczeństwo** (DET + BOLUS vs NPH + BOLUS, N = 195 vs N = 199)

**Rašlová 2004**

- rodzaj działań niepożądanych i częstości ich występowania były zbliżone w porównywanych grupach
- większość AEs miała łagodne nasilenie i była oceniana jako niezwiązana z ocenianymi lekami
- przedwczesne zakończenie leczenia z powodu AEs: 5 (2,6%) vs 2 (1,0%)
- w grupie insuliny detemir odnotowano jeden nagły zgon z nieznanego przyczyną w porównaniu do braku takiego zdarzenia w grupie insuliny NPH; zgon nie był uznany za związany z ocenianymi lekami
- SAEs, które mogły być (*possibly*) lub prawdopodobnie były (*probably*) związane z leczeniem: 2 vs 3
- 1 chory w grupie insuliny detemir i 3 w grupie insuliny NPH było hospitalizowanych
- nie odnotowano istotnych klinicznie zmian wartości parametrów laboratoryjnych między grupami
- przedwczesne zakończenie badania: 10 (5,1%) vs 6 (3,0%)

**Uwagi**

- randomizacja – w stosunku 1:1 do grupy insuliny detemir lub insuliny NPH
- w badaniu zaznaczono, że wszystkie analizy wykonywano w populacji ITT, którą stanowili wszyscy chorzy poddani ekspozycji na oceniane leki; w rzeczywistość zastosowane podejście odpowiadało analizie mITT
- ciężkiej (major) hipoglikemia – zdarzenie hipoglikemii wymagające leczenia z udziałem osób trzecich
- łagodna (minor) hipoglikemia – zdarzenie hipoglikemii niewymagające pomocy osób trzecich, ze stężeniem glukozy w osoczu < 3,1 mmol/l
- wyłącznie objawowa (*symptoms only*) hipoglikemia – zdarzenie hipoglikemii bez wykonanego pomiaru stężenia glukozy w osoczu lub, w przypadku jego wykonania, ze stężeniem  $\geq 3,1$  mmol/l
- nocna (*nocturnal*) hipoglikemia – zdarzenie hipoglikemii występujące pomiędzy godziną 23.00 a 6.00 rano
- ocenę stężenia FPG po 22 tygodniach przeprowadzano na podstawie średniej z pomiarów wykonanych przez chorego w trakcie ostatnich 4 tygodni leczenia
- dodanie drugiej dawki insuliny bazowej – u chorych otrzymujących wyjściowo jedną dawkę insuliny bazowej/dobę, u których nie uzyskano docelowego stężenia glukozy na czczo, przed posiłkiem i po jego spożyciu
- jeden chory poddany randomizacji do grupy kontrolnej nie otrzymał leczenia i nie został uwzględniony w populacji mITT

 Tabela 207. Charakterystyka (*critical appraisal*) badania Shanmugasundar 2012.

<b>Shanmugasundar 2012</b>			
<b>Metodyka</b>			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie III fazy z randomizacją, w układzie równoległym z aktywną kontrolą		
<b>Zaślepienie</b>	brak		
<b>Skala Jadad</b>	1 (R1; B0; W1)	<b>Klasyfikacja AOTM</b>	IIA
<b>Liczba ośrodków</b>	1 (Indie)		<b>Sponsor</b>
<b>Okres obserwacji</b>	12 tygodni		
<b>Oszacowanie wielkości próby</b>	nie przeprowadzono formalnej analizy mocy statystycznej badania; liczebność ocenianej populacji określono w sposób arbitralny		

**Shanmugasundar 2012**

<b>Analiza statystyczna</b>	ocena wyższości ( <i>superiority</i> ) insuliny detemir w skojarzeniu z insuliną aspart nad mieszanką BHI we wpływie na zmiany zawartości HbA1c przyjęto poziom istotności statystycznej $p < 0,05$
<b>Punkty końcowe</b>	<b>Główne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena zmian zawartości HbA1c w 12. tygodniu względem wartości wyjściowych</li> <li>• ocena 6-punktowej krzywej glikemii</li> </ul> <b>Dodatkowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena zmian stężenia FPG w 12. tygodniu względem wartości wyjściowych</li> <li>• ocena różnicy zmian masy ciała w 12. tygodniu względem wartości wyjściowych</li> <li>• ocena zmian BMI w 12. tygodniu względem wartości wyjściowych</li> <li>• ocena różnicy zmian dobowego zapotrzebowania na insulinę</li> <li>• odsetek chorych z zawartością HbA1c <math>&lt; 7\%</math></li> <li>• odsetek chorych z hipoglikemią</li> <li>• ocena bezpieczeństwa</li> <li>• ocena kosztów leczenia insuliną</li> </ul>

