

# **Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy**

Analiza kliniczna



Warszawa

2016

**Autorzy raportu:**

[Redacted]

**Wkład pracy:**

- [Redacted] główny autor, wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, analiza skuteczności i bezpieczeństwa, edycja dokumentu
- [Redacted] główny autor, aktualizacja wyszukiwania, analiza skuteczności i bezpieczeństwa, edycja dokumentu
- [Redacted] wyszukiwanie i krytyczna ocena badań, kontrola poprawności danych
- [Redacted] aktualizacja wyszukiwania, analiza skuteczności i bezpieczeństwa
- [Redacted] analiza liczby zdarzeń
- [Redacted] charakterystyka badań
- [Redacted] kierownictwo prac, nadzór merytoryczny, krytyczna ocena badań, edycja dokumentu
- [Redacted] charakterystyka badań, kierownictwo prac, nadzór merytoryczny, krytyczna ocena badań, edycja dokumentu
- [Redacted] konsultacje merytoryczne, kontrola ostatecznej wersji raportu

**Adres do korespondencji:**

[Redacted]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

[Redacted]

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

[Redacted]

## **Streszczenie**

### **Cel**

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec (Tresiba®) w cukrzycy typu 1 oraz cukrzycy typu 2 zgodnie ze schematem PICO zdefiniowanym w ramach analizy problemu decyzyjnego. Za odpowiednie komparatory dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 przyjęto insulinę NPH oraz insuliny długodziałające, a w cukrzycy typu 2 dodatkowo mieszanki insulinowe.

### **Metody**

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w leczeniu pacjentów z cukrzycą. Przeglądem objęto bazy PubMed, EMBASE oraz The Cochrane Library, strony wybranych agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz strony agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych badań. Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych oraz randomizowanych badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad.

### **Wyniki przeglądu opracowań wtórnych**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opracowań wtórnych dla insuliny degludec zidentyfikowano jeden systematyczny przegląd literatury (Monami 2013) dotyczący analizowanego problemu decyzyjnego.

Celem opracowania Monami 2013 było przeprowadzenie porównania skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec z innymi insulinami bazowymi w populacji chorych z cukrzycą typu 1 i 2. W ramach przeprowadzonego przeglądu autorzy ww. pracy zidentyfikowali 5 randomizowanych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia – cztery badania dla porównania insuliny degludec z insuliną glargine (wszystkie badania włączono również do niniejszego przeglądu) oraz jedno badanie dla porównania mieszanki insulina degludec/insulina aspart z dwufazową insuliną aspart (badanie niewłączone do niniejszego przeglądu, ponieważ mieszanka insulina degludec/insulina aspart nie stanowi ocenianej interwencji).

Wyniki pochodzące z opracowania Monami 2013 wskazują na przewagę insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w zakresie mniejszej częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz potwierdzonej hipoglikemii w populacji chorych z cukrzycą typu 2. Częstości występowania ciężkiej hipoglikemii były porównywane w obu grupach niezależnie od typu cukrzycy. Jednocześnie wyniki metaanaliz przeprowadzonych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 wskazują na istotnie statystycznie nieznacznie większą dawkę insuliny bazowej (IU) stosowaną na koniec badania w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględniono 7 metaanaliz, które pierwotnie nie zostały włączone, jako opracowania wtórne. Badania są metaanalizami danych z kluczowych badań klinicznych dla insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine (uwzględniające do 7 randomizowanych badań klinicznych; 2 badania w cukrzycy typu 1 oraz 5 w cukrzycy typu 2) i zostały przeprowadzone na podstawie indywidualnych danych pacjentów. Opracowania mają charakter analiz predefiniowanych lub analiz *post hoc* i dotyczą wybranych parametrów skuteczności. Uzyskane wyniki w kontekście epizodów hipoglikemii wskazują na istotnie

statystycznie mniejsze częstotliwości występowania epizodów nocnej hipoglikemii w grupie chorych z cukrzycą typu 2 leczonych [Deg w porównaniu z [Glar i zbliżone lub mniejsze częstotliwości występowania epizodów nocnej hipoglikemii oraz zbliżone częstotliwości epizodów dziennej hipoglikemii w grupie chorych z cukrzycą typu 1. Dane uzyskane w metaanalizach danych indywidualnych pacjentów stanowią istotne uzupełnienie niniejszego przeglądu.

### **Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych oceniających bezpośrednio stosowanie insuliny degludec w porównaniu z wybranym komparatorem zidentyfikowano 11 randomizowanych badań klinicznych, w tym dziesięć porównujących insulinę degludec z insuliną glargine (komparator główny; trzy badania dotyczące cukrzycy typu 1 oraz siedem badań dot. cukrzycy typu 2) oraz jedno porównujące insulinę degludec z insuliną detemir (komparator dodatkowy; cukrzyca typu 1). Wszystkie badania włączono zarówno do analizy skuteczności klinicznej, jak i do analizy bezpieczeństwa. Wszystkie włączone badania opublikowane w formie pełnotekstowej przeprowadzone zostały bez zaślepienia. Średnia ocena w skali Jadad wyniosła 3,0 pkt. Przyczyną uzyskania mniejszej liczby punktów nie były błędy metodyczne, ale brak zaślepienia w badaniu. Niemniej wydaje się, że ze względu na ocenę skuteczności potwierdzaną pomiarami laboratoryjnymi, brak zaślepienia nie jest istotnym czynnikiem ograniczających wnioskowanie.

Dodatkowo, po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, odnaleziono randomizowane badanie kliniczne porównujące insulinę degludec z placebo stosowanymi w skojarzeniu z liraglutylem i metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2 – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1. Badanie włączono do analizy zgodnie z uwagami ADTMIT w celu spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Wyniki badania przedstawiono głównie w kontekście dodatkowej analizy bezpieczeństwa insuliny degludec.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną NPH i mieszankami insulinowymi.

W oparciu o rekomendację Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH i mieszanek insulinowych – przyjęto, że wyższość kliniczna insuliny degludec nad insuliną glargine wskazuje na przewagę również względem insuliny NPH oraz przewagę względem mieszanek insulinowych. Przyjmując konsekwentnie powyższe relacje skuteczności i bezpieczeństwa odstępiono od porównań pośrednich insuliny degludec z insuliną NPH i mieszankami insulinowymi.

Dostępność badań o dużej liczebności populacji (>150 pacjentów), bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z insuliną detemir i insuliną glargine powoduje, że wnioskowanie w oparciu o ich wyniki obarczone jest mniejszym błędem, niż w przypadku porównań pośrednich. Tym samym siła dowodów dla porównania insuliny degludec i insuliny glargine jest wysoka, natomiast siła dowodów dla porównania insuliny degludec i insuliny detemir jest umiarkowanie wysoka – obniżenie wyniku z dostępności wyłącznie jednego badania bezpośrednio porównującego insulinę degludec i insulinę detemir.

Wśród analizowanych punktów końcowych, były klinicznie istotne punkty końcowe: jakość życia, zgony i zdarzenia niepożądane. Zdarzenia (epizody) hipoglikemii, oceniane w badaniach zarówno jako parametr skuteczności leczenia, jak i bezpieczeństwa, analizowano w postaci względnej

(IRR) i bezwzględnej (IRD) liczby zdarzeń oraz w postaci odsetków chorych, u których one występowały.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (długodziałające analogi insuliny, insulina NPH i mieszanki insulinowe) będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus. W związku z tym w ramach analizy podstawowej w cukrzycy typu 2 analizowano badania oceniające stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.

#### *Insulina degludec vs insulina glargine, terapia basal-bolus, cukrzyca typu 1 u dorosłych*

Wyniki porównania bezpośredniego insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 1 (schemat 'basal-bolus') wskazują na niższą dawkę insuliny bazowej (U/kg) oraz bolus (U/kg) stosowanej na koniec badania w grupie insuliny degludec (odpowiednio WMD=-0,04, 95% CI=[-0,07; -0,01], p=0,02 oraz WMD=-0,05, 95% CI=[-0,09; -0,01], p=0,008) oraz brak istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności. Analiza wykazała, że stosowanie insuliny degludec wiąże się również z większym wzrostem jakości życia ocenianym za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie trzech elementów wymiaru mentalnego: 'ogółem' (MD=3,01, 95% CI=[0,31; 5,71], p=0,0311), 'funkcjonowanie społeczne' (MD=8,04, 95% CI=[1,86; 14,22], p=0,0121), 'poczucie zdrowia psychicznego' (MD=2,46, 95% CI=[0,09; 4,83], p=0,0442). Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na:

- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej bezobjawowej hipoglikemii (IRD=-5,259, 95% CI=[-7,131; -3,388], p<0,0001, IRR=0,588, 95% CI=[0,494; 0,701], p<0,0001) i porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej (IRD<sub>noz</sub>=-1,3191, 95% CI=[-1,5940; -1,0442], p<0,0001) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine;
- porównywalną lub większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem (IRR<sub>og</sub>=1,0698, 95% CI=[1,0214; 1,1205], p=0,0043) i większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej (IRD=2,384, 95% CI=[1,352; 3,416], p<0,0001, IRR=1,076, 95% CI=[1,042; 1,111], p<0,0001) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na brak różnic w zakresie liczby zgonów w porównywanych terapiach. Analiza poważnych zdarzeń niepożądanych wykazała porównywalną lub mniejszą liczbę zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, porównywalną lub mniejszą liczbę poważnych zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi ogółem oraz większą liczbę poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ogółem w grupie insuliny degludec. Pozostałe wyniki dla punktów końcowych związanych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi nie wykazały różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine. Nie wykazano również różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała. Tym samym profil bezpieczeństwa obu terapii można uznać za porównywalny. Analiza punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi wykazała, że stosowanie insuliny degludec powoduje mniejszą częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego ogółem oraz mniejszą liczbę zdarzeń dla następujących punktów końcowych: wymioty, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzenia układu immunologicznego

ogółem. W grupie insuliny degludec obserwowano jednak porównywalne lub częstsze występowanie nieżytu żołądka i jelit, a także większą liczbę zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) oraz zdarzeń związanych z wystąpieniem nieżytu żołądka i jelit. Wyniki porównania dla pozostałych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa nie wykazały znamienności statystycznej.

#### *Insulina degludec vs insulina detemir, terapia basal-bolus, cukrzyca typu 1 u dorosłych*

Przeprowadzona analiza skuteczności insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu z insuliną detemir w cukrzycy typu 1 (schemat 'basal-bolus') wskazuje na przewagę insuliny degludec w zakresie redukcji poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) zarówno w horyzoncie 26 tyg., jak i 52 tyg. (odpowiednio: MD=-1,66, 95% CI=[-2,37; -0,95], p<0,0001 i MD=-1,11, 95% CI=[-1,83; -0,40], p=0,0025) oraz na niższą dawkę insuliny bazowej oraz bolus (U/kg) stosowanej na koniec badania (odpowiednio: MD=-0,05, 95% CI=[-0,09; -0,01], p=0,0258 i MD=-0,09, 95% CI=[-0,16; -0,02], p=0,0129). Analiza skuteczności dla pozostałych punktów końcowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na:

- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej (IRD=-1,631, 95% CI=[-2,255; -1,006], p<0,0001, IRR=0,711, 95% CI=[0,629; 0,805], p<0,0001) i potwierdzonej hipoglikemii ogółem (IRD=-1,479, 95% CI=[-2,695; -0,263], p=0,017, IRR=0,962, 95% CI=[0,933; 0,993], p=0,0165);
- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej w grupie insuliny degludec (IRD=2,635, 95% CI=[0,921; 4,348], p=0,0026, IRR=1,070, 95% CI=[1,023; 1,119], p=0,0029).

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że insulina degludec i insulina detemir mają zbliżony profil bezpieczeństwa. W szczególności, wyniki porównania wskazują na brak różnic pomiędzy insuliną degludec i insuliną detemir w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń dla następujących punktów końcowych: zgony, poważne zdarzenia niepożądane i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki fazy przedłużonej (52 tyg.) wykazały istotnie statystycznie mniejszą liczbę poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir (IRD=-0,12, 95% CI=[-0,229; -0,011], p=0,0307, IRR=0,657, 95% CI=[0,46; 0,94], p=0,0217). Stosowanie insuliny degludec w ww. populacji wiąże się z większą liczbą zdarzeń niepożądanych ogółem, łagodnych zdarzeń niepożądanych oraz bólu głowy. Stosowanie insuliny degludec wiąże się również ze znamienne statystycznie większym przyrostem masy ciała. Wyniki porównania dla pozostałych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa nie wykazały znamienności statystycznej.

#### *Insulina degludec vs insulina glargine, terapia skojarzona z OAD, cukrzyca typu 2 u dorosłych*

Wyniki porównania bezpośredniego insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 2 (insulina bazowa stosowana w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi) wskazują porównywalną redukcję poziomu HbA1c (p.p.) w grupach insuliny degludec i insuliny glargine. Wykazano większą redukcję poziomu glukozy w osoczu (mmol/l) na czczo (WMD=-0,44, 95% CI=[-0,71; -0,17], p=0,002; WMD=-0,40, 95% CI=[-0,64; -0,16], p=0,001) w grupie IDeg. Analiza wyników dla pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności nie wykazała znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami. Analiza wykazała większą poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 dla trzech elementów wymiaru

fizycznego ('ogółem' [MD=1,00, 95% CI=(0,10; 2,00), p=0,0394], 'funkcjonowanie fizyczne' [MD=1,40, 95% CI=(0,30; 2,40), p=0,0091], 'dolegliwości bólowe' [MD=1,60, 95% CI=(0,10; 3,20), p=0,0436]) oraz jednego elementu wymiaru mentalnego ('witalność', MD=1,50, 95% CI=(0,10; 3,00), p=0,0432) w grupie insuliny degludec. Wyniki dot. jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza oceniającego produktywność w cukrzycy wykazały mniejszą poprawę jakości życia w przypadku terapii insuliną degludec dla 'work productivity score'. Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na:

- porównywalną lub mniejszą częstość występowania i porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii (OR=0,28, 95% CI=(0,09; 0,85), p=0,02, IRR<sub>FE</sub>=0,3960, 95% CI=(0,1656; 0,9469), p=0,0373) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine;
- mniejszą częstość występowania i mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej (odpowiednio OR=0,68, 95% CI=(0,53; 0,89), p=0,004, RD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,02), p=0,005, IRR<sub>FE</sub>=-0,1322, 95% CI=(-0,1829; -0,0814), p<0,0001, IRR<sub>FE</sub>=0,6469, 95% CI=(0,5538; 0,7557), p<0,0001) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine;
- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem (IRD<sub>FE</sub>=-0,1449, 95% CI=(-0,2586; -0,0313), p=0,0124, IRR<sub>FE</sub>=0,9152, 95% CI=(0,8550; 0,9797), p=0,0107) i udokumentowanej objawowej hipoglikemii (IRD=-0,977, 95% CI=(-1,88; -0,074), p=0,0340, IRR=0,674, 95% CI=(0,478; 0,951), p=0,0249) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine;
- porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej objawowej hipoglikemii (IRR=0,427, 95% CI=(0,184; 0,988), p=0,0469).

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie występowania zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała. Tym samym można uznać, że insulina degludec ma porównywalny profil bezpieczeństwa co insulina glargine. Analiza bezpieczeństwa wykazała również mniejszą liczbę zakażeń górnych dróg oddechowych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine. Stosowanie insuliny degludec wiąże się z porównywalną lub większą liczbą znaczących sercowo-na-czyniowych zdarzeń niepożądanych. Analiza wyników dla pozostałych punktów związanych z bezpieczeństwem nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

#### *Insulina degludec vs insulina detemir, terapia skojarzona z QAD, cukrzyca typu 2 u dorosłych*

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

#### *Dodatkowa analiza bezpieczeństwa*

Porównanie insuliny degludec z placebo stosowanymi w skojarzeniu z liraglutylem i metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (badanie BEGIN: ADD TO GLP-1) wykazało większą skuteczność insuliny degludec w zakresie zmiany HbA<sub>1c</sub> (p.p.), zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo i odsetka pacjentów osiagających poziom HbA<sub>1c</sub> <7%, przy braku istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania i liczby zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych ogółem. Stosowanie insuliny degludec związane było z istotnie statystycznie większą częstością występowania oraz istotnie statystycznie większą liczbą zdarzeń

potwierdzonej hipoglikemii ogółem, przy braku istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii i potwierdzonej hipoglikemii nocnej.

### **Wnioski**

Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalność profili bezpieczeństwa insuliny degludec oraz komparatorów w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak zgony, poważne zdarzenia niepożądane oraz przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo dla porównania z insuliną detemir i insuliną glargine we wszystkich analizowanych podgrupach wykazano mniejszą liczbę zdarzeń lub mniejszą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w przypadku terapii insuliną degludec, a także mniejszą częstość występowania i mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii związaną ze stosowaniem insuliny degludec w przypadku terapii skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi w cukrzycy typu 2.

W analizie nie przeprowadzono porównań pośrednich insuliny degludec z insuliną NPH i mieszanekami insulinowymi, uznając, że wyższość kliniczna insuliny degludec nad insuliną glargine wskazuje na przewagę również względem insuliny NPH oraz przewagę względem mieszanek insulinowych (rekomendacja AOTMiT dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2).

W kontekście hipoglikemii i przewag numerycznych, wnioski z przeglądu systematycznego w odniesieniu do porównania insuliny degludec z insuliną glargine są zgodne z wynikami metaanaliz na danych indywidualnych chorych (metaanaliz planowanych i *post hoc*), w których największe korzyści związane ze stosowaniem insuliny degludec obserwowano w redukcji częstości epizodów nocnej hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii w grupie chorych z cukrzycą typu 2.

Uogólniając wyniki i wnioski, zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym, insulina degludec stanowi alternatywną opcję terapeutyczną dla insulin długodziałających, insuliny NPH oraz mieszanek insulinowych, oferując co najmniej porównywalny lub lepszy profil bezpieczeństwa zdefiniowany mniejszymi częstościami występowania nocnych hipoglikemii.



## **Spis treści**

<b>Streszczenie .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści.....</b>	<b>9</b>
<b>Skróty i akronimy.....</b>	<b>12</b>
<b>1 Cel opracowania.....</b>	<b>14</b>
<b>2 Epidemiologia.....</b>	<b>16</b>
<b>3 Technologie opcjonalne .....</b>	<b>17</b>
<b>4 Metodyka.....</b>	<b>21</b>
4.1 Przegląd opracowań wtórnych dla insuliny degludec.....	21
4.1.1 Strategia wyszukiwania.....	21
4.1.2 Selekcja informacji.....	21
4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania.....	22
4.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania.....	23
4.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	23
4.1.6 Strategia ekstrakcji danych.....	23
4.2 Przegląd badań pierwotnych dla insuliny degludec.....	25
4.2.1 Strategia wyszukiwania.....	25
4.2.2 Selekcja informacji.....	25
4.2.3 Kryteria włączenia do opracowania.....	25
4.2.4 Kryteria wykluczenia z opracowania.....	27
4.2.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych.....	27
4.2.6 Strategia ekstrakcji danych.....	28
<b>5 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych i badań pierwotnych.....</b>	<b>30</b>
5.1 Przegląd opracowań wtórnych dla insuliny degludec.....	32
5.1.1 Charakterystyka opracowań wtórnych.....	32
5.1.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych.....	32
5.1.3 Wyniki opracowań wtórnych.....	33
5.2 Przegląd badań pierwotnych dla insuliny degludec.....	35
5.2.1 Charakterystyka badań pierwotnych.....	36
<b>6 Strategia analizy badań.....</b>	<b>79</b>

<b>7</b>	<b>Analiza ilościowa skuteczności.....</b>	<b>84</b>
7.1	Cukrzyca typu 1.....	84
7.1.1	IDeg vs IGlár/IDet.....	84
7.2	Cukrzyca typu 2.....	124
7.2.1	IDeg vs IGlár.....	124
<b>8</b>	<b>Analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>174</b>
8.1	Cukrzyca typu 1.....	174
8.1.1	IDeg vs IGlár/IDet.....	174
8.2	Cukrzyca typu 2.....	265
8.2.1	IDeg vs IGlár.....	265
<b>9</b>	<b>Dodatkowa analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>326</b>
<b>10</b>	<b>Dyskusja danych i wyników.....</b>	<b>333</b>
10.1	Dostępne dane.....	333
10.2	Dodatkowe dane.....	336
10.3	Wyniki.....	339
10.3.1	Cukrzyca typu 1.....	339
10.3.2	Cukrzyca typu 2.....	344
10.3.3	Dodatkowa analiza bezpieczeństwa.....	347
10.3.4	Opracowania wtórne.....	347
10.3.5	Podsumowanie wyników.....	348
<b>11</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>352</b>
<b>12</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>355</b>
<b>13</b>	<b>Aneks 1. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących za wody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych.....</b>	<b>358</b>
<b>14</b>	<b>Aneks 2. Przeszukiwanie baz danych.....</b>	<b>359</b>
14.1	Strategia przeszukiwania baz danych - przeszukiwanie pierwotne.....	359
14.2	Wyniki przeszukiwania baz danych - przeszukiwanie pierwotne .....	360
14.3	Strategia przeszukiwania baz danych - aktualizacja przeszukiwania baz danych	362
14.4	Wyniki przeszukiwania baz danych - aktualizacja przeszukiwania baz danych	362

<b>15</b>	<b>Aneks 3. Prace włączone do opracowania</b>	<b>364</b>
15.1	Opracowania wtórne	364
15.2	Badania pierwotne	364
<b>16</b>	<b>Aneks 4. Prace wykluczone z opracowania</b>	<b>366</b>
<b>17</b>	<b>Aneks 5. Wyniki metaanaliz dla porównania z IGLar/IDet łącznie</b>	<b>370</b>
17.1	Cukrzyca typu 1	370
17.1.1	Analiza skuteczności	370
17.1.2	Analiza bezpieczeństwa	385
<b>18</b>	<b>Aneks 6. Wyniki dla IDeg stosowanej w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus'</b>	<b>407</b>
18.1	Analiza skuteczności	407
18.2	Analiza bezpieczeństwa	425
18.3	Podsumowanie wyników	455
<b>19</b>	<b>Aneks 7. Charakterystyka badania BEGIN: ADD TO GLP-1</b>	<b>458</b>
<b>20</b>	<b>Aneks 8. Skala Jada d.</b>	<b>460</b>
<b>21</b>	<b>Aneks 9. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA</b>	<b>461</b>
	<b>Spis tabel</b>	<b>463</b>
	<b>Spis rycin</b>	<b>473</b>
	<b>Piśmiennictwo</b>	<b>485</b>

## Skróty i akronimy

ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIAsp	dwufazowa insulina aspart (ang. <i>biphasic insulin aspart</i> )
b.i.d.	dwa razy dziennie (łac. <i>bis in die</i> )
CABG	pomostowanie aortalno-wieńcowe (ang. <i>Coronary Artery Bypass Graft</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CSII	<i>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i>
DBP	rozkurczone ciśnienie krwi (ang. <i>diastolic blood pressure</i> )
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ETS	ang. <i>extension trial set</i>
FAS	ang. <i>full analysis set</i>
FDA	Amerykańska Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
FE	model efektów stałych (ang. <i>Fixed effects model</i> )
FPG	poziom glukozy w osoczu na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i> )
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health related quality of life</i> )
IAsp	insulina aspart
IDeg	insulina degludec
IDet	insulina detemir
IGlar	insulina glargine
IRD	bezwzględna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate difference</i> )
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i> )
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
LOCF	ekstrapolacja ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i> )
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
MH	metoda Mantela-Haenszela

NPH	insulina ludzka (ang. <i>Neutral Protamins Hagedorn</i> )
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral antidiabetic agents</i> )
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
q.d.	raz dziennie (łac. <i>quaque die</i> )
p.p.	punkty procentowe (ang. <i>percentage point</i> )
PLA	placebo
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
RE	model efektów losowych (ang. <i>Random effects model</i> )
SAS	ang. <i>safety analysis set</i>
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (ang. <i>systolic blood pressure</i> )
SD	odchylenie standardowe (and. <i>standard deviation</i> )
SE	błąd standardowy (and. <i>standard error</i> )
SMD	standaryzowana średnia różnic (ang. <i>Standardized Mean Difference</i> )
t.id.	trzy razy dziennie (łac. <i>ter in die</i> )
TTT	leczenie ukierunkowane na cel (ang. <i>Treat to Target</i> )
U, IU	jednostka (ang. <i>Unit</i> )
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i> )

## 1 Cel opracowania

Wnioskowane jest objęcie refundacją produktu leczniczego Tresiba® (insulina degludec) w leczeniu cukrzycy u dorosłych.

Wnioskowana do objęcia refundacją populacja jest węższa niż objęta wskazaniem rejestracyjnym opisanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego i obejmuje osoby dorosłe. Analiza dotyczy chorych z cukrzycą typu 1 i 2 ze względu na niewielki udział chorych z pozostałymi typami cukrzycy.

Za odpowiednie komparatory dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 przyjęto insulinę NPH (ang. *Neutral Protamins Hagedorn*) oraz insuliny długodziałające, a w cukrzycy typu 2 dodatkowo mieszanki insulinowe - zestawienie komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

Ze względu na zdecydowanie większą sprzedaż (76%) główny komparator dla insuliny degludec spośród insulin długodziałających w warunkach polskich („istniejąca praktyka”) stanowi insulina glargine.

Dodatkowo, na potrzeby rozszerzonej analizy bezpieczeństwa jako komparator przyjęto stosowanie placebo (tj. nie wykluczano badań, w których chorzy kontynuowali dotychczasowe leczenie).

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie skuteczności klinicznej.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	osoby dorosłe chore na cukrzycę
Populacja wnioskowana	osoby dorosłe chore na cukrzycę
Rodzaj interwencji (I)	insulina degludec (Tresiba®): <ul style="list-style-type: none"> <li>o Tresiba® Penfill® 100 (U/ml) 5x3 ml,</li> <li>o Tresiba® Flextouch® 100 (U/ml) 5x3 ml,</li> <li>o Tresiba® Flextouch® 200 (U/ml), 3x3 ml.</li> </ul>
Komparator (C)	cukrzyca typu 1: <ul style="list-style-type: none"> <li>• insulina glargine,</li> <li>• insulina detemir,</li> <li>• insulina NPH,</li> <li>• placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa).</li> </ul> cukrzyca typu 2*: <ul style="list-style-type: none"> <li>• insulina glargine,</li> <li>• insulina detemir,</li> <li>• insulina NPH,</li> <li>• mieszanki insulinowe</li> <li>• placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa).</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite,</li> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub>,</li> <li>• odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> &lt;7%,</li> <li>• odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%,</li> <li>• zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG),</li> <li>• dawka insuliny (bazowa, bolus) stosowana w badaniu,</li> <li>• epizody hipoglikemii (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń).</li> </ul> ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgony,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń),</li> <li>• zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń),</li> <li>• przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,</li> <li>• zmiana masy ciała.</li> </ul> jakość życia.

\* analiza podstawowa: stosowanie insuliny w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi; analiza dodatkowa: stosowanie insuliny w schemacie "bazal-bolus".

## 2 Epidemiologia

Według danych przedstawionych w atlasie diabetologicznym opublikowanym przez International Diabetes Federation, rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2013 roku wynosiło 6,5%. Około 1,88 mln osób w wieku 20-79 lat miało cukrzycę, a liczba zgonów związanych z cukrzycą wyniosła w 2013 roku w ww. populacji 21 329[11]. Odsetek cukrzycy typu 2 spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi 85-90%, co daje średnio około 1,65 miliona osób w Polsce z tą chorobą [4]. Zapadalność na cukrzycę typu 1 w populacji 0-14 lat wyniosła 17,3 na 100 000 osób [11].

Chorobowość w Polsce dla cukrzycy typu 1 szacuje się na 0,3%. Zapadalność w Polsce (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) zwiększa się od połowy lat 90 XX wieku i w latach 1989-2004 wynosiła średnio 10,2 (z wyraźną tendencją wzrostową). Zachorowania dotyczą na ogół osób w wieku <30 lat, przy czym wyróżnić można dwa szczyty zapadalności - większy w 10.-12. r.ż (rok później u chłopców niż u dziewcząt), mniejszy w 16.-19. r.ż. Chorobowość w Polsce dla cukrzycy typu 2 szacuje się na 1,6-4,7%, zaś zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) na około 200. Zachorowania dotyczą na ogół osób po 30. roku życia. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem do 70 r.ż., później się zmniejsza. Cukrzyca o znanej genetycznie etiologii typu MODY stanowi 3-5% wszystkich przypadków cukrzycy. Zapadalność na cukrzycę wtórną (choroby trzustki, cukrzyca indukowana lekami) wzrasta z wiekiem i wynosi 3,6 na 100 000 osób na rok [10].

Zgodnie z danymi ze sprawozdań M-11 z poszczególnych województw, wskaźnik chorobowości na cukrzycę (typu 1 i 2) w 2011 roku w Polsce wynosił 427,0 na 10 000 osób, natomiast wskaźnik zapadalności - 53,2 na 10 000 osób [17].

Według szacunków Narodowego Funduszu Zdrowia, liczba pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 (E.10 według ICD-10) wyniosła w roku 2011 i 2012 odpowiednio 533 198 i 475 941, zaś liczba pacjentów chorych na cukrzycę typu 2 (E.11 według ICD-10) wyniosła odpowiednio 2 271 985 i 2 221 580 osób. Dane te zostały przedstawione przez Agencję Oceny Technologii Medycznych w analizie weryfikacyjnej nr AOTM-OT-4350-1/2013 [2].



### 3 Technologie opcjonalne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) [1]: „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka. Jest to sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Zaleca się przeprowadzenie porównania również z innymi komparatorami, czyli z technologiami:

- najczęściej stosowaną,
- najtańszą,
- najskuteczniejszą,
- zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

*Istotne jest, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim”.*

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [6] insulina degludec wskazana jest w leczeniu cukrzycy. Analiza dotyczy chorych z cukrzycą typu 1 i 2 ze względu na niewielki udział chorych z pozostałymi typami cukrzycy.

W niniejszej analizie przy wyborze komparatorów kierowano się istniejącą praktyką, tzn. sposobem postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię oraz wytycznymi dotyczącymi leczenia cukrzycy.

#### **Cukrzyca typu 1**

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) z 2015 roku u chorych na cukrzycę typu 1 insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia. Rekomendowany model stanowi intensywne insulinoterapie przy zastosowaniu wielokrotnych wstrzyknięć lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny. Algorytm wielokrotnych wstrzyknięć obejmuje: insulinę krótkodziałającą lub analog szybko działający przed posiłkami oraz insulinę o przedłużonym działaniu izofanowa (NPH) lub długodziałający analog insuliny w celu zapewnienia stałego, podstawowego stężenia insuliny przed snem i/lub w godzinach porannych. Tym samym mieszanki insulinowe nie są wymieniane jako zasadnicza opcja leczenia w cukrzycy typu 1.

Podobnie wg wytycznych *National Institute for Health and Care Excellence* z 2015 roku pierwszą linię leczenia cukrzycy typu 1 stanowi terapia insulinowa w schemacie basal-bolus (niezalecane jest np. podawanie dwa razy dziennie mieszanek insulinowych, samej insuliny bazowej lub samych insulin w bolusach).

Mając na uwadze typy insulin, które są uznane przez PTD jako bazowe, naturalnymi komparatorami dla insuliny degludec są:

- insulina izofanowa NPH (insulina bazowa);
- insuliny długo działające (insulina bazowa; insulina detemir oraz insulina glargine), które zgodnie z ograniczeniami refundacyjnymi mogą być stosowane u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥ 8% oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy

iz udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Mieszanki insulinowe nie są uznawane przez PTD za insuliny bazowe. Ponadto, z danych uzyskanych w pilotażowym projekcie Rejestru Dorostłych Chorych na Cukrzycę w Polsce (lata 2006-2009; N=7 606, w tym 15,0% pacjentów z cukrzycą typu 1) wynika, że rzeczywiście większość pacjentów z cukrzycą typu 1 stosuje insuliny bazowe tj. insuliny NPH (53,6% pacjentów) lub długo działające analogi insulin (24,6% pacjentów). Zdecydowanie mniej pacjentów stosuje mieszanki insulin ludzkich (10,1% pacjentów) lub mieszanki analogów insulin (8,8% pacjentów) [31]. W związku z powyższym, mieszanki insulinowe nie stanowią odpowiedniego komparatora dla insuliny degludec we wskazaniu cukrzyca typu 1.

Nie wydaje się, aby wprowadzenie kolejnego długo działającego analogu insuliny wpłynęło w sposób znaczący na rynek insulin krótko działających lub insulin o pośrednim czasie działania.

Z danych sprzedażowych NFZ wynika, że od września 2014r. do listopada 2015r. ok. 75% sprzedawanych preparatów insulinowych stanowiły preparaty insuliny glargine. Z tego powodu stanowi ona główny komparator („istniejącą praktykę”) dla insuliny degludec [12].

## **Cukrzyca typu 2**

Zgodnie z zaleceniami PTD z 2015 roku insulinoterapia prosta (z zastosowaniem insuliny bazowej) stanowi 3 etap leczenia cukrzycy. Mieszanki insulinowe zaliczane są do 4 etapu leczenia (jako insulinoterapia złożona). Mając zatem na uwadze typy insulin, które są uznane przez PTD jako bazowe, naturalnymi komparatorami dla insuliny degludec są:

- insulina izofanowa NPH (insulina bazowa) - w przypadku niepowodzenia terapii doustnej rozpoczyna leczenia insuliną bazową;
- insuliny długo działające (insulina bazowa; insulina detemir oraz insulina glargine), które zgodnie z ograniczeniami refundacyjnymi mogą być stosowane u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Chociaż mieszanki insulinowe nie znajdują się na tym samym poziomie zaleceń klinicznych, to zgodnie z danymi NFZ są one najczęściej stosowanymi insulinami w Polsce [12], natomiast zgodnie z danymi uzyskanymi w pilotażowym projekcie Rejestru Dorostłych Chorych na Cukrzycę w Polsce (lata 2006-2009; N=7 606, w tym 80,9% pacjentów z cukrzycą typu 2) stanowią najczęściej stosowane insuliny w analizowanym wskazaniu [31].

Mając na uwadze duży udział mieszanek insulinowych w całkowitej sprzedaży insulin oraz ich miejsce w wytycznych, nie można wykluczyć, że stosowanie insuliny degludec

będzie alternatywą dla chorych u których jest rozważane przejście na mieszanki insulinowe (włączenie leczenia insuliną degludec będzie odsuwać w czasie intensyfikację leczenia). Tym samym przyjęto, że w cukrzycy typu 2 mieszanki insulinowe stanowią odpowiedni komparator.

Wyróżnia się następujące mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe):

- mieszanki szybko działającego analogu insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu (co powoduje wydłużenie czasu jego działania);
- mieszanki krótko działających insulin ludzkich z ludzką insuliną izofanową (NPH, neutral protamin Hagedorn) o pośrednim czasie działania [10].

Jako komparatory dla insuliny degludec przyjęto zatem powyższe typy mieszanek insulinowych.

Wprowadzenie długodziałającego analogu insuliny nie będzie w sposób znaczący wpływać na rynek insulin krótko- lub szybko działających, stąd nie będą one stanowił komparatora dla insuliny degludec.

Podsumowując, za odpowiednie komparatory dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 przyjęto insulinę NPH oraz insuliny długodziałające, a w cukrzycy typu 2 dodatkowo mieszanki insulinowe - zestawienie komparatorów przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 2. Zestawienie komparatorów dla insuliny degludec (Tresiba®).**

Typ cukrzycy	NPH	LAA	MIX
Cukrzyca typu 1	tak	tak	nie
Cukrzyca typu 2	tak	tak	tak

NPH – ludzkie insuliny izofanowe (ang. *Neutral Protamine Hagedorn*) LAA – długo działające analogi insuliny (ang. *long-acting insulin*), MIX – mieszanki insulinowe.

Dodatkowo, na potrzeby rozszerzonej analizy bezpieczeństwa jako komparator przyjęto stosowanie placebo (tj. nie wykluczano badań, w których chorzy kontynuowali dotychczasowe leczenie).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (długodziałające analogi insuliny, insulina NPH i mieszanki insulinowe) będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus (patrz: Analiza problemu decyzyjnego [15]). W związku z tym w ramach analizy podstawowej w cukrzycy typu 2 analizowano badania oceniające stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami

przeciwcukrzycowymi. Ocenę skuteczności insuliny degludec w schemacie 'basal-bolus' przedstawiono w ramach analizy dodatkowej.

Szczegółowy opis technologii opcjonalnych, wraz z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania, został szczegółowo przedstawiony w dokumencie Analizy Problemu Decyzyjnego [15].

## 4 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dla insuliny degludec w leczeniu cukrzycy.

### 4.1 Przegląd opracowań wtórnych dla insuliny degludec

Poszukiwano opracowań wtórnych badań klinicznych porównujących insulinę degludec z długodziałającymi analogami insuliny oraz z insuliną NPH oraz z mieszankami insulinowymi w populacji pacjentów z cukrzycą.

#### 4.1.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA), metaanaliz oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- *The Cochrane Library*.

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 14. Z uwagi na małą liczbę wyników w strategii wykorzystano jedynie (w postaci alternatywy) różne nazwy leku, nie ograniczając wyników przez koniunkcję z innymi słowami kluczowymi. Takie podejście zapewnia dużą czułość wyszukiwania.

Przeszukano również bazy opracowań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:

- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de santé*),
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

#### 4.1.2 Selekcja informacji

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████ - przeszukiwanie pierwotne; ██████████ - aktualizacja przeszukiwania). Selekcji dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 4.1.3) do przeglądu systematycznego. Selekcję

opracowań wtórnych prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 24.02.2016 r. dla bazy EMBASE, Medline oraz *The Cochrane Library*.

### **4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania**

Do analizy skuteczności klinicznej włączono opracowania wtórne, spełniające następujące kryteria:

- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury,
- co najmniej dwóch autorów (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
- wyszukiwanie przeprowadzone w co najmniej dwóch bazach danych, w tym co najmniej jednej spośród baz: Medline, EMBASE oraz *The Cochrane Library*,
- opracowanie dotyczyło populacji pacjentów z cukrzycą,
- publikacja dotyczyła insuliny degludec oraz co najmniej jednego innego długodziałającego analogu insuliny<sup>1</sup>, insuliny NPH lub mieszanek insulinyowych jako komparatora (lub placebo w zakresie analizy bezpieczeństwa),
- w publikacjach analizowano co najmniej jeden z następujących punktów końcowych:
  - o ocena skuteczności:
    - przeżycie całkowite,
    - zmiana HbA<sub>1c</sub>,
    - odsetek pacjentów osiagających poziom HbA<sub>1c</sub> <7%,
    - odsetek pacjentów osiagających poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%,
    - zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG),
    - dawka insuliny (bazowa, bolus) stosowana w badaniu,
  - o ocena bezpieczeństwa:
    - zgony,
    - poważne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń),
    - zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń),
    - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
    - zmiana masy ciała,

---

<sup>1</sup> Insulina glargine 100 U/ml (wykluczono inne postaci leku ze względu na brak dostępności w Polsce – zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej <http://indeks.mp.pl>) lub insulina detemir.

- epizody hipo- i hiperglikemii (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń),
  - o jakość życia.
- publikacja w języku polskim, angielskim, niemieckim lub francuskim.

#### **4.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania**

Z analizy skuteczności klinicznej dodatkowo wykluczono prace spełniające następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia;
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych.

#### **4.1.5 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych**

Ocena wiarygodności opracowań wtórnych była prowadzona niezależnie przez dwóch badaczy (■■■■■■). Wiarygodność zakwalifikowanych do przeglądu opracowań wtórnych oceniono poprzez sprawdzenie:

- daty odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
- liczby i rodzaju przeszukanych baz danych,
- sposobu przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
- liczby badaczy biorących udział w selekcji badań,
- sposobu przedstawienia etapów selekcji badań,
- rodzaju włączonych badań,
- sposobu porównania interwencji, wykorzystanych metod statystycznych,
- deklaracji konfliktu interesów,
- źródła finansowania pracy.

Podsumowanie wiarygodności opracowań wtórnych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 5.1.

#### **4.1.6 Strategia ekstrakcji danych**

Dane ekstrahowano z opracowań wtórnych przy użyciu uprzednio przygotowanego formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■). Następnie ekstrahowane dane sprawdzane były niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dotyczących charakterystyki opracowań wtórnych:
  - o cel pracy,
  - o kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
    - populację,
    - interwencje,

- rodzaj badań,
- oceniane punkty końcowe.
- dotyczących wiarygodności opracowań wtórnych:
  - o data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie,
  - o liczba i rodzaj przeszukanych baz danych,
  - o sposób przedstawienia strategii wyszukiwania badań,
  - o liczba badaczy biorących udział w selekcji badań,
  - o sposób przedstawienia etapów selekcji badań,
  - o rodzaj włączonych badań,
  - o sposób porównania interwencji, wykorzystane metody statystyczne,
  - o deklaracja konfliktu interesów,
  - o źródła finansowania pracy.
- wybrane wyniki dotyczące analizowanej interwencji lub komparatorów pokazujące ich:
  - o skuteczność,
  - o bezpieczeństwo.
- wnioski autorów o pracowania.



## 4.2 Przegląd badań pierwotnych dla insuliny degludec

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych porównujących insulinę degludec z innym długodziałającym analogiem insuliny, z insuliną NPH (w populacji chorych z cukrzycą typu 1 i 2) oraz z mieszankami insulinowymi (w populacji chorych z cukrzycą typu 2).

### 4.2.1 Strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- EMBASE,
- Medline (PubMed),
- *The Cochrane Library*.

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla insuliny degludec, przedstawiono w rozdz. 14. Z uwagi na małą liczbę wyników w strategii wykorzystano jedynie (w postaci alternatywy) różne nazwy leku, nie ograniczając wyników przez koniunkcję z innymi słowami kluczowymi. Takie podejście zapewnia dużą czułość wyszukiwania.

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- wyszukiwarek internetowych.

### 4.2.2 Selekcja informacji

Selekcję badań na podstawie przeglądu systematycznego przeprowadziło dwóch badaczy ([REDACTED]) w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem kryteriów włączenia badań (rozdz. 4.2.3). Selekcję prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim, polskim, niemieckim lub francuskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 24.02.2016 r.

### 4.2.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: dorośli chorzy z cukrzycą.

- interwencja: insulina degludec (niezależnie od preparatu<sup>2</sup>),
- komparator: insulina glargine<sup>3</sup>, insulina detemir, insulina NPH (w populacji chorych z cukrzycą typu 1 i 2), mieszanki insulinowe (w populacji chorych z cukrzycą typu 2) - niezależnie do preparatu.
- poszukiwane punkty końcowe (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
  - o ocena skuteczności:
    - przeżycie całkowite,
    - zmiana HbA<sub>1c</sub>,
    - odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7%,
    - odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%,
    - zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG),
    - dawka insuliny (bazowa, bolus) stosowana w badaniu,
  - o ocena bezpieczeństwa:
    - zgony,
    - poważne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń),
    - zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń),
    - przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
    - zmiana masy ciała,
    - epizody hipo- i hiperglikemii (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń),
  - o jakość życia.
- metodyka badania:
  - o opublikowane, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania pierwotne<sup>4</sup> przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych (w przypadku grup skrzyżowanych, jeżeli była taka możliwość, analizowano dane z pierwszego okresu badania, tj. do momentu skrzyżowania),
- horyzont czasowy obserwacji: ≥12 tygodni (zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2013 roku, odsetek HbA<sub>1c</sub> odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie [14]).

W przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu tylko z jednym z dwóch refundowanych w Polsce długodziałających analogów insuliny w danym wskazaniu, nie przeprowadzano oceny

---

<sup>2</sup> Tresiba® Penfill® 100 IU/ml 5x3 ml, Tresiba® Flextouch® 100 IU/ml 5x3 ml, Tresiba® Flextouch® 200 IU/ml, 3x3 ml.

<sup>3</sup> Insulina glargine 100 U/ml (wykluczono inne postaci leku ze względu na brak dostępności w Polsce – zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej <http://indeks.mp.pl>).

<sup>4</sup> Celem pracy był możliwie najpełniejszy opis stosowanej technologii, z tego względu w metodzie przeszukiwania baz danych uwzględniono również badania otwarte. Brak zaślepienia badań, w których oceniano insulinę jest częstą praktyką i wynika z kwestii etycznych – ma na celu ograniczenie liczby wstrzyknięć w ciągu dnia.

skuteczności i bezpieczeństwa IDeg w porównaniu z drugim długodziałającym analogiem insuliny na podstawie porównania po średniego.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (długodziałające analogi insuliny, insulina NPH i mieszanki insulinowe) będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus (patrz: Analiza problemu decyzyjnego [15]). W związku z tym w ramach analizy podstawowej w cukrzycy typu 2 analizowano badania oceniające stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ocenę skuteczności insuliny degludec w schemacie 'basal-bolus' przedstawiono w ramach analizy dodatkowej.

#### **4.2.4 Kryteria wykluczenia z opracowania**

Z analizy skuteczności klinicznej wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych w rozdziale 4.2.3. Dodatkowo uwzględniono następujące kryteria wykluczenia:

- populacja: badania przeprowadzone w populacji azjatyckiej,
- metodyka badania:
  - o artykuły przeglądowe i pogładowe,
  - o listy do redakcji,
  - o opisy przypadków,
- punkty końcowe - prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia,
- typ publikacji:
  - o badania wtórne,
  - o protokoły z badań klinicznych,
  - o badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych.

#### **4.2.5 Ocena wiarygodności badań pierwotnych**

Prace oceniono także pod kątem:

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

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy ([REDACTED]). W przypadku braku zgodności, dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT” z 2009 roku, por. Tab. 3

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg. wytycznych AOTMiT [1].

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. randomised controlled trial, RCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. clinical controlled trial, CCT).
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

#### 4.2.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jako ści, były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania ([REDACTED]) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2010), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania ([REDACTED]) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany protokół i formularz. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologii badania:
  - o kryteriów włączenia i wykluczenia,
  - o charakterystyki badanej populacji,
  - o charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,
  - o metod randomizacji i zaślepienia,
  - o hipotezy zerowej i typu analizy.

- wyników zdrowotnych dotyczących analizowanej interwencji lub komparatorów pokazujących ich:
  - o skuteczność,
  - o bezpieczeństwo.
- odsetka chorych, którzy nie ukończyli badania.

## 5 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych i badań pierwotnych

W toku przeszukiwania baz danych pod kątem badań oceniających bezpośrednio stosowanie insuliny degludec oceniono wstępnie łącznie 1 059 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano łącznie 76 prac dla badań bezpośrednio oceniających stosowanie insuliny degludec, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono poniżej (Ryc. 1). Szczegółowe strategie i wyniki przeszukiwania pierwotnego (28.04.2014 r.) oraz aktualizacji przeszukiwania baz danych (24.02.2016 r.) przedstawiono w rozdz. 14.

W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji (insulina degludec) spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono jedno opracowanie wtórne. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji (włączonych do przeglądu oraz wykluczonych) przedstawiono w rozdz. 15.1 oraz 16. Wyniki przeglądu opracowań wtórnych przedstawiono w rozdz. 5.1.

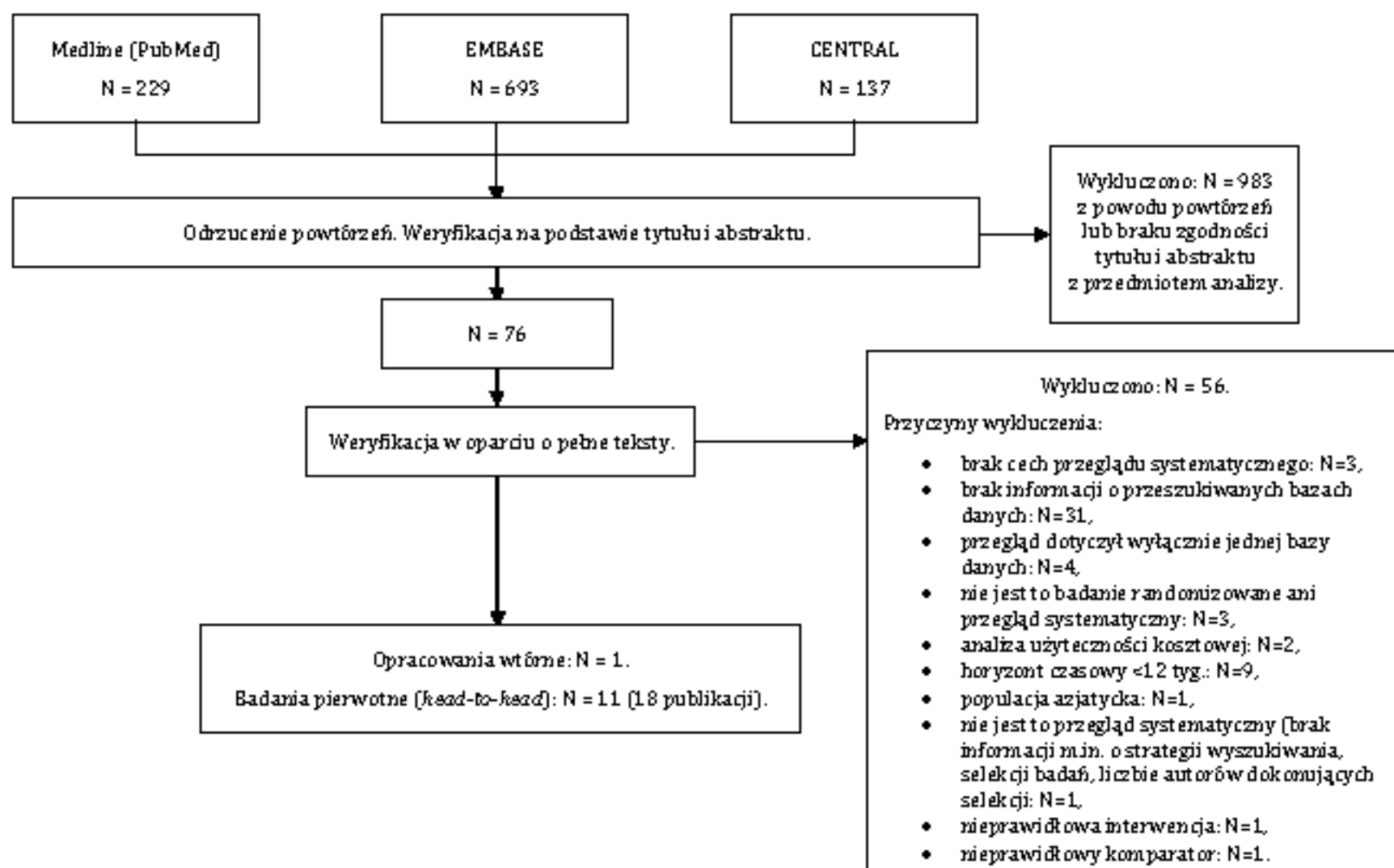
Ostatecznie do opracowania włączono 11 badań pierwotnych (18 publikacji) oceniających bezpośrednio stosowanie insuliny degludec w porównaniu z wybranym komparatorem (insulina glargine, insulina detemir; porównanie bezpośrednie, *head-to-head*):

- w cukrzycy typu 1 u dorosłych chorych:
  - o IDeg vs IGlar: 3 badania,
  - o IDeg vs IDet: 1 badanie,
- w cukrzycy typu 2 u dorosłych chorych:
  - o IDeg vs IGlar w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (analiza podstawowa): 6 badań,
  - o IDeg vs IGlar w schemacie 'basal-bolus' (analiza dodatkowa): 1 badanie

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną NPH i mieszankami insulino wymi.

Listę publikacji (włączonych do przeglądu oraz wykluczonych) przedstawiono w rozdz. 15.2 oraz 16. Wyniki przeglądu badań pierwotnych przedstawiono w rozdz. 5.2.

Ryc. 1. Selekcja opracowań wtórnych i badań pierwotnych włączonych do opracowania.



## 5.1 Przegląd opracowań wtórnych dla insuliny degludec

### 5.1.1 Charakterystyka opracowań wtórnych

Do niniejszego przeglądu systematycznego włączono jedno opracowanie wtórne dotyczące stosowania insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2. Charakterystykę włączonego opracowania wtórnego przedstawiono poniżej.

Tab. 4. Charakterystyka opracowania wtórnego włączonego do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania = interwencji
		Populacja	Interwencje	Rodzaj badań	Punkty końcowe	
Monami 2013	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec z innymi insulinami bazowymi	pacjenci z cukrzycą typu 1 lub typu 2	porównanie insuliny degludec z innymi insulinami bazowymi, w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi lub insuliną pozakłową	RCT, horyzont ≥16 tyg	Pierwszorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA<sub>1c</sub> na koniec badania,</li> <li>hipoglikemia nocna, ogółem (liczba epizodów/pacjenta-leta) lub ciężka (liczba pacjentów ≥1 epizodem),</li> </ul> Drugorzędowe punkty końcowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>BMI,</li> <li>FPG,</li> <li>dawka insuliny na koniec badania.</li> </ul>	metaanaliza

### 5.1.2 Ocena wiarygodności opracowań wtórnych

Ocena wiarygodności opracowania wtórnego włączonego do niniejszego przeglądu przedstawiona została poniżej.

Tab. 5. Wiarygodność opracowania wtórnego włączonego do przeglądu.

Opracowanie wtórne	Monami 2013
Data odcięcia, przeszukane bazy danych	<ul style="list-style-type: none"> <li>Medline,</li> <li>the Cochrane Library</li> </ul>
Strategia wyszukiwania badań	Przedstawione słowa kluczowe ("degludec").
Selekcja badań przeprowadzona przez ≥2 autorów	tak
Opisane etapy selekcji badań	zamieszczona schemat z informacją o powodach wykluczenia
Włączone badania	5 RCT: <ul style="list-style-type: none"> <li>Birkeland 2011,</li> <li>BEGIN Basal-Bolus Type 1,</li> <li>BEGIN Basal-Bolus Type 2,</li> <li>Zinman 2011,</li> <li>Niskanen 2012.</li> </ul>
Informacja dot. konfliktu interesów	Przedstawiono informacje o konflikcie interesów.
Informacja dot. źródła finansowania pracy	Praca nie była finansowana.
Klasyfikacja wg ADTMJT	IA.



### 5.1.3 Wyniki opracowań wtórnych

Autorzy opracowania wtórnego Monami 2013 włączyli pięć randomizowanych badań klinicznych porównujących insulinę degludec z innymi insulinami bazowymi, w tym cztery badania włączone do niniejszego przeglądu (porównanie z insuliną glargine) oraz jedno badanie porównujące mieszankę insulina degludec/insulina aspart z dwufazową insuliną aspart (ang. *biphasic insulin aspart*, BIAsp; Niskanen 2012). Badania tego nie włączono do niniejszego przeglądu, gdyż mieszanka insulina degludec/insulina aspart nie stanowi ocenianej interwencji.

W opracowaniu wtórnym Monami 2013 uzyskano następujące wyniki:

- HbA<sub>1c</sub> (%):
  - o cukrzyca typu 1 i 2 łącznie: SMD=0,04, 95% CI=(-0,05; 0,13}, p=0,37,
  - o cukrzyca typu 1: SMD=0,08, 95% CI=(-0,14; 0,29}, p=0,47,
  - o cukrzyca typu 2: SMD=0,02, 95% CI=(-0,10; 0,14}, p=0,72,
- FPG (mmol/l):
  - o cukrzyca typu 1 i 2 łącznie: SMD=-0,38, 95% CI=(-0,71; -2,27}, p=0,023,
  - o cukrzyca typu 1: SMD=-0,46, 95% CI=(-1,06; 0,14}, p=0,13,
  - o cukrzyca typu 2: SMD=-0,35, 95% CI=(-0,74; 0,04}, p=0,082<sup>§</sup>,
- dawka insuliny bazowej (IU):
  - o cukrzyca typu 1 i 2 łącznie: SMD=2,26, 95% CI=(-2,26; 6,79}, p=0,33,
  - o cukrzyca typu 1: SMD=-1,11, 95% CI=(-4,77; 2,56}, p=0,55,
  - o cukrzyca typu 2: SMD=6,34, 95% CI=(2,32; 10,34}, p=0,002,
- BMI - brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (dane nie zostały przedstawione w badaniu),
- potwierdzona hipoglikemia:
  - o cukrzyca typu 1 i 2 łącznie: MH-OR=0,95, 95% CI=(0,93; 0,97}<sup>¶</sup>, p<0,001,
  - o cukrzyca typu 1: MH-OR =0,92, 95% CI=(0,71; 1,21}, p=0,58,
  - o cukrzyca typu 2: MH-OR =0,81, 95% CI=(0,78; 0,85}, p<0,001,
- potwierdzona hipoglikemia nocna:
  - o cukrzyca typu 1 i 2 łącznie: MH-OR=0,70, 95% CI=(0,60; 0,81}, p<0,001,
  - o cukrzyca typu 1: MH-OR =0,66, 95% CI=(0,49; 0,88}, p<0,001,
  - o cukrzyca typu 2: MH-OR =0,95, 95% CI=(0,30; 3,05}, p=0,94,
- ciężka hipoglikemia:
  - o cukrzyca typu 1 i 2 łącznie: MH-OR=1,17, 95% CI=(0,77; 1,76}, p=0,46,
  - o cukrzyca typu 1: MH-OR =1,24, 95% CI=(0,75; 2,06}, p=0,40,
  - o cukrzyca typu 2: MH-OR =1,03, 95% CI=(0,51; 2,07}, p=0,93.

Powyższe wyniki wskazują na istotnie statystycznie:

<sup>§</sup> W publikacji Monami 2013 przedstawiono wartość p=-0,082, przy czym z uwagi na nieujemność p przyjęto, że był to błąd literowy autorów, i w niniejszym opracowaniu przedstawiono wartość p=0,082.

<sup>¶</sup> W publikacji Monami 2013 przedstawiono 95% CI w postaci 95% CI=(0,93; -0,97), w niniejszym opracowaniu przyjęto, że wartość '-0,97' jest błędnie wskazana jako ujemna.

- większą redukcją FPG (mmol/l) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 łącznie,
- wyższą dawkę insuliny bazowej stosowaną na koniec badania w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2,
- niższą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 łącznie,
- niższą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 łącznie.

Wyniki pochodzące ze wszystkich pięciu włączonych badań (w tym dla porównania mieszanki insulina degludec/insulina aspart z BIAsp) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a komparatorami w zakresie częstości występowania znaczących sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych: MH-OR=0,92, 95% CI={0,37; 2,25}, p=0,85. Analogiczne wyniki uzyskano dla porównania insuliny degludec wyłącznie z insuliną glargine: MH-OR=1,00, 95% CI={0,39; 2,54}, p=1,00. Dane dotyczące częstości występowania raka dostępne były w dwóch badaniach (oba dla porównania z insuliną glargine). Wyniki porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie ww. punktu końcowego: MH-OR=0,33, 95% CI={0,08; 1,33}, p=0,12.

## 5.2 Przegląd badań pierwotnych dla insuliny degludec

W ramach przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych zidentyfikowano badania dla populacji chorych z cukrzycą typu 1 oraz dla populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Do przeglądu systematycznego **zakwalifikowano 11 badań (18 publikacji) oceniających bezpośrednio stosowanie insuliny degludec (Tresiba®) w porównaniu z wybranym komparatorem:**

### w cukrzycy typu 1:

- trzy badania porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine w schemacie 'basal-bolus' w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1, Birkeland 2011;
- jedno badanie porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną detemir w schemacie 'basal-bolus' w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1: Davies 2014;

### w cukrzycy typu 2:

- sześć badań porównujących stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine jako insuliny bazowej w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2: BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long, Zinman 2011 (analiza podstawowa);
- jedno badanie porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine w schemacie 'basal-bolus' w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2: BEGIN Basal-Bolus Type 2 (analiza dodatkowa).

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną NPH i mieszankami insuliny.

Dodatkowo, po dacie przeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych, odnaleziono randomizowane badanie kliniczne porównujące insulinę degludec z placebo stosowanymi w skojarzeniu z liraglutidem i metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (badanie BEGIN: ADD TO GLP-1). Badanie włączono do analizy zgodnie z uwagami AOTMiT w celu spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Wyniki badania przedstawiono głównie w kontekście dodatkowej analizy bezpieczeństwa insuliny degludec w rozdziale 9.

Charakterystykę poszczególnych badań włączonych do części właściwej analizy przedstawiono w rozdz. 5.2.1.

## 5.2.1 Charakterystyka badań pierwotnych

### **Cukrzyca typu 1 u dorosłych**

#### ***Porównanie insuliny degludec z insuliną glargine***

Wszystkie włączone badania były badaniami randomizowanymi z grupami równoległymi. Wszystkie badania były ukierunkowane na cel (ang. *treat-to-target*), tj. na osiągnięcie podobnego poziomu glikemii w grupie interwencji oraz komparatora (por. rozdz. 6). Wszystkie badania, z wyjątkiem Birkeland 2011, zostały zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy niemniejszej skuteczności (non-inferiority) w zakresie punktu końcowego redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>. Celem badania Birkeland 2011 było oszacowanie różnicy w leczeniu w zakresie poziomu HbA<sub>1c</sub>. Wszystkie badania były badaniami wieloośrodkowymi i międzynarodowymi. Liczebność populacji w badaniach jest zróżnicowana - od 178 do 629 pacjentów. Czas obserwacji dla dostępnych badań wyniósł od 16 tyg. do 104 tyg. (w tym fazy przedłużone trwające do 52 tyg.).

We wszystkich badaniach szczegółowo opisano protokół leczenia oraz zastosowane metody statystyczne.

#### ***Porównanie insuliny degludec z insuliną detemir***

Badanie Davies 2014 było badaniem randomizowanym z grupami równoległymi. Badanie było ukierunkowane na cel (ang. *treat-to-target*), tj. na osiągnięcie podobnego poziomu glikemii w grupie interwencji oraz komparatora (por. rozdz. 6). Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy niemniejszej skuteczności (non-inferiority) w zakresie punktu końcowego redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>.

Badanie Davies 2014 było badaniem wieloośrodkowym i międzynarodowym. Liczebność populacji w badaniu wynosiła 456, natomiast czas obserwacji - 26 tyg.

W badaniu szczegółowo opisano protokół leczenia oraz zastosowane metody statystyczne.

### **Cukrzyca typu 2 u dorosłych**

#### ***Porównanie insuliny degludec z insuliną glargine***

Wszystkie włączone badania były badaniami randomizowanymi z grupami równoległymi. Wszystkie badania były ukierunkowane na cel (ang. *treat-to-target*), tj. na osiągnięcie podobnego poziomu glikemii w grupie interwencji oraz komparatora (por. rozdz. 6). Wszystkie badania, z wyjątkiem Zinman 2011, zostały zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy niemniejszej skuteczności (non-inferiority) w zakresie punktu końcowego redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>. Celem badania Zinman 2011 było oszacowanie różnicy w leczeniu w zakresie poziomu HbA<sub>1c</sub>. Wszystkie badania były badaniami wieloośrodkowymi i międzynarodowymi. Liczebność populacji w badaniach jest zróżnicowana - od 245 do 1 030 pacjentów. Czas obserwacji dla dostępnych badań wyniósł od 16 tyg. do 130 tyg. (w tym fazy przedłużone trwające do 78 tyg.).