**Interwencja i komparatory**

**DET + BOLUS ± OADs:** detemir we wstrzyknięciu, raz dziennie przed snem (między 22.00 a 23.00) + insulina aspart we wstrzyknięciu, 3 × dziennie bezpośrednio przed śniadaniem, drugim śniadaniem i obiadem

Dawki insuliny detemir i insuliny aspart ustalono w taki sposób, aby odpowiadały one odpowiednio 60% i 40% dobowego zapotrzebowania na insulinę

**MIX ± OADs:** mieszanka krótko działającej insuliny ludzkiej i insuliny izofanowej (NPH) w stosunku 30%:70% (BHI), we wstrzyknięciu, 3 × dziennie 30 minut przed śniadaniem, obiadem (*lunch*) i wieczornym posiłkiem (*evening meal*); całkowitą dobową dawkę insuliny podzielono w stosunku 40%:20%:40% odpowiednio pomiędzy kolejne wstrzyknięcia w ciągu dnia

Dostosowanie dawki insuliny (do 12 tygodni leczenia): na podstawie dobowych zmian stężenia glukozy w ocenie 6-punktowej krzywej glikemii w celu uzyskania stężenia według zaleceń *American Association of Clinical Endocrinologist*

**Dodatkowe leczenie:**

- dozwolone: w badaniu kontynuowano wcześniejsze leczenie metforminą i pioglitazonem bez zmiany dawkowania; leki stosowane w terapii nadciśnienia i dyslipidemii według wytycznych
- zabronione: nie sprecyzowano

**Populacja**

<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li>• niewłaściwa kontrola glikemii (zawartości HbA1c <math>&gt; 7,0\%</math>) pomimo leczenia mieszanką BHI (2 × dziennie), metforminą (2 g/dzień) i pioglitazonem (30 mg/dzień)</li> <li>• pojedyncza dawka insuliny <math>&gt; 25</math> U</li> <li>• hipoglikemia występująca przed obiadem i/lub po posiłku popołudniowym</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wartości testów czynności wątroby poza zakresem normy</li> <li>• stężenie kreatyniny w osoczu <math>&gt; 1,5</math> mg/dl</li> <li>• uzależnienie od alkoholu lub narkotyków</li> <li>• niewyrównana niewydolność serca, niestabilna dławica lub zawał serca w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy</li> <li>• jakakolwiek ostra (<i>acute</i>) choroba towarzysząca</li> <li>• nieleczona retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki żółtej</li> <li>• brak zrozumienia stosowanego schematu leczenia</li> <li>• ciąża</li> </ul>

**Shanmugasundar 2012**

Charakterystyka populacji	Liczba chorych (N)	Liczba mężczyzn (%)	Średnia wieku (SD) [lata]	Średnie BMI (SD) [kg/m <sup>2</sup> ]	Średni czas trwania cukrzycy (SD) [lata]	Średnia zawartość HbA1c (SD) [%]
DET + BOLUS ± OADs	25	15 (60%)	53,8 (9,5)	31,25 (4,7)	13,2 (6,4)	9,4 (1,3)
MIX ± OADs	25	10 (40%)	53,9 (8,1)	29,2 (4,8)	14,1 (5,1)	9,0 (0,9)

**Wyjściowe różnice między grupami**

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w charakterystykach wyjściowych między grupami

Liczba chorych:	Chorzy poddani randomizacji	Ocena skuteczności klinicznej	Ocena bezpieczeństwa
DET + BOLUS ± OADs	27 (100,0%)	25 (92,3%)	25 (92,3%)
MIX ± OADs	27 (100,0%)	25 (92,3%)	25 (92,3%)
Razem	54 (100,0%)	50 (92,3%)	50 (92,3%)