Badanie BEGIN Once Long obejmowało:

- etap fazy randomizowanej, trwający 52 tyg., w którym pacjenci randomizowani byli do grupy insuliny degludec lub insuliny glargine,
- etap pierwszej fazy przedłużonej (po 1 tyg. okresie wymywania), trwający 52 tyg., w którym pacjenci, którzy ukończyli fazę podstawową badania i wyrazili zgodę na dalszy udział w badaniu, kontynuowali terapię w grupach z randomizacją taką jak w fazie podstawowej badania,
- etap drugiej fazy przedłużonej, trwający 26 tyg., w którym pacjenci z grupy insuliny degludec w skojarzeniu z metforminą i z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥7,0% (≥53 mmol/mol) randomizowani byli do grupy insuliny degludec stosowanej w skojarzeniu z liraglutylem lub insuliny degludec stosowanej w skojarzeniu z insuliną aspart (w obu grupach kontynuowana była terapia metforminą), pacjenci z HbA<sub>1c</sub> <7,0% kontynuowali terapię insuliną degludec z skojarzeniem z metforminą w nierandomizowanym ramieniu badania.

Z uwagi na brak zgodności terapii w 26 tyg. okresie drugiej fazy przedłużonej z kryteriami włączenia do niniejszego przeglądu, w niniejszym raporcie uwzględniono wyłącznie wyniki pochodzące z fazy randomizowanej oraz pierwszej fazy przedłużonej.

We wszystkich badaniach szczegółowo opisano protokół leczenia oraz zastosowane metody statystyczne. Jedynie w badaniu BEGIN Once Long nie przedstawiono uzasadnienia liczebności próby, zaś w badaniu BEGIN LOW VOLUME nie podano wymaganej liczebności próby (przy czym przedstawiono metodę jej wyznaczenia).

Szczegółową charakterystykę badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w Tab. 6 i Tab. 7.

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. I).

Badanie	Wcześniejże leczenie	Terapia towarzysząca	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba i liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
<b>CUKRZYCA TYPU 1 U DOROSŁYCH</b>								
<b>IDeg vs IGlar/IDet</b>								
BEGIN Basal-Bolus Type 1	≥1 rok terapii dawką insuliny w schemacie 'basal-bolus'	posiłkowa insulina bolus (insulina aspart, Novo Rapid/ Novo Log® 100 U/ml )	79 ośrodków, Francja, Niemcy, RPA, Rosja, USA, Wielka Brytania	629	okres po randomizacji: 52 tyg. + 52 tyg. fazy przedłużonej <sup>f</sup>	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 1	insulina degludec q.d. N=472	insulina glargine q.d. N=157
BEGIN Flex T1	≥1 rok terapii dawką insuliny w schemacie 'basal-bolus', terapia oparta na wstrzyknięciach w ciągu ostatnich 3 m-cy	posiłkowa insulina bolus (insulina aspart, Novo Rapid/ Novo Log® 100 U/ml )	71 ośrodków (68 w fazie przedłużonej), Belgia, Niemcy, Norwegia, Polska, USA, Wielka Brytania	493	okres po randomizacji: 26 tyg. + 1 tyg. okres wymywania + 26 tyg. fazy przedłużonej <sup>g</sup>	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 1	insulina degludec Forced-Flex q.d. <sup>g</sup> N=164 insulina degludec q.d. <sup>g</sup> N=165	insulina glargine q.d. N=164
Birkeland 2011	nieprzerwana terapia insuliny w dawkowym schemacie	posiłkowa insulina bolus (insulina aspart, Novo Rapid/ Novo Log® 100 U/ml )	28 ośrodków, Australia, Niemcy, Norwegia, Szwecja, USA	178	okres po randomizacji: 16 tyg.	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 1	insulina degludec q.d. <sup>h</sup> N=59 insulina degludec q.d. <sup>h</sup> N=60	insulina glargine q.d. N=59

Badanie	Wcześniejse leczenie	Terapia towarzysząca	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba i liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
Davies 2014	≥1 rok terapii doustną insuliną w schemacie 'basal-bolus'	posiłkowa insulina bolus (insulina aspart, Novo Rapid® 100 U/ml)	badanie wielośrodkowe, Brazylia, Finlandia, Japonia, Macedonia, Wielka Brytania, Włochy,	456	okres po randomizacji: 26 tyg.	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 1	insulina degludec q.d. N=303	insulina detemir q.d. N=153
<b>CUKRZYCA TYPU 2 U DOROSŁYCH</b>								
<b>IDeg vs IGlar</b>								
BEGIN-EASY AM	DAD	pacjenci kontynuowali terapię metforminą i inhibitorami DPP-4 bez zmian w dawce i częstotliwości stosowania	94 ośrodki, Czechy, Izrael, Kanada, RPA, Słowacja, USA, Wielka Brytania	460	okres po randomizacji: 26 tyg.	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2	insulina degludec 3TW <sup>®</sup> N=230	insulina glargine q.d. N=230
BEGIN-EASY PM	DAD	pacjenci kontynuowali terapię metforminą i inhibitorami DPP-4 bez zmian w dawce i częstotliwości stosowania	89 ośrodków, Bułgaria, Francja, Holandia, Kanada, Rumunia, USA, Węgry	467	okres po randomizacji: 26 tyg.	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2	insulina degludec 3TW <sup>®</sup> N=233	insulina glargine q.d. N=234
BEGIN FLEX	terapia ≥1 doustnymi lekami przeciw cukrzycowym lub doustną insuliną bazową w monoterapii lub w skojarzeniu z ≥1 DAD	pacjenci wcześniej leżeni DAD kontynuowali terapię bez zmian w dawce bądź schemacie leczenia	69 ośrodków, Argentyna, Federacja Rosyjska, Finlandia, Indie, Izrael, Malezja, Meksyk, Norwegia, Republika Macedonia, RPA, Serbia i Czarnogóra, Tajwan, Węgry, Wielka Brytania	697	okres po randomizacji: 26 tyg.	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2	insulina degludec Flex q.d. N=229 insulina degludec q.d. N=228	insulina glargine q.d. N=230
BEGIN LOW VOLUME	terapia doustnymi lekami przeciw cukrzycowym	metformina ± inhibitory DPP-4	108 ośrodków, Francja, Irlandia, Kanada, Rosja, RPA,	460	okres po randomizacji: 26 tyg.	dorośli pacjenci z	insulina degludec q.d.	insulina glargine q.d.

Badanie	Wcześniejsze leczenie	Terapia towarzysząca	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba i populacja (pacjenci rando-mizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
			Ukraina, USA, Wielka Brytania			cukrzycą typu 2	N=230	N=230
BEGIN Once Lang	terapia DAD (metformina w monoterapii lub w skojarzeniu z jakimkolwiek lekiem stymulującym wydzielanie insuliny (SU, glinidy, inhibitory DPP-4) lub inhibitorem $\alpha$ -glukozydazy)	metformina; dozwolone było kontynuowanie terapii inhibitorami DPP-4	Austria, Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Hiszpania, Kanada, Niemcy, Norwegia, Serbia, USA	1 030	okres po randomizacji: 52 tyg. + 1 tydz. okres wytrzymania <sup>III</sup> + 78 tyg. fazy przedłużonej <sup>III</sup>	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2	insulina degludec q.d. N=773	insulina glargine q.d. N=257
Zinman 2011	terapia 1 lub 2 DAD (metformina, inhibitor $\alpha$ -glukozydazy, pochodna sulfonylmoocznika, meglitynidy)	metformina	28 ośrodków, Indie, Kanada, RPA, USA	245	okres przed randomizacją: 3 tyg. <sup>K</sup> okres po randomizacji: 16 tyg.	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2	insulina degludec 3TW <sup>III</sup> N=62 insulina degludec q.d. N=60 insulina degludec q.d. N=61	insulina glargine q.d. N=62
BEGIN Basal-Bolus Type 2*	terapia jakimkolwiek schematem insuliny przez $\geq 3$ mc przed badaniem	poziołkowa insulina bolus (insulina aspart Novo Rapid/ Novo Log® 100	123 ośrodki, Bułgaria, Hiszpania, Hong Kong,	1 006	okres po randomizacji:	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2	insulina degludec q.d.	insulina glargine q.d.



Badanie	Wcześniejsze leczenie	Terapia towarzysząca	Liczba i lokalizacja ośrodków biorących udział w badaniu	Liczba i liczebność populacji (pacjenci randomizowani)	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)
	przesiewowy z dodatkiem lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych	U/ml) + metformina, pioglitazon lub oba	Irlandia, Niemcy, Rosja, RPA, Rumunia, Słowacja, Turcja, USA, Włochy		52 tyg. + 26 tyg. fazy przedłużonej		N=755	N=251
<p>I – pacjenci włączeni do fazy przedłużonej badania kontynuowali terapię stosowaną w fazie podstawowej;</p> <p>II – pomiędzy fazą podstawową a fazą przedłużoną badania był 1 tyg. okres wymywania (ang. washout period); w fazie przedłużonej badania pacjenci z obu grup insuliny degludec przypisani zostali do jednej grupy – IDeg Free-Flex (N=329) – schemat umożliwiający stosowanie insuliny degludec o dowolnej porze dnia;</p> <p>III – Forced-Flex – insulina degludec podawana w ustalonym harmonogramie z przerwą pomiędzy dawkami trwającą minimum 8 i maksimum 40 godzin (w poniedziałki, środy i piątki rano oraz we wtorki, czwartki, soboty i niedziele wieczorem); insulina degludec (w grupie IDeg) podawana była codziennie wraz z wieczornym posiłkiem a insulina głęboka podawana była codziennie o tej samej porze dnia;</p> <p>IV – 1U = 6 mmol;</p> <p>V – 1U = 9 mmol;</p> <p>VI – 3 TW – trzy razy w tygodniu;</p> <p>VII – po 52 tyg. badania pacjenci otrzymywali insulinę NPH (i kontynuowali DAD) przez 1 tydz. okresu wymywania (ang. washout period) w celu dokładnej oceny poziomu przeciwciał przeciwinsulinowych;</p> <p>VIII – w tym 52 tyg. fazy przedłużonej w trakcie której pacjenci, którzy ukończyli fazę podstawową badania i wyrazili zgodę na dalszy udział w badaniu kontynuowali terapię w grupach z randomizacją taką jak w fazie podstawowej badania oraz 26 tyg. fazy przedłużonej, w której pacjenci z grupy insuliny degludec w skojarzeniu z metforminą i z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≥7,0% (≥53 mmol/mol) randomizowani byli do grupy insuliny degludec stosowanej w skojarzeniu z liraglutidem lub insuliny degludec stosowanej w skojarzeniu z insuliną aspart (w obu grupach kontynuowana była terapia metforminą), pacjenci z HbA<sub>1c</sub> &lt;7,0% kontynuowali terapię insuliny degludec z skojarzeniem z metforminą w nierandomizowanym ramieniu badania;</p> <p>IX – w tym 2 tyg. okres doboru dawki metforminy do 2000 mg na dzień (po 1000 mg w porze śniadania oraz wieczornego posiłku) oraz 1 tyg. okres utrzymywania dawki metforminy;</p> <p>* badanie wykluczone z analizy podstawowej ze względu na stosowanie insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' (wyniki badania opisano w ramach analizy dodatkowej w aneksie).</p>								

Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. II).

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Identyfikator badania
<b>CUKRZYCA TYPU 1</b>						
<b>IDeg vs IGlar/IDet</b>						
BEGIN Basal-Bolus Type 1	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	równoległe, TTT	opisany	opisane	tak	NCT00982228
BEGIN Flex T1	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	równoległe, TTT	opisany	opisane	tak	NCT01079234
Birkeland 2011	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	równoległe, TTT	opisany	opisane	tak	NCT00612040
Davies 2014	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	równoległe, TTT	opisany	opisane	tak	NCT01074268
<b>CUKRZYCA TYPU 2</b>						
<b>IDeg vs IGlar</b>						
BEGIN-EASY AM	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	równoległe, TTT	opisany	opisane	tak	NCT01069678
BEGIN-EASY PM	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	równoległe, TTT	opisany	opisane	tak	NCT01076647
BEGIN FLEX	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	równoległe, TTT	opisany	opisane	tak	NCT01006291
BEGIN LOW VOLUME	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	równoległe, TTT	opisany	opisane	tak <sup>a</sup>	NCT01069665

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Szczegółowy protokół leczenia	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Identyfikator badania
BEGIN Once Long	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	równoległe, TTT	opisany	opisane	brak	NCT00765817
Zinman 2011	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	równoległe, TTT	opisany	opisane	tak	NCT00611884
BEGIN Basal-Bolus Type 2**	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	równoległe, TTT	opisany	opisane	tak	NCT00972283

\* w publikacji przedstawiono metodę wyznaczenia liczebności próby przy czym nie wskazano jej wielkości;

\*\* badanie wykluczone z analizy podstawowej ze względu na stosowanie insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie "basal-bolus" (wyniki badania opisano w ramach analizy dodatkowej w aneksie).

### 5.2.1.1 Ze stawienie kryteriów włączenia i wykluczenia w badaniach pierwotnych

W Tab. 8 zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego. We wszystkich badaniach przedstawiono zarówno kryteria włączenia, jak i wykluczenia.

Tab. 8. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
<b>CUKRZYCA TYPU 1</b>	
<b>IDeg vs IGlar/IDet</b>	
BEGIN Basal-Bolus Type 1	<p><b>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</b> dorośli (≥18 lat); zdiagnozowana cukrzyca typu 1 trwająca ≥1 rok; terapia dawką insuliny w schemacie 'basal-bolus' trwająca ≥1 rok przed badaniem przesiewowym; HbA<sub>1c</sub> ≤10,0% (86 mmol/mol); BMI ≤35,0 kg/m<sup>2</sup>.</p> <p><b>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</b> stosowanie w ciągu 3 ostatnich miesięcy przed pierwszą wizytą leków przeciwcukrzycowych innych niż insulina; zmiana leczenia wspomagającego na terapię o znanym i istotnym wpływie na metabolizm glukozy (np. kortykosteroidy, beta-blokery, inhibitory MAO); choroba sercowo-naczyniowa, w ciągu 6 m-cy przed pierwszą wizytą, definiowana jako: udar, zdekompenzowana niewydolność serca (klasa III lub IV skali NYHA), zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa CABG lub angioplastyka; niekontrolowane leczone lub nieleczone ciężkie nadciśnienie tętnicze (SBP ≥180 mmHg lub DBP ≥100 mmHg); zaburzenia czynności wątroby definiowane jako poziom aminotransferazy alaninowej ≥2,5 razy wyższy niż górna wartość prawidłowa (dopuszczano wykonanie jednego ponownego badania w ciągu 7 tyg. od otrzymania wyniku, przy czym ponowny wynik był ostateczny); zaburzenia czynności nerek definiowane jako stężenie kreatyniny w surowicy ≥180 μmol/l (≥2,0 mg/dl), dopuszczano wykonanie jednego ponownego badania w ciągu 7 tyg. od otrzymania wyniku, przy czym ponowny wynik był ostateczny; nawracająca ciężka hipoglikemia (&gt;1 epizod ciężkiej hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 m-cy) lub nieświadomość hipoglikemii lub hospitalizacja z powodu kwasicy ketonowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy; retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca leczenia w opinii badacza; ciąża; okres karmienia; planowana ciąża lub niestosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych zgodnych z lokalnymi przepisami; rak lub wcześniej przebyty rak (z wyjątkiem raka podstawonabłonkowego skóry lub płaskonabłonkowego raka skóry); jakiegokolwiek istotna klinicznie choroba lub zaburzenie, z wyłączeniem tych związanych z cukrzycą typu 1, które w opinii badacza mogą mieć wpływ na wynik badania; niepełnosprawność umysłowa, zaburzenia psychiczne, niechęć lub bariery językowe uniemożliwiające odpowiednie zrozumienie lub współpracę, w tym osoby niepotrafiące pisać i czytać; wcześniejszy udział w tym badaniu, udział określony jako losowy, ponowne badanie przesiewowe było dopuszczone tylko raz w granicach okresu rekrutacji; znana lub podejrzana alergia na którykolwiek z produktów badania lub produkty powiązane; przyjęcie któregośkolwiek z badanych leków w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym; oddawanie krwi lub udział w innych badaniach w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym; znane lub podejrzone nadużywanie alkoholu, narkotyków lub środków odurzających.</p>
BEGIN Flex T1	<p><b>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</b> dorośli (≥18 lat); cukrzyca typu 1 (zdiagnozowana klinicznie i leczona schematem 'basal-bolus') trwająca ≥12 m-cy, terapia oparta na wstrzyknięciach w ciągu ostatnich 3 miesięcy; bieżąca terapia dawką insuliny bazowej (insulina glargine, insulina detemir, insulina NPH) w jednym bądź dwóch wstrzyknięciach w ciągu dnia oraz nie więcej niż trzy wstrzyknięcia insuliny bolus (np. insulina aspart, insulina lispro, insulina glibuzynowa, insulina ludzka) stosowanej jako posiłkowa insulina bolus; HbA<sub>1c</sub> ≤10,0%; BMI ≤35,0 kg/m<sup>2</sup>; zdolność do samodzielnego prowadzenia leczenia insuliną potwierdzona (stwierdzone w czasie wizyty skrzynkowej) zmianą dawki bolus insuliny w ciągu 2 m-cy poprzedzających badanie przesiewowe; zdolność i gotowość do stosowania się do protokołu leczenia.</p> <p><b>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</b> stosowanie w ciągu 3 ostatnich miesięcy przed pierwszą wizytą leków przeciwcukrzycowych innych niż insulina; rozpoczęcie lub zmiana terapii jakiegokolwiek leczenia systemowego, które w opinii</p>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>badacza może mieć wpływ na metabolizm glukozy, np. kortykosteroidy, beta-blokery, inhibitory MAO (wziewne kortykosteroidy są dozwolone); choroba sercowa-naczyniowa, w ciągu 6 m-cy przed pierwszą wizytą, definiowana jako: udar, zdekompenzowana niewydolność serca (klasa III lub IV skali NYHA), zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, CABG lub angioplastyka; niekontrolowane leczone lub nieleczone ciężkie nadciśnienie tętnicze (SBP <math>\geq 180</math> mmHg lub DBP <math>\geq 100</math> mmHg); zaburzenia czynności wątroby definiowane jako poziom aminotransferazy alaminowej <math>\geq 2,5</math> razy wyższy niż górna wartość prawidłowa (dopuszczano wykonanie jednego ponownego badania w ciągu tyg. od otrzymania wyniku, przy czym ponowny wynik był ostateczny); zaburzenia czynności nerek definiowane jako stężenie kreatyniny w surowicy <math>\geq 180</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> (<math>\geq 2,0</math> mg/dl); nawracająca ciężka hipoglikemia (<math>&gt;1</math> epizod ciężkiej hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 m-cy) lub nieswiadomość hipoglikemii (w opinii badacza) lub hospitalizacja z powodu kwasicy ketonowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy; retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca leczenia w opinii badacza; ciąża; okres karmienia; planowana ciąża lub niestosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych zgodnych z lokalnymi przepisami; rak lub wcześniej przeżyty rak (z wyjątkiem raka podstawonakomórkowego skóry lub płaskonabłonkowego raka skóry); jakakolwiek istotna klinicznie choroba lub zaburzenie, z wyłączeniem tych związanych z cukrzycą typu 1, które w opinii badacza mogą mieć wpływ na wynik badania; niepełnosprawność umysłowa, zaburzenia psychiczne, niechęć lub bariery językowe uniemożliwiające odpowiednie zrozumienie lub współpracę, w tym osoby niepotrafiące pisać i czytać; wcześniejszy udział w tym badaniu, udział określony jako losowy; ponowne badanie przesiewowe było dopuszczane tylko raz w granicach okresu rekrutacji; znana lub podejrzewana alergia na którykolwiek z produktów badania lub produkty powiązane; przyjęcie któregośkolwiek z badanych leków w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym; oddawanie krwi lub udział w innych badaniach w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym; znane lub podejrzewane nadużywanie alkoholu, narkotyków lub środków odurzających.</p>
Birkeland 2011	<p><b>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</b> kobiety i mężczyźni w wieku 18-75 lat; zdiagnozowana cukrzyca typu 1 trwająca <math>\geq 12</math> m-cy przed włączeniem do badania; nieprzerwane leczenie insulinią w dowolnym schemacie; poziom <math>A_{1c}</math> 7,0-11,0%.</p> <p><b>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</b> istotne klinicznie choroby współistniejące; zaburzenia nerek i wątroby; nawracające epizody ciężkiej hipoglikemii lub nieswiadomość hipoglikemii w wywiadzie; ciąża; okres karmienia.</p>
Davies 2014	<p><b>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</b> dorośli (<math>\geq 18</math> lat lub <math>\geq 20</math> lat w Japonii); zdiagnozowana cukrzyca typu 1 trwająca <math>\geq 12</math> m-cy; terapia dostateczną insulinią w schemacie 'basal-bolus' trwająca <math>\geq 12</math> m-cy przed badaniem przesiewowym; poziom <math>HbA_{1c}</math> <math>\leq 10,0\%</math> (<math>85,8</math> mmol/mol) i BMI <math>\leq 35,0</math> kg/m<sup>2</sup> w badaniu przesiewowym.</p> <p><b>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</b> istotne klinicznie choroby współistniejące, w tym zaburzenia nerek i wątroby; nawracające epizody ciężkiej hipoglikemii lub nieswiadomość hipoglikemii; choroba sercowa-naczyniowa w ciągu 6 m-cy przed włączeniem do badania.</p>
<b>CUKRZYCA TYPU 2</b>	
<b>IDeg vs IGlar</b>	
BEGIN-EASY AM	<p><b>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</b> wiek <math>\geq 18</math> lat; cukrzyca typu 2 trwająca <math>\geq 6</math> m-cy; <math>HbA_{1c}</math> 7,0-10,0% (53-86 mmol/mol; włącznie); BMI <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup>; pacjenci uprzednio nieleczeni insulinią (dozwolona była wcześniejsza krótka terapia insulinią - do 14 dni; leczenie w trakcie hospitalizacji lub w czasie cukrzycy ciężkowej przez okres <math>&gt; 14</math> dni); terapia metforminą w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami stymulującymi wydzielanie insuliny (SU lub glinidy), inhibitorami DPP-4, inhibitorem <math>\alpha</math>-glukozydazy (akarbazy) w stałej dawce przez co najmniej 3 m-ce przed pierwszą wizytą w minimalnej dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dla metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu (w tym preparaty złożone) - 1500 mg dziennie lub maksymalna tolerowana dawka (<math>\geq 1000</math> mg dziennie);</li> <li>▪ dla leków stymulujących wydzielanie insuliny (SU lub glinidy) - minimum połowa maksymalnej dawki dobowej zgodnie z lokalnymi przepisami;</li> <li>▪ dla inhibitorów DPP-4 - minimum połowa maksymalnej dawki dobowej zgodnie z lokalnymi przepisami;</li> <li>▪ dla inhibitora <math>\alpha</math>-glukozydazy (akarbazy) - minimum połowa maksymalnej dawki dobowej lub maksymalna tolerowana dawka.</li> </ul> <p><b>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</b> wcześniejsza terapia insulinią (dozwolona była wcześniejsza krótkoterminowa insulinoterapia trwająca <math>\leq 14</math> dni); stosowanie agonistów receptora GLP-1 lub tiazolidynodionu przez 3 m-ce przed</p>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>badaniem przesiewowym; przewidywana zmiana terapii współtowarzyszącej, która może mieć istotny wpływ na metabolizm glukozy (kortykosteroidy systemowe, beta-blokery, inhibitory M&amp;D); choroba sercowa-naczyniowa, w ciągu 6 m-cy przed pierwszą wizytą, definiowana jako: udar, zdekompenzowana niewydolność serca (klasa III lub IV skali NYHA), zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, CABG lub angioplastyka; niekontrolowane leczone lub nieleczone ciężkie nadciśnienie tętnicze (SBP &gt;180 mmHg lub DBP &gt;100 mmHg); zaburzenia czynności wątroby definiowane jako poziom aminotransferazy albinowej <math>\geq 2,5</math> razy wyższy niż górna wartość prawidłowa (dopuszczano wykonanie jednego ponownego badania w ciągu tyg. od otrzymania wyniku, przy czym ponowny wynik był ostateczny); zaburzenia czynności nerek definiowane jako stężenie kreatyniny w surowicy <math>\geq 125</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> (<math>\geq 1,4</math> mg/dl) u mężczyzn i <math>\geq 110</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> (<math>\geq 1,3</math> mg/dl) u kobiet lub zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dot. stosowania metforminy (dopuszczano wykonanie jednego ponownego badania w ciągu tyg. od otrzymania wyniku, przy czym ponowny wynik był ostateczny); nawracająca ciężka hipoglikemia (&gt;1 epizod ciężkiej hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 m-cy) lub nieświadomość hipoglikemii (w opinii badacza) lub hospitalizacja z powodu kwasicy ketonowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy; retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca leczenia w opinii badacza; ciąża; okres karmienia; planowana ciąża lub niestosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych zgodnych z lokalnymi przepisami; rak lub wcześniej przeżyty rak (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry lub płaskonabłonkowego raka skóry); jakiegokolwiek istotna klinicznie choroba lub zaburzenie, z wyłączeniem tych związanych z cukrzycą typu 2, które w opinii badacza mogą mieć wpływ na wynik badania; niepełnosprawność umysłowa, zaburzenia psychiczne, niechęć lub bariery językowe uniemożliwiające odpowiednie zrozumienie lub współpracę, w tym osoby niepotrafiące pisać i czytać; wcześniejszy udział w tym badaniu, ponowne badanie przesiewowe było dopuszczane tylko raz w granicach okresu rekrutacji; znana lub podejrzana alergia na którykolwiek z produktów badania lub produkty powiązane; przyjęcie którejkolwiek z badanych leków w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym; oddawanie krwi lub udział w innych badaniach w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym; znane lub podejrzone nadużywanie alkoholu, narkotyków lub środków odurzających</p>
BEGIN-EASY PM	<p><b>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</b>  wiek <math>\geq 18</math> lat; cukrzyca typu 2 trwająca <math>\geq 6</math> m-cy; HbA<sub>1c</sub> 7,0-10,0% (53-96 mmol/mol; włącznie); BMI <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup>; pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną (dozwolona była wcześniejsza krótka terapia insuliną - do 14 dni; leczenie w trakcie hospitalizacji lub w czasie cukrzycy ciężowej przez okres &gt;14 dni); terapia metforminą w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami stymulującymi wydzielanie insuliny (SU lub glinidy), inhibitorami DPP-4, inhibitorem <math>\alpha</math>-glukozydazy (akarbaza) w stałej dawce przez co najmniej 3 m-ce przed pierwszą wizytą w minimalnej dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ dla metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu (w tym preparaty złożone) - 1500 mg dziennie lub maksymalna tolerowana dawka (<math>\geq 1000</math> mg dziennie);</li> <li>▪ dla leków stymulujących wydzielanie insuliny (SU lub glinidy) - minimum połowa maksymalnej dawki dobowej zgodnie z lokalnymi przepisami;</li> <li>▪ dla inhibitorów DPP-4 - minimum połowa maksymalnej dawki dobowej zgodnie z lokalnymi przepisami;</li> <li>▪ dla inhibitora <math>\alpha</math>-glukozydazy (akarbazy) - minimum połowa maksymalnej dawki dobowej lub maksymalna tolerowana dawka</li> </ul> <p><b>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</b>  wcześniejsza terapia insuliną (dozwolona była wcześniejsza krótkoterminowa insulinoterapia trwająca <math>\leq 14</math> dni); stosowanie agonistów receptora GLP-1 lub tiazolidynodionu przez 3 m-ce przed badaniem przesiewowym; przewidywana zmiana terapii współtowarzyszącej, która może mieć istotny wpływ na metabolizm glukozy (kortykosteroidy systemowe, beta-blokery, inhibitory M&amp;D); choroba sercowa-naczyniowa, w ciągu 6 m-cy przed pierwszą wizytą, definiowana jako: udar, zdekompenzowana niewydolność serca (klasa III lub IV skali NYHA), zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, CABG lub angioplastyka; niekontrolowane leczone lub nieleczone ciężkie nadciśnienie tętnicze (SBP &gt;180 mmHg lub DBP &gt;100 mmHg); zaburzenia czynności wątroby definiowane jako poziom aminotransferazy albinowej <math>\geq 2,5</math> razy wyższy niż górna wartość prawidłowa (dopuszczano wykonanie jednego ponownego badania w ciągu tyg. od otrzymania wyniku, przy czym ponowny wynik był ostateczny); zaburzenia czynności nerek definiowane jako stężenie kreatyniny w surowicy <math>\geq 125</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> (<math>\geq 1,4</math> mg/dl) u mężczyzn i <math>\geq 110</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> (<math>\geq 1,3</math> mg/dl) u kobiet lub zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dot. stosowania metforminy (dopuszczano wykonanie jednego ponownego badania w ciągu tyg. od otrzymania wyniku, przy czym ponowny wynik był ostateczny); nawracająca ciężka hipoglikemia (&gt;1 epizod ciężkiej hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 m-cy) lub nieświadomość hipoglikemii (w opinii badacza) lub hospitalizacja z powodu kwasicy ketonowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy; retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca leczenia w opinii badacza; ciąża; okres karmienia; planowana ciąża lub niestosowanie</p>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>odpowiednich środków antykoncepcyjnych zgodnych z lokalnymi przepisami; rak lub wcześniej przebyty rak (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry lub płaskonabłonkowego raka skóry); jakakolwiek istotna klinicznie choroba lub zaburzenie, z wyłączeniem tych związanych z cukrzycą typu 2, które w opinii badacza mogą mieć wpływ na wynik badania; niepełnosprawność umysłowa, zaburzenia psychiczne, niechęć lub bariery językowe uniemożliwiające odpowiednie zrozumienie lub współpracę, w tym osoby niepotrafiące pisać i czytać; wcześniejszy udział w tym badaniu, ponowne badanie przesiewowe było dopuszczane tylko raz w granicach okresu rekrutacji; znana lub podejrzewana alergia na którykolwiek z produktów badania lub produkty powiązane; przyjęcie którejkolwiek z badanych leków w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym; oddawanie krwi lub udział w innych badaniach w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym; znane lub podejrzewane nadużywanie alkoholu, narkotyków lub środków odurzających.</p>
BEGIN FLEX	<p><b>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</b></p> <p>dorośli (≥18 lat); zdiagnozowana cukrzyca typu 2 trwająca ≥6 m-cy; BMI ≤40,0 kg/m<sup>2</sup>; bieżąca terapia ≥1 doustnym lekiem przeciwcukrzycowym (połączony poziom HbA<sub>1c</sub> 7,0-11,0%, łącznie) lub dowlą insuliną bazową w monoterapii lub w skojarzeniu z ≥1 DAD (połączony poziom HbA<sub>1c</sub> 7,0-10,0%, łącznie); zdolność i gotowość do stosowania się do protokołu leczenia</p> <p>Dopuszczalne DAD obejmowały następujące leki stosowane w niezmiennym dawkowaniu przez ≥3 m-ce przed pierwszą wizytą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ metformina (w monoterapii lub w skojarzeniu) w dawce 1500 mg/dzień lub maksymalnej tolerowanej dawce dobowej (≥1000 mg/dzień),</li> <li>▪ leki stymulujące wydzielanie insuliny (pochodne sulfonylmoocznika lub glinidy) w dawce wynoszącej co najmniej połowę maksymalnej dawki dobowej zgodnie z lokalnymi przepisami,</li> <li>▪ pioglitazon w dawce wynoszącej co najmniej połowę maksymalnej dawki dobowej zgodnie z lokalnymi przepisami lub w maksymalnej tolerowanej dawce.</li> </ul> <p><b>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</b></p> <p>terapia agonistą receptora GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd), rozglitazonem, inhibitorem DPP-4 lub inhibitorem α-glukozydazy w ciągu 3 m-cy przed pierwszą wizytą; przewidywana zmiana terapii współtowarzyszącej która może mieć istotny wpływ na metabolizm glukozy (kortykosteroidy systemowe, beta-blokery, inhibitory MAO); choroba sercowa-naczyniowa, w ciągu 6 m-cy przed pierwszą wizytą, definiowana jako: udar, zdekompenzowana niewydolność serca (klasa III lub IV skali NYHA), zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, CABG lub angioplastyka; niekontrolowane leczone lub nieleczone ciężkie nadciśnienie tętnicze (SBP ≥180 mmHg lub DBP ≥100 mmHg); zaburzenia czynności wątroby definiowane jako poziom aminotransferazy alaninowej ≥2,5 raza wyższy niż górna wartość prawidłowa (dopuszczano wykonanie jednego ponownego badania w ciągu tyg. od otrzymania wyniku, przy czym ponowny wynik był ostateczny); zaburzenia czynności nerek definiowane jako stężenie kreatyniny w surowicy ≥125 μmol/l (≥1,4 mg/dl) u mężczyzn i ≥110 μmol/l (≥1,3 mg/dl) u kobiet lub zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dot. stosowania metforminy (dopuszczano wykonanie jednego ponownego badania w ciągu tyg. od otrzymania wyniku, przy czym ponowny wynik był ostateczny); nawracająca ciężka hipoglikemia (&gt;1 epizod wymagający pomocy w ciągu ostatnich 12 m-cy) lub nieświadomość hipoglikemii; hospitalizacja z powodu kwasicy ketonowej w ciągu 6 m-cy przed badaniem; retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca leczenia w opinii badacza; ciąża; okres karmienia; planowana ciąża lub niestosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych zgodnych z lokalnymi przepisami; rak lub wcześniej przebyty rak (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry lub płaskonabłonkowego raka skóry); jakakolwiek istotna klinicznie choroba lub zaburzenie, z wyłączeniem tych związanych z cukrzycą typu 2, które w opinii badacza mogą mieć wpływ na wynik badania; niepełnosprawność umysłowa, zaburzenia psychiczne, niechęć lub bariery językowe uniemożliwiające odpowiednie zrozumienie lub współpracę, w tym osoby niepotrafiące pisać i czytać; wcześniejszy udział w tym badaniu, ponowne badanie przesiewowe było dopuszczane tylko raz w granicach okresu rekrutacji; znana lub podejrzewana alergia na którykolwiek z produktów badania lub produkty powiązane; przyjęcie którejkolwiek z badanych leków w ciągu 1 miesiąca przed pierwszą wizytą; oddawanie krwi lub udział w innych badaniach w ciągu 1 miesiąca przed pierwszą wizytą; znane lub podejrzewane nadużywanie alkoholu, narkotyków lub środków odurzających.</p>
BEGIN LDW VOLUME	<p><b>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</b></p> <p>dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 trwającą ≥6 m-cy, którzy nie stosowali wcześniej terapii insuliną; HbA<sub>1c</sub> 7,0-10,0% (53-86 mmol/mol; łącznie); BMI ≤45,0 kg/m<sup>2</sup>; wcześniejsza terapia metforminą z dodatkiem lub bez DAD trwająca ≥3 m-ce; pacjenci kwalifikujący się do intensyfikacji leczenia</p> <p><b>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</b></p>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>terapia tiazolidynodionem, eksenatydem lub liraglutylem w ciągu 3 m-cy przed badaniem; choroby sercowo-naczyniowe (np. udar mózgu, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa) w ciągu 6 m-cy przed badaniem; niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP <math>\geq 180</math> mmHg lub DBP <math>\geq 100</math> mmHg); zaburzenia czynności wątroby definiowane jako poziom aminotransferazy aluminowej <math>\geq 2,5</math> razy wyższy niż górna wartość prawidłowa; zaburzenia czynności nerek definiowane jako stężenie kreatyniny w surowicy <math>\geq 125</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> (<math>\geq 1,4</math> mg/dl) u mężczyzn i <math>\geq 110</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> (<math>\geq 1,3</math> mg/dl) u kobiet; nawracająca ciężka hipoglikemia (&gt; 1 epizod wymagający pomocy w ciągu ostatnich 12 m-cy) lub nieświadomość hipoglikemii; hospitalizacja z powodu kwasicy ketonowej w ciągu 6 m-cy przed badaniem; retinopatia proliferacyjna lub makulopatia.</p>
BEGIN Once Long	<p><b>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</b>            wiek <math>\geq 18</math> lat; zdiagnozowana cukrzyca typu 2 trwająca <math>\geq 6</math> m-cy; A<sub>1c</sub> 7-10% (włącznie); BMI <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup>; terapia DAD (metformina w monoterapii lub w skojarzeniu z jakimkolwiek lekiem stymulującym wydzielanie insuliny [SU, glinidy, inhibitory DPP-4] lub inhibitorem <math>\alpha</math>-glukozydazy) w niezmięnionej dawce i częstotliwości przez <math>\geq 3</math> m-ce przed badaniem przesiewowym.</p> <p><b>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</b>            terapia tiazolidynodionem, eksenatydem lub liraglutylem w ciągu 3 m-cy przed badaniem przesiewowym; istotne klinicznie choroby sercowo-naczyniowe, wątroby, nerek lub onkologiczne; nawracająca ciężka hipoglikemia; nieświadomość hipoglikemii</p>
Zinman 2011	<p><b>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</b>            wiek 18-75 lat; zdiagnozowana cukrzyca typu 2 trwająca <math>\geq 3</math> m-ce; HbA<sub>1c</sub> 7,0-11,0%; BMI 23-42 kg/m<sup>2</sup>; brak wcześniejszej terapii insuliny; terapia jednym bądź dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (metformina, inhibitor <math>\alpha</math>-glukozydazy, pochodna sulfonilomocznika, meglitynidy) trwająca <math>\geq 2</math> m-ce w stabilnej dawce równej co najmniej połowie maksymalnej dozwolonej dawki (do maksymalnej dozwolonej dawki); pacjenci kwalifikujący się do badania przerwali terapię uprzednio stosowanymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i rozpoczęli 2 tyg. okres doboru dawki metforminy (dawkę zwiększano do 2000 mg na dzień - po 1000mg w porze śniadania oraz wieczornego posiłku), a następnie uczestniczyli w 1 tyg. okresie utrzymywania dawki metforminy - pacjenci ci kwalifikowali się do randomizacji jeżeli maksymalna dawka dobowe metforminy (2000 mg) lub maksymalna tolerowana dawka dobowe metforminy (1500 mg) pozostały niezmięnione w okresie utrzymywania dawki, i jeżeli średni poziom glukozy we krwi (mierzony samodzielnie) przed śniadaniem wynosił <math>\geq 7,5</math> mmol/l (pomiar wykonany w ciągu trzech kolejnych dni tuż przed randomizacją).</p> <p><b>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</b>            terapia tiazolidynodionem, inhibitorem DPP-4 lub innym lekiem, który może mieć wpływ na metabolizm glukozy, w ciągu 3 m-cy przed badaniem; przeciwwskazania do stosowania metforminy; istotne problemy medyczne; nawracające epizody hipoglikemii w wywiadzie; nieświadomość hipoglikemii; okres karmienia; ciąża.</p>
BEGIN Basal-Bolus Type 2*	<p><b>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</b>            dorośli (<math>\geq 18</math> lat); cukrzyca typu 2 (zdiagnozowana klinicznie) trwająca <math>\geq 6</math> m-cy; bieżąca terapia dawkalnym schematem insuliny (gotowa mieszanina insuliny, własna mieszanina insuliny, wyłącznie insulina bazowa, schemat "basal-bolus" (<math>\geq 1</math> wstrzyknięcie insuliny bolus), wyłącznie insulina bolus, pompa insulinowa) przez <math>\geq 3</math> m-ce <math>\pm</math> doustne leki przeciwcukrzycowe stosowane przed pierwszą wizytą; HbA<sub>1c</sub> 7,0-10,0% (włącznie); BMI <math>\leq 40,0</math> kg/m<sup>2</sup>; zdolność i gotowość do stosowania się do protokołu leczenia.</p> <p><b>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</b>            stosowanie w ciągu 3 ostatnich miesięcy przed pierwszą wizytą: agonistów receptora GLP-1 (np. eksenatyd, liraglutyd) lub rozyglitazonu; przewidywana zmiana terapii współtowarzyszącej która może mieć istotny wpływ na metabolizm glukozy (kortykosteroidy systemowe, beta-blokery, inhibitory MAO); przeciwwskazania lub ograniczenia (zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem lub lokalną praktyką) do stosowania współtowarzyszącego leczenia przeciwcukrzycowego dozwolonego w badaniu (w ciągu 3 ostatnich m-cy przed randomizacją); w przypadku pacjentów stosujących pioglitazon: istotne klinicznie obrzęki obwodowe lub przeciwwskazania/ograniczenia do stosowania pioglitazonu; choroba sercowo-naczyniowa, w ciągu 6 m-cy przed pierwszą wizytą, definiowana jako: udar, zdekompenzowana niewydolność serca (klasa III lub IV skali NYHA), zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, CABG lub angioplastyka; niekontrolowane leczone lub nieleczone ciężkie nadciśnienie tętnicze (SBP <math>\geq 180</math> mmHg lub DBP <math>\geq 100</math> mmHg); zaburzenia czynności wątroby definiowane jako poziom aminotransferazy aluminowej <math>\geq 2,5</math> razy wyższy niż górna wartość prawidłowa (dopuszczano wykonanie jednego ponownego badania w ciągu tyg. od otrzymania wyniku, przy czym ponowny wynik był ostateczny); zaburzenia czynności</p>



Badanie	Kryteria włączenia i wyłączenia
	<p>nerek definiowane jako stężenie kreatyniny w surowicy <math>\geq 125</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> (<math>\geq 1,4</math> <math>\text{mg/dl}</math>) u mężczyzn <math>\geq 110</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> (<math>\geq 1,3</math> <math>\text{mg/dl}</math>) u kobiet lub zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dot. stosowania metforminy (dopuszczano wykonanie jednego ponownego badania w ciągu tyg. od otrzymania wyniku, przy czym ponowny wynik był ostateczny); nawracająca ciężka hipoglikemia (<math>&gt;1</math> epizod ciężkiej hipoglikemii na rok) lub nieświadomość hipoglikemii (w opinii badacza) lub hospitalizacja z powodu kwasicy ketonowej w ciągu ostatnich 6 miesięcy; retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca leczenia w opinii badacza; ciąża; okres karmienia; planowana ciąża lub niestosowanie odpowiednich środków antykoncepcyjnych zgodnych z lokalnymi przepisami; rak lub wcześniej przeżyty rak (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego skóry lub płaskonabłonkowego raka skóry); jakakolwiek istotna klinicznie choroba lub zaburzenie, z wyłączeniem tych związanych z cukrzycą typu 2, które w opinii badacza mogą mieć wpływ na wynik badania; niepełnosprawność umysłowa, zaburzenia psychiczne, niechęć lub bariery językowe uniemożliwiające odpowiednie zrozumienie lub współpracę, w tym osoby niepotrafiące pisać i czytać; wcześniejszy udział w tym badaniu, ponowne badanie przesiewowe było dopuszczalne tylko raz w granicach okresu rekrutacji; znana lub podejrzewana alergia na którykolwiek z produktów badania lub produkty powiązane; przyjęcie któregośkolwiek z badanych leków w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym; oddawanie krwi lub udział w innych badaniach w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym; znane lub podejrzewane nadużywanie alkoholu, narkotyków lub środków odurzających.</p>
	<p>* badanie wykluczone z analizy podstawowej ze względu na stosowanie insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' (wyniki badania opisano w ramach analizy dodatkowej w aneksie).</p>

### 5.2.1.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

#### **Cukrzyca typu 1 u dorosłych**

##### ***Porównanie insuliny degludec z insuliną glargine***

We wszystkich badaniach włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego zamieszczono charakterystykę badanych grup.

Jedynie w badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 1 nie przedstawiono informacji o schemacie leczenia insuliną przed rozpoczęciem badania. W badaniu Birkeland 2011 nie podano informacji o insulinie bazowej oraz insulinie bolus stosowanej w badaniu przesiewowym, informacje te były dostępne w pozostałych badaniach. Wiek pacjentów włączanych do poszczególnych badań był zbliżony.

##### ***Porównanie insuliny degludec z insuliną detemir***

W badaniu Davies 2014 zamieszczono charakterystykę badanych grup.

Średni wiek chorych w badaniu wynosił ok. 41 lat, natomiast średni poziom HbA<sub>1c</sub> w momencie rozpoczęcia badania wynosił 8%.

#### **Cukrzyca typu 2 u dorosłych**

##### ***Porównanie insuliny degludec z insuliną glargine***

We wszystkich badaniach włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego zamieszczono charakterystykę badanych grup.

Informacja o schemacie leczenia stosowanym przed rozpoczęciem badania dostępna była wyłącznie w badaniu BEGIN FLEX oraz BEGIN Basal-Bolus Type 2. Informacja o liczbie doustnych leków przeciwcukrzycowych stosowanych przed rozpoczęciem badania dostępna była w badaniu BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long oraz BEGIN Basal-Bolus Type 2. Dane dot. schematu OAD stosowanego przed rozpoczęciem badania zaprezentowano w badaniu BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM oraz BEGIN Once Long. Informacje o OAD (w podziale na grupy leków) stosowanych przed rozpoczęciem badania przedstawiono w badaniu BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long oraz Zinman 2011, zaś informacja o doustnych lekach przeciwcukrzycowych, których stosowanie dozwolone było w trakcie trwania badania dostępna była wyłącznie w badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 2.

Charakterystykę początkową pacjentów włączonych do poszczególnych badań przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 9. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego – cukrzyca typu 1, badanie: BEGIN Basal-Bolus Type 1 i BEGIN Flex T1.

Badanie	BEGIN Basal-Bolus Type 1		BEGIN Flex T1		
	IDeg	IClar	IDeg/Flexed-Flex	IDeg	IClar
N	472	157	164	165	164
Wiek (lata)	42,8 (SD=13,7)	43,7 (SD=13,3)	42,6 (SD=13,4)	44,5 (SD=13,1)	44,1 (SD=12,6)
Płeć męska (%)	59,9	57,3	62,2	57,0	53,7
Rasa (biała/czarna/azjatycka/inna)	92,6/1,9/1,3/4,2	94,3/1,9/1,9/1,9	96,3/3,0/0,6/0,0	97,6/1,9/0,0/0,0	99,8/0,6/0,6/0,0
Czas trwania cukrzycy (lata)	19,1 (SD=12,2)	18,2 (SD=11,4)	17,3 (SD=12,2)	20,0 (SD=12,5)	18,2 (SD=11,9)
Masa ciała (kg)	78,9 (SD=14,3)	78,3 (SD=16,2)	81,7 (SD=15,5)	79,5 (SD=15,5)	80,4 (SD=15,6)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,3 (SD=3,7)	26,4 (SD=4,2)	-	-	-
Poziom HbA <sub>1c</sub> (%)	7,7 (SD=0,9)	7,7 (SD=1,0)	7,7 (SD=1,0)	7,7 (SD=0,9)	7,7 (SD=0,9)
Poziom HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	60,7 (SD=9,9)	60,7 (SD=11,0)	-	-	-
FPG (mmol/l)	9,1 (SD=4,0)	9,7 (SD=4,4)	9,6 (SD=4,1)	10,0 (SD=4,0)	9,7 (SD=4,2)
FPG (mg/dl)	-	-	-	-	-
Schemat leczenia insuliną przed rozpoczęciem badania					
insulina bazowa q.d.	-	-	-	-	-
insulina bazowa b.i.d. lub częściej	-	-	-	-	-
insulina bazowa (q.d. + posiłkowa)	-	-	112 (68,3%) <sup>I</sup>	117 (70,9%) <sup>I</sup>	119 (72,6%) <sup>I</sup>
insulina bazowa (b.i.d. + posiłkowa)	-	-	50 (30,9%) <sup>I</sup>	49 (29,1%) <sup>I</sup>	44 (26,9%) <sup>I</sup>
insulina bazowa (b.i.d. + posiłkowa)	-	-	1 (0,6%) <sup>I</sup>	0 (0,0%) <sup>I</sup>	0 (0,0%) <sup>I</sup>
gotowa mieszanina insulín	-	-	1 (0,6%) <sup>II</sup>	0 (0,0%) <sup>II</sup>	0 (0,0%) <sup>II</sup>
gotowa mieszanina insulín	-	-	-	-	-
tylko insulina posiłkowa	-	-	-	-	-
Insulina bazowa w badaniu przesiewowym					
insulina glargina	334 (70,9%)	109 (69,9%)	107 (65,2%)	107 (64,8%)	100 (61,0%)
insulina detemir	97 (20,4%)	34 (21,7%)	44 (26,8%)	43 (26,1%)	47 (28,7%)
insulina NPH	37 (7,8%)	12 (7,6%)	11 (6,7%)	14 (8,5%)	17 (10,4%)
insulina detemir + insulina NPH	-	-	1 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
insulina ludzka	-	-	0 (0,0%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
inna	2 (0,4%)	-	-	-	-
Insulina bolus w badaniu przesiewowym					
insulina aspart	244 (51,7%)	81 (51,6%)	149 (90,9%)	159 (96,4%)	156 (95,1%)
insulina lispro	193 (40,9%)	59 (37,6%)			
insulina glicynowa	-	-	-	-	-
insulina ludzka	-	-	14 (8,5%)	6 (3,6%)	7 (4,3%)
gotowa mieszanina insulín	-	-	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
inna	45 (9,5%)	17 (10,8%)	-	-	-

I – insulina bolus stosowana b.i.d. lub częściej;  
 II – mieszanina stosowana b.i.d.

Tab. 10. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego – cukrzyca typu 1, badanie: Birkeland 2011 i Davies 2004.

Badanie	Birkeland 2011 <sup>I</sup>			Davies 2004	
	IDeg(A)	IDeg(B)	IClar	IDeg	IDeg
N	59	60	59	302	153
Wiek (lata)	44,5 (SD=12,7)	45,6 (SD=12,5)	47,2 (SD=13,5)	41,1 (SD=14,9)	41,7 (SD=14,4)
Płeć męska (%)	62,7	61,7	54,2	49,7	56,2
Rasa (biała/czarna/azjatycka/inna)	99,3/1,7 <sup>II</sup> /0,0/0,0	99,3/0,0 <sup>II</sup> /1,7/0,0	96,6/0,0 <sup>II</sup> /1,7/1,7	44,0/0,7/54,6 <sup>II</sup> /0,7	45,8/0,0/53,6 <sup>II</sup> /0,7

Badanie	Birkeland 2011 <sup>1</sup>			Dzies 2004	
	IDeg(A)	IDeg(B)	IClar	IDeg	IDec
Czas trwania cukrzycy (lata)	22,7 (SD=14,6)	20,8 (SD=10,6)	19,1 (SD=10,8)	15,7 (SD=10,6)	14,4 (SD=9,7)
Masa ciała (kg)	80,9 (SD=11,8)	80,5 (SD=14,5)	77,7 (SD=14,2)	86,5 (SD=14,9)	86,7 (SD=13,4)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,2 (SD=3,4)	27,1 (SD=3,6)	26,3 (SD=3,9)	24,0 (SD=3,9)	23,7 (SD=3,4)
Poziom HbA <sub>1c</sub> (%)	8,4 (SD=0,9)	8,5 (SD=1,0)	8,3 (SD=0,8)	8,0 (SD=1,0)	8,0 (SD=0,9)
Poziom HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	-	-	-	63,7 (SD=10,7)	63,9 (SD=9,6)
FPG (mmol/l)	9,9 (SD=3,3)	10,3 (SD=4,8)	9,5 (SD=3,8)	9,9 (SD=4,0)	9,5 (SD=4,0)
FPG (mg/dl)	-	-	-	179,2 (SD=71,9)	170,9 (SD=72,4)
Schemat leczenia przed rozpoczęciem badania					
insulina bazowa q.d.	-	-	-	197 (65,2%)	116 (75,8%)
insulina bazowa t.c.d. lub częściej	-	-	-	105 (34,8%)	37 (24,2%)
insulina bazowa (q.d. + posiłkowa)	30 (9,8%)	30 (9,0%)	33 (55,9%)	-	-
insulina bazowa (t.c.d. + posiłkowa)	25 (42,4%)	26 (43,3%)	25 (42,4%)	-	-
insulina bazowa (t.c.d. + posiłkowa)	-	-	-	-	-
gotowa mieszanina insuliny	1 (1,7%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	-	-
poemga insulinoowa (CSII)	2 (3,4%)	3 (5,0%)	0 (0,0%)	-	-
tylko insulina posiłkowa	1 (1,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-	-
Insulina bazowa w badaniu przesiewowym					
insulina glargine	-	-	-	140 (46,4%)	81 (52,9%)
insulina detemir	-	-	-	112 (37,1%)	53 (34,6%)
insulina NPH	-	-	-	50 (16,6%)	19 (12,4%)
insulina detemir + insulina NPH	-	-	-	-	-
insulina ludzka	-	-	-	-	-
inna	-	-	-	-	-
Insulina bolus w badaniu przesiewowym					
insulina aspart	-	-	-	169 (56,0%)	87 (56,9%)
insulina lispro	-	-	-	72 (23,9%)	34 (22,2%)
insulina glulizynowa	-	-	-	-	-
insulina ludzka	-	-	-	49 (15,9%)	25 (16,3%)
gotowa mieszanina insuliny	-	-	-	-	-
inna	-	-	-	13 (4,3%) <sup>II</sup>	7 (4,7%) <sup>IV</sup>

1 - IDeg(A) - insulina degludec (800 jmol/l) q.d., IDeg(B) - insulina degludec (900 jmol/l) q.d.;  
 II - rasa czarna lub afrykańska;  
 III - Hindusi lub Japończycy;  
 IV - insulina glulizynowa, insulina ludzka + insulina aspart; insulina ludzka + insulina lispro.

Tab. 11. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego - cukrzyca typu 2, badanie: BEGIN Basal-Bolus Type 2\* i BEGIN-EASY AM.

Badanie	BEGIN Basal-Bolus Type 2*		BEGIN-EASY AM	
	IDeg	IClar	IDeg	IClar
N	744	249	229	230
Wiek (lata)	59,2 (SD=9,1)	59,1 (SD=10,0)	58,4 (SD=9,9)	57,9 (SD=9,7)
Płeć męska (%)	54,4	53,6	54,1	59,6
Rasa (biała/czarna/azjatycka/inna)	83,2/9,0/6,7/1,1	81,9/10,9/5,2/2,0	79,5/10,0/8,7/1,7	87,8/5,2/6,5/0,4
Czas trwania cukrzycy (lata)	13,6 (SD=7,4)	13,4 (SD=6,9)	9,2 (SD=6,4)	8,5 (SD=5,7)
Masa ciała (kg)	92,6 (SD=17,9)	92,2 (SD=17,2)	90,9 (SD=18,6)	95,7 (SD=19,0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32,3 (SD=4,7)	31,9 (SD=4,5)	31,9 (SD=5,1)	33,0 (SD=5,4)
Poziom HbA <sub>1c</sub> (%)	8,3 (SD=0,8)	8,4 (SD=0,9)	8,2 (SD=0,8)	8,3 (SD=0,9)
Poziom HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	67 (SD=9,7)	68 (SD=9,8)	66	67
FPG (mmol/l)	9,2 (SD=3,0)	9,2 (SD=3,2)	9,3 (SD=2,4)	9,6 (SD=2,4)
FPG (mg/dl)	-	-	167,6 (SD=43,2)	173,2 (SD=4,8)
Schemat leczenia przed rozpoczęciem badania				

Badanie	BEGIN Basal-Bolus Tygu Z <sup>a</sup>		BEGIN-EASY PM	
	IDeg	IGlar	IDeg	IGlar
insulina w systemie 'basal-bolus' ± OAD	362 (49,6%)	124 (50,0%)	-	-
insulina w systemie 'basal-bolus' (<2 na dzień) ± OAD	19 (2,6%)	3 (1,2%)	-	-
terapia gotową mieszaniną insulin ± OAD	181 (24,3%)	61 (24,0%)	-	-
insulina bazowa ± OAD	154 (20,7%)	56 (21,6%)	-	-
insulina bolus ± OAD	28 (3,8%)	4 (1,5%)	-	-
insulina bazowa (monoterapia)	-	-	-	-
OAD	-	-	-	-
inne	-	-	-	-
Liczba OAD przed rozpoczęciem badania				
żaden	340 (45,7%)	130 (52,4%)	-	-
dwa	124 (16,7%)	28 (11,3%)	-	-
odwła	15 (2,0%)	7 (2,8%)	-	-
Schemat OAD przed rozpoczęciem badania				
monoterapia metformina	-	-	67 (29,9%)	70 (30,4%)
metformina ± (SU lub glicyny) ± inhibitor α-glukozydazy	-	-	110 (49,0%)	108 (47,0%)
metformina ± inhibitor DPP-4 ± (SU lub glicyny) ± inhibitor α-glukozydazy	-	-	52 (22,7%)	52 (22,6%)
OAD stosowane przed rozpoczęciem badania				
metformina	-	-	-	-
SU	-	-	-	-
inhibitor DPP-4	-	-	-	-
glicyny	-	-	-	-
inhibitor α-glukozydazy	-	-	-	-
tiazolodinydion	-	-	-	-
metformina lub α-glukozydaza	-	-	-	-
SU lub α-glukozydaza	-	-	-	-
metformina + SU	-	-	-	-
OAD, których stosowanie jest dozwolone w trakcie badania				
metformina w monoterapii lub w skojarzeniu	433 (59,2%)	151 (60,9%)	-	-
glitazon w monoterapii lub w skojarzeniu	49 (6,6%)	12 (4,8%)	-	-

<sup>a</sup> badanie wykluczone z analizy godnościowej ze względu na stosowanie insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' (wyniki badania opisano w ramach analizy dodatkowej w aneksie).

Tab. 1.2. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego – cukrzyca typu 2, badanie: BEGIN-EASY PM i BEGIN FLEX.

Badanie	BEGIN-EASY PM		BEGIN FLEX		
	IDeg	IGlar	IDeg Flex	IDeg	IGlar
N	233	234	229	228	230
Wiek (lata)	57,3 (SD=9,6)	57,5 (SD=10,7)	56,2 (SD=10,3)	56,5 (SD=9,6)	56,7 (SD=9,8)
Płeć męska (%)	56,7	57,7	59,0	54,4	49,3
Rasa (biała/czarna/azjatycka/inna)	91,0/6,9/1,3/0,9	89,7/7,3/2,1/0,9	66/1/31/2	67/4/29/0	67/3/30/0
Czas trwania cukrzycy (lata)	8,4 (SD=6,2)	9,2 (SD=6,6)	10,8 (SD=6,9)	10,3 (SD=6,7)	10,8 (SD=6,4)
Masa ciała (kg)	92,3 (SD=18,3)	91,4 (SD=18,7)	91,3 (SD=16,3)	91,8 (SD=17,1)	92,1 (SD=16,6)
HbA <sub>1c</sub> (ng/mP)	32,3 (SD=5,1)	31,9 (SD=5,5)	29,3 (SD=4,6)	29,4 (SD=4,9)	30,0 (SD=4,7)
Poziom HbA <sub>1c</sub> (%)	8,3 (SD=0,8)	8,3 (SD=0,8)	8,5 (SD=1,0)	8,4 (SD=0,9)	8,4 (SD=0,9)
Poziom HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	67	67	69	69	69
FPG (mmol/l)	9,9 (SD=2,2)	9,9 (SD=2,4)	9 (SD=2,6)	8,8 (SD=2,8)	9 (SD=2,8)
FPG (mg/dl)	178,1 (SD=40,5)	177,9 (SD=43,9)	-	-	-
Schemat leczenia przed rozpoczęciem badania					
insulina w systemie 'basal-bolus' ± OAD	-	-	-	-	-
insulina w systemie 'basal-bolus' (<2 na dzień) ± OAD	-	-	-	-	-
terapia gotową mieszaniną insulin ± OAD	-	-	-	-	-
insulina bazowa ± OAD	-	-	89 (39,9%) <sup>1</sup>	88 (39,6%) <sup>1</sup>	89 (39,7%) <sup>1</sup>

Badanie	BEGIN-LASYPIN		BEGIN FLEX		
	IDeg	IGlar	IDeg Flex	IDeg	IGlar
insulina bolus ± OAD	-	-	-	-	-
insulina bazowa (monoterapia)	-	-	7 (3,1%)	9 (3,9%)	6 (2,6%)
OAD	-	-	133 (59,1%)	131 (57,9%)	134 (59,3%)
inne	-	-	0 (0,0%)*	1 (0,4%)"	1 (0,4%)"
Liczba OAD przed rozpoczęciem badania					
jeden	-	-	-	-	-
dwa	-	-	-	-	-
>dwa	-	-	-	-	-
Schemat OAD przed rozpoczęciem badania					
monoterapia metforminą	54 (23,2%)	54 (23,1%)	-	-	-
metformina ± (SU lub glikidy) ± inhibitor α-glukozydazy	139 (59,7%)	145 (62,0%)	-	-	-
metformina ± inhibitor DPP-4 ± (SU lub glikidy) ± inhibitor α-glukozydazy	40 (17,2%)	35 (15,0%)	-	-	-
OAD stosowane przed rozpoczęciem badania					
metformina	-	-	207 (90,4%)	205 (89,9%)	211 (91,7%)
SU	-	-	160 (69,9%)	139 (60,9%)	157 (68,3%)
inhibitor DPP-4	-	-	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)"
glikidy	-	-	10 (4,4%)	14 (6,1%)	9 (3,9%)
inhibitor α-glukozydazy	-	-	-	-	-
tiazolidynodion	-	-	13 (5,7%)	17 (7,9%)	17 (7,4%)
metformina lub α-glukozydaza	-	-	-	-	-
SU lub α-glukozydaza	-	-	-	-	-
metformina + SU	-	-	-	-	-
metformina w monoterapii lub w skojarzeniu					
-	-	-	-	-	-
glitazon w monoterapii lub w skojarzeniu					
-	-	-	-	-	-

I – insulina bazowa w skojarzeniu z ≥1 OAD;  
 II – terapia gotową mieszaniną (insulin lub insuliną stosowaną w schemacie 'basal-bolus');  
 \* pacjent włączony do badania w wyniku błędów

Tab. 13. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego – cukrzyca typu 2, badanie: BEGIN LOW VOLUME i BEGIN Once Long.