**Wyniki**
**Skuteczność kliniczna** (DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs, N = 25 vs N = 25)

- średnia **zmiana zawartości HbA1c** w 12. tygodniu względem w.p. (SD) [%]: -1,2 (0,6), p < 0,001 vs -1,1 (0,5), p < 0,001
- odsetek chorych z zawartością **HbA1c < 7%**: 4 (16%) vs 4 (16%)
- średnia **zmiana masy ciała** w 12. tygodniu względem w.p. (SD) [kg]: 1,38 (0,34), p < 0,001 vs 1,45 (0,33), p < 0,001, różnica między grupami NS
- średnia **zmiana wartości BMI** w 12. tygodniu względem w.p. (SD) [kg/m<sup>2</sup>]: 0,62 (0,6) vs 0,58 (0,61)
- średnie **stężenie FPG** na początku leczenia i po 12. tygodniach (SD) [mg/dl]: 186,6 (80,0) i 111,7 (13,7), p < 0,001 vs 166,7 (63,7) i 102,7 (18,7), p < 0,001
- średnia **zmiana dawki insuliny** w 12. tygodniu względem w.p. (SD) [U/kg]: 0,46 (0,32) vs 0,15 (0,21), różnica zmian między grupami była istotna statystycznie, p < 0,001
- **ciężka hipoglikemia**: 3 (12%) vs 2 (8%); liczba zdarzeń: 3 vs 2, p = 0,64
- żaden z chorych z ciężką hipoglikemią nie wymagał hospitalizacji
- **≥ 1 zdarzenie łagodnej hipoglikemii**: 15 (44%) vs 20 (80%); liczba zdarzeń: 37 vs 53, p = 0,06
- **≥ 1 zdarzenie nocnej hipoglikemii**: 8 (32%) vs 12 (48%); liczba zdarzeń: 13 vs 15, p = 0,44
- liczba zdarzeń **objawowej hipoglikemii**: 16 vs 30, p = 0,03

**Bezpieczeństwo** (DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs, N = 25 vs N = 25)

- w trakcie badania nie odnotowano żadnych AEs

**Uwagi**

- nie przedstawiono szczegółowego opisu procesu randomizacji
- 2 (7,4%) chorych w obu grupach utracono z obserwacji i nie zostali oni uwzględnieni w analizie
- nocna (*nocturnal*) hipoglikemia – zdarzenie hipoglikemii występujące pomiędzy 22.00 a 6.00 rano

*Shanmugasundar 2012*

- dodanie drugiej dawki insuliny bazowej – w przypadku nieuzyskania docelowego stężenia glukozy we krwi przed obiadem



### 3.8 Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[Redacted]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opracowanie badań wykluczonych z analizy, opis metodyki, populacji, interwencji, skuteczności i bezpieczeństwa badań obserwacyjnych z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej, charakterystyka badań obserwacyjnych z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej, opis skrótowych wyników z badań bez randomizacji, ograniczenia, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[Redacted]	ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis metodyki, populacji, interwencji, skuteczności i bezpieczeństwa badań RCT, dyskusja, ograniczenia, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[Redacted]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, metaanaliza i opis skuteczności badań RCT, dyskusja, ograniczenia, piśmiennictwo, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, wyszukiwanie doniesień konferencyjnych, opis badań wtórnych, opis metodyki, populacji, interwencji i skuteczności badań RCT, dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie UPRL, EMA oraz FDA, opis badań w toku, charakterystyka badań RCT, opis skrótowych wyników z badań RCT, dyskusja, ograniczenia, korekta i formatowanie tekstu, skróty i piśmiennictwo
[Redacted]	bieżące konsultacje medyczne

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	bieżące konsultacje statystyczne

### 3.9 Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie MEDLINE przez PubMed. .	25
Tabela 2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie EmBase przez Elsevier. ....	25
Tabela 3. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazie Cochrane. ....	26
Tabela 4. Charakterystyka badań wtórnych oceniających efektywność kliniczną insuliny detemir u chorych z cukrzycą typu 2. ....	35
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności insuliny detemir u chorych z cukrzycą typu 2; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	55
Tabela 6. Ocena jakości badań według skali Jadad; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	57
Tabela 7. Opis utraty chorych w badaniach porównujących insulinę detemir z insuliną NPH; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	58
Tabela 8. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	59
Tabela 9. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	61
Tabela 10. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	63
Tabela 11. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	66
Tabela 12. Liczba i odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0%; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	68
Tabela 13. Liczba i odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0% bez przypadków hipoglikemii; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	68
Tabela 14. Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo w stosunku do wartości wyjściowej; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	69
Tabela 15. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	70
Tabela 16. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia nocna; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	72
Tabela 17. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia łagodna; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	73
Tabela 18. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	74
Tabela 19. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia objawowa; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	75
Tabela 20. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem lub nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	77
Tabela 21. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej, łagodnej i objawowej (ogółem lub nocnej) w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	78
Tabela 22. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	80
Tabela 23. Średnia zmiana dawki insuliny w stosunku do wartości wyjściowej; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	81
Tabela 24. Odsetek chorych z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	83
Tabela 25. Odsetek chorych z ciężkimi działaniami niepożądanymi; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	84

Tabela 26. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	85
Tabela 27. Liczba zgonów; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	86
Tabela 28. Odsetek chorych z reakcjami w miejscu podania; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	86
Tabela 29. Odsetek chorych z reakcjami alergicznymi; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	88
Tabela 30. Odsetek chorych z bólem głowy; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	88
Tabela 31. Odsetek chorych z zaburzeniami kardiologicznymi; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	89
Tabela 32. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności insuliny detemir; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs; badanie 4-T. ....	91
Tabela 33. Wynik oceny jakości badania porównującego insulinę detemir z mieszankami insuliny BIA według skali Jadad; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs; badanie 4-T. ....	91
Tabela 34. Opis utraty chorych w badaniach porównujących insulinę detemir z mieszankami insuliny BIA; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs; badanie 4-T. ....	92
Tabela 35. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs; badanie 4-T. ....	93
Tabela 36. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs; badanie 4-T. ....	93
Tabela 37. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs; badanie 4-T. ....	95
Tabela 38. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs. ....	97
Tabela 39. Liczba i odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0%; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs. ....	98
Tabela 40. Liczba i odsetek chorych z HbA1c ≤ 6,5%; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs. ....	99
Tabela 41. Liczba i odsetek chorych z HbA1c ≤ 6,5% bez przypadków hipoglikemii; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs. ....	99
Tabela 42. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs. ....	100
Tabela 43. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia łagodna; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs. ....	100
Tabela 44. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs. ....	101
Tabela 45. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs. ....	102
Tabela 46. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej, łagodnej i objawowej (ogółem lub nocnej) w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs. ....	102
Tabela 47. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs. ....	103
Tabela 48. Średnia zmiana obwodu talii w stosunku do wartości wyjściowej; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs. ....	103

Tabela 49. Średnia zmiana dawki insuliny w stosunku do wartości wyjściowej; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs. ....	104
Tabela 50. Średnia końcowa całkowita punktacja ITSQ; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs. ....	105
Tabela 51. Średnia zmiana całkowitej punktacji EQ-5D; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs. ....	105
Tabela 52. Odsetek chorych z ciężkimi działaniami niepożądanymi; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs. ....	106
Tabela 53. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs. ....	107
Tabela 54. Liczba zgonów; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs. ....	107
Tabela 55. Odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs; okres obserwacji 52 tygodnie. ....	107
Tabela 56. Odsetek chorych z poszczególnymi działaniami niepożądanymi; (DET/DET + BOLUS)+ OADs vs MIX + OADs; okres obserwacji 156 tygodni. ....	109
Tabela 57. Zmiany parametrów laboratoryjnych; DET ( $\pm$ BOLUS) + OADs vs MIX ( $\pm$ BOLUS) + OADs; badanie 4-T; okres obserwacji 52 i 156 tygodni. ....	111
Tabela 58. Opis metodyki prospektywnych badań bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir. ....	116
Tabela 59. Przepływ chorych w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir. ....	116
Tabela 60. Kryteria selekcji chorych przyjęte w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir. ....	118
Tabela 61. Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir. ....	121
Tabela 62. Przyczyny wprowadzenia insuliny detemir podane przez lekarzy w badaniach Echtay 2013, LIGHT i PREDICTIVE. ....	123
Tabela 63. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir – opis interwencji. ....	123
Tabela 64. Dawkowanie insuliny detemir w trakcie badań obserwacyjnych bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir. ....	125
Tabela 65. Terapia OADs stosowana przed rozpoczęciem insulinoterapii u chorych w badaniach obserwacyjnych bez grupy kontrolnej włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir. ....	126
Tabela 66. Zmiana zawartości HbA1c w trakcie leczenia w badaniach Echtay 2013, IDEALS, LIGHT, PREDICTIVE i SOLVE. ....	128
Tabela 67. Liczba i odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c < 7,0% lub $\leq$ 6,5% w trakcie leczenia; badania Echtay 2013, IDEALS, LIGHT i SOLVE. ....	129
Tabela 68. Zmiana stężenia glukozy na czczo u chorych w badaniach Echtay 2013, IDEALS, LIGHT, PREDICTIVE i SOLVE. ....	131
Tabela 69. Zmiana stężenia glukozy w osoczu po posiłku u chorych w badaniu Echtay 2013. ....	132
Tabela 70. Definicje hipoglikemii przyjęte w badaniach Echtay 2013, IDEALS, LIGHT, SOLVE i PREDICTIVE. ....	133