Badanie	BEGIN LOW VOLUME		BEGIN Once Long	
	IDeg	IGlar	IDeg	IGlar
N	228	229	773	257
Wiek (lata)	57,8 (SD=9,0)	57,3 (SD=9,4)	59,3 (SD=9,7)	58,7 (SD=9,9)
Płeć męska (%)	52,2	54,1	60,9	65,0
Rasa (biała/czarna/azjatycka/inną)	79,9/13,6/3,9/10,5	77,7/14,0/3,9/10,8	89,0/7,4/2,3/2,3	89,9/6,2/1,2/2,7
Czas trwania cukrzycy (lata)	9,4 (SD=6,7)	9,0 (SD=5,6)	9,4 (SD=6,3)	9,6 (SD=5,7)
Masa ciała (kg)	92,2 (SD=19,5)	92,7 (SD=19,4)	89,4 (SD=17,7)	91,9 (SD=15,8)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	32,2 (SD=5,4)	32,7 (SD=5,3)	30,9 (SD=4,8)	31,6 (SD=4,4)
Poziom HbA <sub>1c</sub> (%)	9,3 (SD=1,0)	9,2 (SD=0,9)	9,2 (SD=0,9)	9,2 (SD=0,8)
Poziom HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	67,1 (SD=10,7)	66,6 (SD=9,4)	66,1 (SD=9,7)	66,1 (SD=9,7)
FPG (mmol/l)	9,6 (SD=2,9)	9,7 (SD=2,6)	9,6 (SD=2,6)	9,7 (SD=2,6)
FPG (mg/dl)	172,4 (SD=51,7)	174,1 (SD=46,8)	-	-
Schemat leczenia przed rozpoczęciem badania				
insulina w systemie 'basal-bolus' ± OAD	-	-	-	-
insulina w systemie 'basal-bolus' (<2 na dzień) ± OAD	-	-	-	-
terapia gotową mieszaniną insulin ± OAD	-	-	-	-
insulina bazowa ± OAD	-	-	-	-
insulina bolus ± OAD	-	-	-	-
insulina bazowa (monoterapia)	-	-	-	-
OAD	-	-	-	-
inne	-	-	-	-
Liczba OAD przed rozpoczęciem badania				
jeden	62 (27,2%)	70 (30,6%)	213 (27,6%)	99 (34,2%)
dwa	141 (61,8%)	133 (59,1%)	479 (61,9%)	141 (54,9%)

Badanie	BEGIN LOW VOLUME		BEGIN Once-Loseg	
	IDeg	IGlar	IDeg	IGlar
odwz	25 (11,0%)	26 (11,4%)	82 (10,6%)	29 (10,9%)
Schemat O&D przed rozpoczęciem badania				
monoterapia metforminą	-	-	212 (27,4%)	99 (34,2%)
metformina ± (SU lub glicyny) ± inhibitor α-glukozydazy	-	-	429 (55,4%) <sup>a</sup>	122 (47,9%) <sup>a</sup>
metformina ± inhibitor DPP-4 ± (SU lub glicyny) ± inhibitor α-glukozydazy	-	-	133 (17,2%)	47 (18,3%)
O&D stosowane przed rozpoczęciem badania				
metformina	229 (100,0%)	229 (100,0%)	771 (99,7%)	257 (100,0%)
SU	149 (65,3%)	151 (65,9%)	471 (60,9%)	139 (54,1%)
inhibitor DPP-4	39 (17,1%)	34 (14,9%)	133 (17,2%) <sup>II</sup>	47 (18,3%) <sup>III</sup>
glicyny	0 (0,0%)	4 (1,7%)	29 (3,8%)	10 (3,9%)
inhibitor α-glukozydazy	4 (1,8%)	1 (0,4%)	7 (0,9%)	3 (1,2%)
tiazolodimodion	-	-	5 (0,6%) <sup>IV</sup>	0 (0,0%)
metformina lub α-glukozydaza	-	-	-	-
SU lub α-glukozydaza	-	-	-	-
metformina + SU	-	-	-	-
metformina w monoterapii lub w skojarzeniu	-	-	-	-
glitazon w monoterapii lub w skojarzeniu	-	-	-	-
I – Hindowal lub nie-Hindowal; II – w tym sitagliptyna: N=122 (15,9%), w/dagliptyna: N=11 (1,4%); III – w tym sitagliptyna: N=42 (16,3%), w/dagliptyna: N=5 (1,9%); IV – wszyscy pacjenci zostali wycofani z badania zgodnie z kryterium wykluczenia pacjentów otrzymujących tiazolodimodion w badaniu przesiewowym. <sup>a</sup> w tym jeden pacjent, który stosował glicnę przed w monoterapii, który został wycofany z badania; w publikacji nie podano, do której grupy pacjent ten był przypisany.				

Tab. 14. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego – cukrzyca typu 2, badanie: Zinman 2011.

Badanie	Zinman 2011			
	IDeg 3TW	IDeg A	IDeg B	IGlar
N	62	60	61	62
Wiek (lata)	54,4 (SD=9,9)	55,3 (SD=9,7)	53,9 (SD=9,5)	53,1 (SD=10,2)
Płeć męska (%)	45,2	55,0	63,9	59,7
Rasa (biała/czarna/azjatycka/inna)	29,0/12,9/54,8/3,2	26,7/19,3/53,3/1,7	34,4/16,4/49,2/0,0	37,1/6,5/54,8/1,6
Czas trwania cukrzycy (lata)	6,6 (SD=5,4)	7,3 (SD=5,2)	7,2 (SD=4,4)	6,7 (SD=5,0)
Masa ciała (kg)	79,5 (SD=20,9)	79,5 (SD=16,9)	81,7 (SD=20,5)	79,5 (SD=19,5)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29,7 (SD=5,3)	29,5 (SD=5,1)	29,5 (SD=4,8)	29,4 (SD=5,3)
Poziom HbA <sub>1c</sub> (%)	9,8 (SD=1,1)	9,6 (SD=1,2)	9,7 (SD=1,1)	9,7 (SD=1,1)
Poziom HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	-	-	-	-
FPG (mmol/l)	10,6 (SD=3,4)	9,9 (SD=3,2)	10,6 (SD=3,6)	9,8 (SD=3,1)
FPG (mg/dl)	-	-	-	-
Schemat leczenia przed rozpoczęciem badania				
Insulina w systemie 'basal-bolus' ± O&D	-	-	-	-
Insulina w systemie 'basal-bolus' (<2 na dzień) ± O&D	-	-	-	-

Badanie	Zimnan 2011			
	IDeg 3TW	IDeg A	IDeg B	IGlar
terapia gotową mieszaniną insulin ± OAD	-	-	-	-
insulina bazowa ± OAD	-	-	-	-
insulina bolus ± OAD	-	-	-	-
insulina bazowa (monoterapia)	-	-	-	-
OAD	-	-	-	-
inne	-	-	-	-
Liczba OAD przed rozpoczęciem badania				
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
>2	-	-	-	-
Schemat OAD przed rozpoczęciem badania				
monoterapia metforminą	-	-	-	-
metformina ± (SU lub glikody) ± inhibitor α-glukozydazy	-	-	-	-
metformina ± inhibitor DPP-4 ± (SU lub glikody) ± inhibitor α-glukozydazy	-	-	-	-
OAD stosowane przed rozpoczęciem badania				
metformina	-	-	-	-
SU	-	-	-	-
inhibitor DPP-4	-	-	-	-
glikody	-	-	-	-
inhibitor α-glukozydazy	-	-	-	-
tiazolidynodion	-	-	-	-
metformina lub α-glukozydaza	25 (40,3%)	23 (38,3%)	25 (41,0%)	25 (40,3%)
SU lub α-glukozydaza	1 (1,6%)	2 (3,3%)	1 (1,6%)	2 (3,2%)
metformina + SU	36 (58,1%)	35 (58,3%)	35 (57,4%)	35 (56,9%)
OAD, które ych stosowanie jest dozwolone w trakcie badania				
metformina w monoterapii lub w skojarzeniu	-	-	-	-
gliptazon w monoterapii lub w skojarzeniu	-	-	-	-



### 5.2.1.3 Chorzy, którzy nie ukończyli badań

We wszystkich badaniach włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego przedstawiono przyczyny wykluczenia pacjentów z obserwacji. Informacje z poszczególnych badań przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 15. Przyczyny wykluczenia z obserwacji – cukrzyca typu 1, badanie: BEGIN Basal-Bolus Type 1 i BEGIN Flex T1.

Badanie	BEGIN Basal-Bolus Type 1		BEGIN Flex T1		
	IDeg	IGlar	IDeg Forced-Flex	IDeg	IGlar
liczba randomizowanych pacjentów	472	157	164	165	164
liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup	0 (0,0%)	3 (1,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (1,8%)
Przyczyny wykluczenia z obserwacji					
zdarzenia niepożądane	12 (2,5%) <sup>†</sup>	2 (1,3%) <sup>†</sup>	5 (3,0%) <sup>†</sup>	4 (2,4%) <sup>†</sup>	1 (0,6%) <sup>†</sup>
nieprzestrzeganie zaleceń	11 (2,3%)	2 (1,3%)	6 (3,7%)	2 (1,2%)	4 (2,4%)
nie skuteczną terapią	2 (0,4%) <sup>†</sup>	0 (0,0%)	2 (1,2%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)
kryteria wycofania	15 (3,2%) <sup>†</sup>	4 (2,5%) <sup>†</sup>	6 (3,7%) <sup>†</sup>	6 (3,6%) <sup>†</sup>	2 (1,2%) <sup>†</sup>
inne	28 (5,9%) <sup>†</sup>	10 (6,4%) <sup>†</sup>	7 (4,3%) <sup>†</sup>	13 (7,9%) <sup>†</sup>	4 (2,4%) <sup>†</sup>
<p>I – 12 pacjentów z grupy IDeg nie ukończyło badania z powodu 18 zdarzeń niepożądanych, w tym: 9 zdarzeń innych niż poważne (palpitacja, bóle mięśni, zmęczenie, astenia [2 epizody], zawroty głowy, nudności, niedociśnienie, depresja), pozostałe 9 zdarzeń niepożądanych było poważne (zawał mięśnia sercowego [2 epizody], hipoglikemia [2 epizody], zapalenie pachewki śródgarstwowej, utrata nieprzytomności z powodu hipoglikemii [2 epizody], konwulsje, krwawienie z nosa); 2 pacjentów z grupy IGlar nie ukończyło badania z powodu 2 poważnych zdarzeń niepożądanych (nagła śmierć sercowa, rak tarczycy);</p> <p>II – 5 pacjentów w grupie IDeg Forced-Flex nie ukończyło badania ze względu na: wysypkę/zmniejszoną ostrość widzenia, nocne poty (1 pacjent), odmiedniczkowe zapalenie nerek/krwak w miejscu wkłucia (1 pacjent), niewydolność nadnerczy (1 pacjent), utrata nieprzytomności z powodu hipoglikemii (1 pacjent), przenijający atak niedokrwienny (1 pacjent); 4 pacjentów w grupie IDeg nie ukończyło badania ze względu na: bóle kończyn (1 pacjent), hipoglikemia (2 pacjentów) zaroobójstwo/spiączka hipoglikemiczna (1 pacjent); 1 pacjent w grupie IGlar nie ukończył badania ze względu na: świąd;</p> <p>III – w opinii badacza;</p> <p>IV – 2 pacjentów w grupie IDeg i 1 pacjent w grupie IGlar nie ukończyli badania z powodu braku efektu zgodnie z kryteriami wycofania z badania;</p> <p>V – 6 pacjentów w grupie IDeg Forced-Flex nie ukończyło badania ze względu na: hipoglikemię (3 pacjentów), hipoglikemię i naruszenie protokołu (1 pacjent), rozpoczęcie lub istotną zmianę leczenia, które może mieć wpływ na metabolizm glukozy (1 pacjent), brak efektu (1 pacjent); 6 pacjentów w grupie IDeg nie ukończyło badania ze względu na: niezadanie do przestrzegania wymaganych ocen SMPG (1 pacjent), brak efektu (1 pacjent), ciąża (1 pacjent), hipoglikemia (3 pacjentów); 2 pacjentów w grupie IGlar nie ukończyło badania ze względu na: hipoglikemia (1 pacjent), ciąża (1 pacjent);</p> <p>VI – najczęściej wskazywanym powodem nieukończenia badania w kategorii „inne” było wycofanie z badania z inicjatywy pacjenta (17 pacjentów w grupie IDeg i 4 w grupie IGlar); do pozostałych przyczyn należą: przeprowadzka pacjenta (4 pacjentów w grupie IDeg i 2 w grupie IGlar), utrata z obserwacji (2 pacjentów w grupie IDeg i 1 w grupie IGlar), względy bezpieczeństwa (częste epizody hipoglikemii u 2 pacjentów w grupie IDeg), zmiana insuliny bazowej na insulinę niebędącą przedmiotem badania (1 pacjent w grupie IDeg), trudności w uzyskaniu pomiaru HbA<sub>1c</sub> ze względu na interferencje hemoglobiny F (1 pacjent w grupie IGlar), zamknięcie ośrodka (1 pacjent w grupie IGlar), chęć pacjenta do stosowania pompy insulinowej (1 pacjent w grupie IGlar);</p> <p>VII – 7 pacjentów w grupie IDeg Forced-Flex nie ukończyło badania ze względu na: hipoglikemię (2 pacjentów), niezadowolenie pacjenta z urządzenia do pomiaru glukozy we krwi (1 pacjent), napięty harmonogram (1 pacjent), wycofanie zgody/uznanie badania za zbyt skomplikowane (1 pacjent), randomizacja w wyniku błędu (1 pacjent); 13 pacjentów w grupie nie ukończyło badania ze względu na: nieradzenie sobie ze zmianami stężenia glukozy we krwi oraz epizodami hipoglikemii (1 pacjent), zmęczenie pacjenta wynikające z wymagań dot. doboru dawki (1 pacjent), randomizacja w wyniku błędu (3 pacjentów), niezadowolenie pacjenta z badania lub jego produktów (1 pacjent), niezadowolenie pacjenta z terapii insulinią i chęć powrotu do starego schematu leczenia (1 pacjent), napięty harmonogram (2 pacjentów), utrata z obserwacji (2 pacjentów), wycofanie zgody (2 pacjentów); 4 pacjentów w</p>					

Badanie	BEGIN Basal-Bolus Type 1		BEGIN Flex T1		
	IDeg	IGlar	IDeg Forced-Flex	IDeg	IGlar
grupie IGlar nie ukończyło badania ze względu na: randomizację w wyniku błędu (2 pacjentów), niezadowolenie pacjenta ze schematu leczenia raz na dobę (1 pacjent), wycofanie zgody (1 pacjent).					

Tab. 16. Przyczyny wykluczenia z obserwacji – cukrzyca typu 1, badanie: Birkeland 2011 i Davies 2014.

Badanie	Birkeland 2011 *			Davies 2014	
	IDeg (A)	IDeg (B)	IGlar	IDeg	IDeg
liczba randomizowanych pacjentów	59	60	59	303	153
liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (0,7%)	1 (0,7%)
<b>Przyczyny wykluczenia z obserwacji</b>					
zdarzenia niepożądane	2 (3,4%) <sup>†</sup>	0 (0,0%)	1 (1,7%) <sup>††</sup>	3 (1,0%)	1 (0,7%)
nieprzeszereganie założeń	2 (3,4%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	3 (1,0%)	4 (2,6%)
nieskuteczna terapia	1 (1,7%)	2 (3,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (1,3%)
kryteria wycofania	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6 (2,0%) <sup>†††</sup>	3 (2,0%) <sup>†††</sup>
inne	2 (3,4%)	2 (3,3%)	5 (8,5%)	6 (2,0%)	4 (2,6%)
* IDeg (A) – insulina degludec (600 µmol/l) q.d, IDeg (B) – insulina degludec (900 µmol/l) q.d.; I – 1 pacjent nie ukończył badania ze względu na nudności i 1 pacjent ze względu na wzdęcia; II – 1 pacjent nie ukończył badania ze względu na cukrzycową kwasotę ketonową; III – 3 pacjentów nie ukończyło badania ze względu na kryterium „istotne naruszenie protokołu badania mające w opinii badacza wpływ na dane dot skuteczności i bezpieczeństwa”, 1 pacjent ze względu na spełnienie kryterium „ciąża lub zamiar zajścia w ciążę”, 1 pacjent ze względu na kryterium „hipoglikemia stanowiąca w opinii badacza problem bezpieczeństwa”, 1 pacjent ze względu na kryterium „rozpoczęcie lub istotna zmiana jakiegokolwiek leczenia systemowego, które w opinii badacza może mieć wpływ na metabolizm glukozy (wziewne kortykosteroidy są dozwolane)”; IV – 2 pacjentów nie ukończyło badania ze względu na kryterium „hipoglikemia stanowiąca w opinii badacza problem bezpieczeństwa”, 1 pacjent ze względu na kryterium „rozpoczęcie lub istotna zmiana jakiegokolwiek leczenia systemowego, które w opinii badacza może mieć wpływ na metabolizm glukozy (wziewne kortykosteroidy są dozwolane)”.					

Tab. 17. Przyczyny wykluczenia z obserwacji – cukrzyca typu 2, badanie: BEGIN Basal-Bolus Type 2<sup>\*</sup> i BEGIN-EASY AM.

Badanie	BEGIN Basal-Bolus Type 2 <sup>*</sup>		BEGIN-EASY AM	
	IDeg	IGlar	IDeg	IGlar
liczba randomizowanych pacjentów	755	251	230	230
liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup	2 (0,3%)	0 (0,0%)	3 (1,3%)	1 (0,4%)
<b>Przyczyny wykluczenia z obserwacji</b>				
zdarzenia niepożądane	31 (4,1%) <sup>f</sup>	9 (3,6%) <sup>g</sup>	0 (0,0%)	0 (0,0%)
nieprzestrzeganie zaleceń	22 (2,9%)	12 (4,8%)	5 (2,2%)	1 (0,4%)
nieskuteczna terapia	3 (0,4%)	0 (0,0%)	3 (1,3%)	2 (0,9%)
kryteria wycofania	8 (1,1%)	2 (0,8%)	11 (4,8%)	6 (2,6%)
inne	71 (9,4%) <sup>h</sup>	17 (6,8%) <sup>g</sup>	16 (7,0%)	14 (6,1%)

I – 16 zdarzeń innych niż poważne (przyrost masy ciała (6 zdarzeń), niestabilna dławica piersiowa, obniżenie poziomu hemoglobiny, duszność, czerwienica prawdziwa, napięciowy ból głowy, zaburzenia lękowe, obrzęk obwodowy, nieprawidłowa podana dawka, hipoglikemia) oraz 25 poważnych zdarzeń niepożądanych (arterioskleroza, nadciśnieniowa choroba serca, zastoinowa niewydolność serca, dolegliwości w klatce piersiowej, zawał mięśnia sercowego (2 zdarzenia), obrzęk obwodowy (2 zdarzenia), krwotok wewnętrzny, zatrzymanie układu oddechowego i krążenia, zapalenie tkanki łącznej, infekcja rany, gronkowcowe zapalenie płuc, udar mózgu, rak okrężnicy, wyniosły krwiste, złamanie biodra, zapalenie tachawicy i oskrzeli, aspergiloza płucna, zatrzymanie akcji serca, krwawienie z odbytnicy, anemia, wypadek drogowy, zakrzepica tętnicy wieńcowej)

II – 4 zdarzenia inne niż poważne (przyrost masy ciała (3 zdarzenia), sztywność mięśni) oraz 5 poważnych zdarzeń niepożądanych (zastoinowa niewydolność serca, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, rak okrężnicy stopień III, rak przerzutowy, zawał mięśnia sercowego);

III – „inne” przyczyny wykluczenia z obserwacji obejmują: wycofanie zgody (16 pacjentów w grupie IDeg i 1 pacjent w grupie IGlar), utrata z obserwacji (8 pacjentów w grupie IDeg oraz 2 pacjentów w grupie IGlar), zamknięcie ośrodka (20 pacjentów w grupie IDeg oraz 3 pacjentów w grupie IGlar), względy bezpieczeństwa (8 pacjentów w grupie IDeg oraz 3 pacjentów w grupie IGlar), niezdolność do kontynuowania badania z przyczyn osobistych np. przeprowadzka, praca (8 pacjentów w grupie IDeg oraz 6 pacjentów w grupie IGlar); randomizacja w wyniku błędu (7 pacjentów w grupie IDeg oraz 2 pacjentów w grupie IGlar), wątpliwości dot. schematu leczenia lub odmowa do stosowania się do schematu leczenia (4 pacjentów w grupie IDeg).

\* badanie wykluczone z analizy podstawowej ze względu na stosowanie insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' (wyniki badania opisano w ramach analizy dodatkowej w aneksie).

Tab. 18. Przyczyny wykluczenia z obserwacji – cukrzyca typu 2, badanie: BEGIN-EASY PM i BEGIN FLEX.

Badanie	BEGIN-EASY PM		BEGIN FLEX		
	IDeg	IGlar	IDeg Flex	IDeg	IGlar
liczba randomizowanych pacjentów	233	234	229	228	230
liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%) <sup>*</sup>	2 (0,9%)	1 (0,4%)
<b>Przyczyny wykluczenia z obserwacji</b>					
zdarzenia niepożądane	4 (1,7%)	1 (0,4%)	2 (0,9%)	1 (0,4%)	2 (0,9%)
nieprzestrzeganie zaleceń	7 (3,0%)	9 (3,8%)	3 (1,3%)	3 (1,3%)	3 (1,3%)
nieskuteczna terapia	0 (0,0%)	1 (0,4%)	2 (0,9%)	2 (0,9%)	1 (0,4%)
kryteria wycofania	2 (0,9%)	2 (0,9%)	5 (2,2%)	4 (1,8%)	4 (1,7%)
inne	12 (5,2%)	12 (5,1%)	14 (6,1%)	14 (6,1%)	17 (7,4%)

\* liczba pacjentów w grupie IDeg Flex, która otrzymała leczenie była większa niż liczba pacjentów randomizowanych do tej grupy i wynosiła N=230;

Tab. 19. Przyczyny wykluczenia z obserwacji – cukrzyca typu 2, badanie: BEGIN LOW VOLUME i BEGIN Once Long.

Badanie	BEGIN LOW VOLUME		BEGIN Once Long	
	IDeg	IGlar	IDeg	IGlar
liczba randomizowanych pacjentów	230	230	773	257
liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup	2 (0,9%)	2 (0,9%)	7 (0,9%)	0 (0,0%)
Przyczyny wykluczenia z obserwacji				
zdarzenia niepożądane	5 (2,2%) <sup>I</sup>	4 (1,7%) <sup>II</sup>	20 (2,6%) <sup>III</sup>	5 (1,9%) <sup>IV</sup>
nie przestrzeganie zaleceń	5 (2,2%)	2 (0,9%)	46 (6,0%)	18 (7,0%)
nie skuteczna terapia	0 (0,0%)	2 (0,9%)	7 (0,9%) <sup>V</sup>	2 (0,8%) <sup>V</sup>
kryteria wycofania	3 (1,3%)	9 (3,9%)	9 (1,2%)	5 (1,9%)
inne	17 (7,4%)	12 (5,2%)	77 (10,0%) <sup>VI</sup>	30 (11,7%) <sup>VI</sup>

I – zdarzenia niepożądane prowadzące do nieukończenia badania obejmowały: rak krtani, wzdęcia, błędy w wydaniu leku, rak jelita grubego, nowotwór złośliwy płuc;

II – zdarzenia niepożądane prowadzące do nieukończenia badania obejmowały: niedokrwienie mięśnia sercowego, udar niedokrwienny, udar niedokrwienny, hiperkalcemia i ostra niewydolność nerek; zapalenie płuc;

III – 20 pacjentów w grupie IDeg nie ukończyło badania z powodu 25 zdarzeń niepożądanych, w tym: 12 zdarzeń innych niż poważne, o łagodnym nasileniu (ból w miejscu wstrzyknięcia, nudności [2 zdarzenia], wymioty, ból głowy [2 zdarzenia], wyprysk, cukrzyca typu 1, przyrost masy ciała, zawroty głowy, pokrzywka); 3 zdarzenia inne niż poważne, o umiarkowanym nasileniu (biegunka, zaburzenia czynności nerek, ból brzucha); 2 poważne zdarzenia niepożądane, o umiarkowanym nasileniu (niedokrwienny udar mózgu, rak tarczycy); 3 poważnych zdarzeń niepożądanych, o ciężkim nasileniu (niestabilna dławica piersiowa, pierwotne atypowe zapalenie płuc, ból brzucha, ból w klatce piersiowej, nadwrażliwość, rak okrężnicy, niedokrwienny udar mózgu, kwasica ketonowa);

IV – 5 pacjentów w grupie IGlar nie ukończyło badania z powodu 6 zdarzeń niepożądanych, w tym: 2 zdarzeń innych niż poważne, o umiarkowanym nasileniu (zwrodnienie plamki żółtej, zawroty głowy); 4 poważne zdarzenia niepożądane, o ciężkim nasileniu (hipoglikemia, wrosepsa, złamanie kości strzałkowej, zapalenie okrężnicy);

V – zgodnie z protokołem, kryterium wycofania (KW) dla braku efektu definiowane było w następujący sposób: „Po 12 tyg, jeżeli pacjent nie uzyskał redukcji poziomu  $A_{1c}$  i miał odczyt z pomiaru SMBG przed śniadaniem odpowiadający poziomowi glukozy w osoczu wynoszący  $>13,3$  mmol/l ( $>240$  mg/dl) w ciągu trzech kolejnych dni pomimo odpowiedniego dostosowania dawki, pacjent powinien skontaktować się z badaczem i zgłosić na nieplanowaną wizytę tak szybko jak to możliwe (w ciągu 2 tyg). W trakcie wizyty wykonywany był pomiar FPG, analizowany przez laboratorium centralne. Jeżeli wynik tego pomiaru przekraczał wartość  $13,3$  mmol/l ( $>240$  mg/dl) i nie zdiagnozowano przyczyny hipoglikemii możliwej do wyliczenia, pacjent został wycofany z badania”. Spośród 7 pacjentów wycofanych z grupy IDeg tylko 1 pacjent spełnił kryterium wycofania w pełni, 5 pacjentów spełniło KW częściowo, zaś 1 pacjent został wycofany z badania w wyniku błędu. Spośród 2 pacjentów wycofanych z grupy IGlar 1 pacjent spełnił KW w pełni i 1 spełnił KW częściowo.

VI – do najczęstszych ‘innych’ przyczyn wykluczenia z badania należą: randomizacja w wyniku błędu (30 pacjentów w grupie IDeg i 12 pacjentów w grupie IGlar) i świadome wycofanie zgody (25 pacjentów w grupie IDeg i 10 pacjentów w grupie IGlar). Spośród uczestników, którzy wycofali zgodę na udział w badaniu, jeden pacjent (w grupie IGlar) został wycofany ze względu na ogólną słabą kondycję po leczeniu miazdzyca tętnic wieńcowych i nie był w stanie uczestniczyć w dalszych wizytach, jeden pacjent (w grupie IDeg) przerwał stosowanie insuliny ze względu na odczyty SMPG 80-90 mg/dl po utracie masy ciała (bez stosowania insuliny). Dodatkowe ‘inne’ przyczyny wycofania z badania obejmują: utratę z obserwacji (6 pacjentów w grupie IDeg i 4 pacjentów w grupie IGlar), naruszenie protokołu (3 pacjentów w grupie IDeg i 4 pacjentów w grupie IGlar), inicjowane przez pacjenta wycofanie z badania związane z leczeniem (2 pacjentów w grupie IDeg). Jeden pacjent, który wycofał się z badania w związku z leczeniem uzasadnił to „nieodczuwaniem dalszych efektów leczenia”, ponadto nie osiągnął docelowej wartości FPG i nie chciał zwiększyć dawki insuliny powyżej 160 jednostek, gdyż wiązałoby się to ze wykonywaniem trzech wstrzyknięć insuliny. Jeden pacjent (w grupie IDeg) został wycofany z badania ze względu na zamknięcie ośrodka, w którym prowadzone było badanie. Dodatkowo, 5 pacjentów (w grupie IDeg) zostało wycofanych z badania ze względów bezpieczeństwa zgodnie z opinią badacza (jeden został wycofany ze względów bezpieczeństwa opisanych jako hiperglikemia doświadczona w godzinach wieczornych i ryzyko hipoglikemii związane z wyższą dawką insuliny; jeden ze względu na wysoki poziom HbA<sub>1c</sub> wynoszący 10,6% na 35-tej wizycie; jeden ze względu na hipoglikemię przy bardzo niskiej dawce insuliny; jeden pacjent z powodu decyzji głównego badacza o przerwaniu badania i jeden pacjent z uwagi na opinię głównego specjalisty endokrynologa).

Tab. 20. Przyczyny wykluczenia z obserwacji – cukrzyca typu 2, badanie: Zinman 2011.

Badanie	Zinman 2011			
	ID <sub>ex</sub> 3TW	ID <sub>ex</sub> A	ID <sub>ex</sub> B	ID <sub>ex</sub> r
liczba randomizowanych pacjentów	62	60	61	62
liczba pacjentów, którzy nie otrzymali leczenia (nie uczestniczyli w badaniu), mimo randomizacji do jednej z grup	1 (1,6%)	1 (1,7%)	3 (4,9%)	1 (1,6%)
Przyczyny wykluczenia z obserwacji				
zdarzenia niepożądane	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,6%) <sup>I</sup>	1 (1,6%) <sup>II</sup>
nieprzesztrzymanie zaleceń	2 (3,2%)	3 (5,0%)	0 (0,0%)	2 (3,2%)
nieskuteczna terapia	0 (0,0%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
kryteria wycofania	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
inne	1 (1,6%) <sup>III</sup>	4 (6,7%) <sup>III</sup>	5 (8,2%) <sup>III</sup>	2 (3,2%) <sup>III</sup>
<p>I – przyrost masy ciała o 5,7 kg był nie do zaakceptowania przez pacjenta;</p> <p>II – przypadek umiarkowanej gruźlicy płuc;</p> <p>III – wycofanie zgody, wycofanie z powodów osobistych, wycofanie ze względu na stres związany z regularnymi wstrzyknięciami, wycofanie ze względów bezpieczeństwa uczestnika, wycofanie z powodu spełnienia kryteriów wykluczenia z badania, wycofanie z powodu randomizacji w wyniku błędu lub wycofanie ze względu na utratę pacjenta z obserwacji</p>				

### 5.2.1.4 Opis punktów końcowych

W Tab. 21 zostały wymienione pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe oraz inne elementy poddane ocenie w poszczególnych badaniach pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego.

Tab. 21. Punkty końcowe oceniane w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Oceniwane punkty końcowe
<b>CUKRZYCA TYPU 1</b>	
<b>IDeg vs IGlar/IDet</b>	
BEGIN Basal-Bolus Type 1	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> po 52 tyg. leczenia</li> </ul> <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG),</li> <li>9-punktowy profil samokontrolni poziomu glukozy w osoczu,</li> <li> jakość życia (HRQL),</li> <li>zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, dawka insuliny, masa ciała. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe wyniki badań związane z badaniem fizykalnym, funduskopis, EKG, testy laboratoryjne (w tym test na obecność przeciwciał).</li> </ul>
BEGIN Flex T1	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> po 26 tyg. leczenia</li> </ul> <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>laboratoryjny pomiar poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG),</li> <li>9-punktowy profil samokontrolni poziomu glukozy w osoczu,</li> <li>bezpieczeństwo, w tym zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, dawka insuliny, masa ciała, przeciwciała, standardowa laboratoryjna i kliniczna ocena bezpieczeństwa</li> </ul>
Birkeland 2011	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziomu A<sub>1c</sub> po 16 tyg. leczenia</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiany dawki insuliny bazowej i posiłkowej,</li> <li>laboratoryjny pomiar poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG),</li> <li>9-punktowy profil samokontrolni poziomu glukozy w osoczu (pomiar wykonywany przed oraz 2 godziny po każdym posiłku).</li> </ul> <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>tolerancję i bezpieczeństwo, w tym epizody hipoglikemii, zdarzenia niepożądane (w tym reakcje w miejscu wstrzyknięcia), przeciwciała przeciw insulinie w surowicy (specyficzne dla IDeg i IAsp oraz krzyżowe dla IDeg i IAsp), masa ciała, czynności życiowe, badanie fizykalne, funduskopis, EKG, standardowe pomiary biochemicznej i hematologicznej,</li> <li> jakość życia (ocena za pomocą kwestionariusza SF-36 wersja 2).</li> </ul>
Davies 2014	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> po 26 tyg. leczenia</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>laboratoryjny pomiar poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG),</li> <li>9-punktowy profil samokontrolni poziomu glukozy w osoczu,</li> <li>dawka insuliny bazalnej oraz insuliny posiłkowej.</li> </ul> <p>W badaniu oceniano również:</p> <p>bezpieczeństwo, w tym liczba epizodów hipoglikemii, zdarzenia niepożądane, masa ciała, standardowa kliniczna i laboratoryjna ocena (w tym przeciwciała przeciw insulinie), EKG, badanie i fotografia dna oka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia</p>
<b>CUKRZYCA TYPU 2</b>	
<b>IDeg vs IGlar</b>	
BEGIN-EASY AM	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziomu HbA<sub>1c</sub> po 26 tyg. leczenia</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p>

Badanie	Oceniwane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> &lt;7%,</li> <li>▪ laboratoryjny pomiar zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (PPG),</li> <li>▪ dawka insuliny,</li> <li>▪ 9-punktowy profil samokontrolni poziomu glukozy w osoczu,</li> <li>▪ jakość życia (HRQL) oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 wersja 2.</li> </ul> <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane (częstość występowania i nasilenie), epizody hipoglikemii, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, masa ciała, analizy laboratoryjne, badanie fizykalne, czynności życiowe, funduskopia, EKG.</li> </ul>
BEGIN-EASY PM	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ poziomu HbA<sub>1c</sub> po 26 tyg. leczenia</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> &lt;7%,</li> <li>▪ laboratoryjny pomiar zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (PPG),</li> <li>▪ dawka insuliny,</li> <li>▪ 9-punktowy profil samokontrolni poziomu glukozy w osoczu,</li> <li>▪ jakość życia (HRQL) oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 wersja 2.</li> </ul> <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane (częstość występowania i nasilenie), epizody hipoglikemii, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, masa ciała, analizy laboratoryjne, badanie fizykalne, czynności życiowe, funduskopia, EKG.</li> </ul>
BEGIN FLEX	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiana HbA<sub>1c</sub> po 26 tyg. leczenia.</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> &lt;7%,</li> <li>▪ laboratoryjny pomiar zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (PPG),</li> <li>▪ dawka insuliny,</li> <li>▪ 9-punktowy profil samokontrolni poziomu glukozy w osoczu,</li> </ul> <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, masa ciała, analizy laboratoryjne (hematologia, biochemia, test na obecność przeciwciał), badanie fizykalne, czynności życiowe, funduskopia, EKG.</li> </ul>
BEGIN LDW VOLUME	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiana HbA<sub>1c</sub> po 26 tyg. leczenia.</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ potwierdzone epizody hipoglikemii wymagające leczenia,</li> <li>▪ laboratoryjny pomiar zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (PPG),</li> <li>▪ zmienność we wnętrzosobnicza mierzona współczynnikiem zmienności,</li> <li>▪ odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (&lt;53 mmol/mol) bez potwierdzonych epizodów hipoglikemii,</li> </ul> <p>Wspomagające drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 9-punktowy profil samokontrolni poziomu glukozy w we krwi,</li> <li>▪ odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> &lt;7% (&lt;53 mmol/mol),</li> <li>▪ jakość życia (HRQL).</li> </ul> <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, dawka insuliny, masa ciała, badanie fizykalne, czynności życiowe, funduskopia, EKG, testy laboratoryjne (w tym test na obecność przeciwciał).</li> </ul>
BEGIN Once Long	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiana A<sub>1c</sub> po 52 tyg. leczenia.</li> </ul> <p>Inne oceniane punkty końcowe dotyczące skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ laboratoryjny pomiar zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (PPG),</li> <li>▪ SMBG,</li> <li>▪ odsetek pacjentów osiągających A<sub>1c</sub> &lt;7%,</li> <li>▪ ocena stanu zdrowia w obszarze fizycznym oceniana za pomocą skróconej wersji kwestionariusza SF-36.</li> </ul> <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, dawka insuliny, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowości związane z badaniem</li> </ul>

Badanie	Oceniłm punkty końcowe
	fizykalnym, czynności życiowe, funduskopia, EKG, badania laboratoryjne (w tym na obecność przeciwciał).
Zinman 2011	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ poziom HbA<sub>1c</sub> po 18 tyg. leczenia</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ laboratoryjny pomiar zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (PPG),</li> <li>▪ wymagana dawka insuliny,</li> <li>▪ 9-punktowy profil samokontroli poziomu glukozy w we krwi.</li> </ul> <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmiana masy ciała, nieprawidłowe wyniki analiz laboratoryjnych (hematologia, biochemia, test na obecność przeciwciał), badanie fizykalne, czynności życiowe, funduskopia, EKG.</li> </ul>
BEGIN Basal-Bolus Type 2*	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ zmiana HbA<sub>1c</sub> po 52 tyg. leczenia.</li> </ul> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ laboratoryjny pomiar zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (PPG),</li> <li>▪ 9-punktowy profil samokontroli poziomu glukozy w osoczu,</li> <li>▪ postępujący wzrost poziomu glukozy w osoczu,</li> <li>▪ czas do uzyskania docelowych wartości glikemii na czczo w granicach 3,9-5,0 mmol/l w 4- lub 9-punktowym profilu SMPG,</li> <li>▪ jakość życia (HRQL).</li> </ul> <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, dawka insuliny, badanie fizykalne, masa ciała, czynności życiowe, funduskopia, EKG, testy laboratoryjne.</li> </ul>
<p>SMBG - samodzielne monitorowanie glikemii (ang. self-monitored blood glucose); SMPG - samodzielne monitorowanie stężenia glukozy w osoczu (ang. self-monitored plasma glucose);                      * badanie wykluczone z analizy podstawowej ze względu na stosowanie insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' (wyniki badania opisano w ramach analizy dodatkowej w aneksie).</p>	



### 5.2.1.5 Definicje hipoglikemii w badaniach pierwotnych

W Tab. 22 przedstawiono definicje oraz klasyfikacje hipoglikemii w poszczególnych badaniach włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 22. Definicja oraz klasyfikacja hipoglikemii w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Definicja i klasyfikacja hipoglikemii
<b>CUKRZYCA TYPU 1</b>	
IDeg vs IGlar/IDet	
BEGIN Basal-Bolus Type 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patwierdzone epizody hipoglikemii zawierają epizody z poziomem glukozy w osoczu &lt;3,1 mmol/l lub ciężkie epizody hipoglikemii wymagające pomocy.</li> <li>Epizody hipoglikemii, które wystąpiły pomiędzy godziną 00:01 a 05:59 klasyfikowane były jako nocne, zaś te które wystąpiły pomiędzy godziną 06:00 a 00:00 klasyfikowane były jako dzienne.</li> </ul>
BEGIN Flex T1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patwierdzony epizod hipoglikemii definiowany był jako poziom glukozy w osoczu &lt;3,1 mmol/l lub ciężkie epizody hipoglikemii wymagające pomocy.</li> <li>Epizody hipoglikemii, które wystąpiły pomiędzy godziną 00:01 a 05:59 klasyfikowane były jako nocne.</li> </ul>
Birkeland 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hipoglikemia klasyfikowana była jako ciężka jeżeli wymagała pomocy osoby trzeciej i jako potwierdzona jeżeli poziom glukozy w osoczu był &lt;3,1 mmol/l (56 mg/dl) – bez względu na objawy i klasyfikację jako ciężka hipoglikemia.</li> <li>Patwierdzone epizody hipoglikemii klasyfikowane były jako nocne jeżeli ich początek wystąpił pomiędzy godziną 23:00 a 05:59 włącznie.</li> </ul>
Davies 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patwierdzony epizod hipoglikemii definiowany był jako poziom glukozy w osoczu &lt;3,1 mmol/l, bez względu na objawy epizody ciężkiej hipoglikemii (wymagającej pomocy osoby trzeciej).</li> <li>Nocne epizody hipoglikemii definiowane były jako potwierdzone epizody o początku występującym pomiędzy godziną 00:01 a 05:59; epizody hipoglikemii o początku pomiędzy godziną 06:00 a 00:00 klasyfikowane były jako dzienne.</li> </ul>
<b>CUKRZYCA TYPU 2</b>	
IDeg vs IGlar	
BEGIN-EASY AM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patwierdzona hipoglikemia definiowana była jako poziom glukozy w osoczu &lt;3,1 mmol/l (bez względu na objawy) lub jako ciężkie epizody (wymagające pomocy).</li> <li>Patwierdzone epizody hipoglikemii o początku pomiędzy godziną 00:01 a 05:59 (włącznie) klasyfikowane były jako nocne.</li> </ul>
BEGIN-EASY PM	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patwierdzona hipoglikemia definiowana była jako poziom glukozy w osoczu &lt;3,1 mmol/l (bez względu na objawy) lub jako ciężkie epizody (wymagające pomocy).</li> <li>Patwierdzone epizody hipoglikemii o początku pomiędzy godziną 00:01 a 05:59 (włącznie) klasyfikowane były jako nocne.</li> </ul>
BEGIN FLEX	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patwierdzona hipoglikemia obejmowała epizody z poziomem glukozy w osoczu &lt;3,1 mmol/l (bez względu na objawy) oraz epizody ciężkiej hipoglikemii wymagające pomocy.</li> <li>Patwierdzone epizody hipoglikemii o początku pomiędzy godziną 00:01 a 05:59 (włącznie) klasyfikowane były jako nocne.</li> </ul>
BEGIN LDW VOLUME	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patwierdzony epizod hipoglikemii definiowany był jako poziom glukozy we krwi &lt;3,1 mmol/l (&lt;56 mg/dl) lub epizod ciężkiej hipoglikemii wymagający pomocy.</li> <li>Epizody hipoglikemii występujące pomiędzy godziną 00:01 a 05:59 (włącznie) klasyfikowane były jako nocne.</li> </ul>
BEGIN Once Long	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patwierdzone epizody hipoglikemii obejmują epizody potwierdzone poziomem SMBG odpowiadającym poziomowi glukozy w osoczu &lt;3,1 mmol/l lub epizody ciężkiej hipoglikemii wymagające pomocy (bez potwierdzenia SMBG).</li> <li>Epizody hipoglikemii występujące pomiędzy godziną 00:00 a 05:59 (włącznie) klasyfikowane były jako nocne.</li> </ul>

Badanie	Definicja i klasyfikacja hipoglikemii
Zinman 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hipoglikemia klasyfikowana była jako ciężka jeżeli wymagała pomocy osób trzecich.</li> <li>▪ Potwierdzony epizod hipoglikemii definiowany był jako poziom glukozy w osoczu &lt;3,1 mmol/l bez względu na objawy bądź sklasyfikowanie jako ciężki epizod hipoglikemii</li> <li>▪ Epizody hipoglikemii o początku pomiędzy godziną 23:00 a 05:59 (włącznie) klasyfikowane były jako nocne.</li> </ul>
BEGIN Basal-Bolus Type 2*	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Potwierdzony epizod hipoglikemii definiowany był jako poziom glukozy w osoczu &lt;3,1 mmol/l (bez względu na objawy) lub ciężkie epizody hipoglikemii (wymagające pomocy).</li> <li>▪ Epizody hipoglikemii, które wystąpiły pomiędzy godziną 00:01 a 05:59 (włącznie) klasyfikowane były jako nocne, zaś te które wystąpiły pomiędzy godziną 06:00 a 00:00 (włącznie) klasyfikowane były jako dzienne.</li> </ul>
<p>* badanie wyłączone z analizy podstawowej ze względu na stosowanie insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' (wyniki badania opisano w ramach analizy dodatkowej w aneksie).</p>	

### 5.2.1.6 Randomizacja i zaślepienie badań

W Tab 23 przedstawiono informacje o randomizacji oraz zaślepieniu poszczególnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.

Tab. 23. Randomizacja oraz zaślepienie w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
CUKRZYCA TYPU 1		
IDeg vs IGlar/IDet		
BEGIN Basal-Bolus Type 1	Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani w stosunku 3:1 do grupy insuliny degludec lub insuliny glargine, obie insuliny w skojarzeniu z posiłkową insuliną aspart. Randomizacja przeprowadzona została za pomocą centralnego sposobu randomizacji z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej. Sekwencja alokacji została wygenerowana przez przeszkolony personel. Randomizacja w stosunku 3:1 miała na celu zapewnienie odpowiedniej ekspozycji na insulinę degludec, zgodnie z wymogami wytycznych regulacyjnych. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji.	Uczestnicy i badacze nie byli zaślepieni z uwagi na różnice w urządzeniach do wstrzykiwania insuliny. Zaślepienie produktów badania było podtrzymane dla komisji nadzoru doboru dawki oraz wszystkich osób zaangażowanych w określenie zakresu analizy statystycznej aż do ostatecznego zdefiniowania danych.
BEGIN Flex T1	Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do grupy insuliny degludec lub insuliny glargine, obie insuliny stosowane w skojarzeniu z posiłkową insuliną aspart. Randomizacja przeprowadzona została za pomocą centralnego sposobu randomizacji z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji.	Maszkowanie produktów stosowanych w badaniu było podtrzymane u osób monitorujących dobór dawki oraz statystycznego i medycznego personelu aż do ostatecznego zdefiniowania danych. Bieżący nadzór zamaskowanych danych dot. bezpieczeństwa prowadzony był przez wewnętrzny Komitet Bezpieczeństwa Novo Nordisk oraz niezależny, zewnętrzny komitet orzekający w sprawach sercowa-naczyniowych zgodnie z predefiniowaną klasyfikacją.
Birkeland 2011	Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do grupy insuliny degludec IDeg(A), insuliny degludec IDeg(B) oraz insuliny glargine. Wszystkie insuliny stosowane były w skojarzeniu z posiłkową insuliną aspart. Randomizacja przeprowadzona została za pomocą zdalnego sposobu randomizacji z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji.	Autorzy publikacji nie przedstawili informacji dotyczącej zaślepienia badania. Podano jedynie, że badanie zostało przeprowadzone bez zaślepienia z uwagi na różnice w systemach podawania insuliny.
Davies 2014	Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy insuliny degludec lub insuliny detemir stosowanych jako insulina bazowa w skojarzeniu z posiłkową insuliną aspart. Randomizacja przeprowadzona została za pomocą centralnego sposobu randomizacji blokowej z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji.	Uczestnicy i badacze nie byli zaślepieni z uwagi na odmienny wygląd IDeg oraz IDet FlexPen®. Wszystkie osoby związane z oceną, obsługą i oszacowaniem wyników z badania były zaślepione (nie znano alokacji pacjentów do poszczególnych terapii aż do ostatecznego zdefiniowania danych).

Badanie	Randomizacja	Zasłepienie
CUKRZYCA TYPU 2		
IDeg vs IGlar		
BEGIN-EASY AM	Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy insuliny degludec lub insuliny glargine. Randomizacja przeprowadzona została za pomocą prostego blokowego schematu alokacji (bez stratyfikacji) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji.	Przypisanie pacjentów do poszczególnych grup było ukryte dla osób zaangażowanych w nadzorowanie doboru dawki insuliny, członków komitetu bezpieczeństwa (wewnętrzny komitet bezpieczeństwa Novo Nordisk odpowiedzialny za kontrolę bezpieczeństwa oraz niezależny komitet oceniający zdarzenia sercowo-naczyniowe zgodnie z predefiniowaną klasyfikacją) oraz personel zaangażowany w definiowanie zestawów danych do analizy aż do ostatecznego zdefiniowania danych.
BEGIN-EASY PM	Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy insuliny degludec lub insuliny glargine. Randomizacja przeprowadzona została za pomocą prostego blokowego schematu alokacji (bez stratyfikacji) z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji.	Przypisanie pacjentów do poszczególnych grup było ukryte dla osób zaangażowanych w nadzorowanie doboru dawki insuliny, członków komitetu bezpieczeństwa (wewnętrzny komitet bezpieczeństwa Novo Nordisk odpowiedzialny za kontrolę bezpieczeństwa oraz niezależny komitet oceniający zdarzenia sercowo-naczyniowe zgodnie z predefiniowaną klasyfikacją) oraz personel zaangażowany w definiowanie zestawów danych do analizy aż do ostatecznego zdefiniowania danych.
BEGIN FLEX	Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy insuliny degludec IDeg Flex, insuliny degludec IDeg lub insuliny glargine. Randomizacja przeprowadzona została za pomocą sposobu randomizacji z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji.	Przypisanie pacjentów do poszczególnych grup było ukryte dla osób zajmujących się nadzorowaniem doboru dawki, członków komisji bezpieczeństwa oraz personelu biorącego udział w określaniu zakresu analizy statystycznej aż do ostatecznego zdefiniowania danych.
BEGIN LOW VOLUME	Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy insuliny degludec lub insuliny glargine, przy czym kontynuowali terapię metforminą z dodatkiem lub bez inhibitorów DPP-4. Randomizacja przeprowadzona została za pomocą sposobu randomizacji z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji.	Badanie przeprowadzone zostało bez zasłepienia ze względu na niedostępność odpowiednich urządzeń do wstrzykiwania zawierających placebo. Bieżąca ocena bezpieczeństwa prowadzona była z zasłepieniem przez komitet bezpieczeństwa Novo Nordisk. Dobór dawki monitorowany był przez zewnętrzną firmę Quintiles (Singapur, USA i Szwajcaria) i poddany ocenie przez komitet doboru dawki Novo Nordisk. Zdarzenia sercowo-naczyniowe były rozstrzygane i oceniane przez niezależny zewnętrzny komitet.
BEGIN Once Long	Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani w stosunku 3:1 do grupy insuliny degludec lub insuliny glargine. Randomizacja przeprowadzona została za pomocą centralnego, komputerowo generowanego blokowego schematu randomizacji z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej. Randomizacja w stosunku 3:1 miała na celu zapewnienie odpowiedniej ekspozycji na insulinę degludec zgodnie z wymaganiami wytycznych regulacyjnych. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji.	Przypisanie pacjentów do poszczególnych grup było ukryte dla osób zajmujących się nadzorowaniem doboru dawki, członków komisji bezpieczeństwa, członków zewnętrznego komitetu odpowiedzialnego za ocenę zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz personelu zaangażowanego w definiowanie zestawów danych do analizy aż do ostatecznego zdefiniowania danych. Niezależna grupa ad hoc została utworzona w celu podtrzymania zasłepienia jeżeli członkowie wewnętrznej komisji bezpieczeństwa poprosili o ujawnienie, przy czym sytuacja taka nie wystąpiła w trakcie badania.
Zinman 2011	Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani w stosunku 1:1:1 do grupy	Dane z badania były zasłepione dla badaczy aż do momentu przekazania bazy danych do analizy

Badanie	Randomizacja	Zasłepienie
	<p>insuliny degludec IDeg 3TW, insuliny degludec IDeg A, insuliny degludec IDeg B oraz insuliny glargine. Wszystkie insuliny stosowane były w skojarzeniu z metforminą.</p> <p>Randomizacja przeprowadzona została za pomocą generowanego komputerową, blokowego sposobu randomizacji z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej.</p> <p>Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji.</p>	<p>statystycznej przy czym bieżąca ocena bezpieczeństwa dokonywana była przez komitet bezpieczeństwa Novo Nordisk.</p>
<p>BEGIN Basal-Bolus Type 2*</p>	<p>Pacjenci kwalifikujący się do badania byli randomizowani w stosunku 3:1 do grupy insuliny degludec lub insuliny glargine, obie insuliny stosowane w skojarzeniu z posiłkową insuliną aspart z dodatkiem lub bez wcześniej stosowanej metforminy, pioglitazonu lub obu tych leków.</p> <p>Randomizacja przeprowadzona została za pomocą centralnego sposobu randomizacji z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej.</p> <p>Stratyfikacja prowadzona była ze względu na wcześniej stosowany schemat leczenia insuliny (w badaniu przesiewowym).</p> <p>Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji.</p>	<p>Badanie przeprowadzone zostało bez zasłepienia ponieważ urządzenia stosowane do podawania insuliny bazowej różnią się wyglądem, a podwójne maskowanie nie było możliwe ze względu na brak urządzeń dla placebo. Komisja bezpieczeństwa (Novo Nordisk), która zobowiązała się do nadzoru bezpieczeństwa, komitet doboru dawki (Novo Nordisk) oraz zewnętrzny komitet orzekający w sprawach sercowa-naczyniowych byli zasłepieni w zakresie przypisania pacjentów do poszczególnych grup. Allokacja do grup była również zamaskowana dla wszystkich pracowników Novo Nordisk zaangażowanych w obsługę danych z badania do momentu ostatecznego zdefiniowania danych.</p>
<p>* badanie wykluczone z analizy podstawowej ze względu na stosowanie insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' (wyniki badania opisano w ramach analizy dodatkowej w aneksie).</p>		

### 5.2.1.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 24 przedstawiono informacje o hipotezie zerowej oraz typie analizy w poszczególnych badaniach włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Tab. 24. Hipoteza zerowa i typ analizy w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
CUKRZYCA TYPU 1		
IDeg vs IGlar/IDet		
BEGIN Basal-Bolus Type 1	<p>Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nierówniejszej skuteczności (non-inferiority) insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine w zakresie punktu końcowego: redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> po 52 tyg. leczenia względem wartości początkowej.</p> <p>Wielkość próby wyznaczona w oparciu o pierwszorzędowy punkt końcowy przy założeniu jednostronnego testu t, z poziomem istotności wynoszącym 2,5%, zerową średnią różnicą pomiędzy terapiami i odchyleniem standardowym równym 1,1% dla HbA<sub>1c</sub>. Łącznie wymagana jest grupa 624 pacjentów dla co najmniej 95% mocy statystycznej po uwzględnieniu 15% odsetka osób, które nie ukończą badania.</p>	<p>Analiza ITT (wszyscy randomizowani pacjenci) dotyczyła wszystkich punktów końcowych dotyczących skuteczności (HbA<sub>1c</sub>, FPG, SMPG, HRQoL), hipoglikemii, masy ciała oraz lipidów. Pozostałe punkty końcowe z zakresu bezpieczeństwa analizowane były w populacji pacjentów poddanych leczeniu.</p> <p>W badaniu analizę prowadzono dla trzech populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>populacja FAS obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów,</li> <li>populacja SAS obejmowała wszystkich pacjentów poddanych terapii</li> <li>populacja PPAS obejmowała pacjentów, którzy spełnili wszystkie kryteria rekrutacji (tj. kryteria włączenia i wykluczenia), byli leczeni ≥12 tyg. i mieli aktualną ocenę stężenia hemoglobiny glikowanej na początku badania oraz po 12 tyg. terapii</li> </ul> <p>Brakujące dane uzupełniono za pomocą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF).</p>
BEGIN Flex T1	<p>Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nierówniejszej skuteczności (non-inferiority) insuliny degludec (stosowanej w systemie Forced-Flex) w porównaniu do insuliny glargine w zakresie punktu końcowego: zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> pomiędzy początkiem badania a 26 tyg. leczenia. Margines nierówniejszej skuteczności dla średniej zmiany HbA<sub>1c</sub> dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 0,4% (górną granicą dwustronnego 95% CI musi wynosić ≤0,4%, zgodnie z wytycznymi regulacyjnymi).</p> <p>Wielkość próby wyznaczona w oparciu o pierwszorzędowy punkt końcowy przy założeniu jednostronnego testu t z poziomem istotności 2,5%, zerową średnią różnicą pomiędzy terapiami i odchyleniem standardowym równym 1,1% dla HbA<sub>1c</sub>. Łącznie wymagana jest grupa 486 pacjentów poddanych randomizacji dla co najmniej 85% mocy statystycznej w analizie per protocol (PPAS) w celu wykazania nierówniejszej skuteczności na poziomie 0,4% po uwzględnieniu 15% odsetka osób, które nie ukończą badania.</p> <p>Faza przedłużona badania oceniła długoterminowe bezpieczeństwo i skuteczności</p>	<p>Populacja FAS obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów. Populacja SAS obejmowała wszystkich pacjentów poddanych leczeniu.</p> <p>Brakujące dane uzupełniono za pomocą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF).</p> <p>W fazie przedłużonej badania analiza prowadzona była również w populacji ETS obejmującej pacjentów, którzy uczestniczyli w pierwszej wizycie fazy przedłużonej badania.</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	IDeg (stosowanej w systemie Free-Flex) w porównaniu do IGlar.	
Birkeland 2011	Celem badania nie było określenie wyższości (superiority) lub nierówniejszej skuteczności (non-inferiority) insuliny degludec, a oszacowanie różnicy w leczeniu (w zakresie poziomu $A_{1c}$ ) z wystarczającą precyzją.	Populacja ITT obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów. Brakujące dane dla $A_{1c}$ oraz FPG uzupełniono za pomocą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF).
Davies 2014	Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nierówniejszej skuteczności (non-inferiority) insuliny degludec w porównaniu do insuliny detemir w zakresie punktu końcowego: zmiana poziomu $HbA_{1c}$ pomiędzy początkiem badania a 26 tyg. leczenia. Margines nierówniejszej skuteczności ustalono na poziomie 0,4% (4,4 mmol/mol) – górna granica 95% CI musi wynosić $\leq 0,4\%$ . Przy założeniu wartości standardowego odchylenia na poziomie 1,1% dla pierwszorzędowego punktu końcowego, moc statystyczna badania została określona na poziomie 90% dla grupy 360 pacjentów randomizowanych w stosunku 2:1.	Analiza skuteczności klinicznej prowadzona była w populacji FAS, zaś analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji SAS. Brakujące dane uzupełniono za pomocą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF).
CUKRZYCA TYPU 2		
IDeg vs IGlar		
BEGIN-EASY AM	Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nierówniejszej skuteczności (non-inferiority) insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine w zakresie punktu końcowego: zmiana poziomu $HbA_{1c}$ pomiędzy początkiem badania a 26 tyg. leczenia. Wielkość próby wyznaczona z wykorzystaniem jednostronnego testu t z poziomem istotności 2,5% (ze względu na to, że hipoteza nierówniejszej skuteczności jest jednostronną hipotezą). Założono zerową średnią różnicę pomiędzy terapiami, odchylenie standardowe równe 1,3% dla $HbA_{1c}$ , i 15% odsetek osób, które nie ukończą badania. Oszacowano, że 450 pacjentów musi zostać poddanych randomizacji w celu uzyskania co najmniej 85% mocy statystycznej w analizie PPAS.	Analiza statystyczna dla $HbA_{1c}$ , FPG, SMBG, HRQoL i hipoglikemii prowadzona była w analizie FAS obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów (zgodnie z założeniami ITT). Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji SAS obejmującej wszystkich pacjentów poddanych leczeniu. Brakujące dane uzupełniono za pomocą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF).
BEGIN-EASY PM	Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nierówniejszej skuteczności (non-inferiority) insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine w zakresie punktu końcowego: zmiana poziomu $HbA_{1c}$ pomiędzy początkiem badania a 26 tyg. leczenia. Wielkość próby wyznaczona z wykorzystaniem jednostronnego testu t z poziomem istotności 2,5% (ze względu na to, że hipoteza nierówniejszej skuteczności jest jednostronną hipotezą). Założono zerową średnią różnicę pomiędzy terapiami, odchylenie standardowe równe 1,3% dla $HbA_{1c}$ , i 15% odsetek osób, które nie ukończą badania. Oszacowano, że 450 pacjentów musi zostać poddanych randomizacji w celu uzyskania co najmniej 85% mocy statystycznej w analizie PPAS.	Analiza statystyczna dla $HbA_{1c}$ , FPG, SMBG, HRQoL i hipoglikemii prowadzona była w analizie FAS obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów (zgodnie z założeniami ITT). Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji SAS obejmującej wszystkich pacjentów poddanych leczeniu. Brakujące dane uzupełniono za pomocą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF).
BEGIN FLEX	Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nierówniejszej skuteczności (non-inferiority) insuliny degludec IDeg Flex w porównaniu do insuliny glargine w zakresie	Populacja FAS obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów i dotyczyła analizy statystycznej $HbA_{1c}$ , FPG i hipoglikemii, zgodnie z zasadą ITT.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	<p>punktu końcowego: zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> pomiędzy początkiem badania a 26 tyg. leczenia. Margines nierówności skuteczności dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 0,4%.</p> <p>Wielkość próby wyznaczona z wykorzystaniem jednostronnego testu t studenta z poziomem istotności <math>\alpha=0,025</math>, przy założeniu zerowej średniej różnicy pomiędzy terapiami i odchyleniem standardowym równym 1,3% dla HbA<sub>1c</sub>. Przy założeniu 15% odstępu pacjentów, którzy nie ukończą badania oszacowano, że 675 pacjentów musi zostać poddanych randomizacji dla co najmniej 85% mocy statystycznej w analizie PPAS.</p>	<p>Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji SAS obejmującej pacjentów poddanych leczeniu.</p> <p>Brakujące dane uzupełniono za pomocą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF).</p>
BEGIN LOW VOLUME	<p>Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nierówności skuteczności (non-inferiority) insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine w zakresie punktu końcowego: zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> pomiędzy początkiem badania a 26 tyg. leczenia. Margines nierówności skuteczności dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 0,4% (górną granicą dwustronnego 95% CI musi wynosić <math>\leq 0,4\%</math>).</p> <p>Wielkość próby wyznaczona w oparciu o pierwszorzędowy punkt końcowy przy założeniu jednostronnego testu t z poziomem istotności 2,5%, zerową średnią różnicą pomiędzy terapiami i odchyleniem standardowym równym 1,3% dla HbA<sub>1c</sub>.</p>	<p>Analiza wszystkich punktów końcowych dot. skuteczności prowadzona była w populacji PAS obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji SAS obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji lub komparatora.</p> <p>Brakujące dane uzupełniono za pomocą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF).</p>
BEGIN Once Long	<p>Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nierówności skuteczności (non-inferiority) insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine w zakresie punktu końcowego: zmiana poziomu A<sub>1c</sub> pomiędzy początkiem badania a 52 tyg. leczenia. Margines nierówności skuteczności dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 0,4%.</p> <p>Wielkość próby wyznaczona w oparciu o pierwszorzędowy punkt końcowy w oparciu o statystykę t przy założeniu jednostronnego testu t z poziomem istotności równym 2,5%, zerową średnią różnicą pomiędzy terapiami oraz odchyleniem standardowym równym 1,3% dla HbA<sub>1c</sub>. W sumie 984 pacjentów musi zostać poddanych randomizacji w celu uzyskania 95% mocy statystycznej w analizie PPSA.</p>	<p>Analiza statystyczna wszystkich punktów dotyczących skuteczności hipoglikemii i masy ciała prowadzona była w populacji PAS obejmującej wszystkich randomizowanych pacjentów.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa prowadzona była w populacji SAS obejmującej wszystkich pacjentów poddanych leczeniu.</p> <p>Brakujące dane uzupełniono za pomocą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF).</p> <p>Metoda ta została wybrana w oparciu o wytyczne FDA, a jej odporność została zapewniona poprzez wykluczenie wczesnych wycofań z badania, jak w analizie PPSA (obejmującej wyłącznie pacjentów leczonych <math>\geq 12</math> tyg.) oraz analizie wrażliwości.</p>
Zinman 2011	<p>Celem badania nie było określenie wyższości (superiority) lub nierówności skuteczności (non-inferiority) poszczególnych terapii, ale oszacowanie różnicy pomiędzy terapiami w zakresie HbA<sub>1c</sub> z wystarczającą precyzją 95% przedział ufności dla różnicy pomiędzy terapiami o łącznej szerokości 0,8% (wartość całkowita) został uznany za wystarczający dla tego badania fazy 2 i możliwy do osiągnięcia przy 50 pacjentach, którzy ukończyli badanie w każdej z grup. Nie sprecyzowano żadnej hipotezy. W oparciu o wybraną precyzję dla HbA<sub>1c</sub> i przy oczekiwano 15% odstępu pacjentów, którzy nie ukończą</p>	<p>Analiza ITT obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów i dotyczyła oceny statystycznej HbA<sub>1c</sub>, FPG, masy ciała i epizodów hipoglikemii.</p> <p>Brakujące dane dla HbA<sub>1c</sub>, FPG i masy ciała uzupełniono za pomocą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF).</p>



Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
<p>BEGIN Basal-Bolus Type 2*</p>	<p>Badanie zostało zaprojektowane w celu potwierdzenia hipotezy nierówniejszej skuteczności (non-inferiority) insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine w zakresie punktu końcowego: zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> pomiędzy początkiem badania a 52 tyg. leczenia. Margines nierówniejszej skuteczności ustalono na poziomie 0,4% (4,4 mmol/mol) – górna granica 95% CI musi wynosić ≤0,4%.</p>	<p>Populacja FAS obejmowała wszystkich randomizowanych pacjentów przypisanych do leczenia z wyjątkiem tych z zamkniętego ośrodka (N=14), którzy zostali wycofani z badania przed ujawnieniem grupy badanej i kontrolnej. Dotyczy wszystkich punktów końcowych dot. skuteczności oraz porównania terapii w zakresie hipoglikemii, masy ciała i lipidów; Populacja SAS obejmowała wszystkich pacjentów poddanych leczeniu i dotyczy pozostałych punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa. Brakujące dane uzupełniono za pomocą ekstrapolacji ostatniej obserwacji (LOCF). Populacja ETS obejmowała chorych biorących udział w przedłużonej fazie badania (do 78 tyg.).</p>
<p>* badanie wykluczone z analizy podstawowej ze względu na stosowanie insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' (wyniki badania opisano w ramach analizy dodatkowej w aneksie).</p>		

### **5.2.1.8 Ocena wiarygodności badań pierwotnych**

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [1], była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (por. rozdz. 20). Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

#### **Cukrzyca typu 1 u dorosłych**

##### ***Porównanie insuliny degludec z insuliną glargine***

Wszystkie zidentyfikowane badania dostępne są w postaci pełnych raportów.