Tabela 71. Częstość występowania hipoglikemii [pacjento-lata]; badania Ectay 2013, LIGHT i PREDICTIVE. ....	134
Tabela 72. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia w trakcie badania; badania SOLVE i LIGHT. ....	136
Tabela 73. Zmiana masy ciała chorych w badaniach Ectay 2013, IDEALS, LIGHT, PREDICTIVE i SOLVE. ....	137
Tabela 74. Zmiana BMI u chorych w badaniu SOLVE. ....	138
Tabela 75. Zmiana obwodu talii i bioder u chorych w badaniu SOLVE. ....	139
Tabela 76. Ocena jakości życia chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną w badaniu SOLVE. ....	140
Tabela 77. Ocena bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir u chorych w badaniach Ectay 2013, IDEALS i SOLVE. ....	141
Tabela 78. Poszczególne działania związane z leczeniem (ADRs) u chorych w badaniu SOLVE. ....	142
Tabela 79. Czynniki ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych w badaniu SOLVE. ....	143
Tabela 80. Charakterystyka metodyki badań bez grupy kontrolnej na podstawie rejestrów. ....	145
Tabela 81. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań bez grupy kontrolnej na podstawie rejestrów. ....	146
Tabela 82. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań bez grupy kontrolnej na podstawie rejestrów. ....	147
Tabela 83. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniach bez grupy kontrolnej na podstawie rejestrów. ....	149
Tabela 84. Zmiana od wartości wyjściowej zawartości HbA1c podczas okresu obserwacji w analizowanych badaniach. ....	149
Tabela 85. Odsetek chorych uzyskujących HbA1c < 7% w analizowanych badaniach. ....	150
Tabela 86. Zmiana od wartości wyjściowej masy ciała podczas okresu obserwacji w badaniach Davis 2013 i Heintjes 2010. ....	150
Tabela 87. Częstość występowania hipoglikemii podczas okresu obserwacji w badaniu Davis 2013 i Xie 2011. ....	151
Tabela 88. Przestrzeganie przepisanej terapii podczas okresu obserwacji w badaniu Xie 2011. ....	152
Tabela 89. Dzielne zużycie insuliny podczas okresu obserwacji w badaniach Heintjes 2010 i Xie 2011. ....	153
Tabela 90. Podsumowanie skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir na podstawie badań bez grupy kontrolnej. ....	154
Tabela 91. Metodyka badania bez randomizacji włączonego do oceny efektywności porównania DET ± OADs vs MIX ± OADs; badanie A1CHIEVE. ....	157
Tabela 92. Przepływ chorych w badaniu A1CHIEVE. ....	158
Tabela 93. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania A1CHIEVE. ....	158
Tabela 94. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania A1CHIEVE. ....	159
Tabela 95. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniu A1CHIEVE – opis interwencji. ....	160
Tabela 96. Dawkowanie insuliny [U/dziennie] w trakcie badania A1CHIEVE. ....	160
Tabela 97. Zmiana zawartości HbA1c [%] po 24 tygodniach leczenia; DET ± OADs vs MIX ± OADs; badanie A1CHIEVE. ....	162
Tabela 98. Zmiana stężenia glukozy na czczo [mmol/l] po 24 tygodniach leczenia; DET ± OADs vs MIX ± OADs; badanie A1CHIEVE. ....	162