We wszystkich badaniach zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. We wszystkich badaniach opisano metodę randomizacji i była ona prawidłowa. Wszystkie badania opublikowane w formie pełnotekstowej przeprowadzone zostały bez zaślepienia, stąd ten element oceniono wg. Jadad na 0 pkt.

W badaniu Birkeland 2011 nie testowano hipotezy niemniejszej skuteczności (non-inferiority). Pozostałe badania były badaniami non-inferiority. We wszystkich badaniach podano informację o typie przeprowadzonej analizy i wszystkie badania sponsorowane były przez firmę Novo Nordisk. Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w poszczególnych badaniach przed jego zakończeniem wynosił od 10,7% do 14,0%.

Podsumowując, badania dla insuliny degludec były umiarkowanej jakości - średnia ocena w skali Jadad wyniosła 3,0 pkt. Obniżenie oceny wynikało wyłącznie z braku zaślepienia badań. Nie wydaje się jednak, aby brak zaślepienia wpływał w sposób istotny na wyniki dot. skuteczności, mierzone laboratoryjnie.

##### ***Porównanie insuliny degludec z insuliną detemir***

Badanie Davies 2014 dostępne jest w postaci pełnego raportu.

W badaniu zastosowano proces randomizacji do badanych grup. Opisano metodę randomizacji i była ona prawidłowa. Badanie zostało przeprowadzone bez zaślepienia, stąd ten element oceniono wg. Jadad na 0 pkt. Należy mieć jednak na uwadze fakt, że badania z insuliną często prowadzone są bez zaślepienia ze względów etycznych (unikanie niepotrzebnych dodatkowych wstrzykiwań), jak również z braku dostępności odpowiednich urządzeń do wstrzykiwania placebo, które umożliwiłyby przeprowadzenie badania z zaślepieniem. W badaniu opisano pacjentów, którzy nie ukończyli badania.

Badanie Davies 2014 było badaniem non-inferiority. W badaniu podano informację o typie przeprowadzonej analizy. Badanie było sponsorowane przez firmę Novo Nordisk. Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem wynosił od 7,7%.

Ocena badania w skali Jadad wyniosła 3,0 pkt. Obniżenie oceny wynikało wyłącznie z braku zaślepienia badań. Nie wydaje się jednak, aby brak zaślepienia wpływał w sposób istotny na wyniki dot. skuteczności, mierzone laboratoryjnie.

### **Cukrzyca typu 2 u dorosłych**

#### ***Porównanie insuliny degludec z insuliną glargine***

Wszystkie zidentyfikowane badania dostępne są w postaci pełnych raportów.

We wszystkich badaniach zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. We wszystkich badaniach opisano metodę randomizacji i była ona prawidłowa. Wszystkie badania opublikowane w formie pełnotekstowej przeprowadzone zostały bez zaślepienia, stąd ten element oceniono wg. Jadad na 0 pkt.

W badaniu Zinman 2011 nie testowano hipotezy niemiejszej skuteczności (non-inferiority). Pozostałe badania były badaniami non-inferiority. Jedynie w badaniach BEGIN EASY AM oraz BEGIN EASY PM wyniki przeprowadzonego badania nie potwierdziły hipotezy zerowej. We wszystkich badaniach podano informację o typie przeprowadzonej analizy i wszystkie badania sponsorowane były przez firmę Novo Nordisk. Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w poszczególnych badaniach przed jego zakończeniem wynosił od 10,7% do 21,9%.

Podsumowując, badania dla insuliny degludec były umiarkowanej jakości - średnia ocena w skali Jadad wyniosła 3,0 pkt. Obniżenie oceny wynikało wyłącznie z braku zaślepienia badań. Nie wydaje się jednak, aby brak zaślepienia wpływał w sposób istotny na wyniki dot. skuteczności, mierzone laboratoryjnie.

Szczegóły dot. oceny jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w Tab. 25.

Tab. 25. Ocena jakości badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem %	Podtyp badania wg Wytocznych ADTMI7	Hipoteza zerowa (potwierdzenie: TAK/NIE)	Typ analizy	Sponsor badania
<b>CUKRZYCA TYPU 1</b>										
<b>IDeg vs IGlar/IDet</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	wielocśrodłowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	2	0	1	3	14,0*	IIA	non-inferiority (TAK)	FAS, PPAS, SAS (LOCF)	Novo Nordisk
BEGIN Flex T1	wielocśrodłowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	2	0	1	3	13,0*	IIA	non-inferiority (TAK)	FAS, SAS (LOCF)	Novo Nordisk
Birkeland 2011	wielocśrodłowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	2	0	1	3	10,7	IIA	brak** (nd)	ITT (LOCF)	Novo Nordisk
Davies 2014	wielocśrodłowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia	2	0	1	3	7,7	IIA	non-inferiority (TAK)	FAS, SAS (LOCF)	Novo Nordisk
<b>CUKRZYCA TYPU 2</b>										
<b>IDeg vs IGlar/IDet</b>										

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg JADA	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem %	Podtyp badania wg Wytucznych AD TMiT	Hipoteza zerowa [potwierdzenie: TAK/NIE]	Typ analizy	Sponsor badania
BEGIN-EASY AM	wielocentryczne badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	2	0	1	3	13,5	IIA	non-inferiority (NIE)	FAS, SAS, PPSA (LOCF)	Novo Nordisk
BEGIN-EASY PM	wielocentryczne badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	2	0	1	3	10,7	IIA	non-inferiority (NIE)	FAS, SAS, PPSA (LOCF)	Novo Nordisk
BEGIN FLEX	wielocentryczne badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	2	0	1	3	11,2	IIA	non-inferiority (TAK)	FAS, SAS (LOCF)	Novo Nordisk
BEGIN LOW VOLUME	wielocentryczne badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	2	0	1	3	12,8	IIA	non-inferiority (TAK)	FAS, SAS (LOCF)	Novo Nordisk
BEGIN Once Long	wielocentryczne badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	2	0	1	3	21,9	IIA	non-inferiority (TAK)	FAS, SAS, PPSA (LOCF)	Novo Nordisk
Zimmer 2011	wielocentryczne badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	2	0	1	3	11,4	IIA	brak <sup>®</sup> (nd)	ITT	Novo Nordisk

Kod badania	Metoda badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy przestali uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem %	Podtyp badania wg Wytocznych AD TMiT	Hipoteza zerowa [potwierdzenie: TAK/NIE]	Typ analizy	Sponsor badania
BEGIN Basal-Bolus Type 2***	wielocentrowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zasłepienia	2	0	1	3	17,6	IIA	non-inferiority (TAK)	FAS, SAS (LOCF)	Novo Nordisk

nd – nie dotyczy;  
 \* odsetek z fazy podstawowej badania;  
 \*\* par. Tab. 24;  
 \*\*\* badanie wykluczone z analizy podstawowej ze względu na stosowanie insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' (wyniki badania opisano w ramach analizy dodatkowej w aneksie)

## 6 Strategia analizy badań

Do analizy ilościowej skuteczności włączono trzy badania bezpośrednio porównujące insulinę degludec z insuliną glargine (komparator główny) w populacji chorych z cukrzycą typu 1, jedno badanie porównujące insulinę degludec z insuliną detemir (komparator dodatkowy) w populacji chorych z cukrzycą typu 1 oraz siedem badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną glargine (komparator główny) w populacji chorych z cukrzycą typu 2. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną NPH i mieszankami insulinowymi. W oparciu o rekomendację AOTMiT dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH i mieszanek insulinowych [34]. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego insuliny degludec i insuliny NPH/mieszanek insulinowych uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla bezpośrednio porównania insuliny degludec i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH/mieszanek insulinowych. Wyższą skutecznością kliniczną insuliny degludec nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH/mieszanek insulinowych.

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście (dla badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec). Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub p-value odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano na podstawie wykresów, jeśli nie zamieszczono danych w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez pomnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie). W przypadku braku danych dot. liczby zdarzeń wyznaczano je wtórnie w oparciu o liczbę epizodów w przeliczeniu na pacjento-lata, o ile dane te były dostępne, w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej. Jeżeli w badaniu raportowano zarówno liczbę zdarzeń jak i liczbę epizodów w przeliczeniu na pacjento-lata, w pierwszej kolejności ekstrahowano liczbę zdarzeń (również wówczas, gdy wyznaczona przez autorów niniejszego przeglądu liczba zdarzeń w przeliczeniu na pacjento-lata różniła się od wartości raportowanej w badaniu) - założono, że są to dane bardziej wiarygodne. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów niniejszego przeglądu. W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu

pierwotnym, o ile definicje punktu końcowego i charakterystyka poszczególnych badań były zbliżone, przeprowadzano także metaanalizę wyników.

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz oraz metaanaliz dla zmiennych binarych przedstawiono w postaci miary względnej - ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej - różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH - przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [3].

Metaanalizy zmiennych binarych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym bądź obu ramionach nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *weighted mean difference*; WMD) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* v. 5.1.0 w metaanalizie punktów ciągłych przy obliczaniu średniej różnicy wykorzystywano raportowane w badaniu średnie zmiany (wraz z odchyleniem standardowym w obu grupach) lub w przypadku braku takich danych, wyznaczane przez autorów niniejszego opracowania różnice między wartością końcową a początkową, o ile w badaniu podana była wartość p lub SD dla takiej różnicy. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako np.  $<0,001$  lub  $<0,01$ , obliczenia wykonywano odpowiednio dla wartości  $p=0,001$  oraz  $p=0,01$ . Podejście takie należy uznać za konserwatywne - takie przyjęcie prowadzi do oszacowania błędu danego badania z góry, a przez to do mniejszej wagi tego badania i większego oszacowanego błędu wyniku całej metaanalizy.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza MS Excel 2010

Analizę liczby zdarzeń przeprowadzono z wykorzystaniem bezwzględnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate difference*, IRD) oraz względnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate ratio*, IRR). Wartości te wyznaczono zgodnie z następującymi wzorami:

$$IRD = \frac{l.zdarzeń_{int}}{pacjentoczas_{int}} - \frac{l.zdarzeń_{komp}}{pacjentoczas_{komp}}$$



$$IRR = \frac{l. \text{ zdarzeń}_{int}}{\text{pacjentoczas}_{int}} / \frac{l. \text{ zdarzeń}_{komp}}{\text{pacjentoczas}_{komp}}$$

Dla obu powyższych miar wyznaczono 95% przedziały ufności (95% CI). W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu pierwotnym przeprowadzano także metaanalizę wyników. W tym celu wykorzystano język R z pakietem 'metafor'. Do przeprowadzenia metaanalizy wyników z wykorzystaniem modelu efektów stałych użyto funkcji *rma.mh* (zarówno dla miary IRD jak i IRR), zaś do przeprowadzenia metaanalizy wyników z wykorzystaniem modelu efektów losowych wykorzystano funkcję *rma.uni* oraz *rma.glmm* odpowiednio dla miary IRD i miary IRR. Zarówno dla bezwzględnej jak i względnej częstości zdarzeń model efektów losowych stosowano w przypadku, gdy test na heterogeniczność dla modelu efektów stałych osiągnął wartość *p-value* <0,05. W niniejszej analizie obie miary (IRD, IRR) prezentowano w przeliczeniu na pacjento-lata.

Funkcja *rma.mh* wykorzystywana jest do wyznaczania m.in. OR, RD, IRR i IRD. W pakiecie 'metafor' funkcja ta ma zaimplementowaną metodę Mantela-Haenszela opartą na podejściu wykorzystującym oszacowanie w oparciu o wagi. Funkcja *rma.glmm* ma zaimplementowane meta-analityczne modele oparte bezpośrednio na rozkładzie dwumianowym i Poissona. Funkcja ta umożliwia wyznaczenie wartości m.in. OR i IRR z wykorzystaniem modelu efektów losowych/mieszanych. Do estymacji heterogeniczności domyślną metodą jest metoda estymatora największej wiarygodności (ang. *maximum-likelihood estimator*). Funkcja *rma.uni* wykorzystuje wielkości efektu oraz odpowiadające im wariancje. W przypadku modelu efektów losowych możliwy jest wybór metody estymacji heterogeniczności. W niniejszej analizie wykorzystano metodę estymatora największej wiarygodności, tej samej która stosowana jest w funkcji *rma.glmm* [13].

**W badaniach typu treat-to-target dawka insuliny jest indywidualnie dostosowywana w celu osiągnięcia takich samych celów glikemicznych w obu grupach. Oznacza to, że zarówno w grupie interwencji, jak i w grupie komparatora leczenie jest ciągle korygowane w celu osiągnięcia tego samego poziomu glikemii. Zgodnie z wytycznymi FDA [8] w badaniach tego typu każda różnica pomiędzy terapiami jest zatem wykrywana za pomocą innych parametrów, np. odsetka hipoglikemii.**

Zgodnie z ww. wytycznymi w przypadku nowej insuliny z przypuszczalnie unikalną charakterystyką farmakologiczną wskazującą konkretną metodę stosowania (tj. przerwy pomiędzy dawkami, dostosowanie do posiłków) skuteczność może zostać przyjęta na podstawie badań farmakologicznych. Badania dot. bezpieczeństwa i skuteczności klinicznej są zwykle konieczne w celu wykazania, że metoda ta prowadzi do skutecznego leczenia cukrzycy oraz że leczenie nie jest związane z nadmierną hipoglikemią (np. w odniesieniu do zatwierdzonej insuliny i standardowego schematu leczenia). Badania te powinny być ukierunkowane na osiągnięcie rzeczywistej redukcji glikemii

(w przeciwieństwie do zwykłego podtrzymywania poziomu glikemii sprzed badania) od początku do końca badania. Pacjenci w grupie komparatora powinni być leczeni do podobnego celu (poziomu glikemii). Aby porównanie pomiędzy grupami w zakresie częstości i ciężkości hipoglikemii było możliwe do zinterpretowania w końcowej ocenie ryzyka/korzyści należy uzyskać podobny stopień kontroli glikemii w porównywanych grupach (test na non-inferiority) [8].

W związku z powyższym w niniejszej analizie dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią osobno interpretowano wyniki z badań, w których potwierdzono hipotezę niemniejszej skuteczności (non-inferiority) w zakresie punktu końcowego redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> oraz z badań, w których nie testowano i tym samym nie potwierdzono hipotezy non-inferiority. Analogiczne podejście do metaanalizy wyników przyjęto również dla pozostałych punktów końcowych związanych ze skutecznością.

W ramach analizy skuteczności klinicznej do metaanalizy włączano wyniki dla insuliny degludec stosowanej raz dziennie. Grupy z elastycznym dawkowaniem IDeg zostały wyłączone z metaanalizy z uwagi na przerwy w dawkowaniu nie odzwierciedlające stosowania zalecanego w praktyce klinicznej. Do metaanalizy nie włączano również wyników z grup, w których insulina degludec stosowana była trzy razy w tygodniu. Podejście to ma na celu ocenę skuteczności klinicznej insuliny degludec dawkowanej w sposób zgodny z zaleceniami praktyki klinicznej.

W przypadku analizy bezpieczeństwa (z wyłączeniem hipoglikemii ocenianej w ramach analizy skuteczności klinicznej) metaanalizę wyników prowadzono bez względu na typ badania oraz schemat dawkowania insuliny degludec. Do metaanalizy włączano wyniki pochodzące z najdłuższego horyzontu. Jeżeli w badaniu była więcej niż jedna grupa, w której stosowano insulinę degludec, do metaanalizy włączano wyniki z grupy potężonej. Podejście to ma na celu jak najszerszą ocenę bezpieczeństwa insuliny degludec.

Ze względu na zdecydowanie większą sprzedaż (76%) główny komparator dla insuliny degludec spośród insulin długodziałających w warunkach polskich („istniejąca praktyka”) stanowi insulina glargine. Z tego względu w analizie podstawowej wyniki porównań bezpośrednich insuliny degludec z poszczególnymi insulinami długodziałającymi (insuliną glargine i insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 1) analizowano osobno. Wyniki metaanaliz dla porównania z IGLar/IDet łącznie przedstawiono w aneksie (Aneks 5 Wyniki metaanaliz dla porównania z IGLar/IDet łącznie).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (długodziałające analogi insuliny, insulina NPH i mieszanki insulinowe) będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus (patrz: Analiza problemu decyzyjnego [15]). W związku z tym w ramach analizy podstawowej w cukrzycy typu 2 analizowano badania oceniające stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami

przeciwcukrzycowymi. Ocenę skuteczności insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' przedstawiono w aneksie (patrz: Aneks 6. Wyniki dla IDeg stosowanej w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus').

## 7 Analiza ilościowa skuteczności

Do analizy ilościowej skuteczności włączono cztery badania bezpośrednio porównujące insulinę degludec z wybranym komparatorem (insulina glargine - komparator główny, insulina detemir - komparator dodatkowy) dla cukrzycy typu 1 oraz siedem badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z wybranym komparatorem (insulina glargine - komparator główny) dla cukrzycy typu 2.

Wyniki analizy w podziale na cukrzycę typu 1 i cukrzycę typu 2 przedstawiono poniżej.

Ze względu na zdecydowanie większą sprzedaż (76%) główny komparator dla insuliny degludec spośród insulin długodziałających w warunkach polskich („istniejąca praktyka”) stanowi insulina glargine. Z tego względu w analizie podstawowej wyniki porównań bezpośrednich insuliny degludec z poszczególnymi insulinami długodziałającymi (insuliną glargine i insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 1) analizowano osobno. Wyniki metaanaliz dla porównania z IGLar/IDet łącznie przedstawiono w aneksie (Aneks 5. Wyniki metaanaliz dla porównania z IGLar/IDet łącznie).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (długodziałające analogi insuliny, insulina NPH i mieszanki insulinowe) będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus (patrz: Analiza problemu decyzyjnego [15]). W związku z tym w ramach analizy podstawowej analizowano badania oceniające stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ocenę skuteczności insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie ‘basal-bolus’ przedstawiono w aneksie (patrz: Aneks 6. Wyniki dla IDeg stosowanej w cukrzycy typu 2 w schemacie ‘basal-bolus’).

### 7.1 Cukrzyca typu 1

#### 7.1.1 IDeg vs IGLar/IDet

Do analizy skuteczności włączono wszystkie badania bezpośrednio porównujące stosowanie insuliny degludec z wybranym komparatorem zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla cukrzycy typu 1:

- dla porównania IDeg vs IDet: Davies 2014,
- dla porównania IDeg vs IGLar: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1, Birkeland 2011

Analiza ilościowa skuteczności dla insuliny degludec stosowanej w ramach schematu ‘basal-bolus’ w cukrzycy typu 1 była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- zmiana HbA<sub>1c</sub>,
- odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> < 7%.

- odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%,
- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo,
- dawka insuliny (bazowa, bolus) stosowana w badaniu,
- jakość życia,
- hipoglikemia.

#### **7.1.1.1 Zmiana HbA<sub>1c</sub>**

Zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> (mierzona w punktach procentowych) oceniana była we wszystkich włączonych badaniach dot. cukrzycy typu 1: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1, Birkeland 2011 oraz Davies 2014.

##### *Insulina degludec vs insulina glargina*

##### Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanalizy:

Wyniki z badania BEGIN Flex T1 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> (p.p.) w horyzoncie 26 tyg. w przypadku terapii insuliną degludec, stosowanej w grupie IDeg Free-Flex w porównaniu do IGLar (MD=0,18, 95% CI=(0,04; 0,32), p=0,0138) oraz w grupie IDeg w porównaniu do IGLar (MD=0,17, 95% CI=(0,02; 0,32), p=0,0318). Również porównanie połączonej grupy IDeg z wynikami dla grupy IGLar wskazuje na istotną statystycznie mniejszą redukcję w grupie insuliny degludec: MD=0,17, 95% CI=(0,04; 0,30), p=0,0111 (por. Tab. 26). Hipoteza *non-inferiority* została potwierdzona w badaniu.

W pozostałych badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

##### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzono metaanalizę wyników dla porównania insuliny degludec z insuliną glargine. Do metaanalizy wyników włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1:
  - o wariant 1: horyzont 52 tyg. (faza podstawowa badania), populacja FAS,
  - o wariant 2: horyzont 104 tyg. (faza przedłużona badania), populacja FAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg. (faza podstawowa badania), populacja FAS, wyniki dla grupy IDeg.

Wyniki metaanalizy (dla obu wariantów) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie ocenianego punktu końcowego.

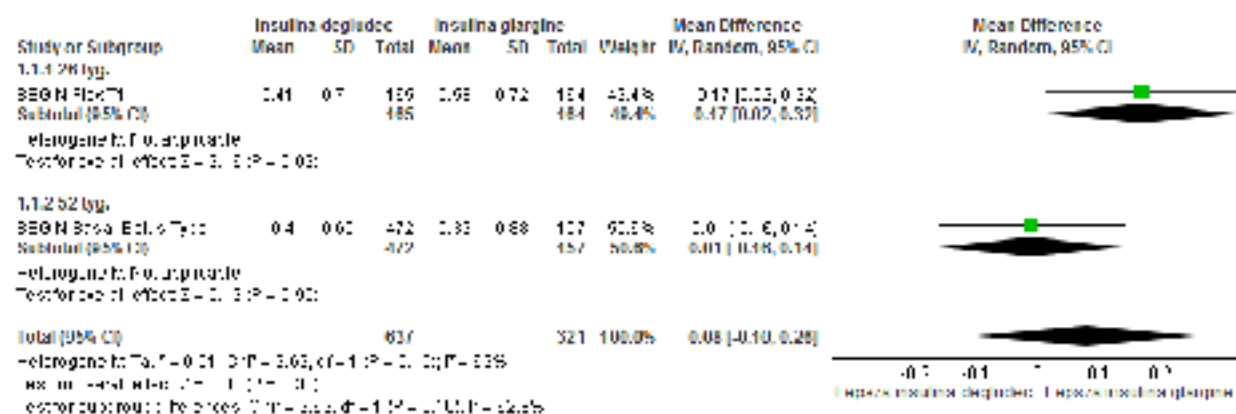
##### Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanalizy:

W badaniu Birkeland 2011 wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGLar.

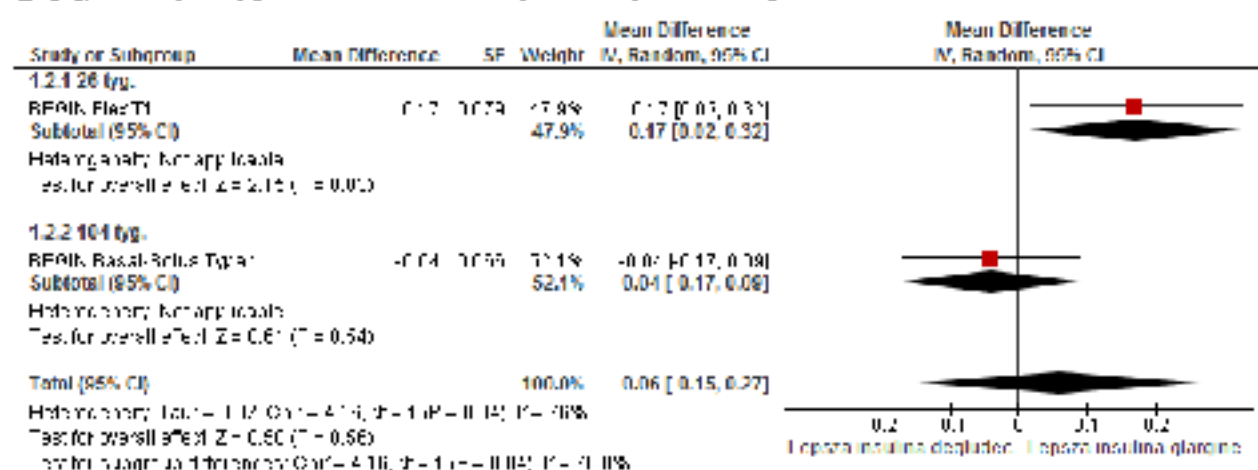
##### *Insulina degludec vs insulina detemir*

Wyniki z badania Davies 2014 wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze IDeg lub IDet w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Ryc. 2. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana HbA<sub>1c</sub> (p.p.), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (wariant 1).



Ryc. 3. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana HbA<sub>1c</sub> (p.p.), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (wariant 2).



Tab. 2.6. Zmiana HbA<sub>1c</sub> (p.p.) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Kontrole			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir</b>											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-0,40	0,65	157	-0,39	0,88	-0,01 (-0,16; 0,14)	0,8956
		PPAS		448	-0,37	1,06	147	-0,36	0,85	-0,01 (-0,18; 0,16)	0,9075
	104 tyg.	FAS		472	-	-	157	-	-	-0,04 (-0,17; 0,09)	0,5467
BEGIN Flex T1	26 tyg.	FAS	IDeg Forced-Flex	164	-0,40	0,59	164	-0,58	0,72	0,18 (0,04; 0,32)	<b>0,0138</b>
			IDeg	165	-0,41	0,71				0,17 (0,02; 0,32)	<b>0,0318</b>
			IDeg (łącznie)	329	-0,41	0,65				0,17 (0,04; 0,30)	<b>0,0111</b>
	52 tyg.	BTS	IDeg Free-Flex	329	-0,13	0,67	164	-0,21	0,73	0,08 (-0,05; 0,21)	0,2395
			IDeg Free-Flex	239	-0,08	0,66	133	-0,18	0,74	0,10 (-0,05; 0,25)	0,1953
Birkeland 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	-0,57	0,76	59	-0,62	0,68	0,05 (-0,21; 0,31)	0,7072
			IDeg (B)	60	-0,54	0,78				0,08 (-0,18; 0,34)	0,5519
			IDeg (łącznie)	119	-0,55	0,77				0,07 (-0,15; 0,29)	0,5372
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet</b>											
Davies 2014	26 tyg.	FAS	IDeg	302	-	-	153	-	-	-0,09 (-0,23; 0,05)	0,2093
	52 tyg.	FAS	IDeg	302	-	-	153	-	-	-0,01 (-0,17; 0,14)	0,8994

**7.1.1.2 Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7%**

Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% oceniano w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 (porównanie IDeg vs IGlar) i Davies 2014 (porównanie IDeg vs IDet).

*Insulina degludec vs insulina glargina*

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 1 wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze którejkolwiek z porównywanych interwencji w zakresie ocenianego punktu końcowego.

*Insulina degludec vs insulina detemir*

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze którejkolwiek z porównywanych interwencji w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Tab. 27. Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa = IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		NNT [95% CI]
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p-p.)	p	
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	188/472 (39,8%)	67/157 (42,7%)	0,89 (0,62 ; 1,28)	0,529 5	-2,84 (-11,75; 6,06)	0,531 4	35,15 NNH (8,51 NNH; 16,49 NNT)
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet</b>										
Davies 2014	26 tyg.	FAS	IDeg	124/302 (41,1%)	57/153 (37,3%)	1,17 (0,79 ; 1,75)	0,433 6	3,80 (-5,65; 13,26)	0,430 5	26,28 NNT (17,6 8 NNH; 7,54 NNT)

**7.1.1.3 Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%***Insulina degludec vs insulina detemir*

Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% oceniano w badaniu Davies 2014 (porównanie IDeg vs IDet). Wyniki wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze którejkolwiek z porównywanych interwencji w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 28).



Tab. 2B. Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa = IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w pp.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	26 tyg.	FAS	IDeg	73/302 (24,2%)	33/153 (21,6%)	1,16 (0,73 ; 1,85)	0,535	2,60 (-5,51; 10,71)	0,529	38,41 NNT (18,16 ; 9,33 NNT)

#### 7.1.1.4 Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) oceniana była we wszystkich włączonych badaniach dot. cukrzycy typu 1: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1, Birkeland 2011 oraz Davies 2014.

##### *Insulina degludec vs insulina glargina*

##### Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki badania BEGIN Flex T1 wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) w przypadku terapii insuliną degludec (grupa IDeg) w porównaniu do insuliny glargine w horyzoncie 26 tyg.: MD=-1,21, 95% CI=(-2,33; -0,09), p=0,0342. Również wyniki fazy przedłużonej (52 tyg.) wskazują na przewagę insuliny degludec (IDeg Free-Flex) w porównaniu z komparatorem w zakresie ocenianego punktu końcowego: MD=-1,12, 95% CI=(-2,11; -0,13), p=0,0264 (por. Tab. 29).

W pozostałych badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

##### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja FAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg., populacja FAS, wyniki dla grupy IDeg.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji poziomu glukozy na czczo (mmol/l) pomiędzy porównywanymi terapiami.

##### Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

W badaniu Birkeland 2011 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGLar.

##### *Insulina degludec vs insulina detemir*

Wyniki z badania Davies 2014 wskazują na istotną statystycznie przewagę insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie ocenianego punktu końcowego



Tab. 2.9. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Kontrolator			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir</b>											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-1,27	5,00	157	-1,39	5,39	0,12 (-0,84; 1,08)	0,8057
BEGIN Flex T1	26 tyg.	FAS	IDeg Forced-Flex	164	-1,28	5,03	164	-1,33	5,21	0,05 (-1,06; 1,16)	0,9296
			IDeg	165	-2,54	5,11				-1,21 (-2,33; -0,09)	<b>0,0342</b>
	52 tyg.		IDeg (łącznie)	329	-1,91	5,11	-0,58 (-1,55; 0,39)	0,2417			
			IDeg Free-Flex	329	-1,73	5,32	164	-0,61	5,23	-1,12 (-2,11; -0,13)	<b>0,0264</b>
Birkeland 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	-1,60	4,66	59	-0,54	4,36	-1,06 (-2,69; 0,57)	0,2046
			IDeg (B)	60	-2,06	5,17				-1,52 (-3,24; 0,20)	0,0854
			IDeg (łącznie)	119	-1,83	4,93				-1,29 (-2,71; 0,13)	0,0771
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet</b>											
Davies 2014	26 tyg.	FAS	IDeg	302	-	-	153	-	-	-1,66 (-2,37; -0,95)	<b>&lt;0,0001</b>
	52 tyg.	FAS	IDeg	302	-	-	153	-	-	-1,11 (-1,83; -0,40)	<b>0,0025</b>

### **7.1.1.5 Dawka insuliny**

Porównywano dawkę insuliny bazowej oraz insuliny bolus stosowanej na koniec badania w grupie interwencji i komparatora.

#### **7.1.1.5.1 Insulina bazowa**

*Insulina degludec vs insulina glargina*

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanalizy:

W żadnym spośród włączonych do analizy badań porównujących IDeg i IGlar nie uzyskano istotnych statycznie różnic w stosowanej dawce insuliny (por. Tab. 30).

Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzono metaanalizę wyników dot. średniej dawki insuliny bazowej. Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki dla grupy IDeg.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie niższą dawkę (U/kg) insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine stosowaną w horyzoncie 26-52 tyg. (por. Ryc. 5):

- WMD=-0,04, 95% CI={-0,07; -0,01}, p=0,02

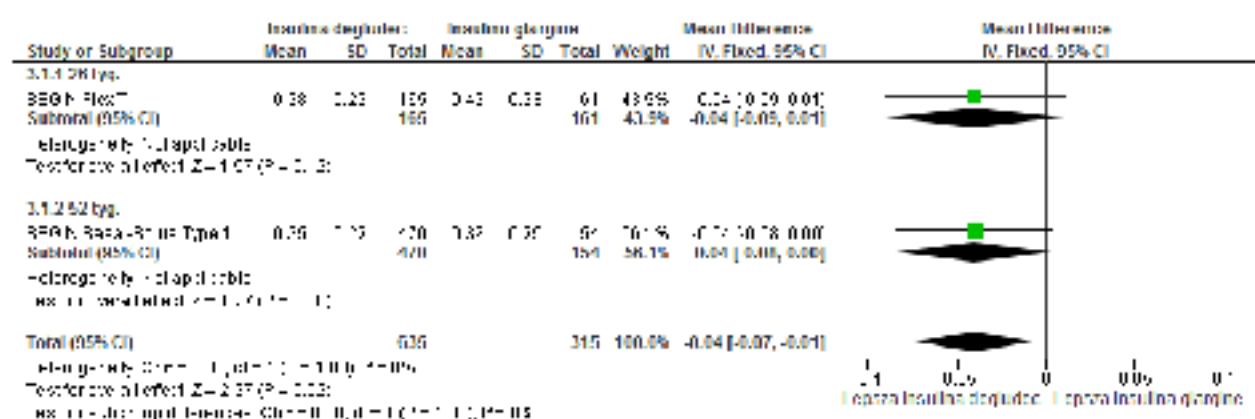
Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanalizy:

W badaniu Birkeland 2011 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGlar.

*Insulina degludec vs insulina detemir*

W badaniu Davies 2014 średnia dawka insuliny degludec (U/kg) była niższa niż średnia dawka insuliny detemir (U/kg) po 26 tyg. badania: MD=-0,05, 95% CI={-0,09; -0,01}, p=0,0258. Wyniki pochodzące z fazy przedłużonej ww. badania (horyzont 52 tyg.) były nieistotne statystycznie (por. Tab. 30).

Ryc. 5. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: dawka insuliny bazowej (U/kg), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników.



Tab. 30. Dawka insuliny bazowej (U/kg): koniec badania – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Jednostka	Grupa	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p	Stosunek dawki IDeg/IGlar
					N	średnia	SD	N	średnia	SD			
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar													
dawka dobową													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS*	U/kg	IDeg	470	0,35	0,22	154	0,39	0,25	-0,04 [-0,08; 0,00]	0,0741	0,90
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	U/kg	IDeg Forced-Flex	164	0,42	0,25	161	0,42	0,23	0,00 [-0,05; 0,05]	1,0000	1,00
				IDeg	165	0,38	0,23				-0,04 [-0,09; 0,01]	0,1174	0,90
				IDeg (łącznie)	329	0,40	0,24				-0,02 [-0,06; 0,02]	0,3733	0,95
	52 tyg.			IDeg Free-Flex	329	0,40	0,25	161	0,42	0,24	-0,02 [-0,07; 0,03]	0,3932	0,95
Birkeland 2011	16 tyg.	ITT	U	IDeg (A)	59	30,00	13,00	59	26,00	13,00	4,00 [-0,69; 8,69]	0,0974	1,15
				IDeg (B)	60	23,00	13,00				-3,00 [-7,67; 1,67]	0,2107	0,88
				IDeg (łącznie)	119	26,47	13,46				0,47 [-3,64; 4,58]	0,8227	1,02
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet													
dawka dobową													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	301	0,36	0,17	152	0,41	0,25	-0,05 [-0,09; -0,01]	0,0258	0,88
	52 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	301	0,36	0,19	152	0,44	0,27	-0,08 [-0,73; 0,57]	0,8086	0,82

\*wszyscy pacjenci poddani leczeniu, którzy brali udział w analizie.

### 7.1.1.52 Insulina bolus

#### *Insulina degludec vs insulina glargina*

##### Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki badania BEGIN Flex T1 wskazują, że stosowanie insuliny degludec wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym zużyciem insuliny bolus (U/kg) w porównaniu do grupy insuliny glargine. Wyniki po 26 tyg. badania wskazują, że średnia różnica pomiędzy grupą IDeg a IGlar wynosi w populacji SAS: MD=-0,09, 95% CI=(-0,17; -0,01), p=0,0267, zaś różnica pomiędzy potączonymi grupami IDeg a IGlar wynosi (również po 26 tyg.): MD=-0,08, 95% CI=(-0,15; -0,01), p=0,0345. Także wyniki pochodzące z fazy przedłużonej ww. badania (horyzont 52 tyg.) wskazują na mniejsze zużycie insuliny bolus (U/kg) w grupie IDeg Free-Flex w porównaniu z grupą IGlar: MD=-0,07, 95% CI=(-0,14; 0,00), p=0,0399. Wyniki z pozostałych badań dla porównania insuliny degludec z insuliną glargine były nieistotne statystycznie (por. Tab. 31).

##### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzono metaanalizę wyników dot. średniej dawki insuliny bolus. Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki dla grupy IDeg.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie niższą dawkę insuliny bolus stosowanej w grupie IDeg w porównaniu do grupy IGlar w horyzoncie 26-52 tyg. (Ryc. 6):

- WMD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,01), p=0,008

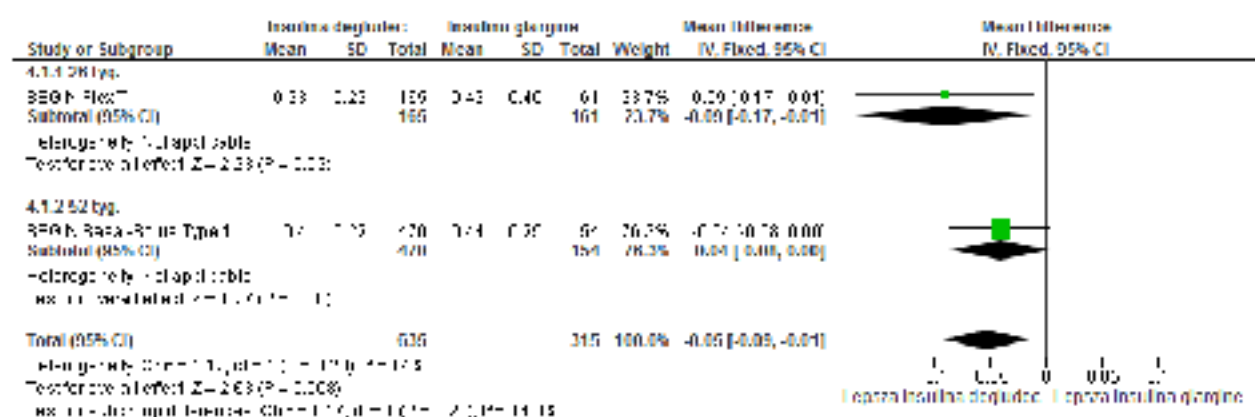
##### Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

W badaniu Birkeland 2011 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGlar.

#### *Insulina degludec vs insulina detemir*

W badaniu Davies 2014 po 26 tyg. badania średnia dawka insuliny bolus (U/kg) w grupie IDeg była istotnie statystycznie niższa niż w grupie IDet: MD=-0,09, 95% CI=(-0,16; -0,02), p=0,0129. Wyniki pochodzące z fazy przedłużonej ww. badania (horyzont 52 tyg.) były nieistotne statystycznie (por. Tab. 31).

Ryc. 6. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: dawka insuliny bolus (U/kg), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników.





Tab. 31. Dawka insuliny bolus (U/kg): koniec badania – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Jednostka	Grupa	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p	Stosunek dawki IDeg/IGlar
					N	średnia	SD	N	średnia	SD			
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar dawka dobową													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS*	U/kg	IDeg	470	0,40	0,22	154	0,44	0,25	-0,04 [-0,08; 0,00]	0,0741	0,91
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	U/kg	IDeg Forad-Flex	164	0,35	0,15	161	0,42	0,46	-0,07 [-0,14; 0,00]	0,0671	0,83
				IDeg	165	0,33	0,23				-0,09 [-0,17; -0,01]	<b>0,0267</b>	0,79
				IDeg (łącznie)	329	0,34	0,19				-0,08 [-0,15; -0,01]	<b>0,0345</b>	0,81
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	329	0,35	0,19	161	0,42	0,41	-0,07 [-0,14; 0,00]	<b>0,0399</b>	0,83	
Birkebeid 2011	16 tyg.	ITT	U	IDeg (A)	59	30,00	15,00	59	26,00	11,00	4,00 [-0,75; 8,75]	0,1013	1,15
				IDeg (B)	60	26,00	14,00				0,00 [-4,52; 4,52]	1,0000	1,00
				IDeg (łącznie)	119	27,98	14,64				1,98 [-1,87; 5,83]	<b>0,3144</b>	1,08
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet dawka dobową													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	301	0,54	0,35	152	0,63	0,37	-0,09 [-0,16; -0,02]	<b>0,0129</b>	0,86
	52 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	301	0,55	0,41	152	0,63	0,41	-0,08 [-1,22; 1,06]	0,8903	0,87

\* wszyscy pacjenci poddani leczeniu, którzy brali udział w analizie.

### **7.1.1.6 Jakość życia (HRQoL)**

Jakość życia oceniano wyłącznie w dwóch badaniach dot. porównania insuliny degludec z insuliną glargine: BEGIN Basal-Bolus Type 1 i Birkeland 2011. W obu badaniach ocena dokonywana była za pomocą kwestionariusza SF-36. Wyniki przedstawiono poniżej.

#### **7.1.1.6.1 Kwestionariusz SF-36**

##### *Insulina degludec vs insulina glargina*

W badaniu Birkeland 2011 nie przedstawiono wyników dla grupy IDeg (B) ze względu na to, że opracowanie kliniczne tego preparatu zostało przerwane. Wyniki z ww. badania wskazują, że terapia insuliną degludec w porównaniu do insuliny glargine wiąże się z istotnie statystycznie większym wzrostem jakości życia ocenianym za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie następujących elementów w wymiaru mentalnego:

- ogółem: MD=3,01, 95% CI=(0,31; 5,71), p=0,0311;
- funkcjonowanie społeczne: MD=8,04, 95% CI=(1,86; 14,22), p=0,0121;
- poczucie zdrowia psychicznego: MD=2,46, 95% CI=(0,09; 4,83), p=0,0442

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (Tab. 32).

Tab. 32. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glikozyne			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir</b>											
<b>Wymiar fizyczny: ogółem</b>											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-	-	157	-	-	0,70 (-0,20; 1,70)	0,1492
BirkeLand 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	0,26	8,30	59	-0,41	8,22	0,67 (-2,31; 3,65)	0,6602
<b>Wymiar fizyczny: funkcjonowanie fizyczne</b>											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-	-	157	-	-	0,40 (-0,50; 1,40)	0,4095
BirkeLand 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	0,46	9,22	59	-0,69	9,14	1,15 (-2,16; 4,46)	0,4976
<b>Wymiar fizyczny: ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego</b>											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-	-	157	-	-	0,70 (-0,40; 1,80)	0,2128
BirkeLand 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	1,79	15,82	59	-0,52	15,67	2,31 (-3,37; 7,99)	0,4272
<b>Wymiar fizyczny: dolegliwości bólowe</b>											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-	-	157	-	-	0,40 (-1,00; 1,80)	0,5757
BirkeLand 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	2,11	17,28	59	0,42	17,21	1,69 (-4,53; 7,91)	0,5955
<b>Wymiar fizyczny: ogólne poczucie zdrowia</b>											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-	-	157	-	-	0,60 (-0,50; 1,70)	0,2854
BirkeLand 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	-2,13	8,14	59	-0,62	8,07	-1,51 (-4,43; 1,41)	0,3136
<b>Wymiar mentalny: ogółem</b>											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-	-	157	-	-	0,00 (-1,30; 1,30)	1,0000
BirkeLand 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	1,88	7,53	59	-1,13	7,45	3,01 (0,31; 5,71)	<b>0,0111</b>
<b>Wymiar mentalny: vitalność</b>											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-	-	157	-	-	0,90 (-0,30; 2,10)	0,1421
BirkeLand 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	0,10	8,37	59	1,07	8,30	-0,97 (-3,98; 2,04)	0,5285
<b>Wymiar mentalny: funkcjonowanie społeczne</b>											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-	-	157	-	-	0,30 (-0,90; 1,60)	0,6382
BirkeLand 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	5,20	17,21	59	-2,84	17,05	8,04 (1,86; 14,22)	<b>0,0121</b>
<b>Wymiar mentalny: ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych</b>											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-	-	157	-	-	-0,20 (-1,50; 1,10)	0,7631
BirkeLand 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	2,09	14,13	59	-0,95	14,06	3,04 (-2,05; 8,13)	0,2438
<b>Wymiar mentalny: poczucie zdrowia psychicznego</b>											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-	-	157	-	-	0,20 (-1,10; 1,40)	0,7539
BirkeLand 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	1,39	6,61	59	-1,07	6,53	2,46 (0,09; 4,83)	<b>0,0442</b>

### 7.1.1.7 Hipoglikemia

Częstość występowania oraz liczba zdarzeń hipoglikemii analizowana była we wszystkich badaniach dot. cukrzycy typu 1 włączonych do niniejszego przeglądu. Wyniki przedstawiono poniżej.

#### 7.1.1.7.1 Ciężka hipoglikemia

Ciężka hipoglikemia raportowana była we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu dla cukrzycy typu 1.

*Insulina degludec vs insulina glargina*

#### Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanalizy:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkiej hipoglikemii pomiędzy porównywanymi interwencjami (por. Tab. 33).

Analiza liczby zdarzeń wykazała, że stosowanie insuliny degludec wiąże się z istotnie statystycznie mniejszą liczbą zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w porównaniu ze stosowaniem insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg. (wyniki z badania BEGIN Flex T1, porównanie IDeg Free-Flex vs IGLar) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- populacja SAS:
  - o IRD=-0,198, 95% CI=(-0,307; -0,088), p=0,0004,
  - o IRR=0,505, 95% CI=(0,358; 0,712), p=0,0001,
- populacja ETS:
  - o IRD=-0,198, 95% CI=(-0,32; -0,077), p=0,0014,
  - o IRR=0,504, 95% CI=(0,341; 0,745), p=0,0006.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 35).

#### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1:
  - o odsetek pacjentów: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
  - o liczba zdarzeń: horyzont 104 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki dla grupy IDeg.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ciężkiej hipoglikemii pomiędzy porównywanymi interwencjami (Ryc. 7 oraz Ryc. 8).

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy liczbą zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy insuliny glargine, zarówno dla miary względnej (IRR<sub>rx</sub>) jak i bezwzględnej (IRD<sub>rx</sub>) w horyzoncie 26-104 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata (Ryc. 9 i Ryc. 10):

- $IRD_{rz} = 0,0027$ , 95% CI =  $(-0,0503; 0,0557)$ ,  $p = 0,9211$ ,
- $IRR_{rz} = 1,0133$ , 95% CI =  $(0,7763; 1,3225)$ ,  $p = 0,9228$ .

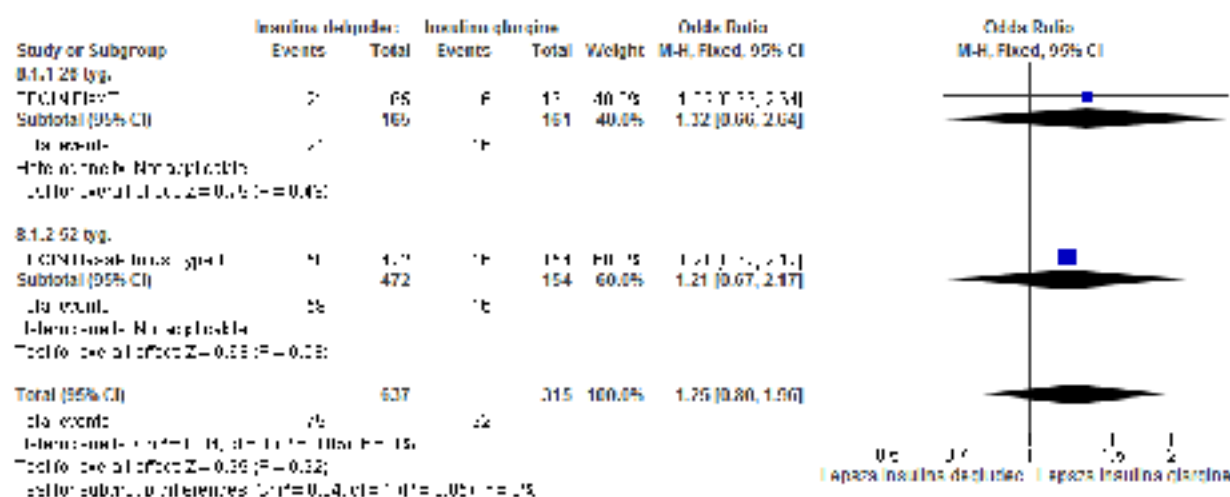
**Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanalizy:**

W badaniu Birkeland 2011 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w liczbie zdarzeń ciężkiej hipoglikemii pomiędzy IDeg i IGlar.

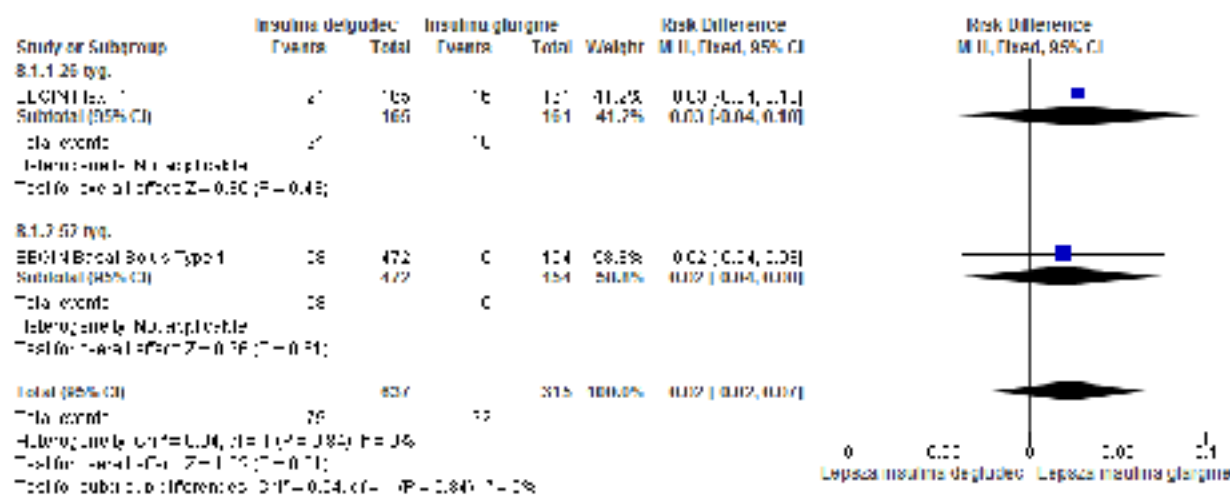
*Insulina degludec vs insulina detemir*

W badaniu Davies 2014 wykazano brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkiej hipoglikemii pomiędzy IDeg i IDet.

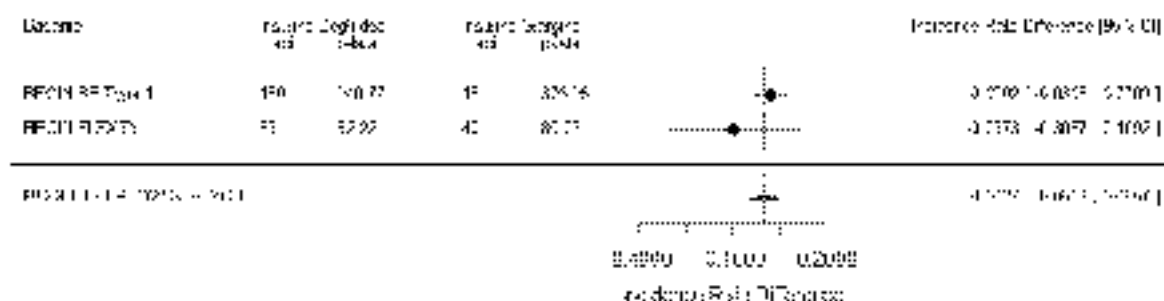
**Ryc. 7. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.**



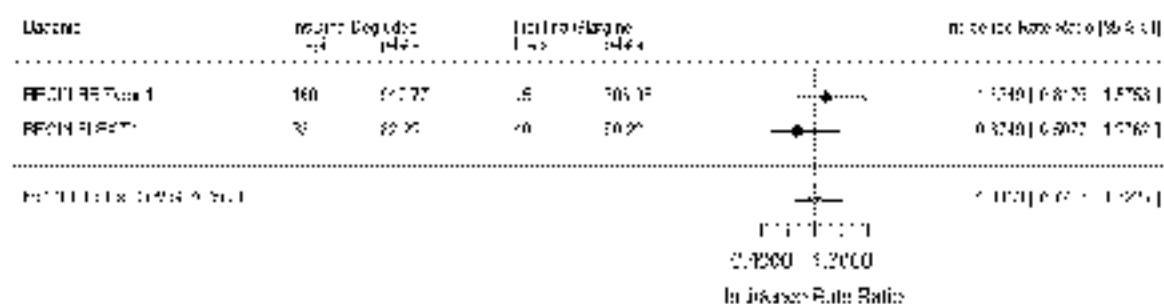
**Ryc. 8. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.**



Ryc. 9. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń.



Ryc. 10. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń.



Tab. 33. Ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	58/472 (12,3%)	16/154 (10,4%)	1,21 (0,67; 2,17)	0,5268	1,90 (-3,76; 7,56)	0,5106	52,67 NNH (13,24 NNH; 26,61 NNT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	17/164 (10,4%)	16/161 (9,9%)	1,05 (0,51; 2,15)	0,8984	0,43 (-6,14; 6,99)	0,8984	233,66 NNH (14,30 NNH; 16,29 NNT)
			IDeg	21/165 (12,7%)		1,32 (0,66; 2,64)	0,4283	2,79 (-4,03; 9,66)	0,4262	35,85 NNH (10,35 NNH; 24,50 NNT)
			IDeg (łącznie)	38/329 (11,6%)		1,18 (0,64; 2,19)	0,5928	1,61 (-4,16; 7,38)	0,5839	62,02 NNH (13,55 NNH; 24,06 NNT)
			IDeg Free-Flex	44/329 (13,4%)		21/161 (13,0%)	1,03 (0,59; 1,80)	0,9193	0,33 (-6,04; 6,70)	0,9190
	52 tyg.	BTS	IDeg Free-Flex	32/239 (13,4%)	20/133 (15,0%)	0,87 (0,48; 1,60)	0,6605	-1,65 (-9,10; 5,80)	0,6646	60,66 NNT (17,23 NNH; 10,99 NNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	26 tyg.	FAS	IDeg	32/301 (10,6%)	16/152 (10,5%)	1,01 (0,54; 1,91)	0,9727	0,10 (-5,89; 6,10)	0,9726	953,17 NNH (16,40 NNH; 16,98 NNT)

Tab. 34. Ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Komparator
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	90	470,38	154	23	153,47	19,13	14,99
	104 tyg.			472	160	940,77	154	46	306,95	17,01	14,99
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	164	25	81,72	161	40	80,22	30,59	49,86
			IDeg	165	33	82,22				40,14	
			IDeg (łącznie)	329	58	163,94				35,38	
			IDeg Free-Flex	329	66	327,87				20,13	
	52 tyg.	BTS	IDeg Free-Flex	239	48	238,18	133	53	132,54	20,15	39,99
Birkeland 2011	16 tyg.	SAS	IDeg (A)	59	7	18,09	59	6	18,09	38,69	33,16
			IDeg (B)	60	8	18,40				43,48	
			IDeg (łącznie)	119	15	36,49				41,11	

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Komparator
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet											
Davies 2014	26 tyg.	FAS	IDeg	301	45	149,98	152	28	75,74	30,00	36,97
	52 tyg.	FAS	IDeg	301	-	299,97	152	-	151,48	-	-

Tab. 35. Ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Komparator		IRD		IRR		
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	SAS	IDeg	90	470,38	23	153,47	0,041 (-0,031; 0,114)	0,2648	1,277 (0,808; 2,018)	0,2958	
			160	940,77	46	306,95	0,020 (-0,030; 0,071)	0,4346	1,135 (0,818; 1,575)	0,4496	
BEGIN Flex T1	SAS	IDeg Forcéd-Flex	25	81,72	40	80,22	-0,193 [-0,398; 0,003]	0,0535	0,614 (0,372; 1,011)	0,0554	
		IDeg	33	82,22			-0,097 (-0,304; 0,109)	0,3560	0,805 (0,508; 1,276)	0,3563	
		IDeg (łącznie)	58	163,94			-0,145 (-0,324; 0,035)	0,1135	0,710 (0,474; 1,062)	0,0951	
		IDeg Free-Flex	66	327,87			-0,198 [-0,307; -0,088]	0,0004	0,505 (0,358; 0,712)	0,0001	
	ETS	IDeg Free-Flex	48	238,18	53	132,54	-0,198 (-0,32; -0,077)	0,0014	0,504 (0,341; 0,745)	0,0006	
Birkeland 2011	SAS	IDeg (A)	7	18,09	6	18,09	0,055 (-0,335; 0,446)	0,7815	1,167 (0,392; 3,471)	0,7817	
		IDeg (B)	8	18,40			0,103 (-0,298; 0,505)	0,6145	1,311 (0,455; 3,779)	0,6160	
		IDeg (łącznie)	15	36,49			0,079 (-0,258; 0,417)	0,6443	1,239 (0,481; 3,195)	0,6567	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet											
Davies 2014	FAS	IDeg	45	149,98	28	75,74	-0,070 (-0,232; 0,093)	0,4011	0,812 (0,506; 1,301)	0,3857	
	FAS	IDeg	-	299,97	-	151,48	-	-	0,86 (0,46; 1,62)	ns	



### 7.1.1.7.2 Ciężka hipoglikemia nocna

#### *Insulina degludec vs insulina glargina*

Wyniki dot. częstości występowania oraz liczby zdarzeń dla ciężkiej hipoglikemii nocnej raportowane były wyjątkowo w badaniu BEGIN Flex T1.

Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania analizowanego punktu końcowego (por. Tab 36).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń związanych z ciężką hipoglikemią nocną w przypadku terapii insuliną degludec w porównaniu do terapii insuliną glargine w przeliczeniu na pacjento-lata:

- horyzont 26 tyg.:
  - o populacja SAS, wyniki połączone dla IDeg:
    - IRD=-0,101, 95% CI=(-0,202; -0,001), p=0,0479,
    - IRR=0,419, 95% CI=(0,194; 0,907), p=0,0272,
- horyzont 52 tyg.:
  - o populacja SAS, grupa IDeg Free-Flex:
    - IRD=-0,088, 95% CI=(-0,15; -0,026), p=0,0053,
    - IRR=0,356, 95% CI=(0,187; 0,678), p=0,0017,
  - o populacja ETS, grupa IDeg Free-Flex:
    - IRD=-0,101, 95% CI=(-0,173; -0,028), p=0,0062,
    - IRR=0,334, 95% CI=(0,163; 0,683), p=0,0027.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 38).

Tab. 36. Ciężka hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		MNT (95% CI)	
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w pp.)	p		
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar											
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	5/164 (3,0%)	5/161 (3,1%)	0,98 (0,28; 3,46)	0,9763	-0,06 (-3,81; 3,70)	0,9763	1760,27 NNT (2 7,04 NNH; 26,23 NNT)	
			IDeg	5/165 (3,0%)		0,98 (0,28; 3,43)	0,9686	-0,08 (-3,82; 3,67)	0,9686		1328,25 NNT (2 7,25 NNH; 26,18 NNT)
			IDeg (łącznie)	10/329 (3,0%)		0,98 (0,33; 2,91)	0,9682	-0,07 (-3,33; 3,19)	0,9682		1513,40 NNT (3 1,32 NNH; 30,07 NNT)
	52 tyg.	BTS	IDeg Free-Flex	14/329 (4,3%)	6/161 (3,7%)	1,15 (0,43; 3,05)	0,7813	0,53 (-3,12; 4,18)	0,7765	189,18 NNH (23,93 NNH; 32,04 NNT)	
			IDeg Free-Flex	11/239 (4,6%)	6/133 (4,5%)	1,02 (0,37; 2,83)	0,9678	0,09 (-4,32; 4,51)	0,9677	1096,10 NNH (22,19 NNH; 23,12 NNT)	

Tab. 37. Ciężka hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lat	N	liczba zdarzeń	pacjento-lat	Insulina degludec	Insulina glargine
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar											
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	164	6	81,72	161	14	80,22	7,34	17,45
			IDeg	165	6	82,22				7,30	
			IDeg (łącznie)	329	12	163,94				7,32	
	52 tyg.	BTS	IDeg Free-Flex	329	16	327,87	161	22	160,45	4,88	13,71
			IDeg Free-Flex	239	12	238,18	133	20	132,54	5,04	15,09

Tab. 3B. Ciężka hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			Liczba zdarzeń	pacjenta- lata	Liczba zdarzeń	pacjenta- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
BEGIN Flex T1	SAS	IDeg Forced-Flex	6	81,72	14	80,22	-0,101 (-0,21; 0,008)	0,0683	0,421 (0,162; 1,095)	0,0760
		IDeg	6	82,22			-0,102 (-0,21; 0,007)	0,0666	0,418 (0,161; 1,088)	0,0740
		IDeg (łącznie)	12	163,94			-0,101 (-0,202; -0,001)	<b>0,0479</b>	0,419 (0,194; 0,907)	<b>0,0272</b>
		IDeg Free-Flex	16	327,87	22	160,45	-0,088 (-0,15; -0,026)	<b>0,0053</b>	0,356 (0,187; 0,678)	<b>0,0017</b>
	ETS	IDeg Free-Flex	12	238,18	20	132,54	-0,101 (-0,173; -0,028)	<b>0,0062</b>	0,334 (0,163; 0,683)	<b>0,0027</b>

### 7.1.1.73 Potwierdzona hipoglikemia ogółem

Potwierdzona hipoglikemia ogółem raportowana była we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu dla cukrzycy typu 1.