Tabela 99. Zmiana masy ciała [kg] po 24 tygodniach leczenia; DET ± OADs vs MIX ± OADs; badanie A1CHIEVE.....	162
Tabela 100. Definicje hipoglikemii przyjęte w badaniu A1CHIEVE. ....	163
Tabela 101. Częstość występowania hipoglikemii; DET ± OADs vs MIX ± OADs; badanie A1CHIEVE. ....	164
Tabela 102. Zmiana SBP [mmHg] po 24 tygodniach leczenia; DET ± OADs vs MIX ± OADs; badanie A1CHIEVE.....	165
Tabela 103. Dodatkowa ocena skuteczności stosowania insuliny detemir w podgrupach chorych wyróżnionych na podstawie wartości BMI z badania A1CHIEVE (publikacja Khamseh 2014). ....	166
Tabela 104. Metodyka badania bez randomizacji z grupą kontrolną włączonego do oceny efektywności porównania DET + OADs vs NPH + OADs; badanie DE-LIGHT. ....	170
Tabela 105. Przepływ chorych w badaniu DE-LIGHT. ....	170
Tabela 106. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania DE-LIGHT.....	171
Tabela 107. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania DE-LIGHT.....	171
Tabela 108. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w badaniu DE-LIGHT – opis interwencji.....	172
Tabela 109. Dawkowanie insulin [U/dziennie] w trakcie badania DE-LIGHT. ....	172
Tabela 110. Zmiana zawartości HbA1c [%] po 24 tygodniach leczenia; DET + OADs vs NPH + OADs; badanie DE-LIGHT.....	173
Tabela 111. Zmiana stężenia glukozy na czczo [mmol/l] po 24 tygodniach leczenia; DET + OADs vs NPH + OADs; badanie DE-LIGHT. ....	173
Tabela 112. Zmiana masy ciała [kg] po 24 tygodniach leczenia; DET + OADs vs NPH + OADs; badanie DE-LIGHT.....	174
Tabela 113. Częstość występowania hipoglikemii; badania DE-LIGHT. ....	174
Tabela 114. Ocena jakości życia chorych i satysfakcji z leczenia w badaniu DE-LIGHT.....	175
Tabela 115. Charakterystyka metodyki badań z grupą kontrolną na podstawie rejestrów. ....	177
Tabela 116. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań obserwacyjnych na podstawie rejestrów, z grupą kontrolną. ....	179
Tabela 117. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badań obserwacyjnych z grupą kontrolną na podstawie rejestrów. ....	181
Tabela 118. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane w próbach obserwacyjnych na podstawie rejestrów, z grupą kontrolną. ....	183
Tabela 119. Zmiana od wartości wyjściowej zawartości HbA1c podczas okresu obserwacji w analizowanych badaniach. ....	184
Tabela 120. Odsetek chorych uzyskujących określoną zawartość bądź redukcję HbA1c w badaniu Gordon 2010. ....	186
Tabela 121. Zmiana od wartości wyjściowej masy ciała chorych w badaniu Gordon 2010. ....	187
Tabela 122. Zmiana od wartości wyjściowej wskaźnika BMI chorych w badaniu Eliasson 2014. ....	187
Tabela 123. Częstość występowania hipoglikemii podczas okresu obserwacji w analizowanych badaniach. ....	188
Tabela 124. Przestrzeganie przepisanej terapii podczas okresu obserwacji w badaniu Buysman 2011. ....	189
Tabela 125. Chorzy pozostający na przepisanej terapii podczas okresu obserwacji w badaniach Buysman 2011 i Gordon 2010. ....	191
Tabela 126. Zmiana od wartości wyjściowej użycia OADs podczas okresu obserwacji w badaniu Gordon 2010. ....	192