*Insulina degludec vs insulina glargina*

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem pomiędzy IDeg i IGlar (por. Tab 39).

Analiza liczby zdarzeń dla porównania IDeg i IGlar wykazała istotnie statystycznie (por. Tab 41):

- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg w porównaniu do IGlar w horyzoncie 52 tyg. (wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD=1,328, 95% CI=(0,203; 2,452), p=0,0206,
  - o IRR=1,035, 95% CI=(1,005; 1,066), p=0,0218,
- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem (wyniki z badania BEGIN Flex T1) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o w horyzoncie 26 tyg.:
    - w grupie IDeg w porównaniu z IGlar:
      - IRD=8,601, 95% CI=(5,783; 11,419), p<0,0001,
      - IRR=1,108, 95% CI=(1,071; 1,146), p<0,0001,
    - w grupie połączonej dla IDeg w porównaniu z IGlar:
      - IRD=5,661, 95% CI=(3,249; 8,072), p<0,0001,
      - IRR=1,071, 95% CI=(1,040; 1,103), p<0,0001,
  - o w horyzoncie 52 tyg.:
    - w grupie IDeg Free-Flex w porównaniu z IGlar (populacja SAS):
      - IRD=4,702, 95% CI=(3,180; 6,224), p<0,0001,
      - IRR=1,074, 95% CI=(1,049; 1,100), p<0,0001,
    - w grupie IDeg Free-Flex w porównaniu z IGlar (populacja ETS):
      - IRD=4,102, 95% CI=(2,418; 5,786), p<0,0001,
      - IRR=1,067, 95% CI=(1,039; 1,096), p<0,0001,

Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy wyników dot. częstości występowania analizowanego punktu końcowego włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki dla grupy IDeg.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem pomiędzy IDeg i IGlar.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w zakresie miary względnej ( $IRR_{RX}$ ) oraz na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie miary bezwzględnej ( $IRD_{RX}$ ) w horyzoncie 26-52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata (Ryc. 13 i Ryc. 14):

- $IRD_{RX}=4,7204$ , 95% CI=(-0,2927; 9,7336),  $p=0,0650$ ,
- $IRR_{RX}=1,0698$ , 95% CI=(1,0214; 1,1205),  $p=0,0043$

**Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanalizy:**

Analiza liczby zdarzeń dla porównania IDeg i IGlar wykazała istotnie statystycznie (por. Tab. 41) mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w horyzoncie 16 tyg. (wyniki z badania Birkeland 2011) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w grupie IDeg (A) w porównaniu z IGlar:
  - o  $IRD=-18,296$ , 95% CI=(-23,219; -13,373),  $p<0,0001$ ,
  - o  $IRR=0,724$ , 95% CI=(0,663; 0,790),  $p<0,0001$ ,
- w grupie IDeg (B) w porównaniu z IGlar:
  - o  $IRD=-6,702$ , 95% CI=(-11,849; -1,555),  $p=0,0107$ ,
  - o  $IRR=0,899$ , 95% CI=(0,828; 0,976),  $p=0,0107$ ,
- w grupie połączonej IDeg w porównaniu z IGlar
  - o  $IRD=-12,45$ , 95% CI=(-16,891; -8,009),  $p<0,0001$ ,
  - o  $IRR=0,812$ , 95% CI=(0,756; 0,872),  $p<0,0001$ .

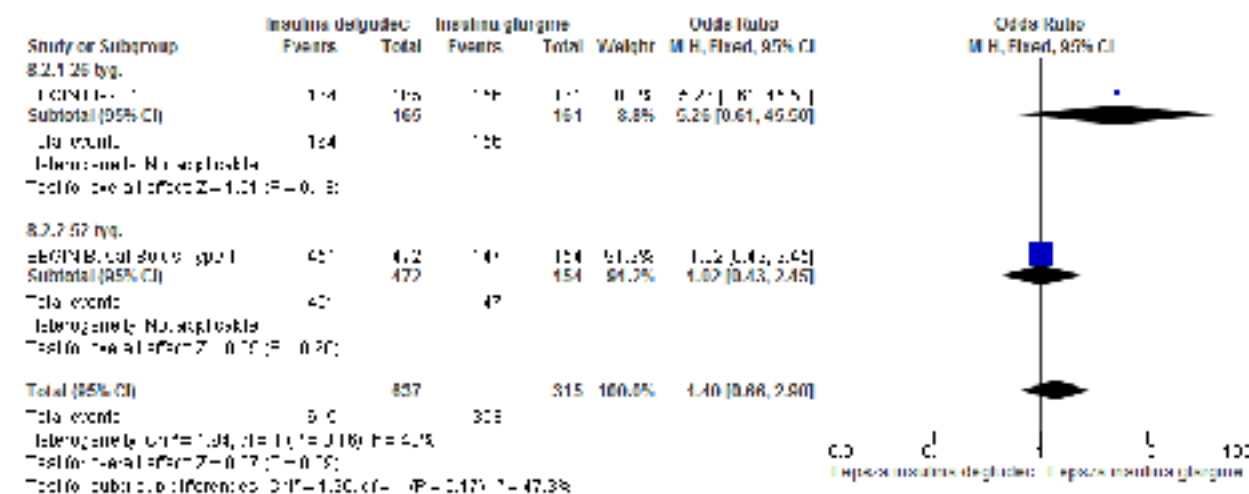
***Insulina degludec vs insulina detemir***

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem pomiędzy IDeg i IDet (por. Tab. 39)

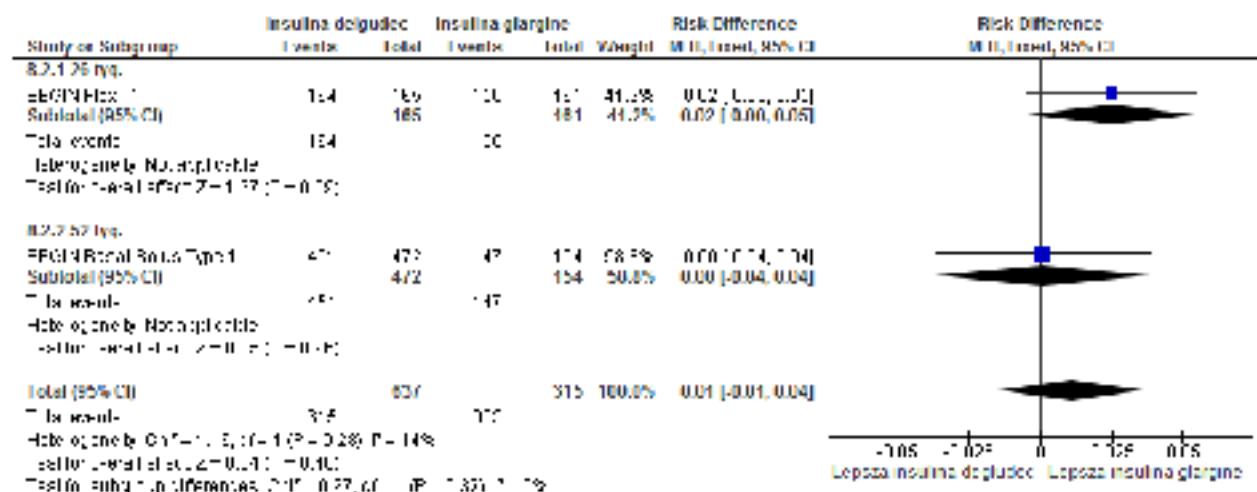
Analiza liczby zdarzeń dla porównania IDeg i IDet wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg w porównaniu do grupy IDet w horyzoncie 52 tyg. (wyniki z badania Davies 2014) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- $IRD=-1,479$ , 95% CI=(-2,695; -0,263),  $p=0,017$ ,
- $IRR=0,962$ , 95% CI=(0,933; 0,993),  $p=0,0165$ .

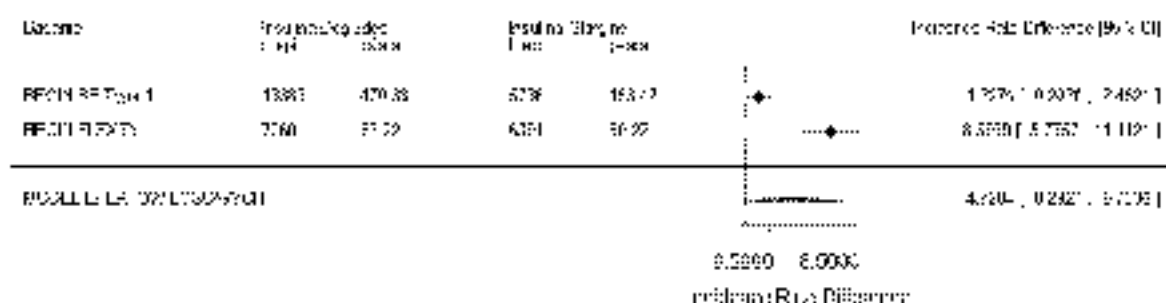
Ryc. 11. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



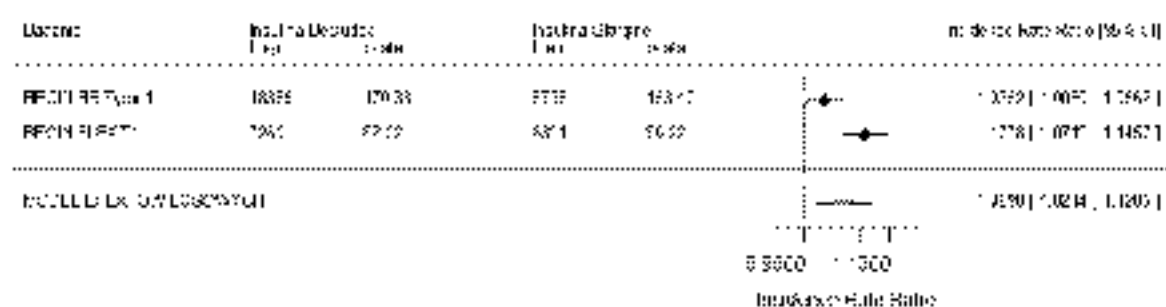
Ryc. 12. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



Ryc. 13. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów losowych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń.



Ryc. 14. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów losowych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń.



Tab. 39. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w pp.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	451/472 (95,6%)	147/154 (95,5%)	1,02 (0,43; 2,45)	0,9600	0,10 (-3,69; 3,89)	0,9602	1039,40 NNH (25,80 NNH; 27,15 NNT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	154/164 (93,9%)	156/161 (96,9%)	0,49 (0,16; 1,48)	0,2069	-2,99 (-7,53; 1,55)	0,1963	33,42 NNT (64,69 NNH; 13,28 NNT)
			IDeg	164/165 (99,4%)		5,26 (0,61; 45,50)	0,1318	2,50 (-0,43; 5,43)	0,0945	40,01 NNH (18,42 NNH; 232,52 NNT)
			IDeg (łącznie)	318/329 (96,7%)		0,93 (0,32; 2,71)	0,8993	-0,24 (-3,55; 3,07)	0,8980	420,39 NNT (32,55 NNH; 28,19 NNT)
	52 tyg.	ETS	IDeg Free-Flex	319/329 (97,0%)	157/161 (97,5%)	0,81 (0,25; 2,63)	0,7295	-0,56 (-3,59; 2,48)	0,7202	180,17 NNT (40,29 NNH; 27,84 NNT)
			IDeg Free-Flex	236/239 (98,7%)	130/133 (97,7%)	1,82 (0,36; 9,12)	0,4691	1,00 (-1,89; 3,89)	0,4977	99,96 NNH (25,69 NNH; 52,88 NNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	26 tyg.	FAS	IDeg	280/301 (93,0%)	139/152 (91,4%)	1,25 (0,61; 2,56)	0,5484	1,58 (-3,72; 6,87)	0,5598	63,46 NNH (14,55 NNH; 26,88 NNT)
	52 tyg.	FAS	IDeg	285/301 (94,7%)	141/152 (92,8%)	1,39 (0,63; 3,07)	0,4165	1,92 (-2,92; 6,76)	0,4362	52,05 NNH (14,80 NNH; 34,30 NNT)

Tab. 40. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Komparator
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	18 389	470,38	154	5 796	153,47	3 909,35	3 776,56
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	164	6 734	81,72	161	6 394	80,22	8 240,40	7 970,13
			IDeg	165	7 260	82,22					
			IDeg (łącznie)	329	13 994	163,94					
	52 tyg.	ETS	IDeg Free-Flex	329	22 328	327,87	161	10 172	160,45	6 809,93	6 339,71
			IDeg Free-Flex	239	15 601	239,18	133	8 138	132,54	6 550,03	6 139,81
Birkeland 2011	16 tyg.	SAS	IDeg (A)	59	867	18,09	59	1 198	18,09	4 792,25	6 621,81
			IDeg (B)	60	1 095	18,40					



Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Komparator
			IDeg (łącznie)	119	1 962	36,49				5 376,80	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet											
Davies 2014	26 tyg.	FAS	IDeg	301	6 673	149,98	152	3 295	75,74	4 449,11	4 350,41
	52 tyg.	FAS	IDeg	301	11 333	299,97	152	5 947	151,48	3 778,05	3 925,94

Tab. 41. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Komparator		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	SAS	IDeg	18 389	470,38	5 796	153,47	1,328 [0,203; 2,452]	0,0206	1,035 [1,005; 1,066]	0,0218
BEGIN Flex T1	SAS	IDeg Forced-Flex	6 734	81,72	6 394	80,22	2,703 [-0,070; 5,476]	0,0561	1,034 [0,999; 1,070]	0,0562
		IDeg	7 260	82,22			3,601 [5,783; 11,419]	<0,0001	1,108 [1,071; 1,146]	<0,0001
		IDeg (łącznie)	13 994	163,94			5,661 [3,249; 8,072]	<0,0001	1,071 [1,040; 1,103]	<0,0001
		IDeg Free-Flex	22 328	327,87			10 172	160,45	4,702 [3,180; 6,224]	<0,0001
	BTS	IDeg Free-Flex	15 601	238,18	8 138	132,54	4,102 [2,418; 5,786]	<0,0001	1,067 [1,039; 1,096]	<0,0001
Birkeland 2011	SAS	IDeg (A)	867	18,09	1 198	18,09	-18,296 [-23,219; -13,373]	<0,0001	0,724 [0,663; 0,790]	<0,0001
		IDeg (B)	1 095	18,40			-6,702 [-11,849; -1,555]	0,0107	0,899 [0,828; 0,976]	0,0107
		IDeg (łącznie)	1 962	36,49			-12,45 [-16,891; -8,009]	<0,0001	0,812 [0,756; 0,872]	<0,0001
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	FAS	IDeg	6 673	149,98	3 295	75,74	0,987 [-0,842; 2,816]	0,2903	1,023 [0,981; 1,066]	0,2921
	FAS	IDeg	11 333	299,97	5 947	151,48	-1,479 [-2,695; -0,263]	0,0172	0,962 [0,933; 0,993]	0,0165

### 7.1.1.7A Potwierdzona objawowa hipoglikemia

#### Insulina degludec vs insulina glargina

Liczba zdarzeń związanych z potwierdzoną objawową hipoglikemią raportowana była wyłącznie w badaniu Birkeland 2011. Analiza wyników z tego badania wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w horyzoncie 16 tyg. dla analizowanego punktu końcowego (por. Tab. 43).

Tab. 42. Potwierdzona objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina glargine
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar											
Birkeland 2011	16 tyg.	SAS	IDeg (A)	59	800	18,09	59	873	18,09	4 421,91	4 825,41
			IDeg (B)	60	835	18,40				4 538,45	
			IDeg (łącznie)	119	1 635	36,49				4 480,67	

Tab. 43. Potwierdzona objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
Birkeland 2011	SAS	IDeg (A)	800	18,09	873	18,09	-4,035 (-9,468 0,396)	0,0743	0,916 (0,833 1,009)	0,0744
		IDeg (B)	835	18,40			-2,870 (-7,311 1,571)	0,2053	0,941 (0,853 1,034)	0,2053
		IDeg (łącznie)	1 635	36,49			-3,447 (-7,316 0,421)	0,0807	0,929 (0,853 1,009)	0,0770

### 7.1.1.7.5 Potwierdzona bezobjawowa hipoglikemia

#### Insulina degludec vs insulina glargina

Liczba zdarzeń związanych z potwierdzoną bezobjawową hipoglikemią raportowana była wyłącznie w badaniu Birkeland 2011. Analiza wyników z tego badania wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej bezobjawowej hipoglikemii w horyzoncie 16 tyg. (por. Tab. 45) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w grupie IDeg (A) w porównaniu z grupą IGlar:
  - IRD=-7,407, 95% CI=(-9,369; -5,445), p<0,0001,
  - IRR=0,420, 95% CI=(0,331; 0,532), p<0,0001,
- w grupie IDeg (B) w porównaniu z grupą IGlar:
  - IRD=-3,148, 95% CI=(-5,32; -0,975), p=0,0045,
  - IRR=0,753, 95% CI=(0,619; 0,916), p=0,0046,

- w grupie połączonej IDeg w porównaniu z grupą IGlar:
  - o IRD=-5,259, 95% CI=(-7,131; -3,388), p<0,0001,
  - o IRR=0,588, 95% CI=(0,494; 0,701), p<0,0001.

Tab. 44. Potwierdzona bezobjawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1.  
Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargina			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina glargina
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar											
Birkeland 2011	16 tyg.	SAS	IDeg (A)	59	97	18,09	59	231	18,09	536,16	1 276,83
			IDeg (B)	60	177	18,40				962,04	
			IDeg (łącznie)	119	274	36,49				750,99	

Tab. 45. Potwierdzona bezobjawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1.  
Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargina		IRD		IRR		
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar											
Birkeland 2011	SAS	IDeg (A)	97	18,09	231	18,09	-7,407 (-9,389; -5,445)	<0,0001	0,420 (0,331; 0,532)	<0,0001	
		IDeg (B)	177	18,40			-3,148 (-5,32; -0,975)	0,0045	0,753 (0,619; 0,916)	0,0046	
		IDeg (łącznie)	274	36,49			-5,259 (-7,131; -3,388)	<0,0001	0,588 (0,494; 0,701)	<0,0001	

### 7.1.1.7.6 Potwierdzona hipoglikemia nocna

Potwierdzona hipoglikemia nocna raportowana była we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu dla cukrzycy typu 1.

*Insulina degludec vs insulina glargina*

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanalizy:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem pomiędzy IDeg i IGlar (por. Tab 46).

Analiza liczby zdarzeń dla porównania IDeg i IGlar wykazała istotnie statystycznie (por. Tab 48):

- mniejszą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z IGlar (wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o w horyzoncie 26 tyg.:
    - IRD=-1,456, 95% CI=(-1,869; -1,043), p<0,0001,

- IRR=0,736, 95% CI=(0,678; 0,798), p<0,0001,
- o w horyzoncie 52 tyg.:
  - IRD=-1,401, 95% CI=(-1,687; -1,114), p<0,0001,
  - IRR=0,736, 95% CI=(0,694; 0,78), p<0,0001,
- mniejszą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej (wyniki z badania BEGIN Flex T1) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o w horyzoncie 26 tyg.:
    - w grupie IDeg Forced-Flex w porównaniu z IGLar:
      - IRD=-3,793, 95% CI=(-4,670; -2,915), p<0,0001,
      - IRR=0,621, 95% CI=(0,555; 0,694), p<0,0001,
    - w grupie połączonej IDeg w porównaniu z IGLar:
      - IRD=-2,091, 95% CI=(-2,906; -1,277), p<0,0001,
      - IRR=0,791, 95% CI=(0,724; 0,864), p<0,0001,
  - o w horyzoncie 52 tyg.:
    - w grupie IDeg Free-Flex (populacja SAS) w porównaniu z IGLar:
      - IRD=-2,102, 95% CI=(-2,63; -1,575), p<0,0001,
      - IRR=0,753, 95% CI=(0,703; 0,806), p<0,0001,
    - w grupie IDeg Free-Flex (populacja ETS) w porównaniu z IGLar:
      - IRD=-2,095, 95% CI=(-2,683; -1,508), p<0,0001,
      - IRR=0,750, 95% CI=(0,694; 0,811), p<0,0001,

#### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy wyników dot. częstości występowania analizowanego punktu końcowego włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1:
  - o odsetek pacjentów: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
  - o liczba zdarzeń: horyzont 104 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki dla grupy IDeg.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z IGLar w zakresie miary bezwzględnej (IRD<sub>RR</sub>) oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie miary względnej (IRR<sub>RR</sub>) w horyzoncie 26-104 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata (Ryc. 17 i Ryc. 18):

- IRD<sub>RR</sub>=-1,3191, 95% CI=(-1,5940; -1,0442), p<0,0001,
- IRR<sub>RR</sub>=0,8352, 95% CI=(0,6950; 1,0038), p=0,0549

#### Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanalizy:

Analiza liczby zdarzeń dla porównania IDeg i IGLar wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w horyzoncie 16 tyg. (wyniki z badania Birkeland 2011) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w grupie IDeg (A) w porównaniu do IGLar:
  - o IRD=-7,241, 95% CI=(-9,164; -5,318), p<0,0001,
  - o IRR=0,413, 95% CI=(0,324; 0,526), p<0,0001,
- w grupie IDeg (B) w porównaniu do IGLar:
  - o IRD=-3,521, 95% CI=(-5,632; -1,41), p=0,0011,
  - o IRR=0,714, 95% CI=(0,583; 0,875), p=0,0011,
- w grupie połączonej IDeg w porównaniu do IGLar:
  - o IRD=-5,365, 95% CI=(-7,196; -3,535), p<0,0001,
  - o IRR=0,565, 95% CI=(0,472; 0,676), p<0,0001.

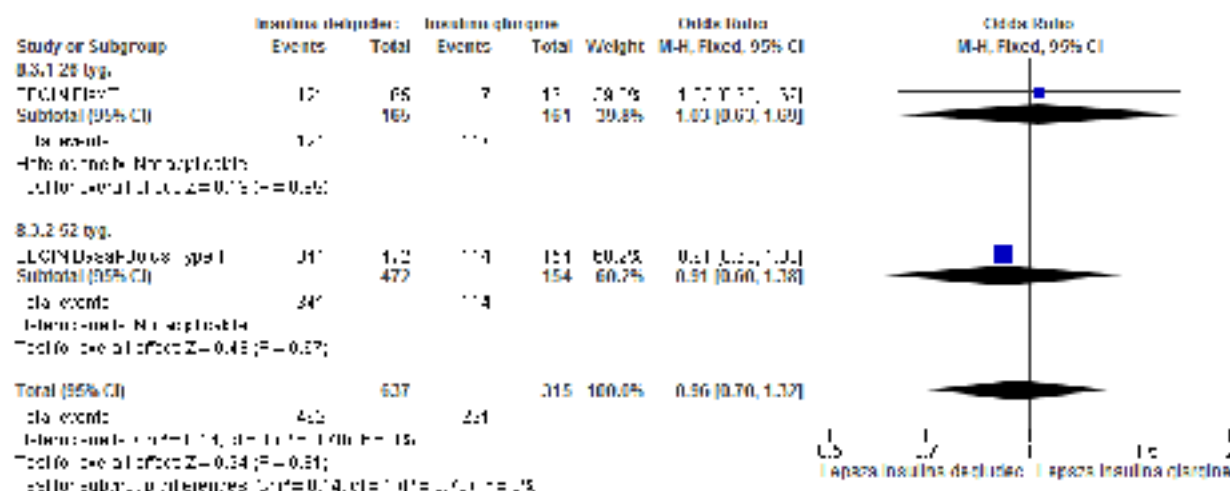
*Insulina degludec vs insulina detemir*

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem pomiędzy IDeg i IDet (por. Tab 46)

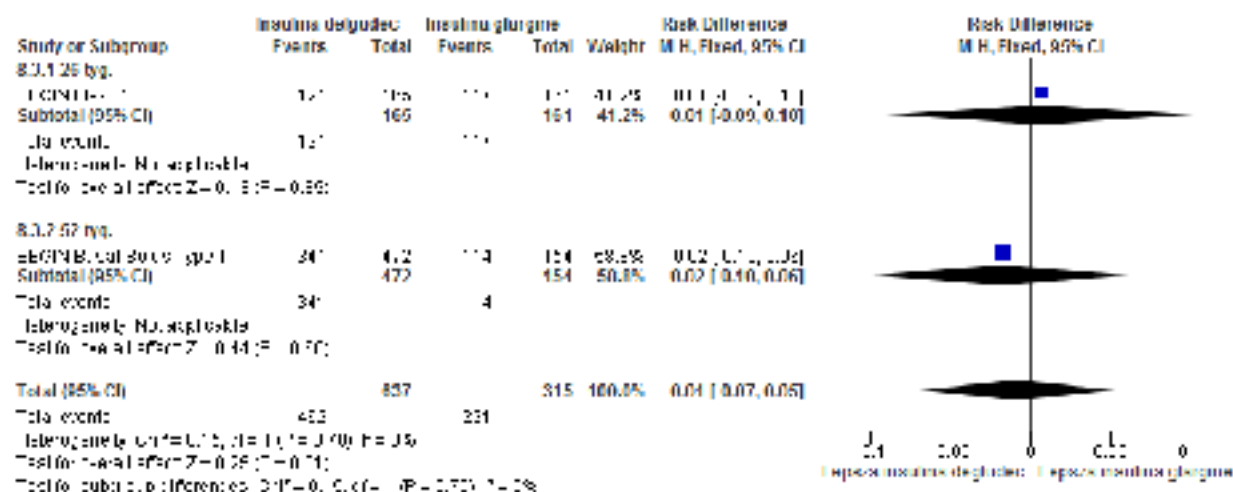
Analiza liczby zdarzeń dla porównania IDeg i IDet wykazała istotnie statystycznie (por. Tab 48):

- mniejszą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu do grupy IDet w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania Davies 2014) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD=-1,631, 95% CI=(-2,255; -1,006), p<0,0001,
  - o IRR=0,711, 95% CI=(0,629; 0,805), p<0,0001.

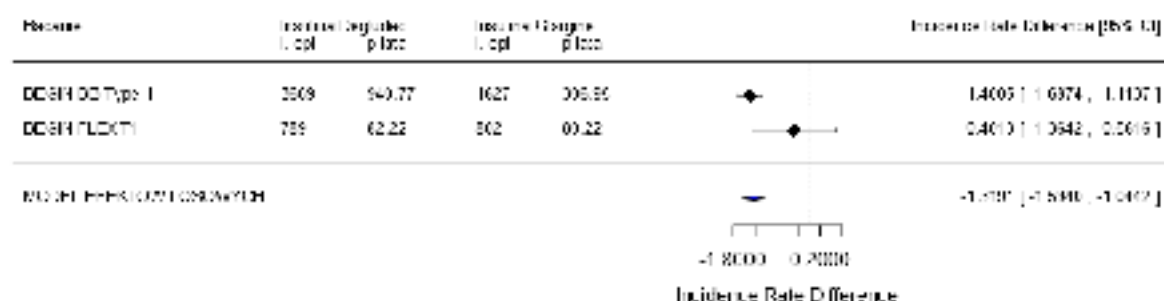
**Ryc. 15. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.**



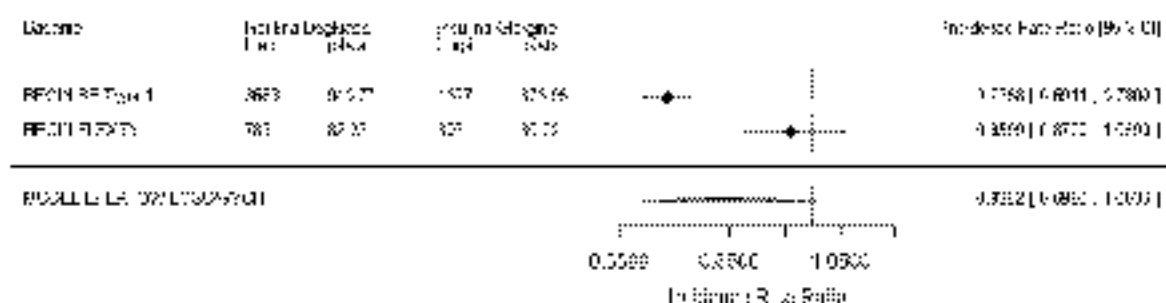
Ryc. 16. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



Ryc. 17. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów losowych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń.



Ryc. 1B. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów losowych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń.



Tab. 46. Potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w pp.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	341/472 (72,2%)	114/154 (74,0%)	0,91 (0,60; 1,33)	0,6669	-1,78 (-9,30; 6,24)	0,6634	56,17 NNT (1 6,03 NNH; 10,21 NNT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	111/164 (67,7%)	117/161 (72,7%)	0,79 (0,49; 1,27)	0,3263	-4,99 (-14,92; 4,94)	0,3249	20,05 NNT (2 0,23 NNH; 6,70 NNT)
			IDeg	121/165 (73,3%)		1,03 (0,63; 1,69)	0,8928	0,66 (-8,98; 10,30)	0,8928	150,94 NNH (9,71 NNH; 11,14 NNT)
			IDeg (łącznie)	232/329 (70,5%)		0,90 (0,59; 1,37)	0,6209	-2,15 (-10,62; 6,31)	0,6180	46,42 NNT (1 5,84 NNH; 9,42 NNT)
			IDeg Free-Flex	256/329 (77,8%)		0,97 (0,62; 1,54)	0,9103	-0,45 (-8,24; 7,35)	0,9100	222,56 NNT (13,61 NNH; 12,13 NNT)
	52 tyg.	BTS	IDeg Free-Flex	200/239 (83,7%)	108/133 (81,2%)	1,19 (0,68; 2,07)	0,5440	2,48 (-5,65; 10,61)	0,5499	40,34 NNH (9,43 NNH; 17,71 NNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	26 tyg.	FAS	IDeg	176/301 (58,5%)	89/152 (58,6%)	1,00 (0,67; 1,48)	0,9868	-0,08 (-9,69; 9,53)	0,9868	1236,54 NNT (1 0,50 NNH; 10,32 NNT)

Tab. 47. Potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjentów-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			Liczba zdarzeń/100 pacjentów-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Komparator
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	1 905	470,38	154	845	153,47	404,99	550,99
	104 tyg.			472	3 669	940,77	154	1 627	306,95	390,00	530,06
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	164	507	81,72	161	802	80,22	620,42	999,69
			IDeg	165	789	82,22				959,65	
			IDeg (łącznie)	329	1 296	163,94				790,55	
			IDeg Free-Flex	329	2 098	327,87				161	
	52 tyg.	BTS	IDeg Free-Flex	239	1 501	238,18	133	1 113	132,54	630,19	839,72
Birkeland 2011	16 tyg.	SAS	IDeg (A)	59	92	18,09	59	223	18,09	508,52	1 232,61
			IDeg (B)	60	162	18,40				880,51	
			IDeg (łącznie)	119	254	36,49				696,08	



Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			Liczba zdarzeń/100 pacjenta-let	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta-leta	N	liczba zdarzeń	pacjenta-leta	Insulina degludec	Komparator
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet											
Davies 2014	26 tyg.	FAS	IDeg	301	603	149,98	152	428	75,74	402,04	565,09

Tab. 4B. Potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Komparator		IRD		IRR		
			liczba zdarzeń	pacjenta-leta	liczba zdarzeń	pacjenta-leta	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGbr											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	SAS	IDeg	1 905	470,38	845	153,47	-1,456 [-1,869; -1,043]	<0,0001	0,736 [0,678; 0,793]	<0,0001	
			3 669	940,77	1 627	306,95	-1,401 [-1,687; -1,114]	<0,0001	0,736 [0,694; 0,78]	<0,0001	
BEGIN Flex T1	SAS	IDeg Forced-Flex	507	81,72	802	80,22	-3,793 [-4,670; -2,915]	<0,0001	0,621 [0,555; 0,694]	<0,0001	
		IDeg	799	82,22			-0,400 [-1,363; 0,562]	0,4150	0,960 [0,87; 1,059]	0,4149	
		IDeg (łączenie)	1 296	163,94			-2,091 [-2,906; -1,277]	<0,0001	0,791 [0,724; 0,864]	<0,0001	
		IDeg Free-Flex	2 098	327,87			1 364	160,45	-2,102 [-2,63; -1,575]	<0,0001	0,753 [0,703; 0,806]
	BTS	IDeg Free-Flex	1 501	238,18	1 113	132,54	-2,095 [-2,683; -1,508]	<0,0001	0,750 [0,694; 0,811]	<0,0001	
Birkeland 2011	SAS	IDeg (A)	92	18,09	223	18,09	-7,241 [-9,164; -5,318]	<0,0001	0,413 [0,324; 0,526]	<0,0001	
		IDeg (B)	162	18,40			-3,521 [-5,632; -1,41]	0,0011	0,714 [0,583; 0,875]	0,0011	
		IDeg (łączenie)	254	36,49			-5,385 [-7,196; -3,535]	<0,0001	0,565 [0,472; 0,676]	<0,0001	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet											
Davies 2014	FAS	IDeg	603	149,98	428	75,74	-1,631 [-2,255; -1,006]	<0,0001	0,711 [0,629; 0,805]	<0,0001	

\* wartość wyznaczona w oparciu o liczbę zdarzeń/pacjenta-leta

#### **7.1.1.7.7 Potwierdzona hipoglikemia dzienna**

Potwierdzona hipoglikemia dzienna raportowana była w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz Davies 2014. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii dziennej pomiędzy porównywanymi interwencjami (por. Tab 49).

##### *Insulina degludec vs insulina glargina*

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie częstsze występowanie potwierdzonej hipoglikemii dziennej w przeliczeniu na pacjento-lata w grupie IDeg w porównaniu z IGlar w horyzoncie 52 tyg. (wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1):

- IRD=2,384, 95% CI=(1,352; 3,416), p<0,0001,
- IRR=1,076, 95% CI=(1,042; 1,111), p<0,0001,

##### *Insulina degludec vs insulina detemir*

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie częstsze występowanie potwierdzonej hipoglikemii dziennej w przeliczeniu na pacjento-lata w grupie IDeg w porównaniu z IDet w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania Davies 2014):

- IRD=2,635, 95% CI=(0,921; 4,348), p=0,0026,
- IRR=1,070, 95% CI=(1,023; 1,119), p=0,0029.

Tab. 49. Potwierdzona hipoglikemia dzienna – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p-p)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg	SAS	IDeg	444/472 (94,1%)	145/154 (94,2%)	0,98 (0,45; 2,13)	0,9679	-0,09 (-4,36; 4,19)	0,9678	1135,75 NNT (23,99 NNH; 22,92 NNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	26 tyg	FAS	IDeg	277/301 (92,0%)	135/152 (89,3%)	1,45 (0,76; 2,80)	0,2628	3,21 (-2,66; 9,03)	0,2838	31,14 NNH (11,01 NNH; 37,59 NNT)

Tab. 50. Potwierdzona hipoglikemia dzienna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	N	Insulina degludec		N	Komparator		Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		
					liczba zdarzeń	pacjento-lata		liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Komparator	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar												
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	15 928	470,38	154	4 831	153,47	3 386,16	3 147,79	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet												
Davies 2014	26 tyg.	FAS	IDeg	301	6 031	149,98	152	2 846	75,74	4 021,07	3 757,60	

Tab. 51. Potwierdzona hipoglikemia dzienna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Komparator		IRD		IRR		
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	SAS	IDeg	15 928	470,38	4 831	153,47	2,384 (1,352; 3,416)	<0,0001	1,076 (1,042; 1,111)	<0,0001	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet											
Davies 2014	FAS	IDeg	6 031	149,98	2 846	75,74	2,635 (0,921; 4,348)	0,0026	1,070 (1,023; 1,119)	0,0029	

## 7.2 Cukrzyca typu 2

### 7.2.1 IDeg vs IGlar

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla cukrzycy typu 2 nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną detemir. Do analizy skuteczności włączono wszystkie zidentyfikowane badania bezpośrednio porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 2:

- terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (analiza podstawowa): BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long oraz Zinman 2011,
- terapia insuliną bazową w schemacie 'basal-bolus' (analiza dodatkowa): BEGIN Basal-Bolus Type 2.

Analiza ilościowa skuteczności dla insuliny degludec stosowanej w cukrzycy typu 2 była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- zmiana HbA<sub>1c</sub>,
- odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> < 7%,
- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo,
- dawka insuliny (bazowa, bolus) stosowana w badaniu,
- jakość życia,
- hipoglikemia.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (długodziałające analogi insuliny, insulina NPH i mieszanki insulinowe) będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus (patrz: Analiza problemu decyzyjnego [15]). W związku z tym w ramach analizy podstawowej analizowano badania oceniające stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ocenę skuteczności insuliny degludec w schemacie 'basal-bolus' przedstawiono w aneksie (patrz: Aneks 6. Wyniki dla IDeg stosowanej w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus').

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności dla insuliny degludec stosowanej w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

#### 7.2.1.1 Zmiana HbA<sub>1c</sub>

Zmiana poziomu HbA<sub>1c</sub> (mierzona w punktach procentowych) oceniana była we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

**Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanalizy:**

Wyniki poszczególnych badań nie uzyskały z namiennej i statystycznej.

**Metaanaliza wyników badań:**

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja FAS,
- BEGIN Once Long:
  - o wariant 1: horyzont 52 tyg. (faza podstawowa badania), populacja FAS,
  - o wariant 2: horyzont 104 tyg. (faza przedłużona badania), populacja FAS.

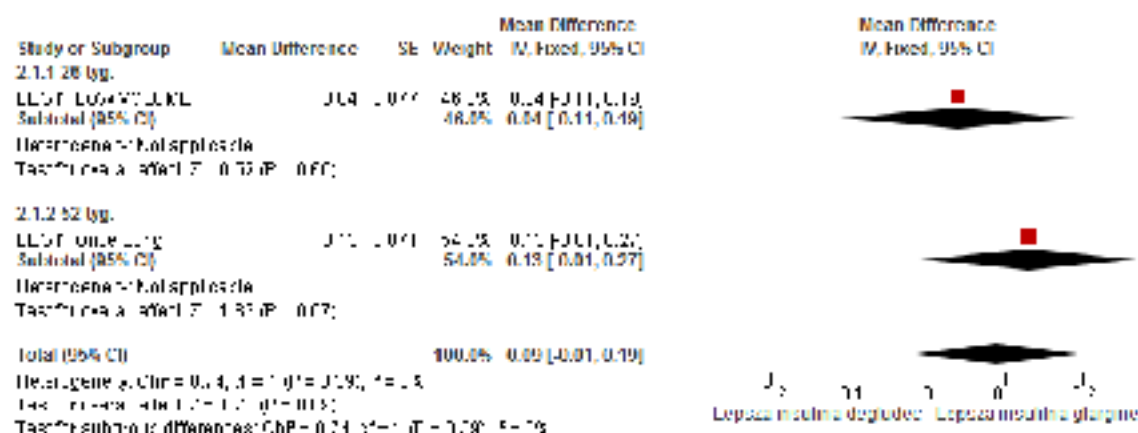
Wyniki metaanalizy (dla obu wariantów - por. Ryc. 19 i Ryc. 20) wskazują brak istotnych statystycznie różnic w redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> (p.p.) pomiędzy grupami insuliny degludec i insuliny glargine:

- wariant 1: WMD=0,09, 95% CI=(-0,01; 0,19), p=ns,
- wariant 2: WMD=0,09, 95% CI=(-0,01; 0,18), p=ns.

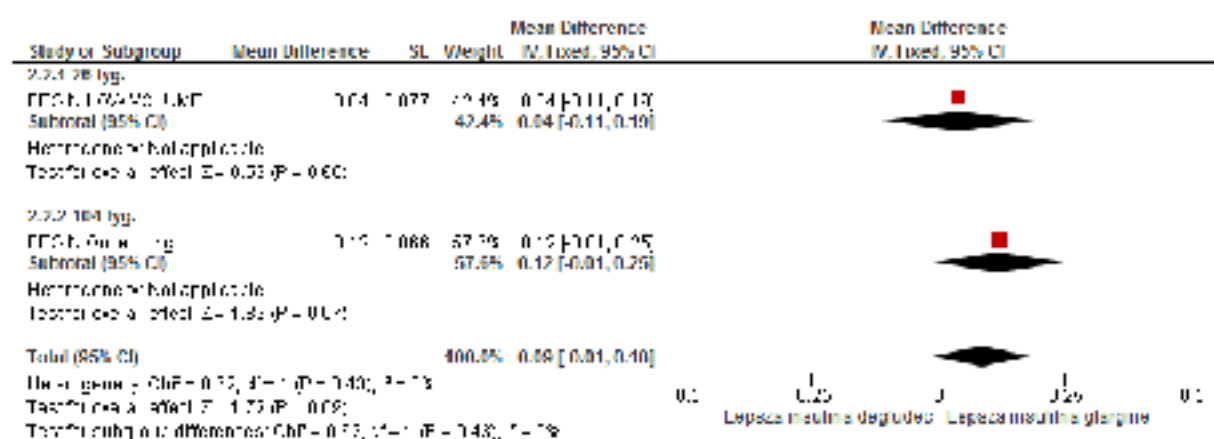
**Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanalizy:**

Wyniki z badania BEGIN EASY AM oraz BEGIN EASY PM (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) wskazują na istotnie statystycznie mniejszą redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> (p.p.) w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine, odpowiednio: MD=0,34, 95% CI=(0,18; 0,51), p=0,0001 oraz MD=0,26, 95% CI=(0,11; 0,41), p=0,0007. Wyniki z pozostałych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji HbA<sub>1c</sub> w grupach insuliny degludec i insuliny glargine (por. Tab. 52).

**Ryc. 19. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana HbA<sub>1c</sub> (p.p.), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (wariant 1).**



Ryc. 20. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana HbA<sub>1c</sub> (p.p.), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (wariant 2).



Tab. 52. Zmiana HbA<sub>1c</sub> (p.p.) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glikozylowana			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlir											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	0,34 [-0,18; 0,51]	<b>0,0001</b>
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	0,26 [-0,11; 0,41]	<b>0,0007</b>
BEGIN FLEX	26 tyg.	FAS	IDeg Flex	229	-	-	230	-	-	0,04 [-0,12; 0,20]	0,6244
		PP		211	-	-	210	-	-	0,06 [-0,09; 0,22]	0,4485
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	FAS	IDeg	228	-	-	229	-	-	0,04 [-0,11; 0,19]	0,6015
BEGIN Once Long	52 tyg.	FAS	IDeg	773	-1,06	1,01	257	-1,19	0,97	0,13 [-0,01; 0,27]	0,0658
		PP		665	-1,14	1,03	221	-1,27	0,89	0,13 [-0,01; 0,27]	0,0718
	104 tyg.	BTS		551	-	-	174	-	-	0,07 [-0,07; 0,22]	0,3444
		FAS		773	-	-	257	-	-	0,12 [-0,01; 0,25]	0,0707
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	-1,50	1,10	62	-1,50	1,10	0,00 [-0,39; 0,39]	1,0000
			IDeg (A)	60	-1,30	1,10				0,20 [-0,19; 0,59]	0,3174
			IDeg (B)	61	-1,30	1,10				0,20 [-0,19; 0,59]	0,3154
			IDeg (D.D.)	121	-1,30	1,10				0,20 [-0,14; 0,54]	0,2459
			IDeg (łącznie)	183	-1,37	1,10				0,13 [-0,19; 0,45]	0,4220

### 7.2.1.2 Odssetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7%

Odssetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% oceniano w pięciu badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2: BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long.

#### Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanalizy:

Wyniki badań, w tym badania o najdłuższym horyzoncie obserwacji i największej liczności próby (BEGIN Once Long) nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami IDeg i IGlargin w zakresie odsetka pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% (por. Tab. 53).

#### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., populacja FAS, wyniki dla grupy IDeg,
- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja FAS,
- BEGIN Once Long: horyzont 52 tyg., populacja FAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% w grupach insuliny degludec i insuliny glargine.

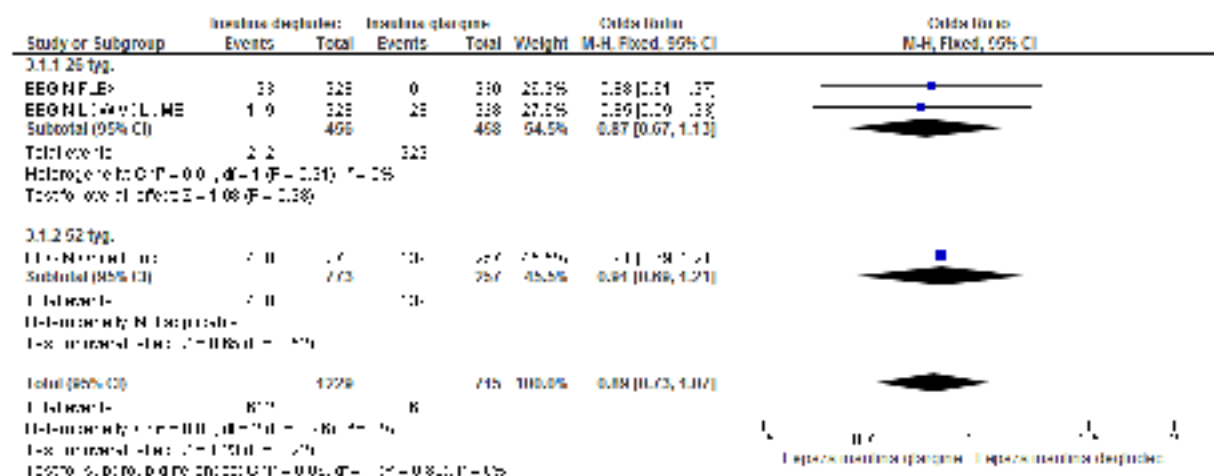
#### Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanalizy:

Wyniki z badania BEGIN EASY AM (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) wskazują, że stosowanie insuliny degludec wiąże się z istotnie statystycznie niższym odsetkiem pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% w porównaniu do insuliny glargine:

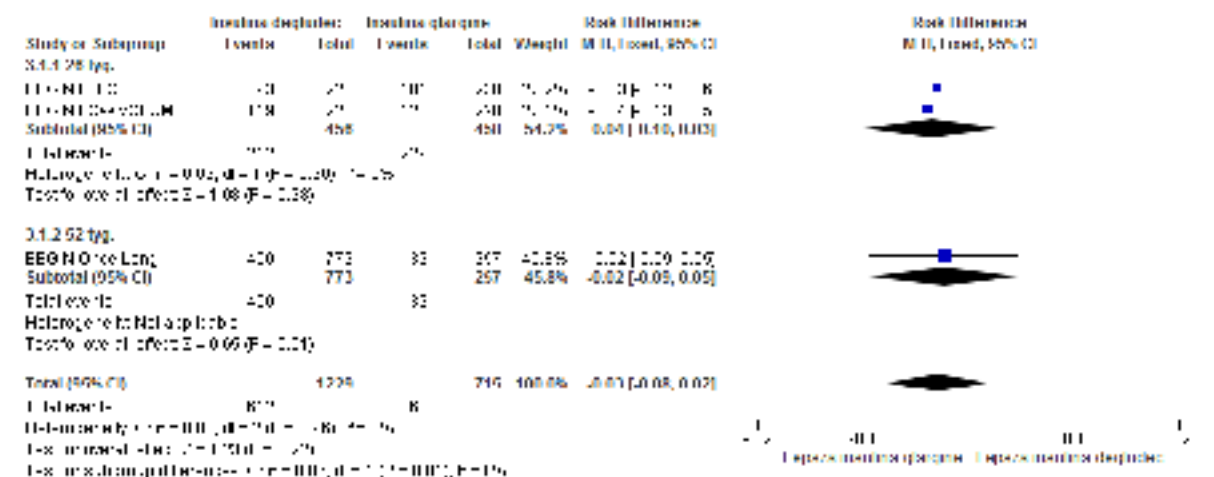
- OR=0,66, 95% CI={0,46; 0,96}, p=0,0284,
- RD=-10,23, 95% CI={-19,31; -1,14}, p=0,0273.



Ryc. 21. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glarginę: odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7%, cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 22. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glarginę: odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7%, cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 53. Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Karyzant	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar										
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	110/229 [48,0%]	134/230 [58,3%]	0,66 [0,46; 0,96]	<b>0,0284</b>	-10,23 [-19,31; -1,14]	<b>0,0273</b>	9,78 NNH [5,18; 37,45] NNH
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	107/233 [45,9%]	127/234 [54,3%]	0,72 [0,50; 1,03]	0,0715	-8,35 [-17,39; 0,69]	0,0702	11,97 NNH [5,75 NNH; 145,48 NNT]
BEGIN FLEX	26 tyg.	FAS	IDeg Flex	89/229 [38,9%]	101/230 [43,9%]	0,81 [0,56; 1,18]	0,2725	-5,05 [-14,05; 3,95]	0,2716	19,81 NNH [7,12 NNH; 25,31 NNT]
			IDeg	93/228 [40,8%]		0,88 [0,61; 1,27]	0,4989	-3,12 [-12,17; 5,92]	0,4985	32,01 NNH [8,22 NNH; 163,8 NNT]
			IDeg (łącznie)	182/457 [39,8%]		0,85 [0,61; 1,16]	0,3044	-4,09 [-11,92; 3,74]	0,3060	24,46 NNH [8,39 NNH; 26,74 NNT]
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	FAS	IDeg	119/228 [52,2%]	128/229 [55,9%]	0,86 [0,60; 1,24]	0,4273	-3,70 [-12,83; 5,43]	0,4269	27,01 NNH [7,79 NNH; 18,42 NNT]
BEGIN Once Long	52 tyg.	FAS	IDeg	400/773 [51,7%]	139/257 [54,1%]	0,91 [0,69; 1,21]	0,5155	-2,34 [-9,33; 4,70]	0,5148	42,75 NNH [10,66 NNH; 21,28 NNT]

### 7.2.1.3 Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) oceniana była we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

#### Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki badania BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME oraz BEGIN Once Long wskazują, że stosowanie insuliny degludec (stosowanej raz dziennie) wiąże się z istotnie statystycznie większą redukcją poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) niż terapia insuliną glargine:

- BEGIN FLEX (horyzont 26 tyg.): MD=-0,42, 95% CI=(-0,82; -0,02), p=0,0402;
- BEGIN LOW VOLUME (horyzont 26 tyg.): MD=-0,42, 95% CI=(-0,78; -0,06), p=0,0227;
- BEGIN Once Long:
  - o horyzont 52 tyg., populacja FAS: MD=-0,46, 95% CI=(-0,87; -0,05), p=0,0285;
  - o horyzont 104 tyg.:
    - populacja ETS: MD=-0,36, 95% CI=(-0,67; -0,05), p=0,0231;
    - populacja FAS: MD=-0,38, 95% CI=(-0,70; -0,06), p=0,0201.

#### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja FAS,
- BEGIN Once Long:
  - o wariant 1: horyzont 52 tyg. (faza podstawowa badania), populacja FAS,
  - o wariant 2: horyzont 104 tyg. (faza przedłużona badania), populacja FAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 26-52 tyg. (wariant 1, Ryc. 23) i 26-104 tyg. (wariant 2, Ryc. 24):

- wariant 1: WMD=-0,44, 95% CI=(-0,71; -0,17), p=0,002,
- wariant 2: WMD=-0,40, 95% CI=(-0,64; -0,16), p=0,001

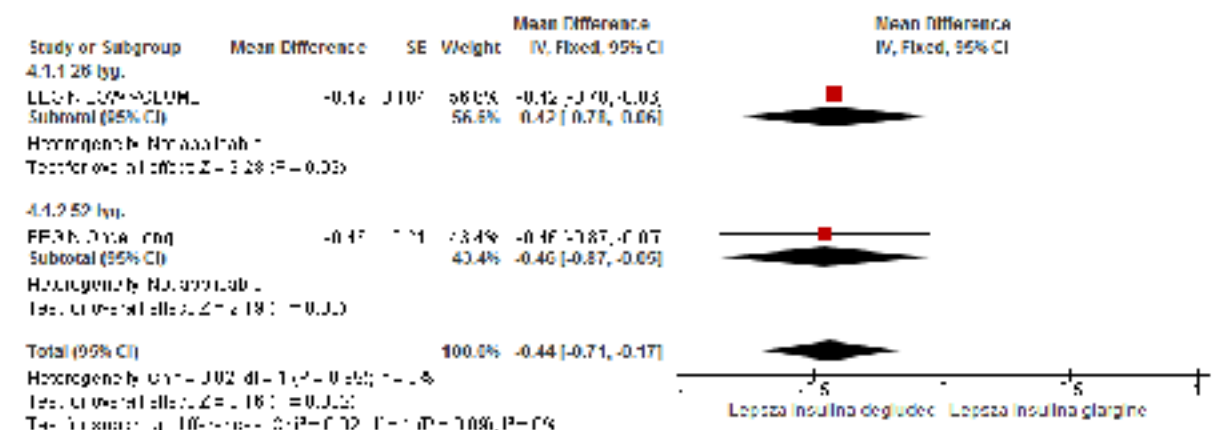
#### Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

Wyniki badania BEGIN EASY AM oraz BEGIN EASY PM (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) wskazują, że stosowanie insuliny degludec w horyzoncie 26 tyg. wiąże się z istotnie statystycznie mniejszą redukcją poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) niż terapia insuliną glargine:

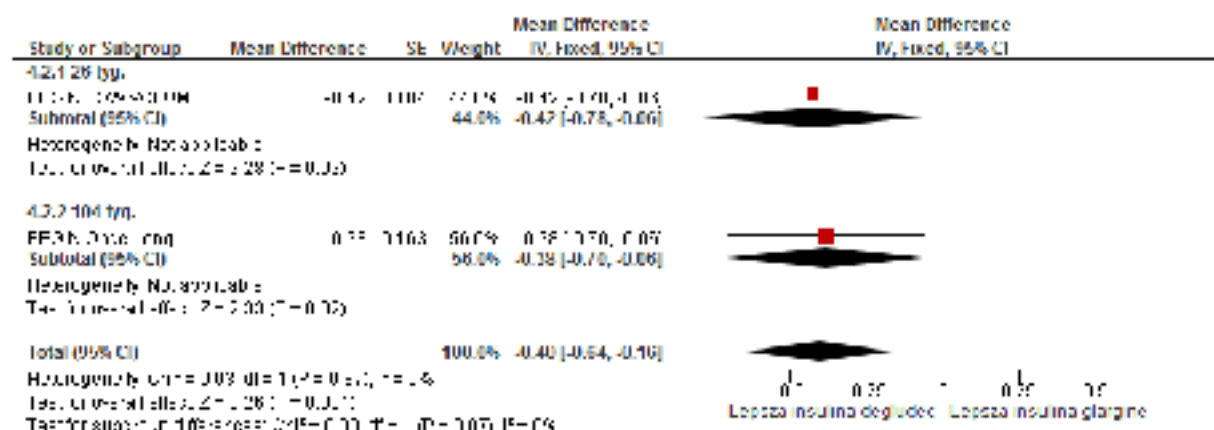
- BEGIN EASY AM: MD=0,72, 95% CI=(0,29; 1,14), p=0,0010;
- BEGIN EASY PM: MD=0,50, 95% CI=(0,10; 0,90), p=0,0147.

Wyniki badania Zinman 2011 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 54).

Ryc. 23. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glarginę: zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (wariant 1).



Ryc. 24. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glarginę: zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (wariant 2).



Tab. 54. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina główna			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi: IDeg vs IGlir											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	0,72 (0,29; 1,14)	<b>0,0010</b>
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	0,50 (0,10; 0,90)	<b>0,0147</b>
BEGIN FLEX	26 tyg.	FAS	IDeg Flex	229	-	-	230	-	-	-0,42 (-0,82; -0,02)	<b>0,0402</b>
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	FAS	IDeg	228	-	-	229	-	-	-0,42 (-0,78; -0,06)	<b>0,0227</b>
BEGIN Once Long	52 tyg.	FAS	IDeg	773	-3,76	3,04	257	-3,30	2,87	-0,46 (-0,87; -0,05)	<b>0,0285</b>
	104 tyg.	ETS		551	-	-	174	-	-	-0,36 (-0,67; -0,05)	<b>0,0231</b>
		FAS		773	-	-	257	-	-	-0,38 (-0,70; -0,06)	<b>0,0201</b>
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	-4,20	3,50	62	-3,40	2,90	-0,80 (-1,93; 0,33)	0,1683
			IDeg (A)	60	-3,60	3,30				-0,20 (-1,30; 0,90)	0,7231
			IDeg (B)	61	-4,20	4,30				-0,80 (-2,10; 0,50)	0,2295
			IDeg Q.O.	121	-3,90	3,85				-0,50 (-1,50; 0,50)	0,3264
			IDeg (łącznie)	183	-4,00	3,74				-0,60 (-1,50; 0,30)	0,1939

#### **7.2.1.4 Dawka insuliny**

Wyniki dla ocenianego punktu końcowego dostępne były z wszystkich badań dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu. Porównywano dawkę insuliny bazowej stosowanej na koniec badania w grupie interwencji i komparatora.

##### **7.2.1.4.1 Insulina bazowa**

Sposób raportowania wyników w badaniu BEGIN FLEX uniemożliwia wykorzystanie ich do analizy statystycznej (brak SD/SE). W badaniu BEGIN LOW VOLUME przedstawiono wyjątkowo dane dot. stosunku dawki insuliny degludec do dawki insuliny glargine.

Wyniki z badania BEGIN EASY AM oraz BEGIN EASY PM (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) wskazują na istotnie statystycznie niższą dobową dawkę insuliny bazowej (U/kg) stosowaną w grupie IDeg 3TW w porównaniu do grupy IGlar w horyzoncie 26 tyg., odpowiednio: MD=-0,10, 95% CI=(-0,16; -0,04), p=0,0004 oraz MD=-0,10, 95% CI=(-0,15; -0,05), p=0,0004.

Wyniki z badania Zinman 2011 wskazują na istotnie statystycznie wyższą średnią tygodniową dawkę insuliny bazowej (U/kg) stosowanej w grupie IDeg (B) w porównaniu do grupy IGlar w horyzoncie 16 tyg.: MD=1,20, 95% CI=(0,58; 1,82), p=0,0002.

Tab. 55. Dawka insuliny bazowej (U/kg): koniec badania – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Jednostka	Grupa	Insulina degludec			Insulina głównie			MD (95% CI)	p	Stosunek dawki IDeg/IGlar
					N	średnia	SD	N	średnia	SD			
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi: IDeg vs IGLar													
dawka dobową													
BEGIN EASY AM	26 tyg.	SAS	U/kg	IDeg 3TW	227	0,50	0,30	229	0,60	0,30	-0,10 [-0,16; -0,04]	0,0004	0,83
BEGIN EASY PM	26 tyg.	SAS	U/kg	IDeg 3TW	233	0,50	0,30	234	0,60	0,30	-0,10 [-0,15; -0,05]	0,0004	0,83
BEGIN FLEX*	26 tyg.	FAS	U/kg	IDeg Flex	229	0,54	-	230	0,54	-	-	-	1,00
				IDeg	228	0,54	-				-	-	1,00
				IDeg (łącznie)	457	0,54	-				-	-	1,00
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	228	-	-	228	-	-	-	-	0,89
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	766	0,59	0,35	257	0,60	0,32	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,6722	0,98
	104 tyg.				766	0,63	0,39	257	0,63	0,36	0,00 [-0,05; 0,05]	1,0000	1,00
dawka tygodniowa													
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	U/kg	IDeg 3TW	62	3,40	1,70	62	3,30	1,60	0,10 [-0,48; 0,68]	0,7365	1,03
				IDeg (A)	60	3,10	1,50				-0,20 [-0,75; 0,35]	0,4775	0,94
				IDeg (B)	61	4,50	1,90				1,20 [0,58; 1,82]	0,0002	1,36
				IDeg Q.D.	121	3,81	1,85				0,51 [-0,01; 1,03]	0,0547	1,15
				IDeg (łącznie)	183	3,67	1,81				0,37 [-0,11; 0,35]	0,1296	1,11
* średnie dawki insuliny wyznaczona w oparciu o odsetek pacjentów leczonych i nieleczonych insuliną przed rozpoczęciem badania, zgodnie z charakterystyką początkową pacjentów													

### 7.2.1.5 Jakość życia (HRQoL)

Jakość życia oceniano w pięciu badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2: BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long i Zinman 2011. Analiza dot. jakości życia prowadzona była w oparciu o kwestionariusz SF-36, kwestionariusz zadowolenia z leczenia cukrzycy (DTSQ), kwestionariusz oceniający produktywność w cukrzycy oraz kwestionariusz oceniający stosowanie się do leczenia w cukrzycy. Wyniki przedstawiono poniżej.

#### 7.2.1.5.1 Kwestionariusz SF-36

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 analizowana była w pięciu badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2: BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long i Zinman 2011. Wyniki z poszczególnych badań przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 56).

Wyniki badania BEGIN Once Long wskazują na istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w grupie IDeg w porównaniu do IGlar w horyzoncie 52 tyg. dla elementu 'wymiar fizyczny: ogółem' (MD=1,00, 95% CI=(0,10; 2,00), p=0,0394) oraz dla elementu 'wymiar fizyczny: funkcjonowanie fizyczne' (MD=1,40, 95% CI=(0,30; 2,40), p=0,0091).

Wyniki badania BEGIN LOW VOLUME wskazują na istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w grupie IDeg w porównaniu do IGlar w horyzoncie 26 tyg. dla elementu 'wymiar fizyczny: dolegliwości bólowe' (MD=1,60, 95% CI=(0,10; 3,20), p=0,0436) oraz elementu 'wymiar mentalny: witalność' (MD=1,50, 95% CI=(0,10; 3,00), p=0,0432).

Wyniki badania Zinman 2011 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą poprawę jakości życia w grupie IDeg 3TW (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) oraz dla potężonych grup IDeg w porównaniu do IGlar w horyzoncie 16 tyg. dla elementu 'wymiar fizyczny: ogółem', odpowiednio: MD=-5,90, 95% CI=(-10,43; -1,37), p=0,0119 oraz MD=-4,06, 95% CI=(-7,66; -0,46), p=0,0279.