Tabela 127. Dienne zużycie insuliny podczas okresu obserwacji w badaniu Gordon 2010. ....	193
Tabela 128. Reakcje niepożądane zgłaszane u pacjentów leczonych insuliną detemir (ChPL Levemir 2012).....	196
Tabela 129. Charakterystyka badań odnalezionych w bazie clinicaltrials.gov, dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir.....	201
Tabela 130. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	212
Tabela 131. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; DET (±BOLUS) + OADs vs MIX (±BOLUS) + OADs. ....	214
Tabela 132. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności insuliny detemir w skojarzeniu z insuliną posiłkową u chorych z cukrzycą typu 2; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	233
Tabela 133. Wynik oceny jakości badań porównujących insulinę detemir z insuliną NPH (obie w skojarzeniu z insuliną posiłkową) według skali Jadad; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	235
Tabela 134. Opis utraty chorych w badaniach porównujących insulinę detemir z insuliną NPH (obie w skojarzeniu z insuliną posiłkową); DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.....	236
Tabela 135. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir w skojarzeniu z insuliną posiłkową; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	238
Tabela 136. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir w skojarzeniu z insuliną posiłkową; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	240
Tabela 137. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	244
Tabela 138. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	248
Tabela 139. Liczba i odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0% bez epizodów hipoglikemii; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	249
Tabela 140. Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	250
Tabela 141. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	251
Tabela 142. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia nocna; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	253
Tabela 143. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia łagodna; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	254
Tabela 144. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	255
Tabela 145. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia objawowa; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	257
Tabela 146. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem lub nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	257
Tabela 147. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej, łagodnej i objawowej (ogółem lub nocnej) w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	260
Tabela 148. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	261



Tabela 149. Średnia zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	263
Tabela 150. Średnia zmiana dawki insuliny w stosunku do wartości wyjściowej; detemir vs poszczególne schematy insulinoterapii. ....	264
Tabela 151. Ocena jakości życia i satysfakcji z leczenia u chorych; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ...	265
Tabela 152. Odsetek chorych z jakimikolwiek działaniami niepożądanymi; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	266
Tabela 153. Odsetek chorych z ciężkimi działaniami niepożądanymi; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	267
Tabela 154. Odsetek chorych z działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	268
Tabela 155. Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	269
Tabela 156. Liczba zgonów; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	270
Tabela 157. Odsetek chorych poddanych hospitalizacji; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	272
Tabela 158. Średnia zmiana ciśnienia tętniczego krwi w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	272
Tabela 159. Średnia zmiana stężenia lipidów w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	273
Tabela 160. Charakterystyka metodyki badań włączonych do oceny efektywności insuliny detemir; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs. ....	275
Tabela 161. Wynik oceny jakości badań porównujących insulinę detemir z różnymi schematami insulinoterapii mieszkankami insuliny; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs. ....	276
Tabela 162. Opis utraty chorych w badaniach porównujących insulinę detemir z różnymi schematami insulinoterapii mieszkankami insuliny; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs. ....	277
Tabela 163. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs. ....	278
Tabela 164. Charakterystyka wyjściowa chorych włączonych do badań z randomizacją włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs. ....	279
Tabela 165. Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby w badaniach włączonych do oceny efektywności klinicznej insuliny detemir; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs. ....	281
Tabela 166. Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs. ....	284
Tabela 167. Liczba i odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0%; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs. ....	285
Tabela 168. Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs. ....	286
Tabela 169. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs. ....	286
Tabela 170. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia nocna; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs. ....	287
Tabela 171. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia łagodna; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs. ....	287
Tabela 172. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs. ....	288