Tab. 56. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
<b>Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi: IDeg vs IGlar</b>											
<b>Wymiar fizyczny: ogółem</b>											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	0,60 (-0,60; 1,70)	0,3070
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	-0,20 (-1,50; 1,00)	0,7540
BEGIN Once Long	52 tyg.	FAS	IDeg	773	-	-	257	-	-	1,00 (0,10; 2,00)	<b>0,0394</b>
Zinnoan 2011	16 tyg.	bd	IDeg 3TW	62	-2,70	13,50	62	3,20	12,20	-5,90 (-10,43; -1,37)	<b>0,0119</b>
			IDeg (A)	60	-0,10	13,20				-3,30 (-7,81; 1,21)	0,1545
			IDeg (B)	59	0,30	12,80				-2,90 (-7,36; 1,56)	0,2050
			IDeg Q.D.	119	0,10	13,00				-3,10 (-6,93; 0,73)	0,1145
			IDeg (łącznie)	181	-0,86	13,24				-4,06 (-7,66; -0,46)	<b>0,0279</b>
<b>Wymiar fizyczny: funkcjonowanie fizyczne</b>											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	1,20 (-0,00; 2,50)	0,0605
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	-0,40 (-1,90; 1,10)	0,6015
BEGIN Once Long	52 tyg.	FAS	IDeg	773	-	-	257	-	-	1,40 (0,30; 2,40)	<b>0,0091</b>
<b>Wymiar fizyczny: ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego</b>											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	0,70 (-0,70; 2,10)	0,3276
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	-0,10 (-1,60; 1,40)	0,8961
<b>Wymiar fizyczny: dolegliwości bólowe</b>											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	0,50 (-1,10; 2,20)	0,5529
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	-0,70 (-2,50; 1,10)	0,4463
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	FAS	IDeg	228	-	-	229	-	-	1,60 (0,10; 3,20)	<b>0,0436</b>
<b>Wymiar fizyczny: ogólne poczucie zdrowia</b>											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	-0,80 (-2,10; 0,60)	0,2461
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	-0,30 (-1,70; 1,10)	0,6747
<b>Wymiar roentalny: ogółem</b>											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	0,20 (-1,20; 1,60)	0,7796
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	-0,20 (-1,80; 1,40)	0,8066
Zinnoan 2011	16 tyg.	bd	IDeg 3TW	62	-0,10	12,70	62	1,00	15,80	-1,10 (-6,15; 3,95)	0,6699
			IDeg (A)	60	-0,80	13,70				-1,80 (-7,04; 3,44)	0,5023
			IDeg (B)	59	1,20	13,20				0,20 (-4,98; 5,38)	0,9398
			IDeg Q.D.	119	0,19	13,49				-0,81 (-5,43; 3,81)	0,7315
			IDeg (łącznie)	181	0,09	13,23				-0,91 (-5,29; 3,47)	0,6842
<b>Wymiar roentalny: vitalność</b>											

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	0,10 (-1,40; 1,60)	0,8961
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	-0,60 (-2,10; 0,90)	0,4334
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	FAS	IDeg	228	-	-	229	-	-	1,50 (0,10; 3,00)	<b>0,0432</b>
Wymiar mentalny: funkcjonowanie społeczne											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	1,30 (-0,20; 2,90)	0,1009
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	0,50 (-1,10; 2,10)	0,5405
Wymiar mentalny: ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	0,80 (-0,80; 2,40)	0,3276
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	-0,20 (-1,90; 1,50)	0,8177
Wymiar mentalny: poczucie zdrowia psychicznego											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	0,00 (-1,40; 1,40)	1,0000
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	-1,20 (-2,90; 0,50)	0,1672

### 7.2.1.52 Kwestionariusz zaдовоlenia z leczenia cukrzycy (DTSQ)

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza zadowolenia z leczenia cukrzycy (DTSQ) oceniana była w badaniu Zinman 2011. Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 57).

Tab. 57. Satysfakcja z leczenia oceniana za pomocą kwestionariusza DTSQ – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Kongarator			MD (95% CI)	p
				N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar											
Zinman 2011	16 tyg.	bd	IDeg 3TW	61	0,70	14,30	62	2,40	13,10	-1,70 (-6,55; 3,15)	0,4933
			IDeg (A)	60	3,10	11,60				0,70 (-3,69; 5,09)	0,7590
			IDeg (B)	57	0,90	12,90				-1,90 (-6,17; 3,17)	0,5306
			IDeg Q.D.	117	2,05	12,30				-0,37 (-4,31; 3,57)	0,9541
			IDeg (łącznie)	178	1,57	13,04				-0,93 (-4,61; 2,95)	0,6675

### 7.2.1.53 Kwestionariusz oceniający produktywność w cukrzycy

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza oceniającego produktywność w cukrzycy raportowana była w badaniu Zinman 2011. Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie tzw. 'life productivity score'. Wyniki dla tzw. 'work productivity score' wskazują na istotnie statystycznie mniejszą poprawę oceny produktywności w pracy w przypadku terapii insuliną degludec w porównaniu z insuliną glargine:

- grupa IDeg 3TW: MD=-7,80, 95% CI=(-15,06; -0,54), p=0,0381;
- grupa IDeg (A): MD=-7,30, 95% CI=(-13,79; -0,81), p=0,0301;
- grupa IDeg Q.D.: MD=-5,60, 95% CI=(-10,55; -0,65), p=0,0278;
- wyniki połączone dla IDeg: MD=-6,30, 95% CI=(-11,84; -0,76), p=0,0270.

Wyniki w grupie IDeg (B) były nieistotne statystycznie (por. Tab. 58).

Tab. 58. Wyniki kwestionariusza oceniającego produktywność w cukrzycy – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Kongarator			MD (95% CI)	p
				N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar											
Life productivity score											
Zinman 2011	16 tyg.	bd	IDeg 3TW	61	1,00	15,00	62	2,10	16,70	-1,10 (-6,71; 4,51)	0,7013
			IDeg (A)	60	-1,70	19,70				-3,90 (-10,29; 2,69)	0,2535

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
				N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
			IDeg (B)	56	1,90	15,40				-0,20 (-5,99; 5,59)	0,9462
			IDeg Q.D.	116	0,04	17,85				-2,06 (-7,31; 3,19)	0,4429
			IDeg (łącznie)	177	0,37	16,93				-1,73 (-6,98; 3,12)	0,4950
<i>work productivity score</i>											
Zinman 2011	16 tyg.	bd	IDeg 3TW	42	-4,20	19,10	45	3,60	16,30	-7,90 (-15,06; -0,54)	0,0381
			IDeg (A)	45	-3,70	15,10				-7,30 (-13,79; -0,81)	0,0301
			IDeg (B)	45	-0,30	16,20				-3,90 (-10,61; 2,81)	0,2390
			IDeg Q.D.	90	-2,00	15,75				-5,60 (-10,55; -0,65)	0,0278
			IDeg (łącznie)	132	-2,70	16,57				-6,30 (-11,84; -0,76)	0,0270

#### 7.2.1.5.4 Kwestionariusz oceniający stosowanie się do leczenia w cukrzycy

W badaniu Zinman 2011 oceniano stosowanie się pacjentów do leczenia za pomocą odpowiedniego kwestionariusza. Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 59).

Tab. 59. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza oceniającego stosowanie się do leczenia w cukrzycy – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
				N	Średnia	SD	N	Średnia	SD		
<i>Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi), IDeg vs IGlaz</i>											
Zinman 2011	16 tyg.	bd	IDeg 3TW	55	6,20	9,40	56	5,30	10,00	0,90 (-2,71; 4,51)	0,6261
			IDeg (A)	55	5,70	9,90				0,40 (-3,30; 4,10)	0,8327
			IDeg (B)	52	7,90	13,20				2,60 (-1,94; 7,04)	0,2539
			IDeg Q.D.	107	6,77	11,67				1,47 (-1,78; 4,72)	0,3772
			IDeg (łącznie)	162	6,59	10,96				1,29 (-1,94; 4,40)	0,4216

#### 7.2.1.6 Hipoglikemia

Częstość występowania oraz liczba zdarzeń hipoglikemii analizowana była we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu. Wyniki przedstawiono poniżej.

### 7.2.1.6.1 Ciężka hipoglikemia

Ciężka hipoglikemia raportowana była we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do przeglądu.

#### Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki z badania BEGIN Once Long wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania ciężkiej hipoglikemii:

- w horyzoncie 52 tyg., populacja SAS:
  - o OR=0,13, 95% CI=(0,03; 0,68}, p=0,0159,
- w horyzoncie 104 tyg.:
  - o populacja SAS:
    - OR=0,28, 95% CI=(0,09; 0,85}, p=0,0241,
  - o populacja ETS:
    - OR=0,31, 95% CI=(0,10; 0,97}, p=0,0439

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 60).

Wyniki z badania BEGIN Once Long wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów stosujących insulinę degludec w porównaniu z insuliną glargine (dla miary względnej) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w horyzoncie 52 tyg., populacja SAS:
  - o IRR=0,134, 95% CI=(0,026; 0,692}, p=0,0164,
- w horyzoncie 104 tyg.:
  - o populacja SAS:
    - IRR=0,294, 95% CI=(0,106; 0,810}, p=0,0179,
  - o populacja ETS:
    - IRR=0,316, 95% CI=(0,111; 0,900}, p=0,0310

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 62).

#### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Flex: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki dla grupy IDeg (metaanaliza liczby zdarzeń),
- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Once Long: horyzont 104 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie insuliny degludec (stosowanej raz dziennie) w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 26-104 tyg.:

- OR=0,28, 95% CI=(0,09; 0,85}, p=0,02.

Wyniki dla miary bezwzględnej nie uzyskały znaczącości statystycznej (por. Ryc. 25 oraz Ryc. 26).

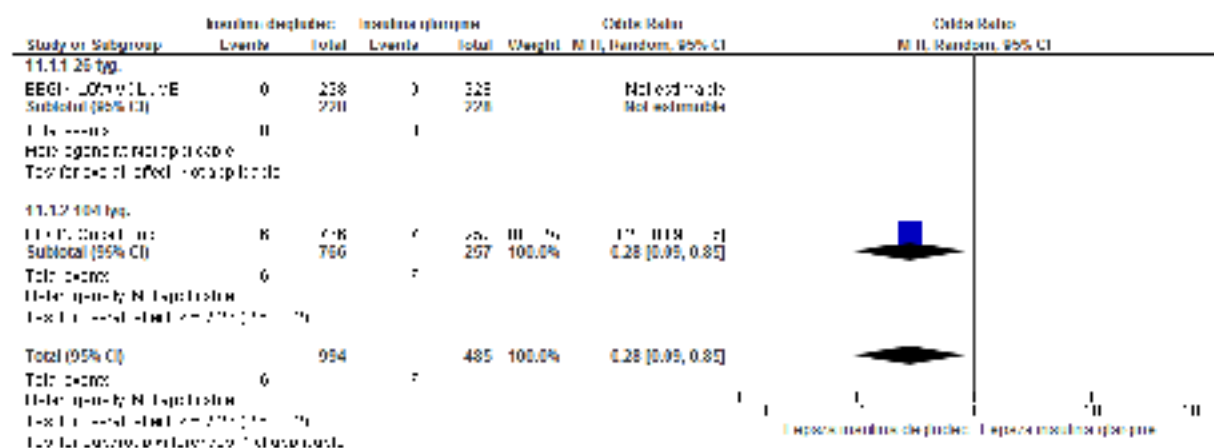
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy liczbą zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy insuliny glargine dla miary bezwzględnej (IRD<sub>IT</sub>) oraz istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w grupie IDeg w porównaniu do IGLar dla miary względnej (IRR<sub>IT</sub>) w horyzoncie 26-52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata (Ryc. 27 i Ryc. 28):

- IRD<sub>IT</sub> = -0,0085, 95% CI = (-0,0181; 0,0011), p = 0,0831,
- IRR<sub>IT</sub> = 0,3960, 95% CI = (0,1656; 0,9469), p = 0,0373

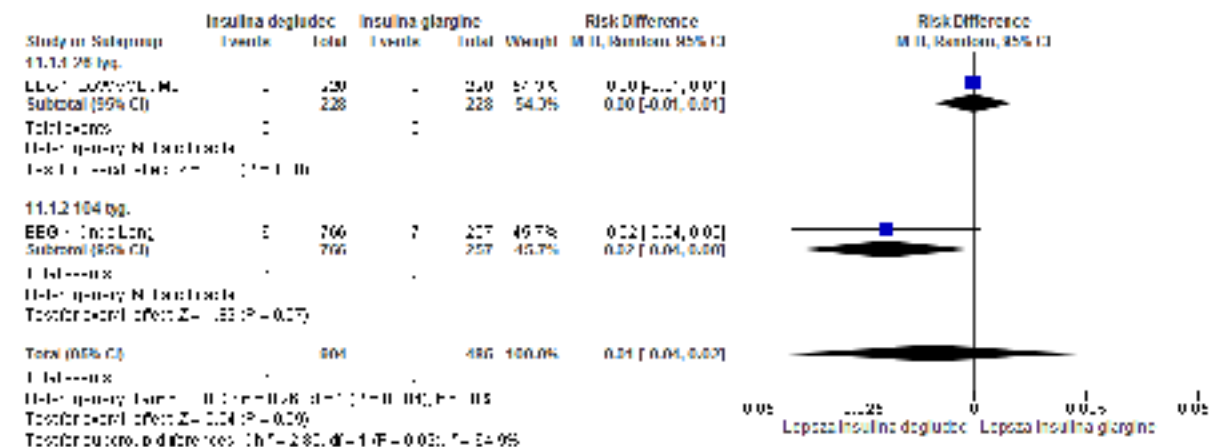
**Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanalizy:**

Wyniki badań nie uzyskały znaczącości statystycznej.

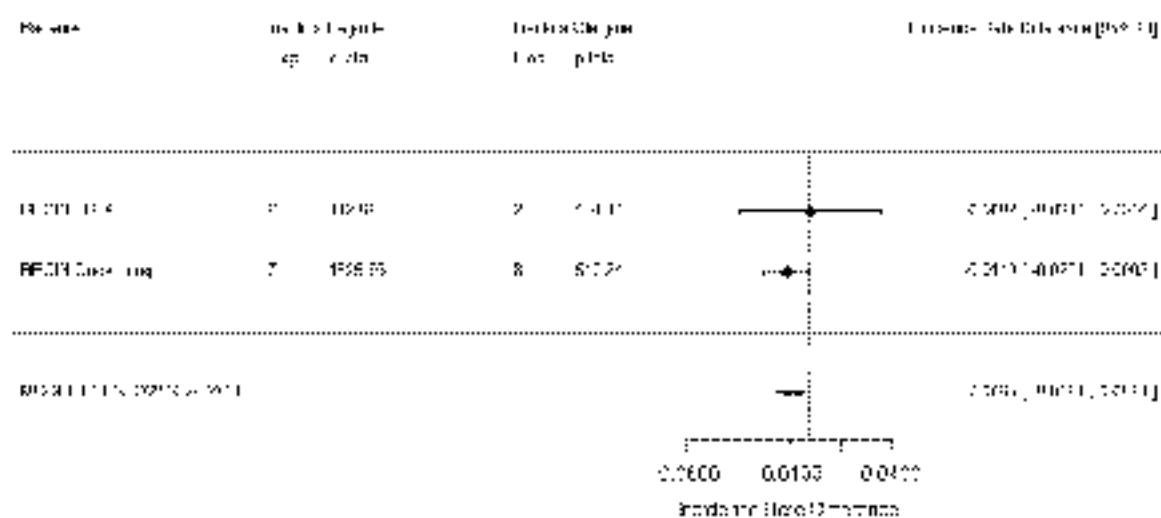
**Ryc. 25. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.**



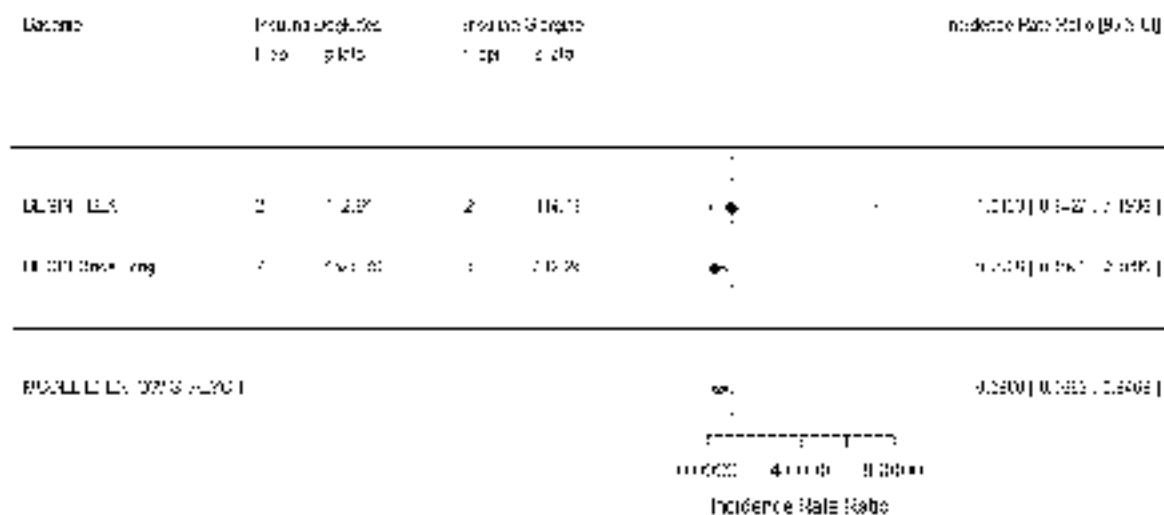
**Ryc. 26. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.**



Ryc. 27. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń.



Ryc. 28. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń.



Tab. 60. Ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlax										
BEGIN EASY AM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	1/227 (0,4%)	1/229 (0,4%)	1,01 (0,06; 16,23)	0,9950	0,00 (-1,21; 1,22)	0,9950	25991,50 NNH (82,17 NNH; 82,70 NNT)
BEGIN EASY PM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	1/233 (0,4%)	0/234 (0,0%)	3,03 (0,12; 74,66)	0,4985	0,43 (-0,75; 1,61)	0,4760	233,00 NNH (62,14 NNH; 133,17 NNT)
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	0/228 (0,0%)	0/228 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,85; 0,85)	1,0000	N.A. NNH (116,96 NNH; 116,96 NNT)
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	2/766 (0,3%)	5/257 (1,9%)	0,13 (0,03; 0,68)	<b>0,0159</b>	-1,68 (-3,41; 0,04)	0,0559	59,37 NNT (2354,80 NNH; 29,31 NNT)
	104 tyg.			6/766 (0,8%)	7/257 (2,7%)	0,28 (0,09; 0,85)	<b>0,0241</b>	-1,94 (-4,03; 0,15)	0,0682	51,53 NNT (688,31 NNH; 24,84 NNT)
		BTS		6/551 (1,1%)	6/174 (3,4%)	0,31 (0,10; 0,97)	<b>0,0439</b>	-2,36 (-5,21; 0,49)	0,1042	42,38 NNT (205,35 NNH; 19,21 NNT)
Zinovan 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	1/62 (1,6%)	0/62 (0,0%)	3,05 (0,12; 76,30)	0,4974	1,61 (-2,74; 5,97)	0,4680	62,00 NNH (16,75 NNH; 36,46 NNT)
			IDeg (A)	0/60 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,15; 3,15)	1,0000	N.A. NNH (31,75 NNH; 31,75 NNT)
			IDeg (B)	0/61 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,12; 3,12)	1,0000	N.A. NNH (32,01 NNH; 32,01 NNT)
			IDeg Q.D.	0/121 (0,0%)		-	-	0,00 (-2,47; 2,47)	1,0000	N.A. NNH (40,53 NNH; 40,53 NNT)
			IDeg (raznie)	1/183 (0,5%)		1,03 (0,04; 25,55)	0,9868	0,55 (-2,00; 3,09)	0,6742	183,00 NNH (32,32 NNH; 49,98 NNT)



Tab. 61. Ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina głargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina głargine
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	227	1	113,11	229	1	114,11	0,88	0,88
BEGIN EASY PM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	233	1	116,10	234	0	116,60	0,86	0,00
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	230	2	114,61	229	2	114,11	1,75	1,75
			IDeg	226	2	112,61				1,78	
			IDeg (łącznie)	456	4	227,22				1,76	
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	228	0	113,61	228	0	113,61	0,00	0,00
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	766	2	763,39	257	5	256,12	0,26	1,95
	104 tyg.	ETS		766	7	1 526,76	257	8	512,24	0,46	1,56
				551	7	1 098,23	174	7	346,81	0,64	2,02
Zinzan 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	1	19,01	62	0	19,01	5,26	0,00
			IDeg (A)	60	0	18,40				0,00	
			IDeg (B)	61	0	18,70				0,00	
			IDeg (D)	121	0	37,10				0,00	
			IDeg (łącznie)	183	1	56,11				1,78	

Tab. 6Z. Ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina główna		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	paciento-lata	liczba zdarzeń	paciento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlir										
BEGIN EASY AM	SAS	IDeg 3TW	1	113,11	1	114,11	0,000 [-0,024; 0,024]	0,9951	1,009 [0,063; 16,128]	0,9951
BEGIN EASY PM	SAS	IDeg 3TW	1	116,10	0	116,60	0,009 [-0,003; 0,025]	0,3173	-	-
BEGIN FLEX	SAS	IDeg Flex	2	114,61	2	114,11	0,000 [-0,034; 0,034]	0,9965	0,996 [0,14; 7,068]	0,9965
		IDeg	2	112,61			0,000 [-0,034; 0,035]	0,9895	1,013 [0,143; 7,193]	0,9895
		IDeg (łącznie)	4	227,22			0,000 [-0,03; 0,03]	0,9960	1,004 [0,134; 5,484]	0,9960
BEGIN LOW VOLUME	SAS	IDeg	0	113,61	0	113,61	0 [0; 0]	-	-	-
BEGIN Once Long	SAS	IDeg	2	763,38	5	256,12	-0,017 [-0,034; 0,001]	0,0582	0,134 [0,026; 0,692]	0,0164
			7	1 526,76	8	512,24	-0,011 [-0,022; 0,000]	0,0566	0,294 [0,106; 0,810]	0,0179
	ETS		7	1 098,23	7	346,81	-0,014 [-0,029; 0,002]	0,0843	0,316 [0,111; 0,900]	0,0310
Zinovan 2011	ITT	IDeg 3TW	1	19,01	0	19,01	0,053 [-0,050; 0,156]	0,3173	-	-
		IDeg (A)	0	18,40			0 [0; 0]	-	-	-
		IDeg (B)	0	18,70			0 [0; 0]	-	-	-
		IDeg Q.D.	0	37,10			0 [0; 0]	-	-	-
		IDeg (łącznie)	1	56,11			0,018 [-0,017; 0,053]	0,3173	-	-

### 7.2.1.6.2 Ciężka hipoglikemia nocna

Ciężka hipoglikemia nocna raportowana była wyłącznie w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie analizowanego punktu końcowego zarówno dla częstości zdarzeń jak i liczby zdarzeń (por. Tab. 63 oraz Tab. 65).

Tab. 63. Ciężka hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w 95%)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	1/62 (1,6%)	0/62 (0,0%)	3,05 (0,12; 76,30)	0,4974	1,61 (-2,74; 5,97)	0,4690	62,00 NNH (16,75 NNH; 36,46 NNT)
			IDeg (A)	0/60 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,15; 3,15)	1,0000	N.A. NNH (31,75 NNH; 31,75 NNT)
			IDeg (B)	0/61 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,12; 3,12)	1,0000	N.A. NNH (32,01 NNH; 32,01 NNT)
			IDeg Q.D.	0/121 (0,0%)		-	-	0,00 (-2,47; 2,47)	1,0000	N.A. NNH (40,53 NNH; 40,53 NNT)
			IDeg (łącznie)	1/193 (0,5%)		1,03 (0,04; 25,55)	0,9969	0,55 (-2,00; 3,09)	0,6742	193,00 NNH (32,32 NNH; 49,98 NNT)

Tab. 64. Ciężka hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina glargine
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar											
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	1	19,01	62	0	19,01	5,26	0,00
			IDeg (A)	60	0	18,40				0,00	
			IDeg (B)	61	0	18,70				0,00	
			IDeg Q.D.	121	0	37,10				0,00	
			IDeg (łącznie)	193	1	56,11				1,78	

Tab. 65. Ciężka hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar										
Zinman 2011	ITT	IDeg 3TW	1	19,01	0	19,01	0,053 (-0,05; 0,156)	0,3173	-	-

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargina		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	Ø	IRR (95% CI)	Ø
		IDeg (A)	0	18,40			0 (0, 0)	-	-	-
		IDeg (B)	0	18,70			0 (0, 0)	-	-	-
		IDeg Q.D.	0	37,10			0 (0, 0)	-	-	-
		IDeg (łącznie)	1	56,11			0,018 (-0,017; 0,053)	0,3173	-	-

### 7.2.1.6.3 Potwierdzona hipoglikemia ogółem

Potwierdzona hipoglikemia ogółem raportowana była we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

#### Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki dotyczące odsetka pacjentów nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 66).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem (wyniki z badania BEGIN Once Long) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w horyzoncie 52 tyg., w grupie IDeg w porównaniu z IGLar (populacja SAS):
  - o IRD=-0,245, 95% CI=(-0,419; -0,071), p=0,0058,
  - o IRR=0,844, 95% CI=(0,752; 0,947), p=0,0040,
- w horyzoncie 104 tyg.:
  - o w grupie IDeg w porównaniu z IGLar (populacja SAS):
    - IRD=-0,177, 95% CI=(-0,300; -0,055), p=0,0045,
    - IRR=0,885, 95% CI=(0,815; 0,960), p=0,0035,
  - o w grupie IDeg w porównaniu z IGLar (populacja ETS):
    - IRD=-0,288, 95% CI=(-0,457; -0,120), p=0,0008,
    - IRR=0,857, 95% CI=(0,786; 0,935), p=0,0005.

Pozostałe wyniki nie były istotne statystycznie.

#### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki dla grupy IDeg,
- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Once Long: horyzont 104 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Wyniki metaanalizy w horyzoncie 26-52 tyg. wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg w porównaniu do IGlar zarówno dla miary bezwzględnej (IRD<sub>TT</sub>) jak i względnej (IRR<sub>TT</sub>) w przeliczeniu na pacjento-lata (Ryc. 31 i Ryc. 32):

- IRD<sub>TT</sub> = -0,1449, 95% CI = [-0,2586; -0,0313], p = 0,0124,
- IRR<sub>TT</sub> = 0,9152, 95% CI = [0,8550; 0,9797], p = 0,0107.

Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanalizy:

Wyniki z badania BEGIN EASY PM (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 26 tyg.:

- OR = 1,75, 95% CI = [1,15; 2,65], p = 0,0086,
- RD = 10,82, 95% CI = [2,85; 18,79] p = 0,0078.

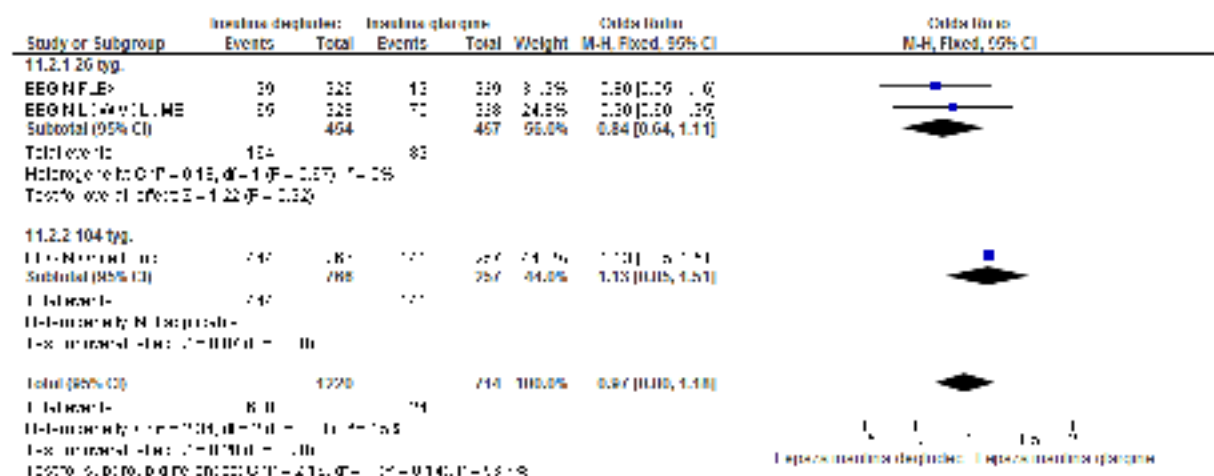
Wyniki z badania Zinman 2011 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg (A) w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 16 tyg.:

- OR = 0,31, 95% CI = [0,10; 0,93], p = 0,0364,
- RD = -14,25, 95% CI = [-26,79; -1,71], p = 0,0259.

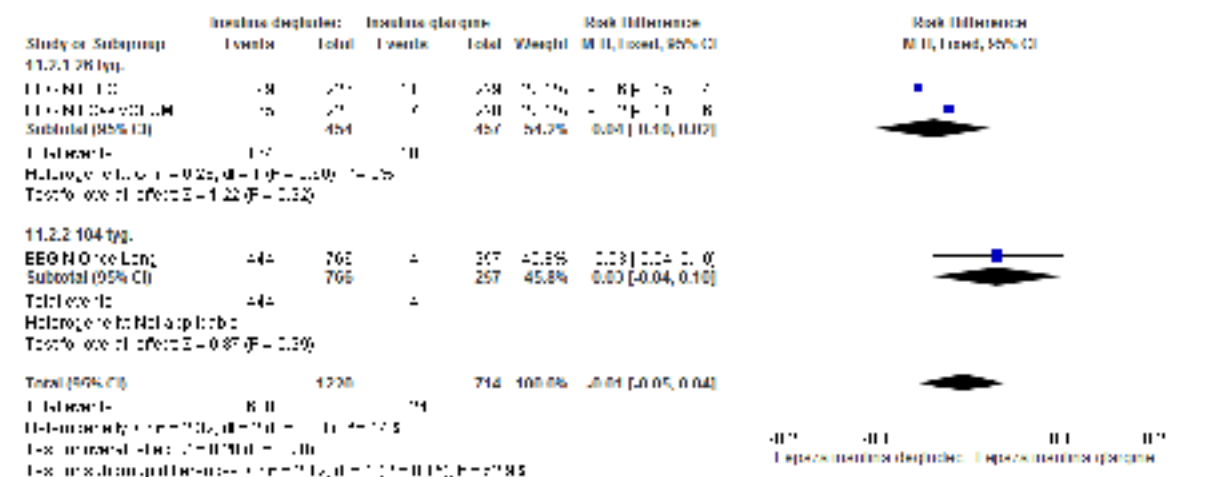
Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie:

- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg 3TW w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania BEGIN EASY PM, stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD = 0,564, 95% CI = [0,279; 0,848], p = 0,0001,
  - o IRR = 1,598, 95% CI = [1,259; 2,028], p = 0,0001,
- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg 3TW w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 16 tyg. (wyniki z badania Zinman 2011, stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD = 1,105, 95% CI = [0,299; 1,910], p = 0,0072,
  - o IRR = 2,050, 95% CI = [1,201; 3,499], p = 0,0085.

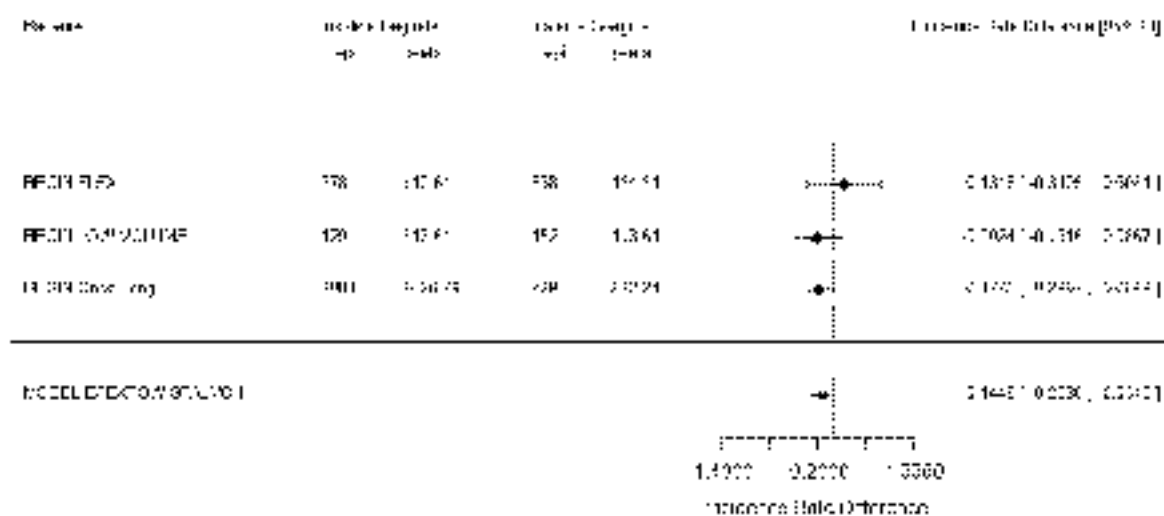
Ryc. 29. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



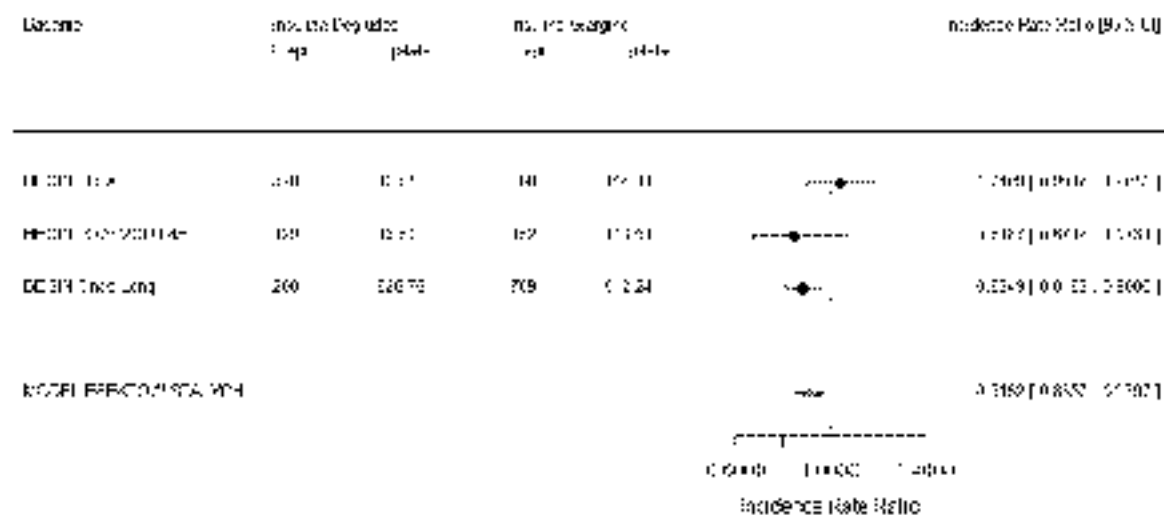
Ryc. 30. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



Ryc. 31. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń.



Ryc. 32. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń.



Tab. 66. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p-p)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar										
BEGIN EASY AM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	62/227 (27,3%)	65/229 (28,4%)	0,95 (0,63; 1,43)	0,7986	-1,07 (-9,30; 7,16)	0,7985	93,33 NNT (13,97 NNH; 10,75 NNT)
BEGIN EASY PM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	75/233 (32,2%)	50/234 (21,4%)	1,75 (1,15; 2,65)	<b>0,0086</b>	10,82 (2,85; 18,79)	<b>0,0078</b>	9,24 NNH (5,32; 35,11) NNH
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	117/230 (50,9%)	113/229 (49,3%)	1,06 (0,74; 1,53)	0,7440	1,52 (-7,62; 10,67)	0,7439	65,59 NNH (9,37 NNH; 13,12 NNT)
			IDeg	99/226 (43,8%)		0,80 (0,55; 1,16)	0,2365	-5,54 (-14,69; 3,61)	0,2355	18,05 NNT (27,68 NNH; 6,81 NNT)
			IDeg (łącznie)	216/456 (47,4%)		0,92 (0,67; 1,27)	0,6253	-1,98 (-9,91; 5,96)	0,6253	50,59 NNT (16,79 NNH; 10,09 NNT)
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	65/228 (28,5%)	70/228 (30,7%)	0,90 (0,60; 1,35)	0,6081	-2,19 (-10,57; 6,18)	0,6079	45,60 NNT (16,17 NNH; 9,46 NNT)
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	356/766 (46,5%)	119/257 (46,3%)	1,01 (0,76; 1,34)	0,9619	0,17 (-6,87; 7,22)	0,9619	582,43 NNH (13,86 NNH; 14,55 NNT)
	104 tyg.			444/766 (58,0%)	141/257 (54,9%)	1,13 (0,85; 1,51)	0,3850	3,10 (-3,92; 10,12)	0,3866	32,26 NNH (9,88 NNH; 25,53 NNT)
		BTS		376/551 (68,2%)	120/174 (69,0%)	0,97 (0,67; 1,40)	0,8575	-0,73 (-8,62; 7,17)	0,8570	137,75 NNT (13,94 NNH; 11,60 NNT)
Zinzan 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	14/62 (22,6%)	14/62 (22,6%)	1,00 (0,43; 2,32)	1,0000	0,00 (-14,72; 14,72)	1,0000	N.A. NNH (6,79 NNH; 6,79 NNT)
			IDeg (A)	5/60 (8,3%)		0,31 (0,10; 0,93)	<b>0,0364</b>	-14,25 (-26,79; -1,71)	<b>0,0259</b>	7,02 NNT (3,73; 58,54) NNT
			IDeg (B)	9/61 (14,8%)		0,59 (0,24; 1,50)	0,2687	-7,83 (-21,52; 5,87)	0,2626	12,78 NNT (17,04 NNH; 4,65 NNT)
			IDeg Q.D.	14/121 (11,6%)		0,45 (0,20; 1,01)	0,0540	-11,01 (-22,88; 0,86)	0,0690	9,08 NNT (116,87 NNH; 4,37 NNT)
			IDeg (łącznie)	28/183 (15,3%)		0,62 (0,30; 1,27)	0,1913	-7,28 (-18,92; 4,36)	0,2203	13,74 NNT (22,93 NNH; 5,28 NNT)



Tab. 67. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina głargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina głargine
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlAr											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	227	136	113,11	229	127	114,11	120,24	111,30
BEGIN EASY PM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	233	175	116,10	234	110	116,60	150,73	94,34
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	230	388	114,61	229	368	114,11	338,55	322,50
			IDeg	226	378	112,61				335,66	
			IDeg (łącznie)	456	766	227,22				337,12	
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	228	129	113,61	228	152	113,61	113,55	133,79
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	766	1 014	763,38	257	403	256,12	132,83	157,35
	104 tyg.			766	2 081	1 526,76	257	789	512,24	136,30	154,03
		ETS		551	1 903	1 098,23	174	701	346,81	173,28	202,13
Zinzan 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	41	19,01	62	20	19,01	215,66	105,20
			IDeg (A)	60	10	18,40				54,35	
			IDeg (B)	61	15	18,70				80,19	
			IDeg Q.D.	121	25	37,10				67,38	
			IDeg (łącznie)	183	66	56,11				117,62	

Tab. 6B. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina głównina		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	paciento-lata	liczba zdarzeń	paciento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlir										
BEGIN EASY AM	SAS	IDeg 3TW	136	113,11	127	114,11	0,089 [-0,19; 0,369]	0,5313	1,080 [0,848; 1,376]	0,5314
BEGIN EASY PM	SAS	IDeg 3TW	175	116,10	110	116,60	0,564 [0,279; 0,848]	<b>0,0001</b>	1,598 [1,259; 2,028]	<b>0,0001</b>
BEGIN FLEX	SAS	IDeg Flex	388	114,61	368	114,11	0,160 [-0,311; 0,632]	0,5044	1,050 [0,910; 1,211]	0,5045
		IDeg	378	112,61			0,132 [-0,341; 0,604]	0,5850	1,041 [0,902; 1,201]	0,5849
		IDeg (łącznie)	766	227,22			0,146 [-0,261; 0,553]	0,4814	1,045 [0,923; 1,184]	0,4846
BEGIN LOW VOLUME	SAS	IDeg	129	113,61	152	113,61	-0,202 [-0,492; 0,087]	0,1700	0,849 [0,671; 1,073]	0,1705
BEGIN Once Long	SAS	IDeg	1 014	763,38	403	256,12	-0,245 [-0,419; -0,071]	<b>0,0058</b>	0,844 [0,752; 0,947]	<b>0,0040</b>
			2 081	1 526,76	789	512,24	-0,177 [-0,300; -0,055]	<b>0,0045</b>	0,885 [0,815; 0,960]	<b>0,0035</b>
	BTS		1 903	1 098,23	701	346,81	-0,288 [-0,457; -0,120]	<b>0,0008</b>	0,857 [0,786; 0,935]	<b>0,0005</b>
Zinoran 2011	ITT	IDeg 3TW	41	19,01	20	19,01	1,105 [0,299; 1,910]	<b>0,0072</b>	2,050 [1,201; 3,499]	<b>0,0085</b>
		IDeg (A)	10	18,40	20	19,01	-0,508 [-1,079; 0,063]	0,0809	0,517 [0,242; 1,104]	0,0882
		IDeg (B)	15	18,70			-0,250 [-0,864; 0,364]	0,4249	0,762 [0,390; 1,489]	0,4268
		IDeg Q.D.	25	37,10			-0,378 [-0,91; 0,153]	0,1630	0,64 [0,356; 1,153]	0,1375
		IDeg (łącznie)	66	56,11			0,124 [-0,417; 0,666]	0,6530	1,118 [0,678; 1,844]	0,6620

### 7.2.1.6.4 Potwierdzona objawowa hipoglikemia

Potwierdzona objawowa hipoglikemia raportowana była wyłącznie w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania analizowanego punktu końcowego (por. Tab. 69). Analiza liczby zdarzeń wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej objawowej hipoglikemii w horyzoncie 16 tyg, w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w grupie IDeg (A) w porównaniu z grupą IGlar:
  - o IRD=-0,468, 95% CI=(-0,87; -0,066), p=0,0225,
  - o IRR=0,258, 95% CI=(0,073; 0,915), p=0,0360,
- w grupie IDeg Q.D. w porównaniu z grupą IGlar:
  - o IRR=0,427, 95% CI=(0,184; 0,988), p=0,0469.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 71).

Tab. 69. Potwierdzona objawowa hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w 95%)	p	
<b>Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar</b>										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	8/62 (12,9%)	8/62 (12,9%)	1,00 (0,35; 2,86)	1,0000	0,00 (-11,80; 11,80)	1,0000	N.A. MNT (8,47 MNR; 8,47 MNT)
			IDeg (A)	3/60 (5,0%)		0,36 (0,09; 1,41)	0,1411	-7,90 (-17,91; 2,10)	0,1215	12,65 MNT (47,64 MNR; 5,58 MNT)
			IDeg (B)	6/61 (9,8%)		0,74 (0,24; 2,26)	0,5933	-3,07 (-14,27; 8,13)	0,9915	32,60 MNT (12,29 MNR; 7,01 MNT)
			IDeg Q.D.	9/121 (7,4%)		0,54 (0,20; 1,48)	0,2334	-5,47 (-15,03; 4,10)	0,2628	18,30 MNT (24,39 MNR; 6,65 MNT)
			IDeg (łącznie)	17/183 (9,3%)		0,69 (0,28; 1,69)	0,4186	-3,61 (-12,96; 5,73)	0,4485	27,67 MNT (17,45 MNR; 7,72 MNT)

Tab. 70. Potwierdzona objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina glargine
<b>Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar</b>											
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	13	19,01	62	12	19,01	68,38	63,12
			IDeg (A)	60	3	18,40				16,31	
			IDeg (B)	61	7	18,70				37,42	
			IDeg Q.D.	121	10	37,10				26,95	
			IDeg (łącznie)	183	23	56,11				40,99	

Tab. 71. Potwierdzona objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina głogina		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	Ø	IRR (95% CI)	Ø
Terapia (insulina bazowa w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi), IDeg vs IGLar										
Zinman 2011	ITT	IDeg STW	13	19,01	12	19,01	0,053 (-0,463; 0,569)	0,9415	1,093 (0,494; 2,374)	0,9415
		IDeg (A)	3	19,40			-0,469 (-0,97; -0,066)	0,0225	0,259 (0,073; 0,915)	0,0360
		IDeg (B)	7	19,70			-0,257 (-0,709; 0,195)	0,2653	0,593 (0,233; 1,306)	0,2717
		IDeg Q.D.	10	37,10			-0,362 (-0,756; 0,033)	0,0722	0,427 (0,194; 0,999)	0,0469
		IDeg (łącznie)	23	56,11			-0,221 (-0,616; 0,173)	0,2715	0,649 (0,323; 1,305)	0,2253

#### 7.2.1.6.5 Potwierdzona hipoglikemia nocna

Potwierdzona hipoglikemia nocna raportowana była we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

#### Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki z badania BEGIN FLEX wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w horyzoncie 26 tyg.:

- porównanie IDeg Flex vs IGLar:
  - o OR=0,57, 95% CI=(0,35; 0,94), p=0,0265,
  - o RD=-7,92, 95% CI=(-14,83; -1,01), p=0,0246,
- porównanie IDeg vs IGLar:
  - o OR=0,44, 95% CI=(0,26; 0,74), p=0,0021,
  - o RD=-10,78, 95% CI=(-17,44; -4,12), p=0,0015,
- porównanie IDeg (grupy połączone) vs IGLar:
  - o OR=0,50, 95% CI=(0,33; 0,77), p=0,0015,
  - o RD=-9,34, 95% CI=(-15,43; -3,24), p=0,0027.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 72).

Analiza liczby zdarzeń (por. Tab. 74) wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej (wyniki z badania BEGIN Once Long) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną głogina w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w horyzoncie 52 tyg., populacja SAS:
  - o IRD=-0,107, 95% CI=(-0,184; -0,029), p=0,0072,
  - o IRR=0,675, 95% CI=(0,520; 0,877), p=0,0032,

- w horyzoncie 104 tyg.:
  - o populacja SAS:
    - IRD=-0,131, 95% CI=(-0,187; -0,075), p<0,0001,
    - IRR=0,620, 95% CI=(0,516; 0,744), p<0,0001,
  - o populacja ETS:
    - IRD=-0,151, 95% CI=(-0,225; -0,077), p=0,0001,
    - IRR=0,636, 95% CI=(0,521; 0,777), p<0,0001.

#### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki dla grupy IDeg,
- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Once Long: horyzont 104 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie mniejszy odsetek potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie insuliny degludec stosowanej raz dziennie w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 26-104 tyg.:

- OR=0,68, 95% CI=(0,53; 0,89), p=0,004,
- RD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,02), p=0,005.

Wyniki metaanalizy w horyzoncie 26-52 tyg. wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu do IGlar zarówno dla miary bezwzględnej (IRD<sub>rx</sub>) jak i względnej (IRR<sub>rx</sub>) w przeliczeniu na pacjento-lata:

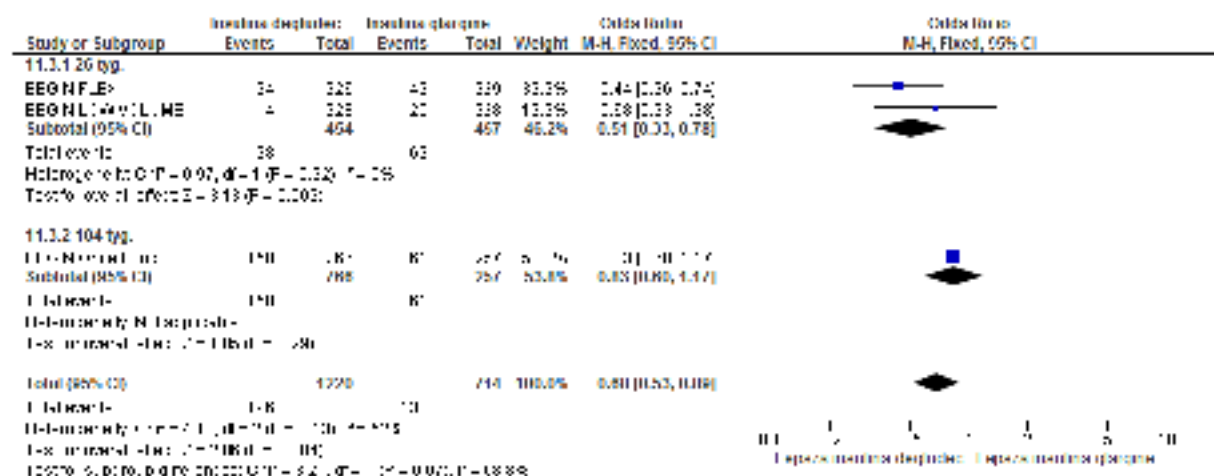
- IRD<sub>rx</sub>=-0,1322, 95% CI=(-0,1829; -0,0814), p<0,0001,
- IRR<sub>rx</sub>=0,6469, 95% CI=(0,5538; 0,7557), p<0,0001.

#### Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

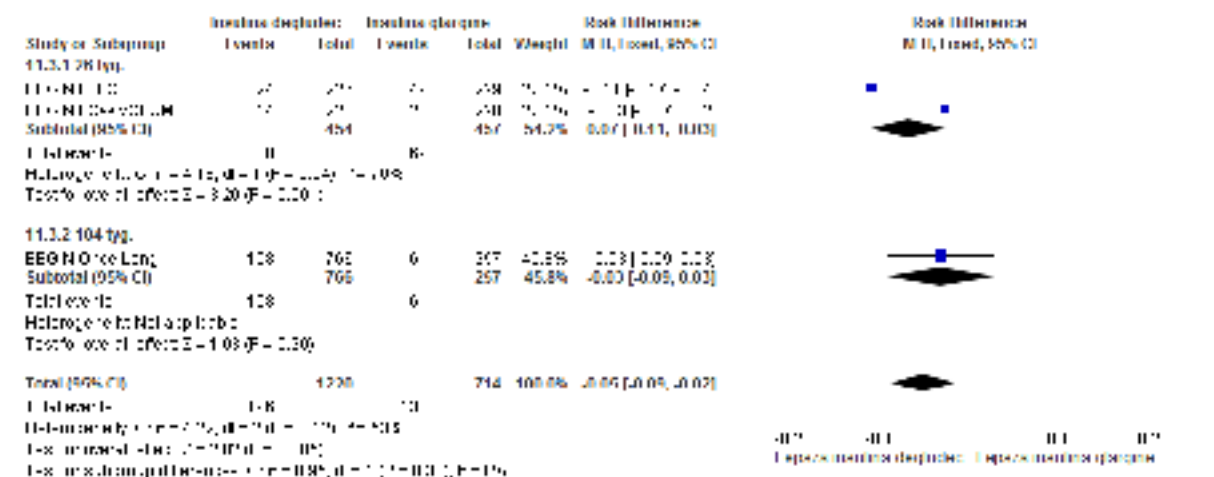
Analiza liczby zdarzeń (por. Tab. 74) wskazuje na istotnie statystycznie:

- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania BEGIN EASY AM, stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD=0,178, 95% CI=(0,047; 0,310), p=0,0079,
  - o IRR=2,071, 95% CI=(1,197; 3,583), p=0,0093,
- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie potężonej dla IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 16 tyg. (wyniki z badania Zinman 2011) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD=0,125, 95% CI=(0,032; 0,217), p=0,0082.

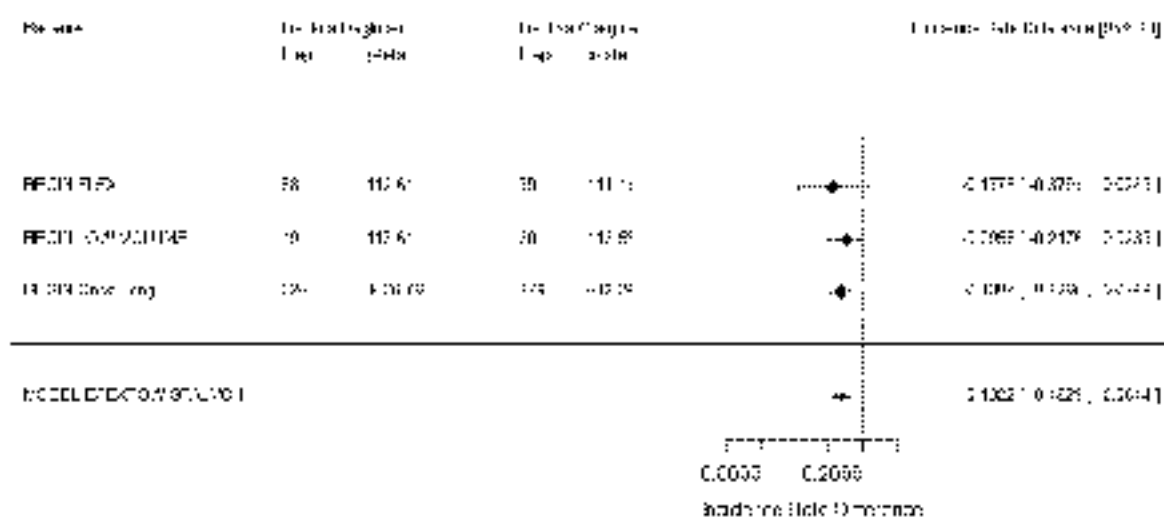
Ryc. 33. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



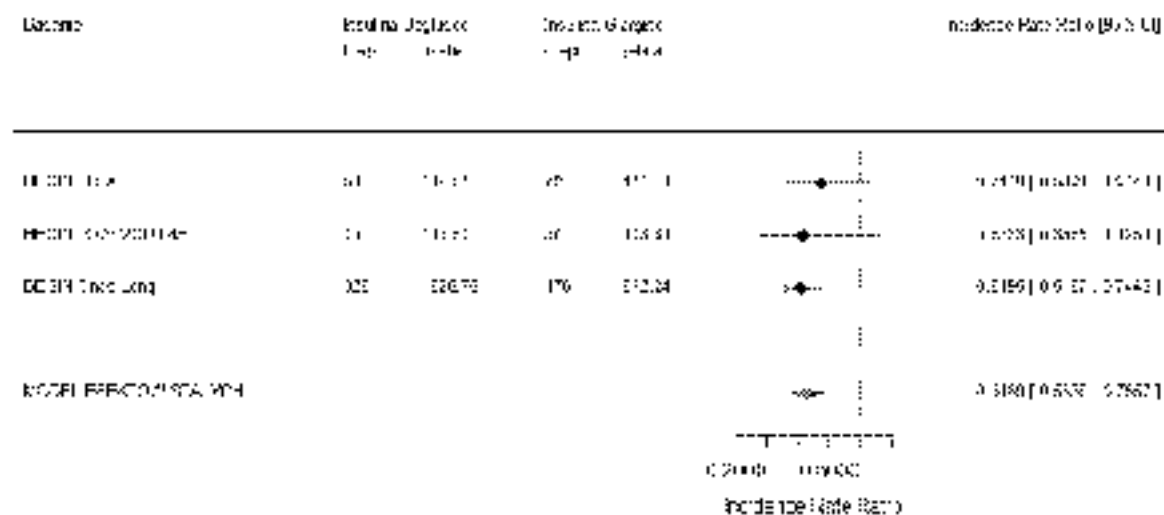
Ryc. 34. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



Ryc. 35. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń.



Ryc. 36. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń.



Tab. 72. Potwierdzona hipoglikemia nocna (o dsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, IDeg vs IGLar										
BEGIN EASY AM	26 tyg	SAS	IDeg 3TW	26/227 [11,5%]	17/229 [7,4%]	1,61 [0,85; 3,06]	0,1438	4,03 [-1,33; 9,39]	0,1403	24,81 NNT (10,65 NNT; 75,39 NNT)
BEGIN EASY PM	26 tyg	SAS	IDeg 3TW	10/233 [4,3%]	16/234 [6,8%]	0,61 [0,27; 1,38]	0,2348	-2,55 [-6,70; 1,61]	0,2293	39,28 NNT (62,30 NNT; 14,93 NNT)
BEGIN FLEX	26 tyg	SAS	IDeg Flex	31/230 [13,5%]	49/229 [21,4%]	0,57 [0,35; 0,94]	0,0265	-7,92 [-14,83; -1,01]	0,0246	12,63 NNT (6,75; 98,70) NNT
			IDeg	24/226 [10,6%]		0,44 [0,26; 0,74]	0,0021	-1 0,78 [-1,744; -4,12]	0,0015	9,28 NNT (5,73; 24,28) NNT
			IDeg (łącznie)	55/456 [12,1%]		0,50 [0,33; 0,77]	0,0015	-9,34 [-1 5,43; -3,24]	0,0027	10,71 NNT (6,48; 30,86) NNT
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg	SAS	IDeg	14/228 [6,1%]	20/228 [8,8%]	0,68 [0,33; 1,38]	0,2871	-2,63 [-7,45; 2,18]	0,2842	38,00 NNT (45,78 NNT; 13,43 NNT)
BEGIN Once Long	52 tyg	SAS	IDeg	106/766 [13,8%]	39/257 [15,2%]	0,90 [0,60; 1,34]	0,5950	-1,34 [-6,36; 3,69]	0,6018	74,80 NNT (27,14 NNT; 15,73 NNT)
	158/766 [20,6%]			61/257 [23,7%]	0,83 [0,60; 1,17]	0,2935	-3,11 [-9,05; 2,83]	0,3049	32,17 NNT (35,34 NNT; 11,05 NNT)	
	104 tyg	ETS		137/551 [24,9%]	53/174 [30,5%]	0,76 [0,52; 1,10]	0,1441	-5,60 [-13,33; 2,14]	0,1561	17,87 NNT (46,80 NNT; 7,50 NNT)
Zinman 2011	16 tyg	ITT	IDeg 3TW	3/62 [4,8%]	0/62 [0,0%]	7,35 [0,37; 145,41]	0,1901	4,84 [-1,23; 10,90]	0,1179	20,67 NNT (9,17 NNT; 81,48 NNT)
			IDeg (A)	1/60 [1,7%]		3,15 [0,13; 78,89]	0,4848	1,67 [-2,79; 6,13]	0,4641	60,00 NNT (16,32 NNT; 35,78 NNT)
			IDeg (B)	1/61 [1,6%]		3,10 [0,12; 77,58]	0,4911	1,64 [-2,77; 6,05]	0,4660	61,00 NNT (16,54 NNT; 36,12 NNT)
			IDeg Q.D.	2/121 [1,7%]		2,62 [0,12; 55,32]	0,5370	1,65 [-1,68; 4,99]	0,3313	60,50 NNT (20,05 NNT; 59,45 NNT)
			IDeg (łącznie)	5/183 [2,7%]		3,85 [0,21; 70,66]	0,3636	2,73 [-0,56; 6,03]	0,1041	36,60 NNT (16,59 NNT; 177,78 NNT)



Tab. 73. Potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina głargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina głargine
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlir											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	227	39	113,11	229	19	114,11	34,48	16,65
BEGIN EASY PM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	233	26	116,10	234	25	116,60	22,39	21,44
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	230	67	114,61	229	79	114,11	58,46	69,23
			IDeg	226	58	112,61				51,50	
			IDeg (łącznie)	456	125	227,22				55,01	
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	228	19	113,61	228	30	113,61	16,72	26,41
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	766	169	763,38	257	84	256,12	22,14	32,80
	104 tyg.			766	325	1 526,76	257	176	512,24	21,29	34,36
		ETS		551	290	1 098,23	174	144	346,81	26,41	41,52
Zinzan 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	4	19,01	62	0	19,01	21,04	0,00
			IDeg (A)	60	2	18,40				10,87	
			IDeg (B)	61	1	18,70				5,35	
			IDeg Q.D.	121	3	37,10				8,09	
			IDeg (łącznie)	183	7	56,11				12,47	

Tab. 74. Potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina główna		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	paciento-lata	liczba zdarzeń	paciento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar										
BEGIN EASY AM	SAS	IDeg 3TW	39	113,11	19	114,11	0,178 [0,047; 0,310]	<b>0,0079</b>	2,071 [1,197; 3,583]	<b>0,0093</b>
BEGIN EASY PM	SAS	IDeg 3TW	26	116,10	25	116,60	0,010 [-0,111; 0,130]	0,8766	1,044 [0,603; 1,809]	0,8766
BEGIN FLEX	SAS	IDeg Flex	67	114,61	79	114,11	-0,108 [-0,315; 0,099]	0,3081	0,844 [0,610; 1,169]	0,3086
		IDeg	58	112,61			-0,177 [-0,379; 0,025]	0,0857	0,744 [0,530; 1,044]	0,0871
		IDeg (razem)	125	227,22			-0,142 [-0,323; 0,038]	0,1227	0,795 [0,600; 1,053]	0,1097
BEGIN LOW VOLUME	SAS	IDeg	19	113,61	30	113,61	-0,097 [-0,218; 0,024]	0,1161	0,633 [0,357; 1,125]	0,1193
BEGIN Once Long	SAS	IDeg	169	763,38	84	256,12	-0,107 [-0,184; -0,029]	<b>0,0072</b>	0,675 [0,520; 0,877]	<b>0,0032</b>
			325	1 526,76	176	512,24	-0,131 [-0,187; -0,075]	<b>&lt;0,0001</b>	0,620 [0,516; 0,744]	<b>&lt;0,0001</b>
	BTS		290	1 098,23	144	346,81	-0,151 [-0,225; -0,077]	<b>0,0001</b>	0,636 [0,521; 0,777]	<b>&lt;0,0001</b>
Zinovan 2011	ITT	IDeg 3TW	4	19,01	0	19,01	0,210 [0,004; 0,417]	<b>0,0455</b>	-	-
		IDeg (A)	2	18,40			0,109 [-0,042; 0,259]	0,1573	-	-
		IDeg (B)	1	18,70			0,053 [-0,051; 0,158]	0,3173	-	-
		IDeg Q.D.	3	37,10			0,081 [-0,011; 0,172]	0,0833	-	-
		IDeg (razem)	7	56,11			0,125 [0,032; 0,217]	<b>0,0082</b>	-	-

### 7.2.1.6.6 Potwierdzona hipoglikemia dzienna

W badaniach oceniających stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 nie raportowano potwierdzonej hipoglikemii dziennej.

### 7.2.1.6.7 Udokumentowana objawowa hipoglikemia

Udokumentowana objawowa hipoglikemia (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania udokumentowanej objawowej hipoglikemii pomiędzy grupą insuliny degludec a insuliną glargine (por. Tab. 75).

Analiza liczby zdarzeń wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania udokumentowanej objawowej hipoglikemii w horyzoncie 16 tyg. w przeliczeniu na pacjenta-lata:

- w grupie IDeg (A) w porównaniu z grupą IGlar:
  - o IRD=-1,748, 95% CI=(-2,679; -0,817), p=0,0002,
  - o IRR=0,417, 95% CI=(0,257; 0,677), p=0,0004,
- w grupie IDeg Q.D. w porównaniu z grupą IGlar:
  - o IRD=-0,977, 95% CI=(-1,88; -0,074), p=0,0340,
  - o IRR=0,674, 95% CI=(0,478; 0,951), p=0,0249.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 77).