Tabela 173. Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia nocna; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.....	289
Tabela 174. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem lub nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.....	289
Tabela 175. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej, łagodnej i objawowej (ogółem lub nocnej) w przeliczeniu na pacjenta na rok; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.....	290
Tabela 176. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.....	291
Tabela 177. Średnia zmiana wskaźnika BMI w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.....	292
Tabela 178. Średnia zmiana dawki insuliny w stosunku do wartości wyjściowej; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.....	292
Tabela 179. Ocena bezpieczeństwa insulinoaterapii intensywnej z udziałem insuliny detemir w badaniu PREFER; DET + BOLUS ± OADs vs MIX ± OADs.....	294
Tabela 180. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.....	297
Tabela 181. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; DET + BOLUS vs MIX 2x... ..	298
Tabela 182. Podsumowanie wyników badań z randomizacją wg GRADE; DET + BOLUS ± OADs vs MIX 3x ± OADs.....	300
Tabela 183. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.....	324
Tabela 184. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie EmBase przez Elsevier.....	325
Tabela 185. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.....	325
Tabela 186. Charakterystyka (critical appraisal) badania 4-T.....	327
Tabela 187. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hermansen 2006.....	331
Tabela 188. Charakterystyka (critical appraisal) badania Philis-Tsimikas 2006.....	335
Tabela 189. Charakterystyka (critical appraisal) badania Echantay 2013.....	339
Tabela 190. Charakterystyka (critical appraisal) badania IDEALS.....	340
Tabela 191. Charakterystyka (critical appraisal) badania LIGHT.....	341
Tabela 192. Charakterystyka (critical appraisal) badania PREDICTIVE.....	342
Tabela 193. Charakterystyka (critical appraisal) badania SOLVE.....	344
Tabela 194. Charakterystyka (critical appraisal) badania Davis 2013.....	348
Tabela 195. Charakterystyka (critical appraisal) badania Heintjes 2010.....	349
Tabela 196. Charakterystyka (critical appraisal) badania Xie 2011.....	350
Tabela 197. Charakterystyka (critical appraisal) badania A1CHIEVE.....	352
Tabela 198. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hermanns 2014.....	354
Tabela 199. Charakterystyka (critical appraisal) badania Buysman 2011.....	356
<b>Tabela 200. Charakterystyka (critical appraisal) badania Eliasson 2014.....</b>	<b>357</b>
Tabela 201. Charakterystyka (critical appraisal) badania Gordon 2010.....	359
Tabela 202. Charakterystyka (critical appraisal) badania Hall 2011.....	360
Tabela 203. Charakterystyka (critical appraisal) badania Haak 2005.....	362
Tabela 204. Charakterystyka (critical appraisal) badania PREDICTIVE BMI (Fajardo Montañana 2008). .....	365

<i>Tabela 205. Charakterystyka (critical appraisal) badania PREFER (Liebl 2009). .....</i>	<i>368</i>
<i>Tabela 206. Charakterystyka (critical appraisal) badania Rašlová 2004. ....</i>	<i>370</i>
<i>Tabela 207. Charakterystyka (critical appraisal) badania Shanmugasundar 2012. ....</i>	<i>373</i>

### 3.10 Spis wykresów

Wykres 1. Diagram opisujący proces głównego wyszukiwania publikacji pierwotnych. ....	54
Wykres 2. Metaanaliza zmian zawartości HbA1c; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	67
Wykres 3. Metaanaliza zmian stężenia glukozy na czczo; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	70
Wykres 4. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	71
Wykres 5. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	72
Wykres 6. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii ciężkiej; DET + OADs vs NPH + OADs.....	75
Wykres 7. Ryzyko wystąpienia epizodu hipoglikemii lub hipoglikemii nocnej; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	78
Wykres 8. Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej; DET + OADs vs NPH + OADs. .....	81
Wykres 9. Metaanaliza ryzyka wystąpienia przerwania terapii z powodu działań niepożądanych; DET + OADs vs NPH + OADs. ....	85
Wykres 10. Metaanaliza ryzyka wystąpienia reakcji w miejscu podania; DET + OADs vs NPH + OADs.	87
Wykres 11. Metaanaliza średnich zmian zawartości HbA1c; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	249
Wykres 12. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	252
Wykres 13. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.....	254
Wykres 14. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii ciężkiej lub ciężkiej hipoglikemii nocnej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	256
Wykres 15. Ryzyko wystąpienia epizodu hipoglikemii lub hipoglikemii nocnej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	259
Wykres 16. Ryzyko wystąpienia epizodu hipoglikemii łagodnej lub hipoglikemii łagodnej nocnej; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	261
Wykres 17. Metaanaliza różnicy średnich zmian masy ciała; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS.....	263
Wykres 18. Metaanaliza ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	268
Wykres 19. Metaanaliza ryzyka wystąpienia przerwania terapii z powodu działań niepożądanych; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	270
Wykres 20. Metaanaliza ryzyka wystąpienia przerwania terapii z powodu działań niepożądanych; DET + BOLUS vs NPH + BOLUS. ....	271