Tab. 75. Udokumentowana objawowa hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w gg.)	p	
<b>Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar</b>										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TV	18/62 (29,0%)	15/62 (24,2%)	1,28 (0,58; 2,85)	0,5425	4,84 (-10,70; 20,37)	0,5415	20,67 NNH (4,91 NNH; 9,35 NNT)
			IDeg (A)	12/60 (20,0%)		0,78 (0,33; 1,85)	0,5774	-4,19 (-18,89; 10,51)	0,5761	23,85 NNH (9,52 NNH; 5,29 NNT)
			IDeg (B)	19/61 (31,1%)		1,42 (0,64; 3,14)	0,3895	6,95 (-8,82; 22,72)	0,3874	14,38 NNH (4,40 NNH; 11,34 NNT)
			IDeg Q.D.	31/121 (25,6%)		1,08 (0,53; 2,20)	0,8333	1,43 (-11,77; 14,62)	0,8322	70,11 NNH (6,84 NNH; 8,50 NNT)
			IDeg (łącznie)	49/183 (26,8%)		1,15 (0,59; 2,23)	0,6893	2,38 (-9,88; 15,02)	0,6841	38,72 NNH (6,66 NNH; 10,14 NNT)

Tab. 76. Udokumentowana objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina glargine
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar)											
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	57	19,01	62	57	19,01	299,82	299,82
			IDeg (A)	60	23	18,40				125,01	
			IDeg (B)	61	52	18,70				278,00	
			IDeg Q.D.	121	75	37,10				202,14	
			IDeg (łącznie)	183	132	56,11				235,23	

Tab. 77. Udokumentowana objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar)										
Zinman 2011	ITT	IDeg 3TW	57	19,01	57	19,01	0 (-1,101; 1,101)	1,0000	1,000 (0,693; 1,444)	1,0000
		IDeg (A)	23	18,40			-1,748 (-2,678; -0,817)	0,0002	0,417 (0,257; 0,677)	0,0004
		IDeg (B)	52	18,70			-0,218 (-1,303; 0,867)	0,6935	0,927 (0,637; 1,35)	0,6936
		IDeg Q.D.	75	37,10			-0,977 (-1,88; -0,074)	0,0340	0,674 (0,478; 0,951)	0,0249
		IDeg (łącznie)	132	56,11			-0,646 (-1,522; 0,230)	0,1493	0,785 (0,573; 1,070)	0,1238

### 7.2.1.6.8 Udokumentowana objawowa hipoglikemia nocna

Udokumentowana objawowa hipoglikemia nocna (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą insuliny degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń udokumentowanej objawowej hipoglikemii nocnej (por. Tab. 78 i Tab. 80).

Tab. 78. Udokumentowana objawowa hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w pp.)	p	
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar)										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	3/62 (4,8%)	5/62 (8,1%)	0,58 (0,13; 2,54)	0,4693	-3,23 (-11,86; 5,40)	0,4638	31,00 NNT (18,51 NNT; 343 NNT)

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w g/dl)	p	
			IDeg (A)	3/60 (5,0%)		0,60 (0,14; 2,63)	0,4981	-3,06 (-11,80; 5,67)	0,4918	32,63 NNT (17,63 NNT; 8,47 NNT)
			IDeg (B)	1/61 (1,6%)		0,19 (0,02; 1,69)	0,1349	-6,43 (-13,91; 1,06)	0,0927	15,56 NNT (93,95 NNT; 7,19 NNT)
			IDeg Q.D.	4/121 (3,3%)		0,39 (0,10; 1,51)	0,1721	-4,76 (-12,25; 2,73)	0,2150	21,01 NNT (36,62 NNT; 9,16 NNT)
			IDeg (łącznie)	7/183 (3,8%)		0,45 (0,14; 1,49)	0,1911	-4,24 (-11,56; 3,09)	0,2567	23,99 NNT (32,40 NNT; 9,65 NNT)

Tab. 79. Udokumentowana objawowa hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina glargine
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar											
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 5TW	62	6	19,01	62	6	19,01	31,56	31,56
			IDeg (A)	60	4	18,40				21,74	
			IDeg (B)	61	1	18,70				5,35	
			IDeg Q.D.	121	5	37,10				13,48	
			IDeg (łącznie)	183	11	56,11				19,60	

Tab. 80. Udokumentowana objawowa hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR		
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar											
Zinman 2011	ITT	IDeg 5TW	6	19,01	6	19,01	0 (-0,357; 0,357)	1,0000	1,000 (0,523; 3,101)	1,0000	
		IDeg (A)	4	18,40			-0,098 (-0,429; 0,232)	0,5603	0,699 (0,194; 2,441)	0,5637	
		IDeg (B)	1	18,70			-0,262 (-0,536; 0,011)	0,0802	0,169 (0,020; 1,407)	0,1002	
		IDeg Q.D.	5	37,10			-0,181 (-0,46 0,098)	0,2036	0,427 (0,13; 1,399)	0,1599	
		IDeg (łącznie)	11	56,11			-0,120 (-0,397; 0,158)	0,3989	0,621 (0,250; 1,690)	0,3491	

### 7.2.1.6.9 Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia

Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą insuliny degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania prawdopodobnie objawowej hipoglikemii (por. Tab. 81).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń prawdopodobnie objawowej hipoglikemii w grupie IDeg (B) w porównaniu z grupą IGLar w horyzoncie 16 tyg, w przeliczeniu na pacjento-lata:

- o IRD=-0,210, 95% CI=(-0,417; -0,004), p=0,0455.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 83).

Tab. 81. Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar										
Zinman 2011	16 tyg	177	IDeg STW	4/62 (6,5%)	1/62 (1,6%)	4,21 (0,46; 39,76)	0,2048	4,84 (-2,03; 11,71)	0,1676	20,67 NNH (8,54 NNH; 49,17 NNH)
			IDeg (A)	1/60 (1,7%)		1,03 (0,06; 16,92)	0,9813	0,05 (-4,43; 4,56)	0,9814	1860,00 NNH (21,92 NNH; 22,45 NNH)
			IDeg (B)	0/61 (0,0%)		0,33 (0,01; 9,34)	0,5037	-1,61 (-5,99; 2,76)	0,4698	62,00 NNH (36,22 NNH; 16,70 NNH)
			IDeg Q.D.	1/121 (0,8%)		0,51 (0,03; 9,27)	0,6344	-0,79 (-4,31; 2,74)	0,6620	127,15 NNH (36,90 NNH; 23,19 NNH)
			IDeg (łącznie)	5/193 (2,7%)		1,71 (0,20; 14,96)	0,6261	1,12 (-2,81; 5,05)	0,5763	89,34 NNH (19,82 NNH; 35,63 NNH)

Tab. 82. Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina glargine
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar											
Zinman 2011	16 tyg	177	IDeg STW	62	4	19,01	62	4	19,01		21,04
			IDeg (A)	60	2	18,40					
			IDeg (B)	61	0	18,70					
			IDeg Q.D.	121	2	37,10					
			IDeg (łącznie)	193	6	56,11					

Tab. B3. Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjentów-lata	liczba zdarzeń	pacjentów-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi), IDeg vs IGlar										
Zinman 2011	ITT	IDeg 3TW	4	19,01	4	19,01	0,000 (-0,292; 0,292)	1,0000	1,000 (0,250; 3,999)	1,0000
		IDeg (A)	2	19,40			-0,102 (-0,357; 0,154)	0,4351	0,517 (0,095; 2,821)	0,4439
		IDeg (B)	0	19,70			-0,210 (-0,417; -0,004)	0,0455	-	-
		IDeg Q.D.	2	37,10			-0,156 (-0,376; 0,063)	0,1619	0,256 (0,047; 1,399)	0,1139
		IDeg (łącznie)	6	56,11			-0,103 (-0,327; 0,120)	0,3636	0,308 (0,143; 1,801)	0,2943

#### 7.2.1.6.10 Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia nocna

Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia nocna (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą insuliny degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń prawdopodobnie objawowej hipoglikemii nocnej (por. Tab. 84 i Tab. 86).

Tab. B4. Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w g/g)	p	
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi), IDeg vs IGlar										
Zinman 2011	16 tyg	ITT	IDeg 3TW	1/62 (1,6%)	0/62 (0,0%)	3,05 (0,12; 76,30)	0,4974	1,61 (-2,74; 5,97)	0,4690	62,00 NNH (16,75 NNH; 35,46 NNT)
			IDeg (A)	1/60 (1,7%)		3,15 (0,13; 79,99)	0,4949	1,67 (-2,79; 6,13)	0,4641	60,00 NNH (16,32 NNH; 35,79 NNT)
			IDeg (B)	0/61 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,12; 3,12)	1,0000	N.A. NNH (32,01 NNH; 32,01 NNT)
			IDeg Q.D.	1/121 (0,8%)		1,56 (0,06; 39,76)	0,7975	0,83 (-2,11; 3,76)	0,5913	121,00 NNH (26,57 NNH; 47,39 NNT)
			IDeg (łącznie)	2/193 (1,1%)		1,72 (0,09; 36,36)	0,7270	1,09 (-1,66; 3,95)	0,4371	91,50 NNH (25,99 NNH; 60,10 NNT)

Tab. 85. Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.  
Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina glargine
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi), IDeg vs IGLar											
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	1	19,01	62	0	19,01	5,26	0,00
			IDeg (A)	60	2	18,40				10,87	
			IDeg (B)	61	0	18,70				0,00	
			IDeg Q.D.	121	2	37,10				5,39	
			IDeg (łącznie)	183	3	56,11				5,35	

Tab. 86. Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.  
Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR		
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p	
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi), IDeg vs IGLar											
Zinman 2011	ITT	IDeg 3TW	1	19,01	0	19,01	0,053 (-0,050; 0,156)	0,3173	-	-	
		IDeg (A)	2	18,40			0,109 (-0,042; 0,259)	0,1573	-	-	
		IDeg (B)	0	18,70			0 (0; 0)	-	-	-	
		IDeg Q.D.	2	37,10			0,054 (-0,021; 0,129)	0,1573	-	-	
		IDeg (łącznie)	3	56,11			0,053 (-0,007; 0,114)	0,0833	-	-	

### 7.2.1.6.11 Bezobjawowa hipoglikemia

Bezobjawowa hipoglikemia (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie bezobjawowej hipoglikemii w grupie IDeg 3TW (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) w porównaniu do grupy IGLar w horyzoncie 16 tyg.:

- OR=2,24, 95% CI=(1,08; 4,64), p=0,0302,
- RD=19,35, 95% CI=(2,32; 36,39), p=0,0259.

Również analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń w grupie IDeg 3TW (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) w porównaniu do grupy IGLar w horyzoncie 16 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=2,209, 95% CI=(0,881; 3,537), p=0,0011,
- IRR=1,677, 95% CI=(1,225; 2,297), p=0,0013.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 87 i Tab. 89).



Tab. B7. Bezobjawowa hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar)										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg STW	32/62 (51,6%)	20/62 (32,3%)	2,24 (1,08; 4,64)	0,0302	19,35 (2,32; 36,39)	0,0259	5,17 MNT (2,75; 43,08) MNT
			IDeg (A)	19/60 (30,0%)		0,90 (0,42; 1,94)	0,7979	-2,26 (-19,69; 14,17)	0,7976	44,29 MNT (7,06 MNT; 53,5 MNT)
			IDeg (B)	19/61 (29,9%)		0,89 (0,41; 1,89)	0,7415	-2,75 (-19,07; 13,57)	0,7412	36,37 MNT (7,37 MNT; 52,4 MNT)
			IDeg Q.D.	36/121 (29,9%)		0,89 (0,46; 1,72)	0,7278	-2,51 (-16,71; 11,70)	0,7295	39,90 MNT (8,55 MNT; 59,9 MNT)
			IDeg (łącznie)	69/193 (37,2%)		1,24 (0,67; 2,29)	0,4974	4,90 (-9,69; 19,49)	0,4794	20,41 MNT (5,41 MNT; 11,52 MNT)

Tab. B8. Bezobjawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				n	liczba zdarzeń	pacjento-lata	n	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina glargine
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar)											
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg STW	62	104	19,01	62	62	19,01	547,03	326,12
			IDeg (A)	60	44	19,40				239,15	
			IDeg (B)	61	45	19,70				240,59	
			IDeg Q.D.	121	89	37,10				239,87	
			IDeg (łącznie)	193	193	56,11				343,94	

Tab. B9. Bezobjawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar)										
Zinman 2011	ITT	IDeg STW	104	19,01	62	19,01	2,209 (0,991; 3,537)	0,0011	1,677 (1,225; 2,297)	0,0013
		IDeg (A)	44	19,40			-0,870 (-1,948; 0,207)	0,1133	0,733 (0,498; 1,079)	0,1156
		IDeg (B)	45	19,70			-0,855 (-1,929; 0,219)	0,1184	0,739 (0,503; 1,093)	0,1203
		IDeg Q.D.	89	37,10			-0,862 (-1,815; 0,09)	0,0760	0,736 (0,532; 1,017)	0,0633
		IDeg (łącznie)	193	56,11			0,179 (-0,769; 1,124)	0,7119	1,055 (0,792; 1,404)	0,7155

## 7.2.1.6.12 Bezobjawowa hipoglikemia nocna

Bezobjawowa hipoglikemia nocna (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą insuliny degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń bezobjawowej hipoglikemii nocnej (por. Tab. 90 i Tab. 92).

Tab. 90. Bezobjawowa hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95%CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w pp.)	p	
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar)										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	5/62 (4,8%)	2/62 (3,2%)	1,53 (0,2%; 9,46)	0,6902	1,61 (-5,31; 9,53)	0,6477	62,00 NNH (11,72 NNH; 19,85 NNH)
			IDeg (A)	5/60 (8,3%)		2,73 (0,51; 14,64)	0,2418	5,11 (-3,1%; 13,37)	0,2256	19,58 NNH (7,48 NNH; 31,71 NNH)
			IDeg (B)	1/61 (1,6%)		0,90 (0,04; 5,66)	0,5756	-1,99 (-7,02; 3,94)	0,5670	63,03 NNH (26,01 NNH; 14,25 NNH)
			IDeg Q.D.	6/121 (5,0%)		1,57 (0,31; 7,99)	0,5902	1,73 (-4,12; 7,59)	0,5620	57,71 NNH (13,18 NNH; 24,25 NNH)
			IDeg (łącznie)	9/193 (4,9%)		1,55 (0,33; 7,38)	0,5809	1,69 (-3,71; 7,09)	0,5391	59,09 NNH (14,10 NNH; 26,97 NNH)

Tab. 91. Bezobjawowa hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina glargine
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar)											
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	5	19,01	62	2	19,01	26,30	10,52
			IDeg (A)	60	6	18,40				32,61	
			IDeg (B)	61	1	18,70				5,35	
			IDeg Q.D.	121	7	37,10				18,87	
			IDeg (łącznie)	193	12	56,11				21,38	

Tab. 92. Bezobjawowa hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar)										
Zinman 2011	ITT	IDeg 3TW	5	19,01	2	19,01	0,158 (-0,115; 0,431)	0,2568	2,500 (0,48%; 12,886)	0,2734

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	g	IRR (95% CI)	g
		IDeg (A)	6	19,40			0,221 (-0,078; 0,520)	0,1475	3,100 (0,626; 15,399)	0,1698
		IDeg (B)	1	19,70			-0,052 (-0,231; 0,128)	0,5722	0,508 (0,046; 5,604)	0,9805
		IDeg Q.D.	7	37,10			0,083 (-0,118; 0,285)	0,4190	1,793 (0,373; 9,633)	0,4663
		IDeg (łącznie)	12	56,11			0,109 (-0,081; 0,298)	0,2610	2,033 (0,453; 9,083)	0,3530

### 7.2.1.6.13 Względna hipoglikemia

Względna hipoglikemia (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą insuliny degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania względnej hipoglikemii (por. Tab 93).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń w grupie IDeg 3TW (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) w porównaniu do grupy IGLar w horyzoncie 16 tyg, w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=0,526, 95% CI=(0,021; 1,031), p=0,0412,
- IRR=2,429, 95% CI=(1,007; 5,856), p=0,0482.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 95).

Tab. 93. Względna hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	g	RD, 95% CI (w g.)	g	
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar)										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	5/62 (8,1%)	4/62 (6,5%)	1,27 (0,32; 4,98)	0,7297	1,61 (-7,52; 10,74)	0,7291	62,00 NNT (9,31 NNT; 13,31 NNT)
			IDeg (A)	1/60 (1,7%)		0,25 (0,03; 2,27)	0,2156	-4,78 (-11,71; 2,14)	0,1753	20,90 NNT (46,83 NNT; 9,54 NNT)
			IDeg (B)	2/61 (3,3%)		0,49 (0,09; 2,79)	0,4225	-3,17 (-10,75; 4,40)	0,4116	31,52 NNT (22,72 NNT; 9,30 NNT)
			IDeg Q.D.	3/121 (2,5%)		0,37 (0,09; 1,70)	0,2010	-3,97 (-10,69; 2,74)	0,2462	25,17 NNT (36,49 NNT; 9,36 NNT)
			IDeg (łącznie)	9/193 (4,4%)		0,66 (0,19; 2,28)	0,5145	-2,08 (-8,89; 4,71)	0,5485	48,09 NNT (21,21 NNT; 11,27 NNT)

Tab. 94. Względna hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina glargine
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IClar)											
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg ITW	62	17	19,01	62	7	19,01	89,42	36,82
			IDeg (A)	60	2	18,40				10,87	
			IDeg (B)	61	4	18,70				21,39	
			IDeg Q.D.	121	6	37,10				16,17	
			IDeg (łącznie)	183	23	56,11				40,99	

Tab. 95. Względna hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IClar)										
Zinman 2011	ITT	IDeg ITW	17	19,01	7	19,01	0,526 (0,021; 1,031)	0,0412	2,429 (1,007; 5,856)	0,0482
		IDeg (A)	2	18,40			-0,299 (-0,571; 0,052)	0,1026	0,295 (0,061; 1,421)	0,1281
		IDeg (B)	4	18,70			-0,154 (-0,498; 0,19)	0,3791	0,591 (0,170; 1,984)	0,3860
		IDeg Q.D.	6	37,10			-0,206 (-0,508; 0,095)	0,1901	0,439 (0,148; 1,307)	0,1392
		IDeg (łącznie)	23	56,11			0,042 (-0,278; 0,362)	0,7986	1,113 (0,478; 2,994)	0,8039

#### 7.2.1.6.14 Względna hipoglikemia nocna

Względna hipoglikemia nocna (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą insuliny degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń względnej hipoglikemii nocnej (por. Tab. 96 i Tab. 98).

Tab. 96. Względna hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IClar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w %)	p	
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IClar)										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg ITW	0/62 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4974	-1,61 (-5,97; 2,74)	0,4690	62,00 NNT (35,46 NNT; 16,75 NNT)
			IDeg (A)	0/60 (0,0%)		0,34 (0,01; 8,48)	0,5101	-1,61 (-6,01; 2,78)	0,4717	62,00 NNT (35,98 NNT; 16,65 NNT)

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w s.d.)	p	
			IDeg (B)	1/61 (1,6%)		1,02 (0,06; 16,63)	0,9908	0,03 (-4,44; 4,50)	0,9908	3 782,00 NNT (22,24 NNT; 22,50 NNT)
			IDeg Q.D.	1/121 (0,8%)		0,51 (0,03; 8,27)	0,6344	-0,79 (-4,31; 2,74)	0,6620	127,15 NNT (36,50 NNT; 23,19 NNT)
			IDeg (łącznie)	1/183 (0,5%)		0,34 (0,02; 5,44)	0,4420	-1,07 (-4,38; 2,25)	0,5280	93,77 NNT (44,52 NNT; 22,84 NNT)

Tab. 97. Względna hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina glargine
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar)											
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	0	19,01	62	1	19,01	0,00	5,26
			IDeg (A)	60	0	18,40				0,00	
			IDeg (B)	61	1	18,70				5,35	
			IDeg Q.D.	121	1	37,10				2,70	
			IDeg (łącznie)	183	1	56,11				1,78	

Tab. 98. Względna hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia (insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar)										
Zinman 2011	ITT	IDeg 3TW	0	19,01	1	19,01	-0,053 (-0,158; 0,050)	0,3173	-	-
		IDeg (A)	0	18,40			-0,053 (-0,158; 0,050)	0,3173	-	-
		IDeg (B)	1	18,70			0,001 (-0,148; 0,148)	0,9908	1,016 (0,064; 16,250)	0,9908
		IDeg Q.D.	1	37,10			-0,026 (-0,141; 0,09)	0,6643	0,512 (0,032; 8,192)	0,6363
		IDeg (łącznie)	1	56,11			-0,035 (-0,144; 0,074)	0,5312	0,339 (0,021; 5,417)	0,4441

## 8 Analiza bezpieczeństwa

Do analizy ilościowej bezpieczeństwa włączono cztery badania bezpośrednio porównujące insulinę degludec z wybranym komparatorem (insulina glargine - komparator główny, insulina detemir - komparator dodatkowy) dla cukrzycy typu 1 oraz siedem badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z wybranym komparatorem (insulina glargine - komparator główny) dla cukrzycy typu 2.

Wyniki analizy w podziale na cukrzycę typu 1 i cukrzycę typu 2 przedstawiono poniżej.

Ze względu na zdecydowanie większą sprzedaż (76%) główny komparator dla insuliny degludec spośród insulin długodziałających w warunkach polskich („istniejąca praktyka”) stanowi insulina glargine. Z tego względu w analizie podstawowej wyniki porównań bezpośrednich insuliny degludec z poszczególnymi insulinami długodziałającymi (insuliną glargine i insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 1) analizowano osobno. Wyniki metaanaliz dla porównania z IGlar/IDet łącznie przedstawiono w aneksie (Aneks 5 Wyniki metaanaliz dla porównania z IGlar/IDet łącznie).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (długodziałające analogi insuliny, insulina NPH i mieszanki insulinowe) będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus (patrz: Analiza problemu decyzyjnego [15]). W związku z tym w ramach analizy podstawowej analizowano badania oceniające stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ocenę bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec w schemacie ‘basal-bolus’ przedstawiono w aneksie (patrz: Aneks 6 Wyniki dla IDeg stosowanej w cukrzycy typu 2 w schemacie ‘basal-bolus’).

### 8.1 Cukrzyca typu 1

#### 8.1.1 IDeg vs IGlar/IDet

Analizę bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec w cukrzycy typu 1 oparto na wynikach badań Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 i Birkeland 2011 (dla porównania z insuliną glargine) oraz badania Davies 2014 (dla porównania z insuliną detemir). Ocena bezpieczeństwa została przedstawiona w oparciu o:

- zgony,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zmianę masy ciała.

### 8.1.1.1 Zgony

Częstość zgonów oceniano w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz Davies 2014. Wyniki z poszczególnych badań przedstawiono poniżej.

#### 8.1.1.1.1 Zgon z dowolnej przyczyny

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla porównania insuliny degludec z insuliną glargine (pochodzące z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1) oraz dla porównania insuliny degludec z insuliną detemir (pochodzące z badania Davies 2014) dot. zgonu z dowolnej przyczyny.

##### *Insulina degludec vs insulina glargina*

Uzyskane wyniki wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze którejkolwiek z porównywanych interwencji w zakresie mniejszej liczby zgonów z dowolnej przyczyny.

##### *Insulina degludec vs insulina detemir*

Uzyskane wyniki wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze którejkolwiek z porównywanych interwencji w zakresie mniejszej liczby zgonów z dowolnej przyczyny.

Tab. 99. Zgon z dowolnej przyczyny – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	R.D., 95% CI [w p-p]	p	
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	2/472 (0,4%)	1/154 (0,6%)	0,65 (0,06; 7,23)	0,7268	-0,23 (-1,62; 1,17)	0,7517	443,22 NNT (85,34 NNH; 61,61 NNT)
	104 tyg.			4/472 (0,8%)	3/154 (1,9%)	0,43 (0,10; 1,94)	0,2730	-1,10 (-3,43; 1,23)	0,3554	90,86 NNT (81,06 NNH; 29,11 NNT)
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet</b>										
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	0/301 (0,0%)	0/152 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,01; 1,01)	1,0000	N.A. NNH (98,62 NNH; 98,62 NNT)

#### 8.1.1.1.2 Zgon związany z zastosowanym leczeniem

##### *Insulina degludec vs insulina glargina*

Zgon związany z zastosowanym leczeniem raportowano w badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 1 (porównanie IDeg vs IGlar). W horyzoncie 52 tyg, odnotowano jeden zgon w grupie insuliny glargine. Wyniki wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze którejkolwiek z porównywanych interwencji w zakresie mniejszej liczby zgonów związanych z zastosowanym leczeniem.

*Insulina degludec vs insulina detemir*

W badaniu Davies 2014 (porównanie IDeg vs IDet) nie wystąpiły zgony w trakcie trwania badania, i tym samym nie wystąpił zgon związany z zastosowanym leczeniem.

Tab. 100. Zgon związany z zastosowanym leczeniem – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa = IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p-p)	p	
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar</b>										
BEGIN Basal- Bolus Type 1	52 tyg	SAS	IDeg	0/472 (0,0%)	1/154 (0,6%)	0,11 (0,00 ; 2,67)	0,174 1	-0,65 (- 2,22; 0,92)	0,417 2	154,00 NNT (108,7 6 NNT; 45,08 NNT)
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet</b>										
Davies 2014	26 tyg	SAS	IDeg	0/301 (0,0%)	0/152 (0,0%)	-	-	0,00 (- 1,01; 1,01)	1,000 0	N.A NNH (98,62 NNH; 98,62 NNT)

**8.1.1.2 Poważne zdarzenia niepożądane**

Punkty końcowe, dla których wyniki dostępne były z co najmniej jednego badania, i tym samym było możliwe przeprowadzenie metaanalizy, zostały omówione osobno. Pozostałe poważne zdarzenia niepożądane (raportowane tylko w jednym badaniu) zostały przedstawione w rozdz. 8.1.1.2.5

**8.1.1.2.1 Poważne zdarzenia niepożądane ogółem**

Poważne zdarzenia niepożądane ogółem raportowano we wszystkich badaniach dot. cukrzycy typu 1 włączonych do niniejszego przeglądu.

*Insulina degludec vs insulina glargina*

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 101).



Uzyskane wyniki dot. liczby zdarzeń nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine (por. Tab. 102).

**Metaanaliza wyników badań:**

Do metaanalizy (dla porównania IDeg vs IGlar) włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1; horyzont 104 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1; horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Birkeland 2011; horyzont 16 tyg., populacja SAS, wyniki połączone dla IDeg.

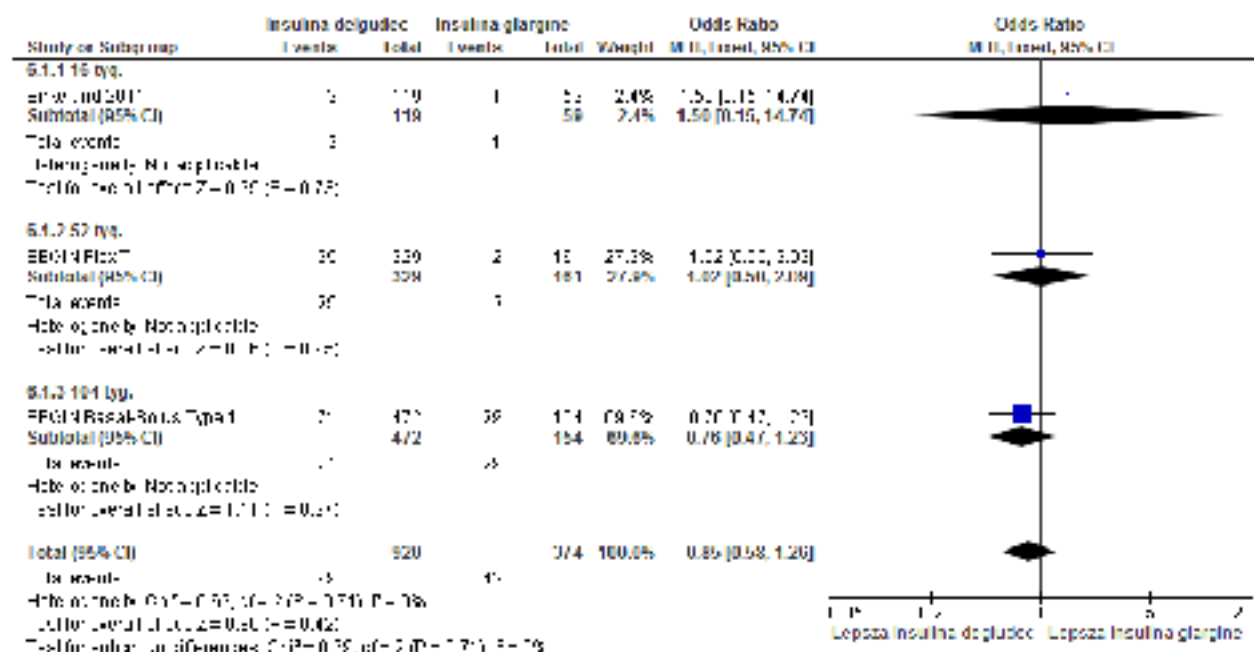
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego.

**Insulina degludec vs insulina detemir**

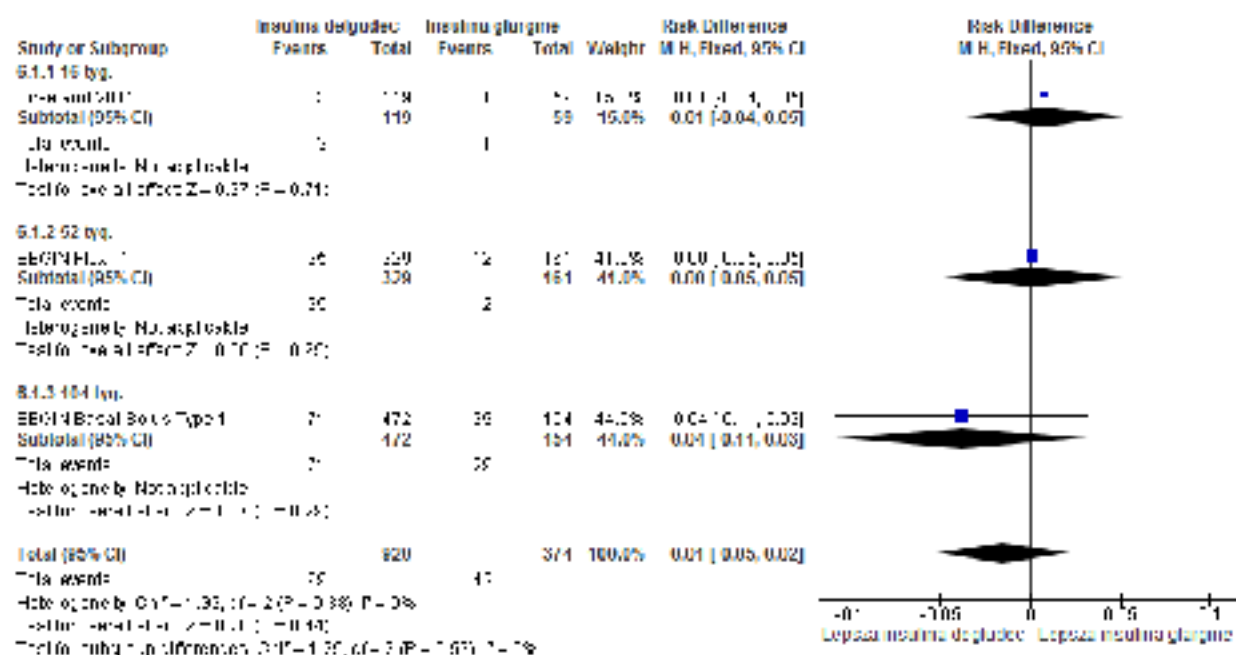
Analiza liczby zdarzeń wykazała brak istotnych statystycznie różnic w liczbie poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie IDeg w porównaniu z IDet w horyzoncie 26 tyg. oraz istotnie statystycznie mniejszą liczbę poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie IDeg w horyzoncie 52 tyg. (por. Tab. 102):

- IRD=-0,12, 95% CI=(-0,229; -0,011), p=0,0307,
- IRR=0,657, 95% CI=(0,46; 0,94), p=0,0217.

**Ryc. 37. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



Ryc. 3B. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 101. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	P	RD, 95% CI [w p.p.]	P	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	49/472 (10,4%)	17/154 (11,0%)	0,93 (0,52; 1,67)	0,8175	-0,66 (-6,32; 5,01)	0,8200	152,07 NNT (19,98 NNH; 15,82 NNT)
	104 tyg.			71/472 (15,0%)	29/154 (18,8%)	0,76 (0,47; 1,23)	0,2661	-3,79 (-10,76; 3,18)	0,2864	26,39 NNT (31,47 NNH; 9,30 NNT)
		EVS		53/351 (15,1%)	24/118 (20,3%)	0,70 (0,41; 1,19)	0,1854	-5,24 (-13,41; 2,93)	0,2089	19,09 NNT (34,10 NNH; 7,46 NNT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	9/164 (5,5%)	8/161 (5,0%)	1,11 (0,42; 2,95)	0,8337	0,52 (-4,32; 5,36)	0,8335	192,73 NNT (18,66 NNH; 23,15 NNT)
			IDeg	7/165 (4,2%)		0,85 (0,30; 2,39)	0,7545	-0,73 (-5,28; 3,83)	0,7544	137,64 NNT (26,14 NNH; 18,94 NNT)
			IDeg (raznie)	16/329 (4,9%)		0,98 (0,41; 2,33)	0,9594	-0,11 (-4,19; 3,98)	0,9595	945,88 NNT (25,14 NNH; 23,87 NNT)
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	25/329 (7,6%)	12/161 (7,5%)	1,02 (0,50; 2,09)	0,9544	0,15 (-4,82; 5,11)	0,9542	687,91 NNT (19,57 NNH; 20,75 NNT)
Birkeland 2011	16 tyg.	SAS	IDeg (A)	2/59 (3,4%)*	1/59 (1,7%)	2,04 (0,18; 23,07)	0,5663	1,69 (-3,98; 7,37)	0,5581	59,00 NNT (13,57 NNH; 25,14 NNT)
			IDeg (B)	1/60 (1,7%)		0,98 (0,06; 16,09)	0,9904	-0,03 (-4,65; 4,59)	0,9904	3540,00 NNT (21,78 NNH; 21,51 NNT)
			IDeg (raznie)	3/119 (2,5%)		1,50 (0,15; 14,74)	0,7280	0,83 (-3,51; 5,16)	0,7087	121,05 NNT (19,38 NNH; 28,51 NNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	23/301 (7,6%)	8/152 (5,3%)	1,49 (0,65; 3,41)	0,3466	2,38 (-2,27; 7,03)	0,3160	42,05 NNT (14,23 NNH; 44,04 NNT)

\*w analizie przyjęto założenie, że dwa poważne zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Birkeland 2011 w grupie IDeg (A) wystąpiły u dwóch pacjentów.

Tab. 102. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	paciento- lata	N	liczba zdarzeń	paciento- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	59	470,38	154	23	153,47	-0,024 (-0,094; 0,045)	0,4883	0,837 (0,517; 1,355)	0,4690
	104 tyg.	BTS		351	85	699,60	118	39	235,19	-0,044 (-0,102; 0,014)	0,1349	0,733 (0,502; 1,070)	0,1078
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	301	33	149,98	152	13	75,74	0,048 (-0,071; 0,168)	0,4284	1,282 (0,675; 2,435)	0,4482
	52 tyg.	SAS	IDeg	301	69	299,97	152	53	151,48	-0,12 (-0,229; - 0,011)	<b>0,0307</b>	0,657 (0,46; 0,94)	<b>0,0217</b>

### 8.1.1.2.2 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Poważne zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania oceniane były w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz Birkeland 2011.

*Insulina degludec vs insulina glargina*

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki dla zaburzeń metabolizmu i odżywiania ogółem, hipoglikemii, utraty przytomności spowodowanej hipoglikemią oraz kwasicy ketonowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glarginę (por. Tab. 103). Również analiza liczby zdarzeń nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (por. Tab. 104).

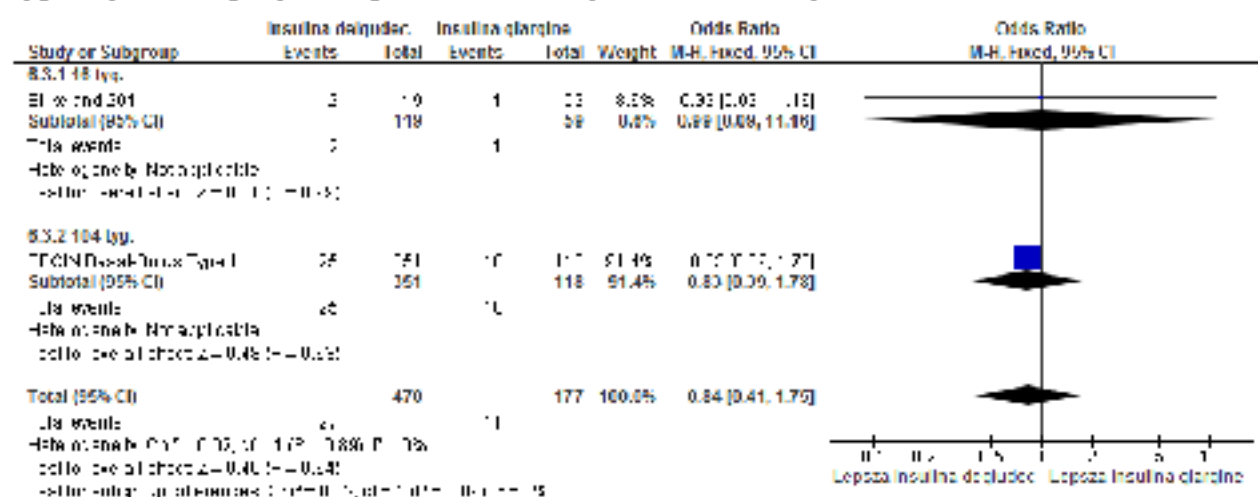
#### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla odsetka pacjentów, u których wystąpiły poważne zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania. Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

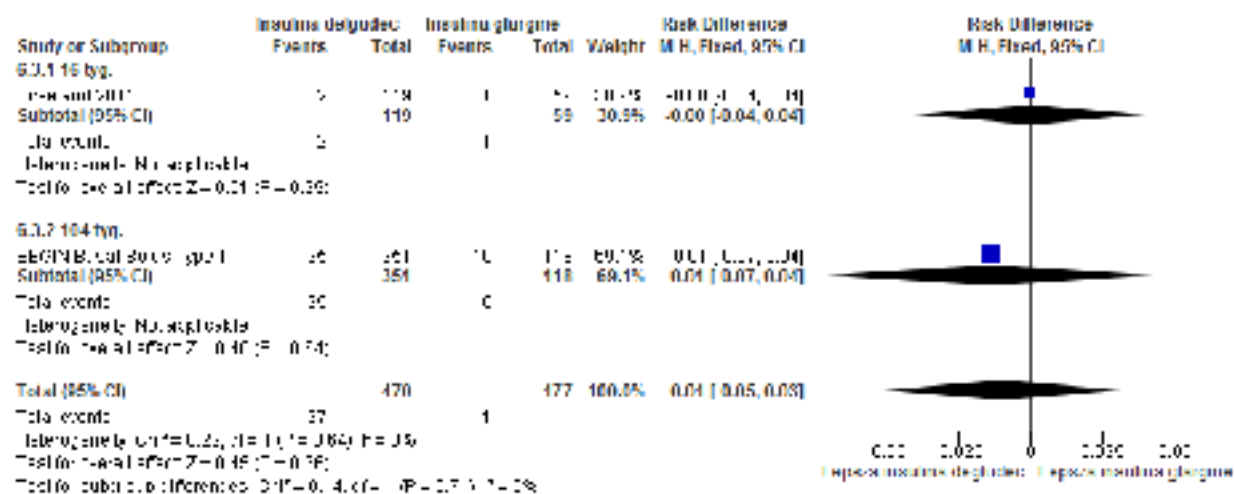
- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 104 tyg., populacja ETS,
- Birkeland 2011: horyzont 16 tyg., populacja SAS, wyniki połączone dla IDeg.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego.

**Ryc. 39. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glarginę: poważne zdarzenia niepożądane ogółem – zaburzenia metabolizmu i odżywiania (ogółem), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



Ryc. 40. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem; zaburzenia metabolizmu i odżywiania (ogółem), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka



Tab. 103. Poważne zdarzenia niepożądane: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar</b>										
<b>Dzieleno</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg.	BTS	IDeg	25/351 (7,1%)	10/118 (8,5%)	0,83 (0,39; 1,73)	0,6292	-1,35 (-7,05; 4,35)	0,6420	73,96 NNT (23,00 NNH; 14,18 NNT)
Birkeblad 2011	16 tyg.	SAS	IDeg (A)	1/59 (1,7%)	1/59 (1,7%)	1,00 (0,06; 16,37)	1,0000	0,00 (-4,66; 4,66)	1,0000	N.A. NNH (21,47 NNH; 21,47 NNT)
			IDeg (B)	1/60 (1,7%)		0,98 (0,06; 16,09)	0,9904	-0,03 (-4,65; 4,59)	0,9904	3540,00 NNT (21,78 NNH; 21,51 NNT)
			IDeg (łącznie)	2/119 (1,7%)		0,99 (0,09; 11,16)	0,9945	-0,01 (-4,04; 4,01)	0,9945	7021,00 NNT (24,95 NNH; 24,77 NNT)
<b>Hipoglikemia</b>										
Birkeblad 2011	16 tyg.	SAS	IDeg (A)	0/59 (0,0%)	0/59 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,25; 3,25)	1,0000	N.A. NNH (30,74 NNH; 30,74 NNT)
			IDeg (B)	1/60 (1,7%)		3,00 (0,12; 75,14)	0,5038	1,67 (-2,95; 6,18)	0,4695	60,00 NNH (16,17 NNH; 35,09 NNT)
			IDeg (łącznie)	1/119 (0,8%)		1,51 (0,06; 37,54)	0,8028	0,84 (-2,20; 3,88)	0,5880	119,00 NNH (25,77 NNH; 45,46 NNT)
<b>Utrata przytomności spowodowana hipoglikemią</b>										
Birkeblad 2011	16 tyg.	SAS	IDeg (A)	1/59 (1,7%)	0/59 (0,0%)	3,05 (0,12; 76,44)	0,4972	1,69 (-2,88; 6,27)	0,4674	59,00 NNH (15,96 NNH; 34,76 NNT)
			IDeg (B)	0/60 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,23; 3,23)	1,0000	N.A. NNH (30,99 NNH; 30,99 NNT)
			IDeg (łącznie)	1/119 (0,8%)		1,51 (0,06; 37,54)	0,8028	0,84 (-2,20; 3,88)	0,5880	119,00 NNH (25,77 NNH; 45,46 NNT)
<b>Kwasica ketonowa</b>										
Birkeblad 2011	16 tyg.	SAS	IDeg (A)	0/59 (0,0%)	1/59 (1,7%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4972	-1,69 (-6,27; 2,88)	0,4674	59,00 NNT (34,76 NNH; 15,96 NNT)
			IDeg (B)	0/60 (0,0%)		0,32 (0,01; 8,07)	0,4908	-1,69 (-6,25; 2,86)	0,4656	59,00 NNT (34,99 NNH; 16,01 NNT)
			IDeg (łącznie)	0/119 (0,0%)		0,16 (0,01; 4,07)	0,2692	-1,69 (-5,81; 2,42)	0,4195	59,00 NNT (41,32 NNH; 17,21 NNT)

Tab. 104. Poważne zdarzenia niepożądane: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	paciento- leta	N	liczba zdarzeń	paciento- leta	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir													
Dgólno													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	BTS	IDeg	351	35	699,60	118	14	235,19	-0,009 [-0,045; 0,026]	0,5981	0,840 [0,452; 1,562]	0,5826



### 8.1.1.2.3 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Poważne zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi oceniane były w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz Birkeland 2011.

*Insulina degludec vs insulina glargina*

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki dla zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem oraz dla wzdęć brzucha przedstawiono w Tab. 105. Wyniki te wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGLar w zakresie ww. punktów końcowych (Tab. 105). Analiza liczby zdarzeń dla zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem wskazuje na istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń niepożądanych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glarginę w horyzoncie 104 tyg. (BEGIN Basal-Bolus Type 1):

- IRD=0,010, 95% [0,003; 0,0017], p=0,0082

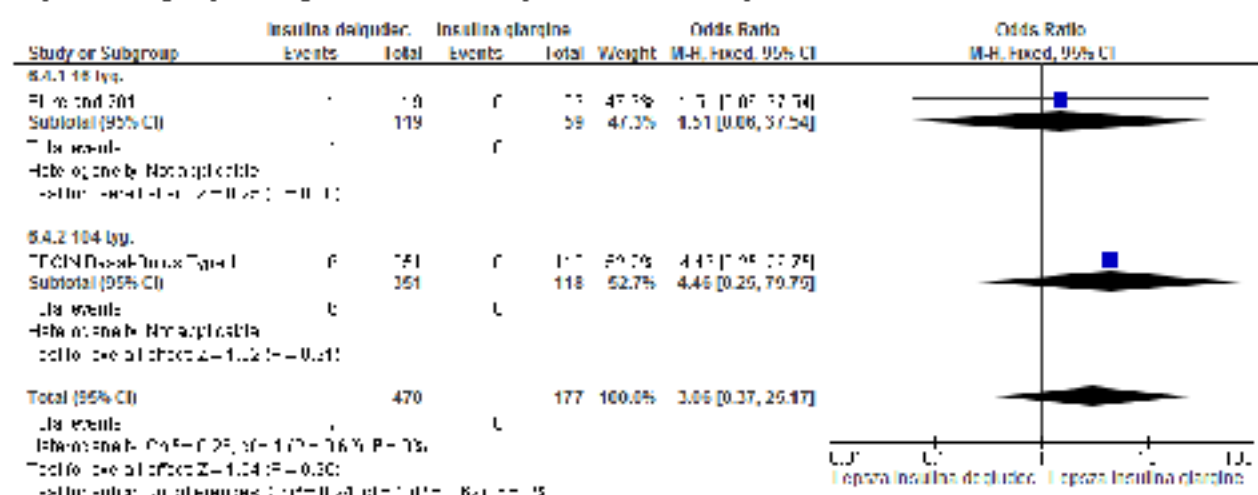
#### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem. Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

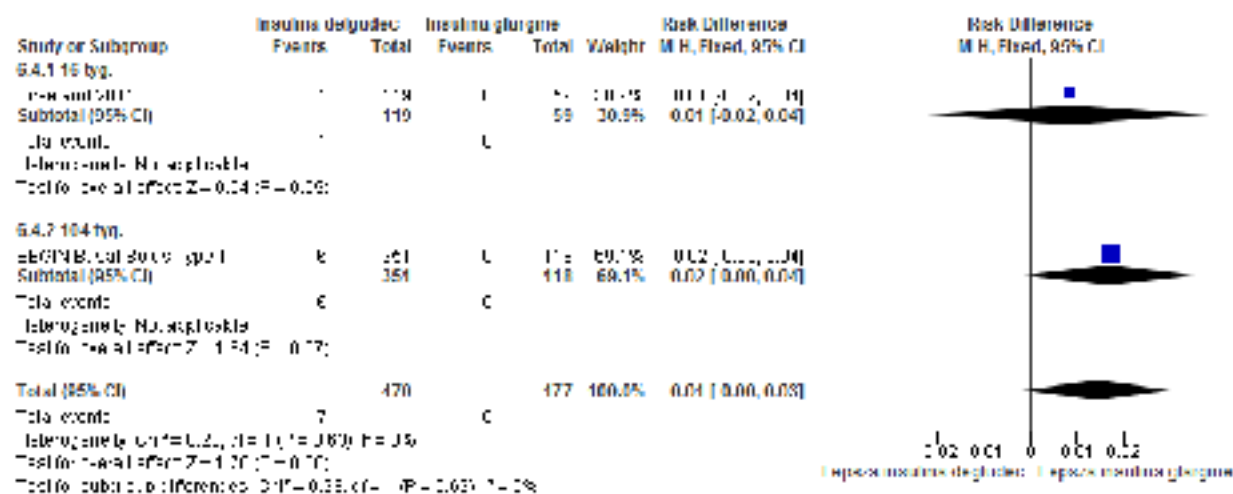
- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 104 tyg., populacja ETS,
- Birkeland 2011: horyzont 16 tyg., populacja SAS, wyniki potężzone dla IDeg.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ogółem pomiędzy IDeg i IGLar (por. Ryc. 41 i Ryc. 42).

**Ryc. 41. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glarginę: poważne zdarzenia niepożądane ogółem – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ogółem), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



Ryc. 42. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem; zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ogółem), cukrzyca typu 1 (odstetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 105. Poważne zdarzenia niepożądane: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar										
Dgółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg.	BTS	IDeg	6/351 (1,7%)	0/118 (0,0%)	4,46 (0,25; 79,75)	0,3097	1,71 (-0,12; 3,53)	0,0663	58,50 NNH (28,30 NNH; 868,84 NNT)
Birkeland 2011	16 tyg.	SAS	IDeg (A)	0/59 (0,0%)	0/59 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,25; 3,25)	1,0000	N.A. NNH (30,74 NNH; 30,74 NNT)
			IDeg (B)	1/60 (1,7%)		3,00 (0,12; 75,14)	0,5038	1,67 (-2,85; 6,18)	0,4695	60,00 NNH (16,17 NNH; 35,09 NNT)
			IDeg (razem)	1/119 (0,8%)		1,51 (0,06; 37,54)	0,8028	0,84 (-2,20; 3,88)	0,5880	119,00 NNH (25,77 NNH; 45,46 NNT)
Wzdęcie brzucha										
Birkeland 2011	16 tyg.	SAS	IDeg (A)	1/59 (1,7%)	0/59 (0,0%)	3,05 (0,12; 76,44)	0,4972	1,69 (-2,88; 6,27)	0,4674	59,00 NNH (15,96 NNH; 34,76 NNT)
			IDeg (B)	0/60 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,23; 3,23)	1,0000	N.A. NNH (30,99 NNH; 30,99 NNT)
			IDeg (razem)	1/119 (0,8%)		1,51 (0,06; 37,54)	0,8028	0,84 (-2,20; 3,88)	0,5880	119,00 NNH (25,77 NNH; 45,46 NNT)

Tab. 106. Poważne zdarzenia niepożądane: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar													
Dgółem													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg.	BTS	IDeg	351	7	699,60	118	0	235,19	0,010 (0,003; 0,017)	0,0082	-	-

#### **8.1.1.2.4 Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem**

Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem oceniane były w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz BEGIN Flex T1.

*Insulina degludec vs insulina glargina*

##### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glarginę w zakresie analizowanych punktów końcowych (por. Tab. 107). Również analiza liczby zdarzeń nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (por. Tab. 108).

##### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy wyników było możliwe dla poważnych zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem:

- ogółem,
- związanych z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania:
  - o hipoglikemia,
  - o utrata przytomności spowodowana hipoglikemią,
  - o drgawki spowodowane hipoglikemią,
- związanych z zaburzeniami układu nerwowego:
  - o śpiączka hipoglikemiczna.

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1; horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1; horyzont 52 tyg., populacja SAS.

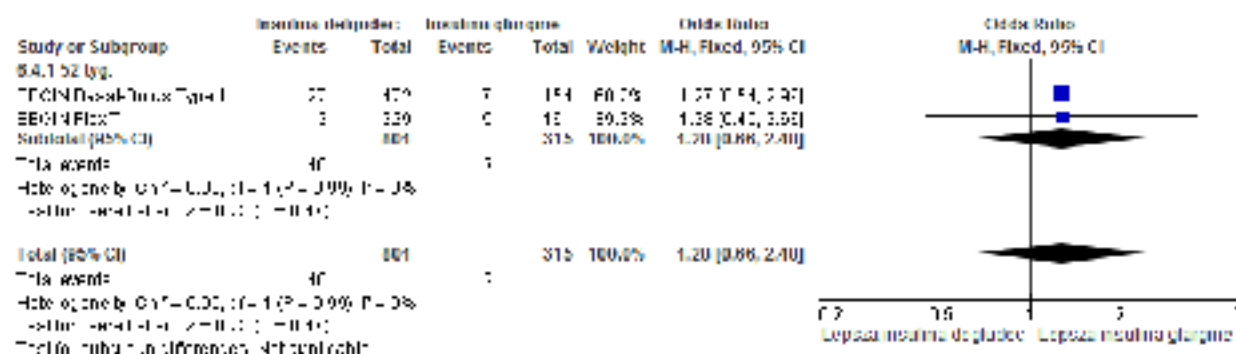
Wyniki metaanaliz wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie ww. punktów końcowych.

Wyniki metaanalizy liczby zdarzeń wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą IDeg a IGlar w horyzoncie 26-52 tyg. w zakresie:

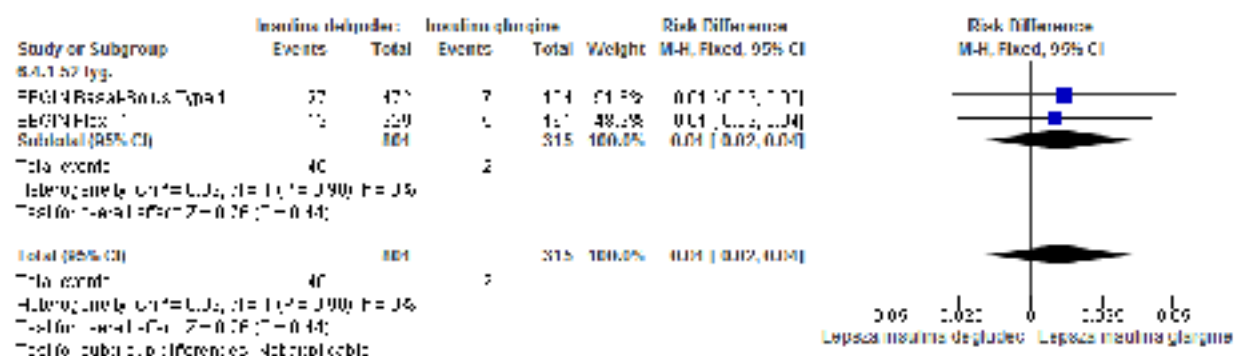
- liczby poważnych zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem ogółem w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o  $IRD_{IT} = 0,0185$ , 95% CI = (-0,0111; 0,0481),  $p = 0,2201$ ,
  - o  $IRR_{IT} = 1,4077$ , 95% CI = (0,7816; 2,5353),  $p = 0,2546$ ,
- liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania - hipoglikemia w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o  $IRD_{IT} = 0,0131$ , 95% CI = (-0,0084; 0,0346),  $p = 0,2325$ ,
  - o  $IRR_{IT} = 1,5730$ , 95% CI = (0,6953; 3,5586),  $p = 0,2768$ ,

- liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania - utrata przytomności spowodowana hipoglikemią w przeliczeniu na pacjenta-lata:
  - o  $IRD_{TX}=0,0049$ , 95% CI= $[-0,0106; 0,0203]$ ,  $p=0,5363$ ,
  - o  $IRR_{TX}=1,3813$ , 95% CI= $[0,4483; 4,2555]$ ,  $p=0,5737$ ,
- liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania - drgawki spowodowane hipoglikemią w przeliczeniu na pacjenta-lata:
  - o  $IRD_{TX}=-0,0053$ , 95% CI= $[-0,0144; 0,0038]$ ,  $p=0,2564$ ,
  - o  $IRR_{TX}=0,1726$ , 95% CI= $[0,0135; 2,2009]$ ,  $p=0,1762$ ,
- liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami układu nerwowego - śpiączka hipoglikemiczna w przeliczeniu na pacjenta-lata:
  - o  $IRD_{TX}=0,0040$ , 95% CI= $[-0,0006; 0,0087]$ ,  $p=0,0858$

Ryc. 43. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: ilorzaz szans.

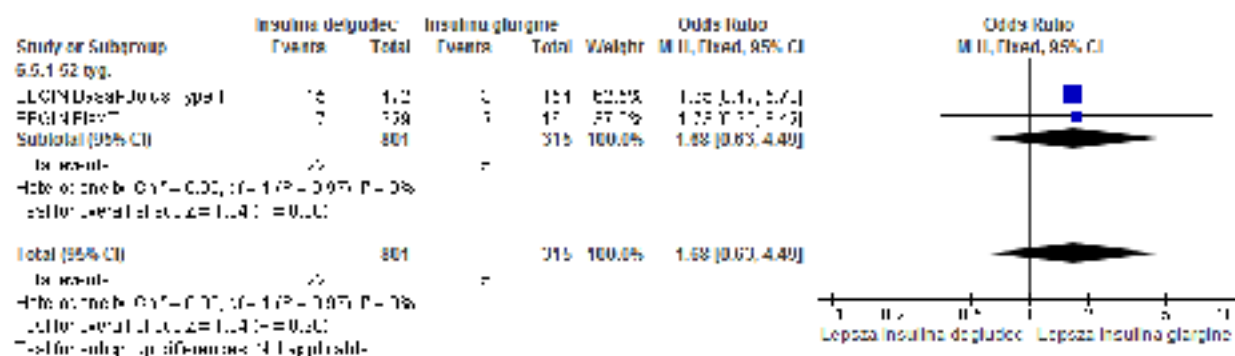


Ryc. 44. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.

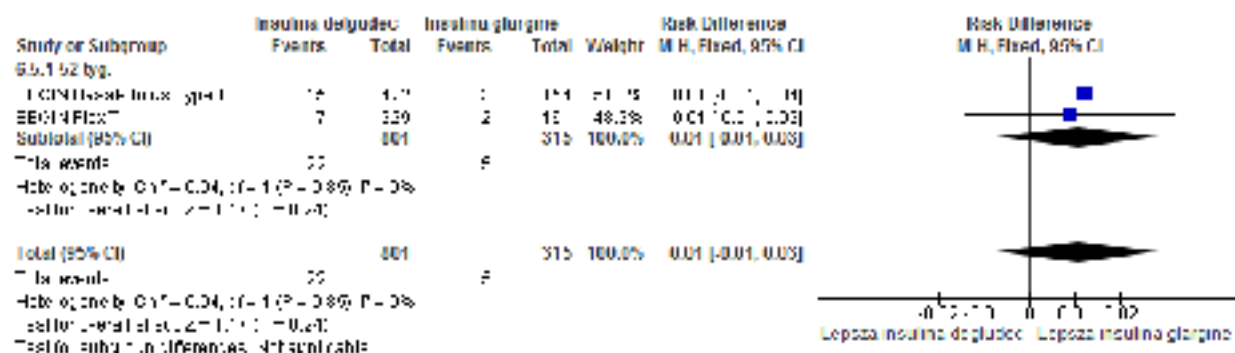


Ryc. 45. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym

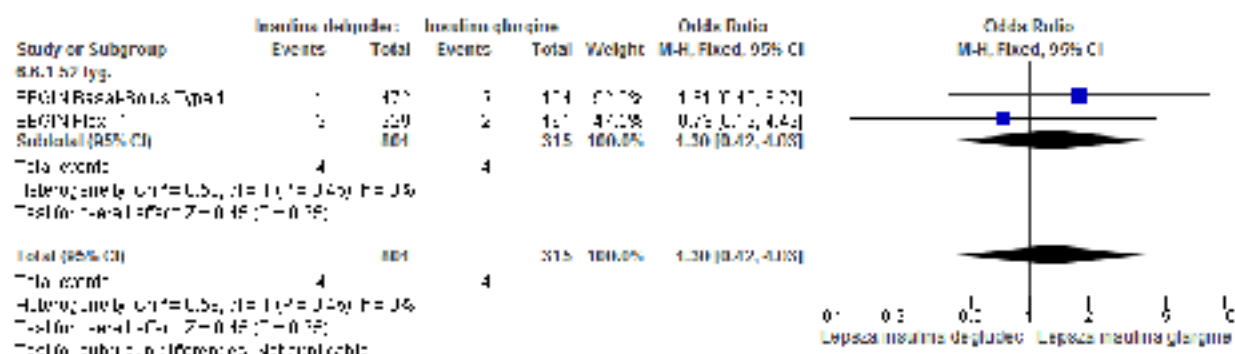
leczeniem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipoglikemia), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 46. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipoglikemia), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.

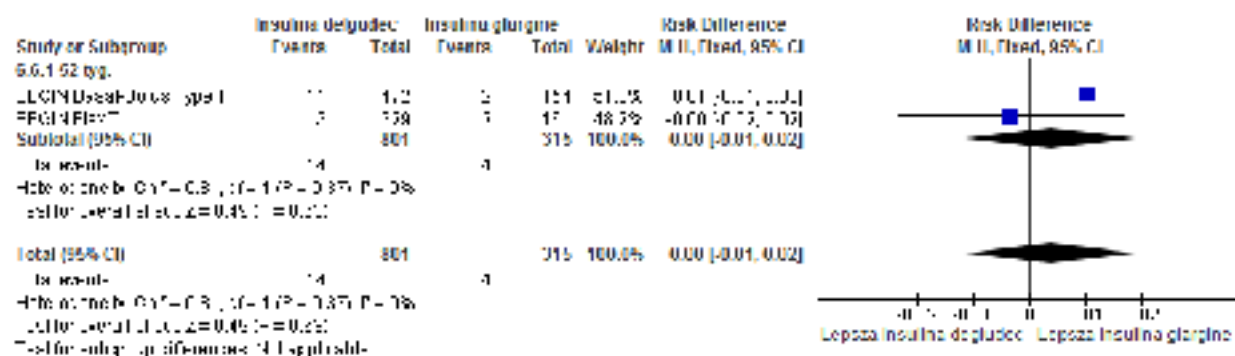


Ryc. 47. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (utrata przytomności spowodowana hipoglikemią), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.

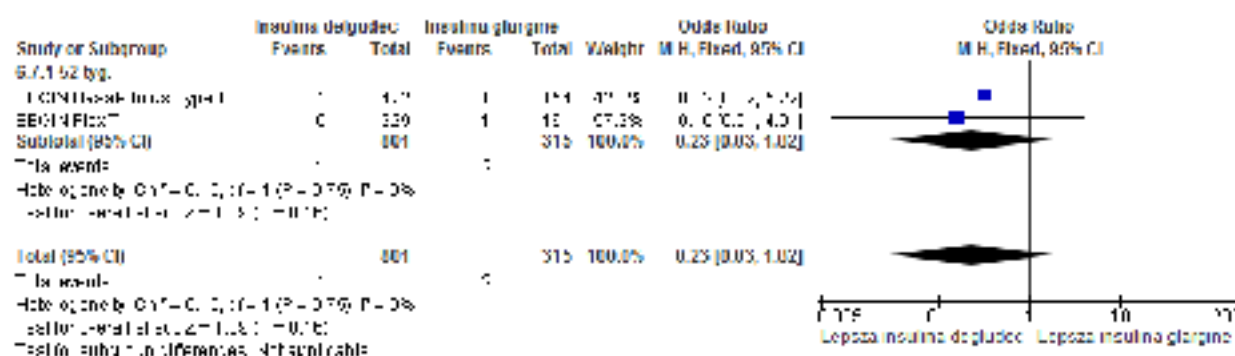


Ryc. 48. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (utrata przytomności spowodowana

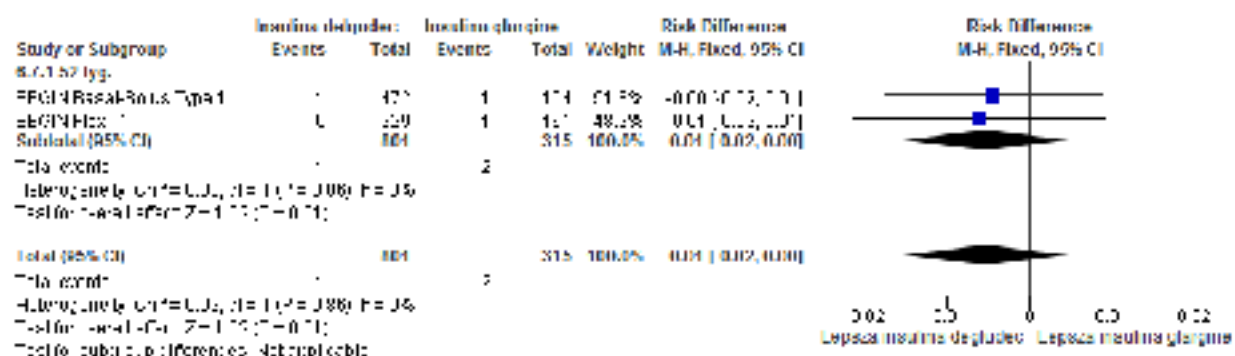
hipoglikemia), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka



Ryc. 49. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (drgawki spowodowane hipoglikemią), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.

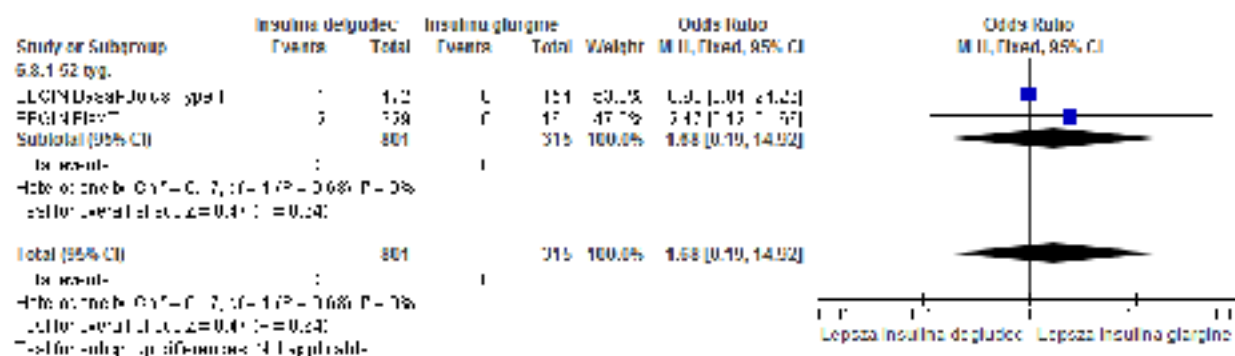


Ryc. 50. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (drgawki spowodowane hipoglikemią), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka

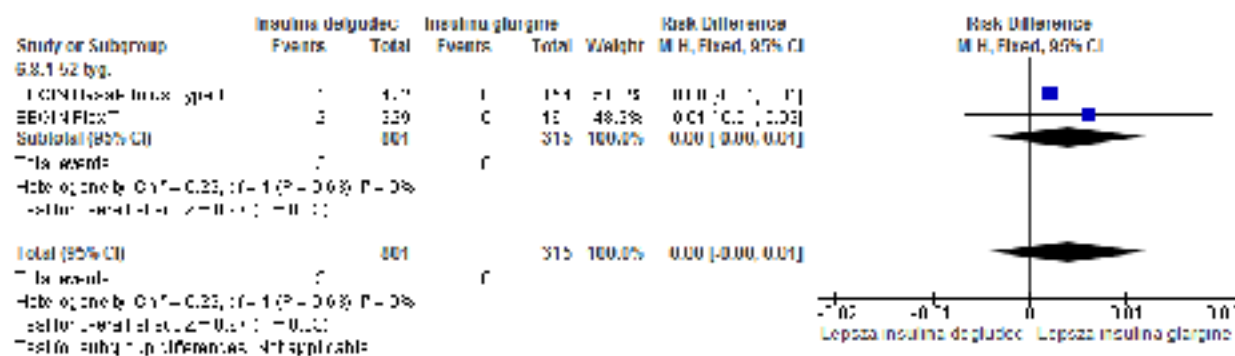


Ryc. 51. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym

leczeniem: zaburzenia układu nerwowego (śpiączka hipoglikemiczna), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 52. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: zaburzenia układu nerwowego (śpiączka hipoglikemiczna), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.





Tab. 107. Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	27/472 (5,7%)	7/154 (4,5%)	1,27 (0,54; 2,99)	0,5773	1,17 (-2,73; 5,08)	0,5549	85,11 NNH (19,70 NNH; 36,69 NNT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	6/164 (3,7%)	5/161 (3,1%)	1,18 (0,35; 3,96)	0,7831	0,55 (-3,38; 4,48)	0,7827	180,85 NNH (22,31 NNH; 29,62 NNT)
			IDeg	4/165 (2,4%)		0,78 (0,20; 2,94)	0,7081	-0,68 (-4,24; 2,88)	0,7077	146,77 NNT (34,71 NNH; 23,57 NNT)
			IDeg (łącznie)	10/329 (3,0%)		0,98 (0,33; 2,91)	0,9682	-0,07 (-3,33; 3,19)	0,9683	1513,40 NNT (31,32 NNH; 30,07 NNT)
			IDeg Free-Flex	13/329 (4,0%)		1,28 (0,45; 3,66)	0,6410	0,85 (-2,56; 4,25)	0,6266	118,23 NNH (23,51 NNH; 39,03 NNT)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
Hipoglikemia										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	15/472 (3,2%)	3/154 (1,9%)	1,65 (0,47; 5,78)	0,4323	1,23 (-1,47; 3,93)	0,3713	81,31 NNH (25,47 NNH; 68,20 NNT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	2/164 (1,2%)	2/161 (1,2%)	0,98 (0,14; 7,05)	0,9852	-0,02 (-2,42; 2,37)	0,9852	4400,67 NNT (42,11 NNH; 41,31 NNT)
			IDeg	3/165 (1,8%)		1,47 (0,24; 8,93)	0,6741	0,58 (-2,09; 3,24)	0,6715	173,63 NNH (30,89 NNH; 47,95 NNT)
			IDeg (łącznie)	5/329 (1,5%)		1,23 (0,24; 6,39)	0,8082	0,28 (-1,88; 2,44)	0,8014	360,33 NNH (40,99 NNH; 53,06 NNT)
			IDeg Free-Flex	7/329 (2,1%)		1,73 (0,35; 8,42)	0,4981	0,89 (-1,43; 3,20)	0,4534	112,94 NNH (31,25 NNH; 69,96 NNT)
Utrata przytomności spowodowana hipoglikemią										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	11/472 (2,3%)	2/154 (1,3%)	1,81 (0,40; 8,27)	0,4421	1,03 (-1,22; 3,28)	0,3682	96,92 NNH (30,50 NNH; 82,27 NNT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	3/164 (1,8%)	2/161 (1,2%)	1,48 (0,24; 8,99)	0,6692	0,59 (-2,08; 3,26)	0,6666	170,35 NNH (30,69 NNH; 47,99 NNT)
			IDeg	0/165 (0,0%)		0,19 (0,01; 4,05)	0,2891	-1,24 (-3,32; 0,83)	0,2402	80,50 NNT (120,35 NNH; 30,16 NNT)
			IDeg (łącznie)	3/329 (0,9%)		0,73 (0,12; 4,42)	0,7335	-0,33 (-2,33; 1,67)	0,7456	302,68 NNT (60,05 NNH; 42,99 NNT)

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGbr)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	3/329 (0,9%)	2/161 (1,2%)	0,73 (0,12; 4,42)	0,7335	-0,33 (-2,33; 1,67)	0,7456	302,68 NNT (60,05 NNH; 42,99 NMT)
<b>Objawy spowodowane hipoglikemią</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	1/472 (0,2%)	1/154 (0,6%)	0,32 (0,02; 5,22)	0,4276	-0,44 (-1,77; 0,90)	0,5206	228,58 NNT (111,46 NNH; 56,43 NMT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	0/164 (0,0%)	1/161 (0,6%)	0,33 (0,01; 8,04)	0,4926	-0,62 (-2,32; 1,08)	0,4731	161,00 NNT (92,97 NNH; 43,14 NMT)
			IDeg	0/165 (0,0%)		0,32 (0,01; 7,99)	0,4902	-0,62 (-2,32; 1,07)	0,4724	161,00 NNT (93,19 NNH; 43,19 NMT)
			IDeg (razem)	0/329 (0,0%)		0,16 (0,01; 4,01)	0,2664	-0,62 (-2,15; 0,91)	0,4273	161,00 NNT (109,61 NNH; 46,41 NMT)
			IDeg Free-Flex	0/329 (0,0%)		1/161 (0,6%)	0,16 (0,01; 4,01)	0,2664	-0,62 (-2,15; 0,91)	0,4273
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>										
<b>Śpiączka hipoglikemiczna</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	1/472 (0,2%)	0/154 (0,0%)	0,98 (0,04; 24,26)	0,9917	0,21 (-0,91; 1,24)	0,6858	472,00 NNH (80,75 NNH; 122,76 NMT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	0/164 (0,0%)	0/161 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,20; 1,20)	1,0000	N.A. NNH (83,54 NNH; 83,54 NMT)
			IDeg	1/165 (0,6%)		2,95 (0,12; 72,84)	0,5093	0,61 (-1,07; 2,28)	0,4779	165,00 NNH (43,86 NNH; 93,65 NMT)
			IDeg (razem)	1/329 (0,3%)		1,47 (0,06; 36,41)	0,8122	0,30 (-0,92; 1,42)	0,5951	329,00 NNH (70,18 NNH; 122,41 NMT)
			IDeg Free-Flex	2/329 (0,6%)		0/161 (0,0%)	2,47 (0,12; 51,66)	0,5610	0,61 (-0,66; 1,87)	0,3489
<b>Zaburzenia oka</b>										
<b>Krwotok siatkówkowy</b>										
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	1/164 (0,6%)	0/161 (0,0%)	2,96 (0,12; 73,28)	0,5069	0,61 (-1,07; 2,29)	0,4772	164,00 NNH (43,65 NNH; 93,32 NMT)
			IDeg	0/165 (0,0%)		-	-	0,00 (-1,19; 1,19)	1,0000	N.A. NNH (83,78 NNH; 83,78 NMT)
			IDeg (razem)	1/329 (0,3%)		1,47 (0,06; 36,41)	0,8122	0,30 (-0,92; 1,42)	0,5951	329,00 NNH (70,18 NNH; 122,41 NMT)
			IDeg Free-Flex	1/329 (0,3%)		0/161 (0,0%)	1,47 (0,06; 36,41)	0,8122	0,30 (-0,92; 1,42)	0,5951
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
<b>Nagła śmierć</b>										

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGbr)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	0/472 (0,0%)	1/154 (0,6%)	0,11 (0,00; 2,67)	0,1741	-0,65 (-2,22; 0,92)	0,4172	154,00 MNT (109,76 MMH; 45,08 MNT)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Zapalenie ścięgien i pochewek ścięgniastych										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	1/472 (0,2%)	0/154 (0,0%)	0,98 (0,04; 24,26)	0,9917	0,21 (-0,91; 1,24)	0,6858	472,00 MMH (80,75 MMH; 122,76 MNT)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
Krwawienie z nosa										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	1/472 (0,2%)	0/154 (0,0%)	0,98 (0,04; 24,26)	0,9917	0,21 (-0,91; 1,24)	0,6858	472,00 MMH (80,75 MMH; 122,76 MNT)
Swoobójstwa										
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	0/164 (0,0%)	0/161 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,20; 1,20)	1,0000	N.A. MMH (83,54 MMH; 83,54 MNT)
			IDeg	1/165 (0,6%)		2,95 (0,12; 72,84)	0,5093	0,61 (-1,07; 2,28)	0,4779	165,00 MMH (43,86 MMH; 93,65 MNT)
			IDeg (razem)	1/329 (0,3%)		1,47 (0,06; 36,41)	0,8122	0,30 (-0,92; 1,42)	0,5951	329,00 MMH (70,18 MMH; 122,41 MNT)
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	1/329 (0,3%)	0/161 (0,0%)	1,47 (0,06; 36,41)	0,8122	0,30 (-0,92; 1,42)	0,5951	329,00 MMH (70,18 MMH; 122,41 MNT)

Tab. 10B. Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina główna			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir													
Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: ogółem													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	34	470,38	154	9	153,47	0,014 (-0,032; 0,059)	0,5557	1,233 (0,591; 2,570)	0,5770
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	164	3	81,72	161	5	80,22	0,036 (-0,052; 0,123)	0,4235	1,571 (0,514; 4,801)	0,4283
			IDeg	165	5	82,22				-0,002 (-0,073; 0,075)	0,9691	0,976 (0,282; 3,370)	0,9690
			IDeg (razem)	329	13	163,94				0,017 (-0,053; 0,087)	0,6326	1,272 (0,454; 3,569)	0,6472
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	329	18	327,87	161	5	160,45	0,024 (-0,014; 0,061)	0,2120	1,762 (0,654; 4,745)	0,2626
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania													
Hipoglikemia													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	18	470,38	154	5	153,47	0,006 (-0,029; 0,039)	0,7400	1,175 (0,436; 3,164)	0,7503
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	164	4	81,72	161	2	80,22	0,024 (-0,035; 0,083)	0,4259	1,963 (0,36; 10,719)	0,4359
			IDeg	165	3	82,22				0,012 (-0,042; 0,065)	0,6739	1,464 (0,245; 8,759)	0,6765
			IDeg (razem)	329	7	163,94				0,018 (-0,029; 0,065)	0,4572	1,713 (0,356; 8,245)	0,5021
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	329	11	327,87	161	2	160,45	0,021 (-0,005; 0,047)	0,1161	2,691 (0,597; 12,143)	0,1977
Utrata przytomności spowodowana hipoglikemią													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	12	470,38	154	2	153,47	0,012 (-0,011; 0,036)	0,2901	1,958 (0,438; 8,747)	0,3791
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	164	3	81,72	161	2	80,22	0,012 (-0,042; 0,066)	0,6691	1,473 (0,246; 8,813)	0,6716
			IDeg	165	0	82,22				-0,025 (-0,059; 0,010)	0,1573	-	-
			IDeg (razem)	329	3	163,94				-0,007 (-0,047; 0,034)	0,7470	0,734 (0,123; 4,393)	0,7348

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	329	3	327,87	161	2	160,45	-0,003 (-0,023; 0,017)	0,7470	0,734 (0,123; 4,393)	0,7348
<b>Objawy spowodowane hipoglikemią</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	1	470,38	154	1	153,47	-0,004 (-0,018; 0,009)	0,5218	0,326 (0,02; 5,216)	0,4284
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	164	0	81,72	161	1	80,22	-0,012 (-0,037; 0,012)	0,3173	-	-
			IDeg	165	0	82,22				-0,012 (-0,037; 0,012)	0,3173	-	-
			IDeg (łącznie)	329	0	163,94				-0,012 (-0,037; 0,012)	0,3173	-	-
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	329	0	327,87	161	1	160,45	-0,006 (-0,018; 0,006)	0,3173	-	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>													
<b>Śpiączka hipoglikemiczna</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	1	470,38	154	0	153,47	0,002 (-0,002; 0,006)	0,3173	-	-
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	164	0	81,72	161	0	80,22	0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg	165	1	82,22				0,012 (-0,012; 0,036)	0,3173	-	-
			IDeg (łącznie)	329	1	163,94				0,006 (-0,006; 0,018)	0,3173	-	-
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	329	2	327,87	161	0	160,45	0,006 (-0,002; 0,015)	0,1573	-	-
<b>Zaburzenia oka</b>													
<b>Krwotok siatkówkowy</b>													
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	164	1	81,72	161	0	80,22	0,012 (-0,012; 0,036)	0,3173	-	-
			IDeg	165	0	82,22				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (łącznie)	329	1	163,94				0,006 (-0,006; 0,018)	0,3173	-	-
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	329	1	327,87	161	0	160,45	0,003 (-0,003; 0,009)	0,3173	-	-
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>													
<b>Nagła śmierć</b>													

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	0	470,38	154	1	153,47	-0,007 (-0,019; 0,006)	0,3173	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej													
Zapalenie ścięgien i pochewek ścięgniętych													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	1	470,38	154	0	153,47	0,002 (-0,002; 0,006)	0,3173	-	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia													
Krwawienie z nosa													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	1	470,38	154	0	153,47	0,002 (-0,002; 0,006)	0,3173	-	-
Seraobójstwa													
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	164	0	81,72	161	0	80,22	0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg	165	1	82,22				0,012 (-0,012; 0,036)	0,3173	-	-
			IDeg (łącznie)	329	1	163,94				0,006 (-0,006; 0,018)	0,3173	-	-
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	329	1	327,87	161	0	160,45	0,003 (-0,003; 0,009)	0,3173	-	-

#### **8.1.1.2.5 Inne poważne zdarzenia niepożądane**

Inne poważne zdarzenia niepożądane raportowano w badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 1.

##### *Insulina degludec vs insulina glargina*

Wyniki z ww. badania wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy insuliny glargine (dla miary względnej) w horyzoncie 104 tyg.:

- OR=0,26, 95% CI=(0,07; 0,99), p=0,0478

Również analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy insuliny glargine (dla miary względnej) w horyzoncie 104 tyg. w przeliczeniu na pacjentolata:

- IRR=0,224, 95% CI=(0,063; 0,794), p=0,0205.

Pozostałe wyniki (zarówno dla odsetka pacjentów jak i liczby zdarzeń) były nieistotne statystycznie (por. Tab. 109 i Tab. 110).

Tab. 109. Inne poważne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGbr)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	P	RD, 95% CI [w p.p.]	P	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGbr										
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	1/351 (0,3%)	0/118 (0,0%)	1,01 (0,04; 25,07)	0,9931	0,28 (-1,06; 1,63)	0,6794	351,00 NNT (61,29 NNH; 94,17 NNT)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	2/351 (0,6%)	2/118 (1,7%)	0,33 (0,05; 2,39)	0,2734	-1,13 (-3,58; 1,33)	0,3697	33,33 NNT (74,99 NNH; 27,90 NNT)
Zaburzenia układu nerwowego										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	12/351 (3,4%)	6/118 (5,1%)	0,66 (0,24; 1,30)	0,4181	-1,67 (-6,06; 2,73)	0,4576	60,03 NNT (36,63 NNH; 16,50 NNT)
Urazy, zatrucia i powikłania zabiegów										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	3/351 (2,3%)	4/118 (3,4%)	0,66 (0,20; 2,25)	0,5114	-1,11 (-4,73; 2,51)	0,5475	90,04 NNT (39,86 NNH; 21,14 NNT)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	4/351 (1,1%)	5/118 (4,2%)	0,26 (0,07; 0,99)	0,0478	-3,10 (-6,90; 0,70)	0,1101	32,28 NNT (142,30 NNH; 14,50 NNT)
Zaburzenia serca										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	4/351 (1,1%)	2/118 (1,7%)	0,67 (0,12; 3,70)	0,6446	-0,56 (-3,14; 2,02)	0,6731	130,08 NNT (49,39 NNH; 31,39 NNT)
Nawotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	3/351 (0,9%)	1/118 (0,8%)	1,01 (0,10; 9,79)	0,9941	0,01 (-1,91; 1,92)	0,9941	13306,00 NNH (52,05 NNH; 52,45 NNT)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	0/351 (0,0%)	2/118 (1,7%)	0,07 (0,00; 1,39)	0,0805	-1,69 (-4,30; 0,91)	0,2025	59,00 NNT (109,69 NNH; 23,25 NNT)
Zaburzenia ucha i błędnika										



Badanie	Horizont	Populacja	Grupa lDeg	n/N (lDeg)	n/N (lGbr)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	lDeg	1/351 (0,3%)	0/118 (0,0%)	1,01 (0,04; 25,07)	0,9931	0,28 (-1,06; 1,63)	0,6794	351,00 NNT (61,29 NNT; 94,17 NNT)
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>										
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	lDeg	1/351 (0,3%)	0/118 (0,0%)	1,01 (0,04; 25,07)	0,9931	0,28 (-1,06; 1,63)	0,6794	351,00 NNT (61,29 NNT; 94,17 NNT)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	lDeg	1/351 (0,3%)	0/118 (0,0%)	1,01 (0,04; 25,07)	0,9931	0,28 (-1,06; 1,63)	0,6794	351,00 NNT (61,29 NNT; 94,17 NNT)

Tab. 110. Inne poważne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa lDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
<b>Terapia 'basal-bolus', lDeg vs lGbr</b>													
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	lDeg	351	1	699,60	118	0	235,19	0,001 (-0,001; 0,004)	0,3173	-	-
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	lDeg	351	2	699,60	118	3	235,19	-0,010 (-0,025; 0,005)	0,1950	0,224 (0,037; 1,341)	0,1014
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	lDeg	351	17	699,60	118	6	235,19	-0,001 (-0,025; 0,022)	0,9194	0,953 (0,376; 2,416)	0,9184
<b>Urazy, zatrucia i powikłania zabiegów</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	lDeg	351	3	699,60	118	4	235,19	-0,006 (-0,024; 0,013)	0,5540	0,672 (0,202; 2,233)	0,5168
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>													
<b>Dzielenie</b>													

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	351	4	699,60	118	6	235,19	-0,020 (-0,041; 0,001)	0,0668	0,224 (0,063; 0,794)	0,0205
Zaburzenia serca													
Dostęp													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	351	5	699,60	118	3	235,19	-0,006 (-0,021; 0,010)	0,4848	0,560 (0,134; 2,345)	0,4277
Nawotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone													
Dostęp													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	351	3	699,60	118	1	235,19	0,000 (-0,010; 0,010)	0,9941	1,009 (0,105; 9,696)	0,9941
Zaburzenia nerek i dróg moczowych													
Dostęp													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	351	0	699,60	118	2	235,19	-0,009 (-0,020; 0,003)	0,1573	-	-
Zaburzenia ucha i błędnika													
Dostęp													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	351	1	699,60	118	0	235,19	0,001 (-0,001; 0,004)	0,3173	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego													
Dostęp													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	351	1	699,60	118	0	235,19	0,001 (-0,001; 0,004)	0,3173	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej													
Dostęp													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg	ETS	IDeg	351	1	699,60	118	0	235,19	0,001 (-0,001; 0,004)	0,3173	-	-

### **8.1.1.3 Zdarzenia niepożądane**

Zdarzenia niepożądane raportowano we wszystkich czterech badaniach włączonych do niniejszego przeglądu.

W badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 1 wyniki dot. zdarzeń niepożądanych raportowane były bardzo szczegółowo, tj. przedstawiono dane dot. zdarzeń, które wystąpiły u co najmniej jednego pacjenta. Z tego względu w niniejszym przeglądzie ograniczono się do ekstrakcji zdarzeń niepożądanych:

- w podziale na zaburzenia poszczególnych układów,
- występujących u  $\geq 5\%$  pacjentów,
- występujących u  $< 5\%$ , o ile dane zdarzenie niepożądane raportowane było również winnym badaniu.

Wyróżniono te grupy zdarzeń niepożądanych, które były raportowane w więcej niż jednym badaniu, i dla których było możliwe przeprowadzenie metaanalizy. Pozostałe grupy i zdarzenia niepożądane zestawiono w rozdz. 8.1.1.3.13.

#### **8.1.1.3.1 Zdarzenia niepożądane ogółem**

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014

*Insulina degludec vs insulina glargina*

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupą insuliny degludec i grupą insuliny glargine (por. Tab. 111).

Wyniki z badania Birkeland 2011 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie IDeg (B) w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 16 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=-2,598, 95% CI=(-4,414; -0,782), p=0,0051,
- IRR=0,715, 95% CI=(0,565; 0,905), p=0,0052.

Pozostałe wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej (por. Tab. 112).

Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy dla odsetka pacjentów włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 104 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Do metaanalizy liczby zdarzeń wtączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Birkeland 2011: horyzont 16 tyg., populacja ITT.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie liczby zdarzeń niepożądanych ogółem w horyzoncie 16-52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- $IRD_{\text{TX}} = -0,1726$ , 95% CI =  $(-0,5397; 0,1945)$ ,  $p = 0,3567$ ,
- $IRR_{\text{TX}} = 0,9620$ , 95% CI =  $(0,8863; 1,0441)$ ,  $p = 0,3533$ .

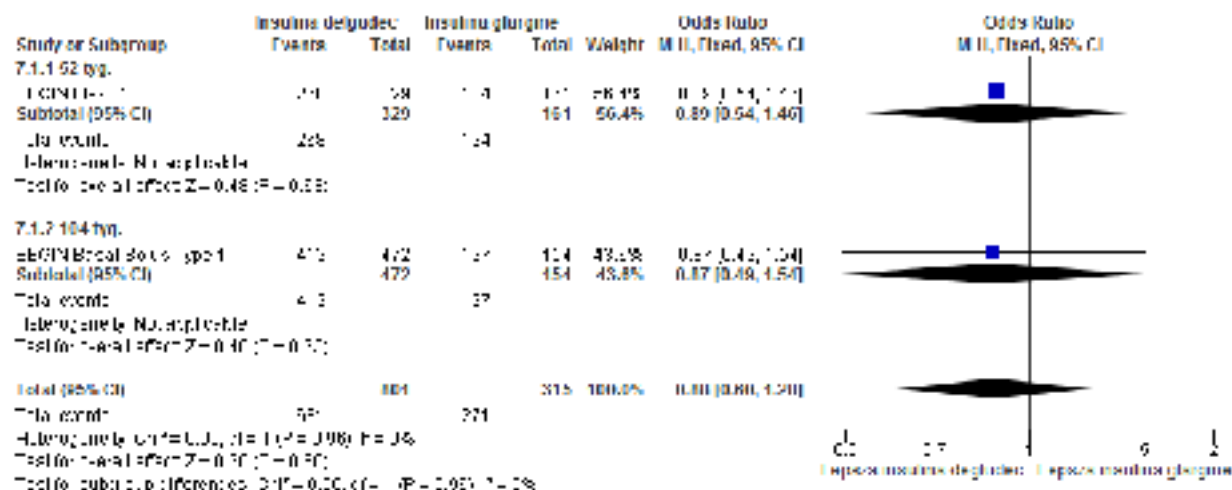
#### Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupą insuliny degludec i grupą insuliny detemir (por. Tab. 111).

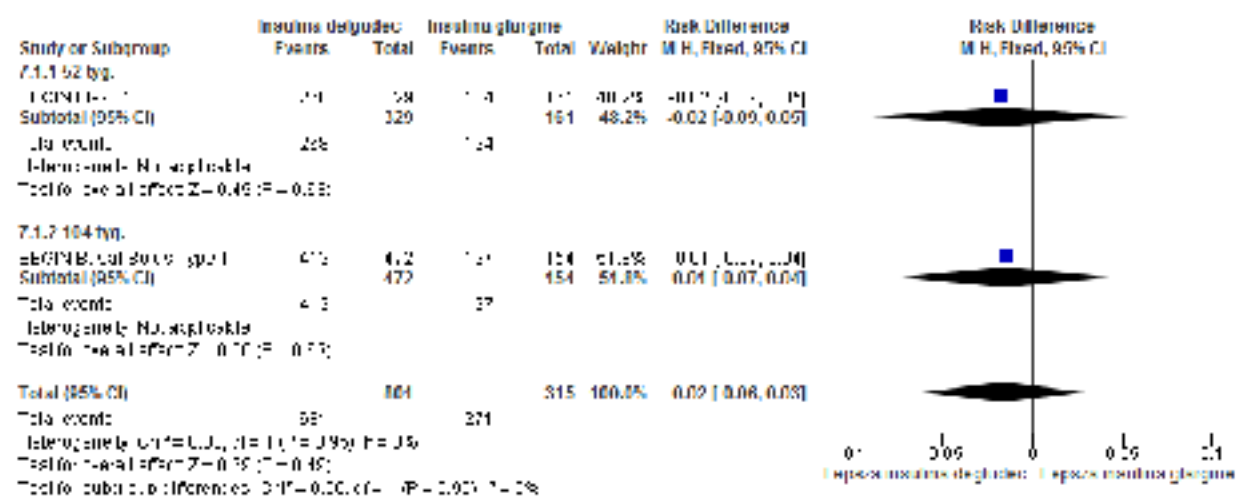
Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w horyzoncie 26 tyg. (badanie Davies 2014) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- $IRD = 0,686$ , 95% CI =  $(0,078; 1,294)$ ,  $p = 0,0269$ ,
- $IRR = 1,149$ , 95% CI =  $(1,013; 1,303)$ ,  $p = 0,0307$ .

**Ryc. 53. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



Ryc. 54. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka



Tab. 111. Zdarzenia niepożądane ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	P	RD, 95% CI [w p.p.]	P	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	397/472 (84,1%)	128/154 (83,1%)	1,08 (0,66; 1,75)	0,7711	0,99 (-5,78; 7,77)	0,7738	100,68 NNT (12,88 NNH; 17,30 NNT)
	104 tyg.			413/472 (87,5%)	137/154 (89,0%)	0,87 (0,49; 1,54)	0,6300	-1,46 (-7,24; 4,32)	0,6202	68,44 NNT (23,16 NNH; 13,81 NNT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	111/164 (67,7%)	116/161 (72,0%)	0,81 (0,51; 1,31)	0,3914	-4,37 (-14,33; 5,60)	0,3904	22,90 NNT (17,86 NNH; 6,98 NNT)
			IDeg	125/165 (75,8%)		1,21 (0,74; 1,99)	0,4461	3,71 (-5,82; 13,24)	0,4457	26,97 NNT (7,55 NNH; 17,18 NNT)
			IDeg (raznie)	236/329 (71,7%)		0,98 (0,65; 1,50)	0,9416	-0,32 (-8,79; 8,15)	0,9415	315,29 NNT (12,27 NNH; 11,38 NNT)
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	268/329 (81,5%)	134/161 (83,2%)	0,89 (0,54; 1,46)	0,6316	-1,77 (-8,91; 5,37)	0,6268	56,47 NNT (18,63 NNH; 11,23 NNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	219/301 (72,8%)	112/152 (73,7%)	0,95 (0,61; 1,48)	0,8337	-0,93 (-9,55; 7,69)	0,8331	107,91 NNT (13,00 NNH; 10,47 NNT)
	52 tyg.	SAS	IDeg	248/301 (82,4%)	118/152 (77,6%)	1,35 (0,83; 2,19)	0,2255	4,76 (-3,14; 12,66)	0,2375	21,01 NNT (7,90 NNH; 31,86 NNT)

Tab. 112. Zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg	SAS	IDeg	472	1 895	470,38	154	623	153,47	-0,031 [-0,397; 0,336]	0,8696	0,992 [0,907; 1,086]	0,8693
Birkoeland 2011	16 tyg	ITT	IDeg (A)	59	157	18,09	59	165	18,09	-0,442 [-2,386; 1,502]	0,6557	0,952 [0,765; 1,134]	0,6558
			IDeg (B)	60	120	18,40				-2,598 [-4,414; -0,782]	<b>0,0051</b>	0,715 [0,565; 0,905]	<b>0,0052</b>
			IDeg (razem)	119	277	36,49				-1,529 [-3,183; 0,125]	0,0700	0,832 [0,686; 1,009]	0,0620
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet													
Davies 2014	26 tyg	SAS	IDeg	301	794	149,98	152	349	75,74	0,686 [0,078; 1,294]	<b>0,0269</b>	1,149 [1,013; 1,303]	<b>0,0307</b>

### 8.1.1.32 Łagodne zdarzenia niepożądane

Łagodne zdarzenia niepożądane oceniane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014

*Insulina degludec vs insulina glargina*

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania i liczby zdarzeń dla ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 113).

#### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki porównania insuliny degludec z insuliną glargine z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego.

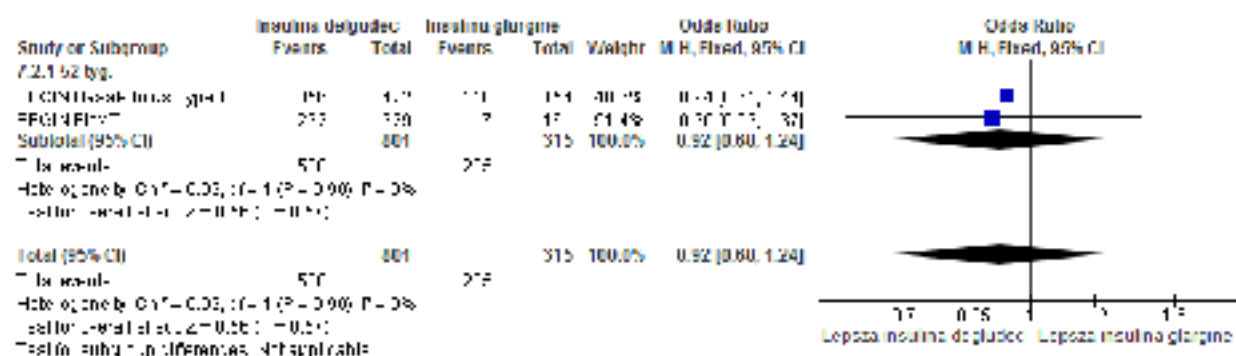
*Insulina degludec vs insulina detemir*

W badaniu Davies 2014 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania łagodnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą IDeg i IDet.

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie większą liczbę łagodnych zdarzeń niepożądanych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w horyzoncie 26 tyg. (por. Tab. 114) w przeliczeniu na pacjento-lata:

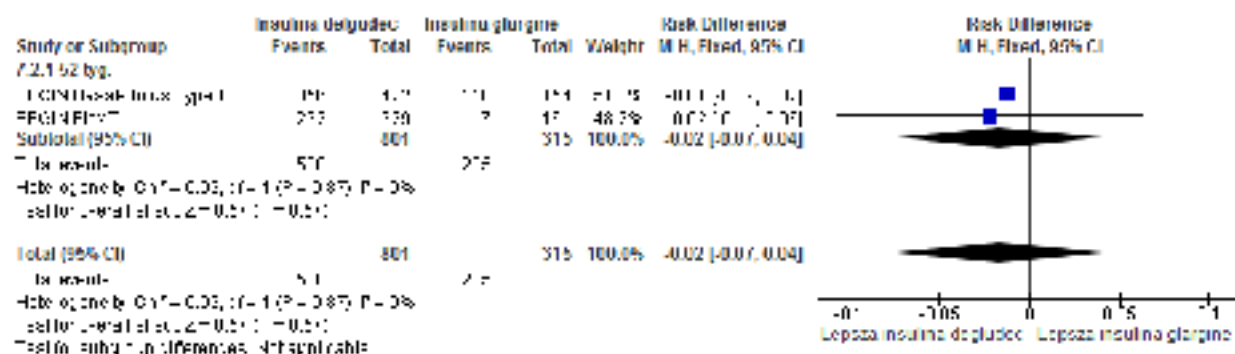
- IRD=0,658, 95% CI=(0,105; 1,211), p=0,0198,
- IRR=1,174, 95% CI=(1,022; 1,348), p=0,0234.

**Ryc. 55. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: łagodne zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**





Ryc. 56. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: łagodne zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka



Tab. 113. Łagodne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	356/472 (75,4%)	118/154 (76,6%)	0,94 (0,61; 1,44)	0,7631	-1,20 (-3,93; 6,53)	0,7610	83,36 NNT (15,31 NNH; 11,20 NNT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	88/164 (53,7%)	102/161 (63,4%)	0,67 (0,43; 1,04)	0,0767	-9,70 (-20,36; 0,96)	0,0747	10,31 NNT (103,64 NNH; 4,91 NNT)
			IDeg	104/165 (63,0%)		0,99 (0,63; 1,55)	0,9517	-0,32 (-10,80; 10,15)	0,9517	308,90 NNT (9,85 NNH; 9,26 NNT)
			IDeg (łącznie)	192/329 (58,4%)		0,81 (0,55; 1,20)	0,2894	-5,00 (-14,15; 4,16)	0,2847	20,02 NNT (24,05 NNH; 7,07 NNT)
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	232/329 (70,5%)		117/161 (72,7%)	0,90 (0,59; 1,37)	0,6209	-2,15 (-10,62; 6,31)	0,6180
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	204/301 (67,8%)	104/152 (68,4%)	0,97 (0,64; 1,48)	0,8892	-0,65 (-9,73; 8,44)	0,8890	154,57 NNT (11,86 NNH; 10,28 NNT)

Tab. 114. Łagodne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	1 286	470,38	154	430	153,47	-0,068 (-0,372; 0,236)	0,6618	0,976 (0,875; 1,088)	0,6598
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	301	667	149,98	152	287	75,74	0,658 (0,105; 1,211)	<b>0,0198</b>	1,174 (1,022; 1,348)	<b>0,0234</b>

### 8.1.1.33 Umiarkowane zdarzenia niepożądane

Umiarkowane zdarzenia niepożądane oceniane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014.

#### *Insulina degludec vs insulina glargina*

##### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 115). Podobnie analiza liczby zdarzeń wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tab. 116).

##### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki porównania insuliny degludec z insuliną glarginę z badań:

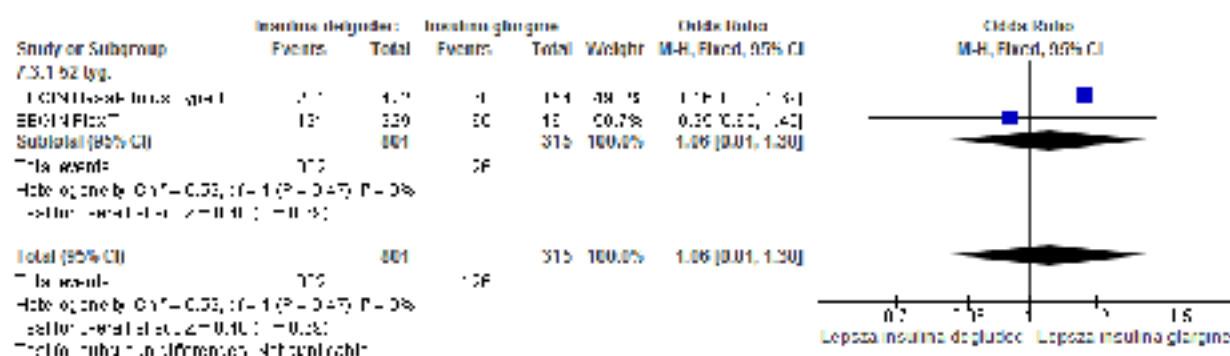
- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego.

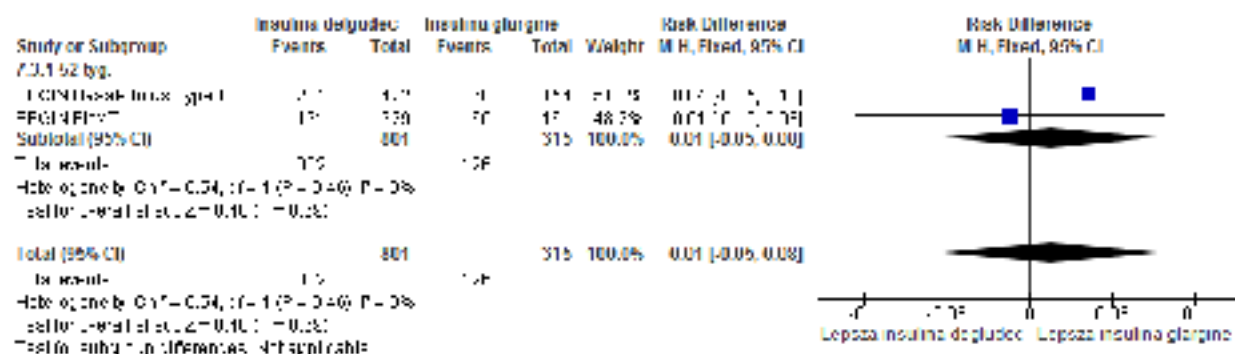
#### *Insulina degludec vs insulina detemir*

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

**Ryc. 57. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glarginę: umiarkowane zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: ilorzaz szans.**



Ryc. 5B. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: umiarkowane zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 115. Umiarkowane zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	201/472 (42,6%)	60/154 (39,0%)	1,16 (0,80; 1,69)	0,4286	3,62 (-5,28; 12,52)	0,4249	27,60 NNH (7,98 NNH; 18,95 MNT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	46/164 (28,0%)	51/161 (31,7%)	0,84 (0,52; 1,35)	0,4750	-3,63 (-13,57; 6,32)	0,4746	27,56 MNT (15,83 NNH; 7,37 MNT)
			IDeg	45/165 (27,3%)		0,81 (0,50; 1,30)	0,3834	-4,40 (-14,29; 5,49)	0,3828	22,71 MNT (18,23 NNH; 7,00 MNT)
			IDeg (łącznie)	91/329 (27,7%)		0,82 (0,55; 1,24)	0,3575	-4,02 (-12,68; 4,64)	0,3632	24,89 MNT (21,54 NNH; 7,89 MNT)
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	131/329 (39,8%)	66/161 (41,0%)	0,95 (0,65; 1,40)	0,8031	-1,18 (-10,43; 8,08)	0,8033	35,02 MNT (12,37 NNH; 9,58 MNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	47/301 (15,6%)	22/152 (14,5%)	1,09 (0,63; 1,89)	0,7497	1,14 (-5,79; 8,08)	0,7471	37,65 NNH (12,38 NNH; 17,26 MNT)

Tab. 116. Umiarkowane zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	502	470,38	154	159	153,47	0,031 (-0,155; 0,217)	0,7425	1,030 (0,862; 1,231)	0,7444
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	301	82	149,98	152	30	75,74	0,151 (-0,034; 0,335)	0,1098	1,38 (0,909; 2,097)	0,1309

### 8.1.1.3.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane oceniane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014

*Insulina degludec vs insulina glargine*

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego (por. Tab. 117). Również analiza liczby zdarzeń wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tab. 118).

#### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki porównania insuliny degludec z insuliną glargine z badań:

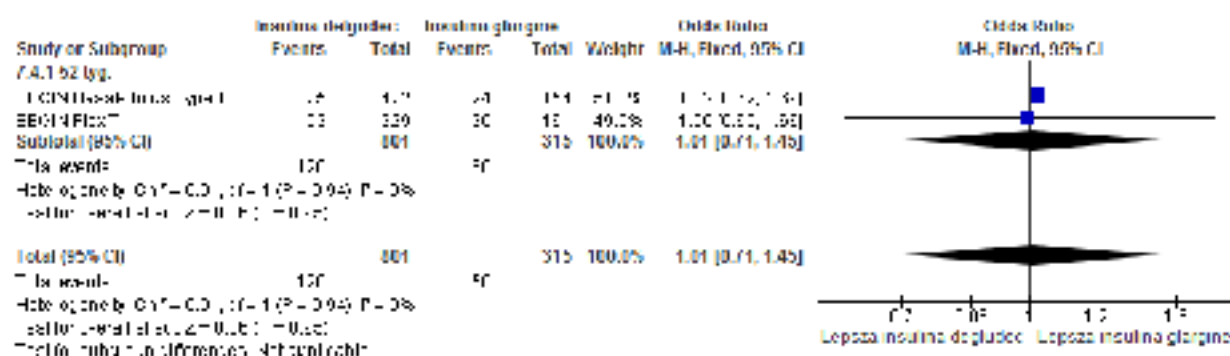
- BEGIN Basal-Bolus Type 1; horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1; horyzont 52 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego.

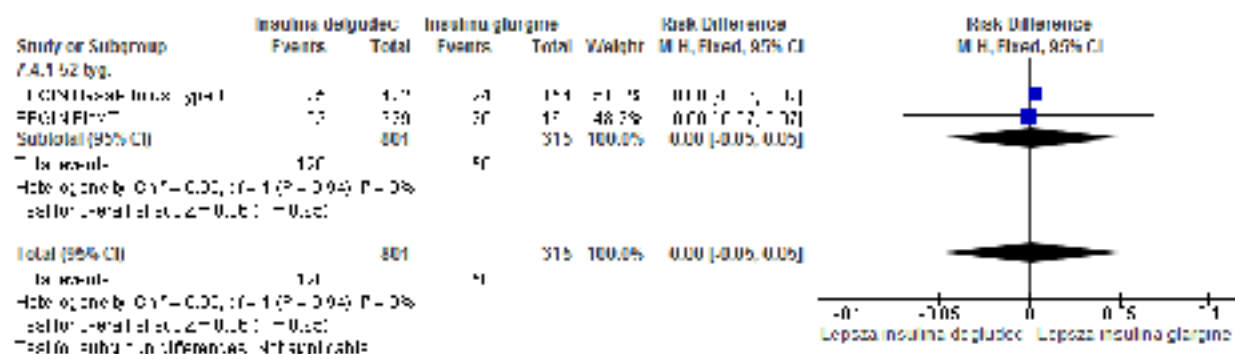
*Insulina degludec vs insulina detemir*

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

**Ryc. 59. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężkie zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



Ryc. 60. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężkie zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka



Tab. 117. Ciężkie zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	P	RD, 95% CI [w p.p.]	P	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	75/472 (15,9%)	24/154 (15,6%)	1,02 (0,62; 1,69)	0,9281	0,31 (-6,30; 6,92)	0,9278	327,42 NNT (14,46 NNT; 15,86 NNT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	19/164 (11,6%)	20/161 (12,4%)	0,92 (0,47; 1,30)	0,8164	-0,34 (-7,90; 6,23)	0,8165	119,48 NNT (16,05 NNT; 12,65 NNT)
			IDeg	24/165 (14,5%)		1,20 (0,63; 2,27)	0,5752	2,12 (-5,29; 9,53)	0,5744	47,10 NNT (10,49 NNT; 18,92 NNT)
			IDeg (łącznie)	43/329 (13,1%)		1,06 (0,60; 1,37)	0,8406	0,65 (-5,62; 6,91)	0,8394	154,43 NNT (14,47 NNT; 17,31 NNT)
			IDeg Free-Flex	53/329 (16,1%)		1,00 (0,60; 1,66)	0,9911	-0,04 (-6,97; 6,90)	0,9911	2522,33 NNT (14,50 NNT; 14,34 NNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	30/301 (10,0%)	16/152 (10,5%)	0,94 (0,50; 1,79)	0,8523	-0,56 (-6,50; 5,38)	0,8535	178,72 NNT (18,59 NNT; 15,39 NNT)

Tab. 118. Ciężkie zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	IRD (95% CI)	P	IRR (95% CI)	P
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	107	470,38	154	34	153,47	0,006 (-0,08; 0,092)	0,9924	1,027 (0,698; 1,51)	0,8932
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	301	45	149,98	152	32	75,74	-0,122 (-0,293; 0,048)	0,1595	0,71 (0,451; 1,117)	0,1388



#### **8.1.1.3.5 Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa)**

Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) oceniane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014.

*Insulina degludec vs insulina glargina*

##### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi terapiami (por. Tab. 119).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotne statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 52 tyg. (badanie BEGIN Basal-Bolus Type 1) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=0,121, 95% CI=(0,029; 0,212), p=0,0096,
- IRR=1,545, 95% CI=(1,067; 2,237), p=0,0212.

##### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki porównania insuliny degludec z insuliną glargine z badań:

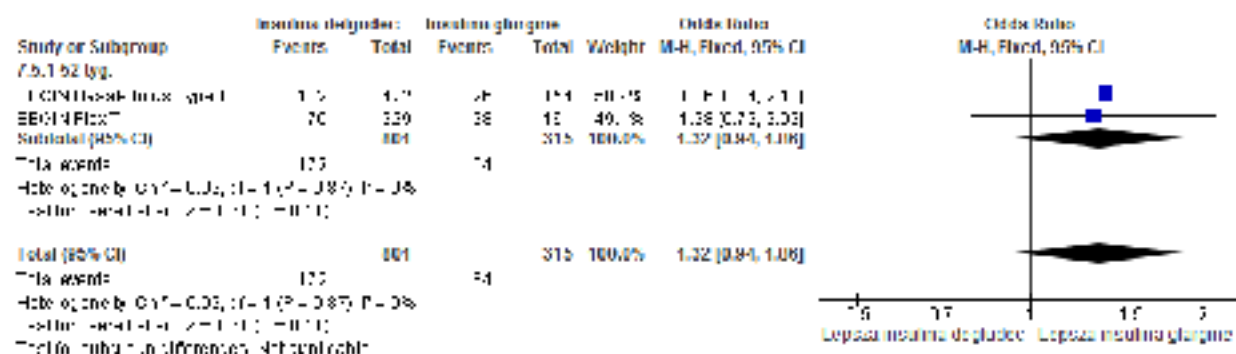
- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego.

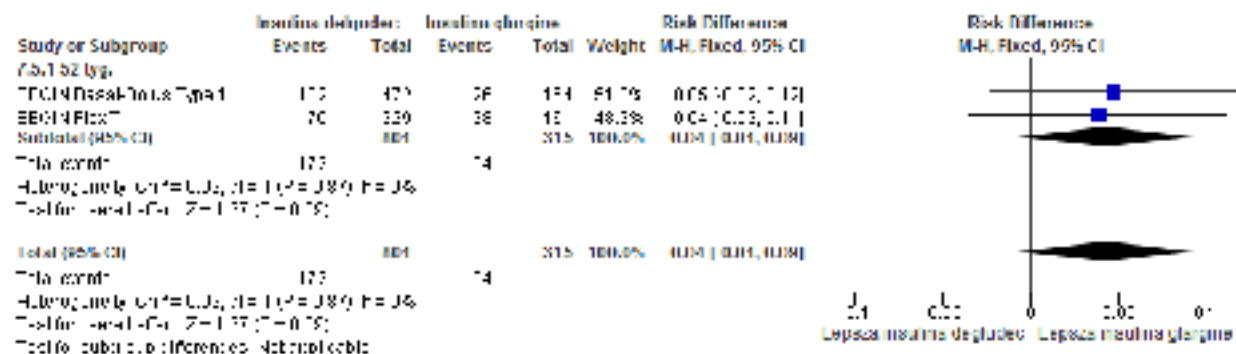
*Insulina degludec vs insulina datamir*

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Ryc. 61. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 62. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 119. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	102/472 (21,6%)	26/154 (16,9%)	1,36 (0,84; 2,13)	0,2078	4,73 (-2,26; 11,71)	0,1847	21,15 NNH (8,54 NNH; 44,28 NNT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	34/164 (20,7%)	25/161 (15,5%)	1,42 (0,80; 2,51)	0,2250	5,20 (-3,15; 13,56)	0,2221	19,22 NNH (7,38 NNH; 31,74 NNT)
			IDeg	32/165 (19,4%)		1,31 (0,74; 2,33)	0,3590	3,87 (-4,36; 12,09)	0,3571	25,87 NNH (8,27 NNH; 22,93 NNT)
			IDeg (raznie)	66/329 (20,1%)		1,37 (0,82; 2,26)	0,2267	4,53 (-2,54; 11,61)	0,2091	22,06 NNH (8,62 NNH; 39,37 NNT)
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	70/329 (21,3%)		28/161 (17,4%)	1,28 (0,79; 2,09)	0,3133	3,89 (-3,45; 11,22)	0,2993
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	66/301 (21,9%)	29/152 (19,1%)	1,19 (0,73; 1,94)	0,4823	2,85 (-4,95; 10,65)	0,4743	35,11 NNH (9,39 NNH; 20,19 NNT)

Tab. 120. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	161	470,38	154	34	153,47	0,121 (0,029; 0,212)	0,0096	1,545 (1,067; 2,237)	0,0212
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	301	104	149,98	152	46	75,74	0,086 (-0,134; 0,306)	0,4440	1,142 (0,807; 1,615)	0,4542

### 8.1.1.3.6 Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia oceniano we wszystkich badaniach dot. cukrzycy typu 1 włączonych do niniejszego przeglądu.

#### Insulina degludec vs insulina glargina

##### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie analizowanego punktu końcowego (por. Tab. 121).

##### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

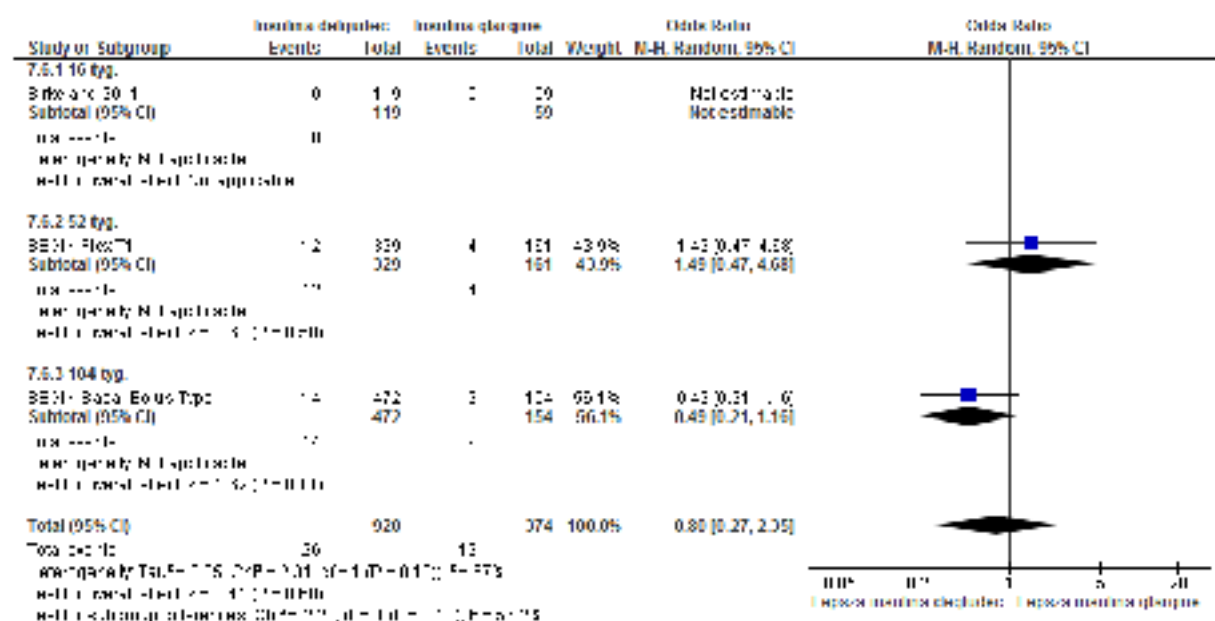
- BEGIN Basal-Bolus Type 1; horyzont 104 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1; horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Birkeland 2011; horyzont 16 tyg., populacja ITT, wyniki połączone dla IDeg.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine.

#### Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

**Ryc. 63. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**





Tab. 121. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	13/472 (2,8%)	8/154 (5,2%)	0,52 (0,21; 1,27)	0,1508	-2,44 (-6,24; 1,36)	0,2085	40,97 NNT (73,38 NNH; 16,02 NNT)
	104 tyg.			14/472 (3,0%)	9/154 (5,8%)	0,49 (0,21; 1,16)	0,1056	-2,88 (-6,89; 1,13)	0,1594	34,75 NNT (88,45 NNH; 14,52 NNT)
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	8/164 (4,9%)	4/161 (2,5%)	2,01 (0,59; 6,82)	0,2613	2,39 (-1,69; 6,47)	0,2503	41,78 NNT (15,45 NNH; 59,28 NNT)
			IDeg	3/165 (1,8%)		0,73 (0,16; 3,30)	0,6794	-0,67 (-3,82; 2,49)	0,6787	150,08 NNT (40,22 NNH; 26,19 NNT)
			IDeg (razem)	11/329 (3,3%)		1,36 (0,43; 4,33)	0,6055	0,86 (-2,23; 3,95)	0,5860	116,42 NNT (25,32 NNH; 44,80 NNT)
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	12/329 (3,6%)		4/161 (2,5%)	1,49 (0,47; 4,68)	0,4989	1,16 (-1,98; 4,31)	0,4685
Birkeland 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	0/59 (0,0%)	0/59 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,25; 3,25)	1,0000	N.A. NNH (30,74 NNH; 30,74 NNT)
			IDeg (B)	0/60 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,23; 3,23)	1,0000	N.A. NNH (30,99 NNH; 30,99 NNT)
			IDeg (razem)	0/119 (0,0%)		-	-	0,00 (-2,57; 2,57)	1,0000	N.A. NNH (38,87 NNH; 38,87 NNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	12/301 (4,0%)	3/152 (2,0%)	2,06 (0,57; 7,42)	0,2679	2,01 (-1,11; 5,14)	0,2070	49,68 NNT (19,46 NNH; 89,81 NNT)

Tab. 122. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	17	470,38	154	11	153,47	-0,036 (-0,081; 0,01)	0,1276	0,504 (0,236; 1,076)	0,0768

### 8.1.1.3.7 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi raportowane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014

*Insulina degludec vs insulina glargina*

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania analizowanych punktów końcowych pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 123)

Analiza liczby zdarzeń wykazała, że stosowanie insuliny degludec wiąże się z istotnie statystycznie większą liczbą zakażeń górnych dróg oddechowych w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 52 tyg. (wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 1) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=0,090, 95% CI=(0,006; 0,173), p=0,0360.

Wyniki badania BEGIN Flex T1 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń związanych z wirusowym zapaleniem żołądka i jelit w horyzoncie 52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=-0,054, 95% CI=(-0,104; -0,004), p=0,0346
- IRR=0,384, 95% CI=(0,175; 0,847), p=0,0177.

Pozostałe wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej (por. Tab. 124).

#### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla następujących punktów końcowych związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi:

- zapalenie nosogardła,
- zakażenie górnych dróg oddechowych,
- zapalenie zatok,
- nieżyt żołądka i jelit,
- wirusowe zapalenie żołądka i jelit.

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie nieżytu żołądka i jelit w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg. dla miary bezwzględnej (por. Ryc. 72):

- RD=0,03, 95% CI=(0,00; 0,05), p=0,03.

Pozostałe wyniki metaanaliz wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianych punktów w końcowych.

Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 52 tyg. wykazała:

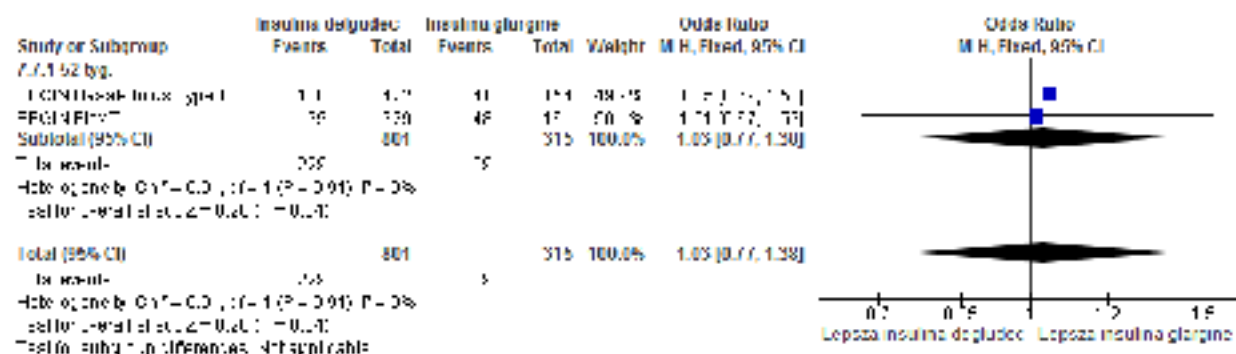
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi - zapalenie nosogardła, w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o  $IRD_{\text{rx}} = -0,0007$ , 95% CI =  $(-0,0900; 0,0887)$ ,  $p = 0,9881$ ,
  - o  $IRR_{\text{rx}} = 0,9985$ , 95% CI =  $(0,8238; 1,2104)$ ,  $p = 0,9881$ ,
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi - zakażenie górnych dróg oddechowych, w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o  $IRD_{\text{rx}} = 0,0089$ , 95% CI =  $(-0,1002; 0,1180)$ ,  $p = 0,8733$ ,
  - o  $IRR_{\text{rx}} = 0,9918$ , 95% CI =  $(0,5641; 1,7440)$ ,  $p = 0,9774$ ,
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi - zapalenie zatok, w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o  $IRD_{\text{rx}} = -0,0108$ , 95% CI =  $(-0,0539; 0,0322)$ ,  $p = 0,6219$ ,
  - o  $IRR_{\text{rx}} = 0,9029$ , 95% CI =  $(0,6052; 1,3469)$ ,  $p = 0,6165$ ,
- istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń nieżytu żołądka i jelit w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine zarówno dla miary bezwzględnej ( $IRD_{\text{rx}}$ ) jak i miary względnej ( $IRR_{\text{rx}}$ ) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o  $IRD_{\text{rx}} = 0,0327$ , 95% CI =  $(0,0051; 0,0602)$ ,  $p = 0,0200$ ,
  - o  $IRR_{\text{rx}} = 1,9364$ , 95% CI =  $(1,0086; 3,7174)$ ,  $p = 0,0471$ ,
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi - wirusowe zapalenie żołądka i jelit, w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o  $IRD_{\text{rx}} = -0,0130$ , 95% CI =  $(-0,0603; 0,0344)$ ,  $p = 0,5912$ ,
  - o  $IRR_{\text{rx}} = 0,7317$ , 95% CI =  $(0,2868; 1,8668)$ ,  $p = 0,5132$

#### *Insulina degludec vs insulina detemir*

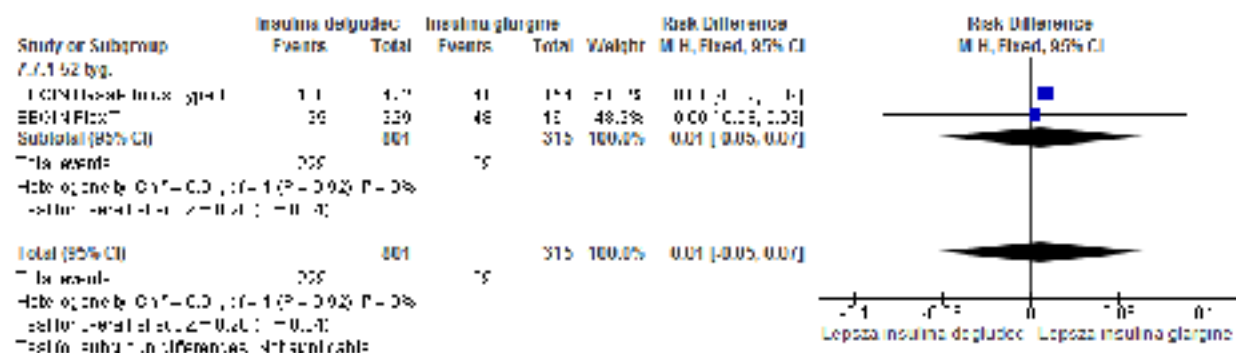
Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania i liczby zdarzeń zapalenia nosogardła i zakażenia górnych dróg oddechowych.



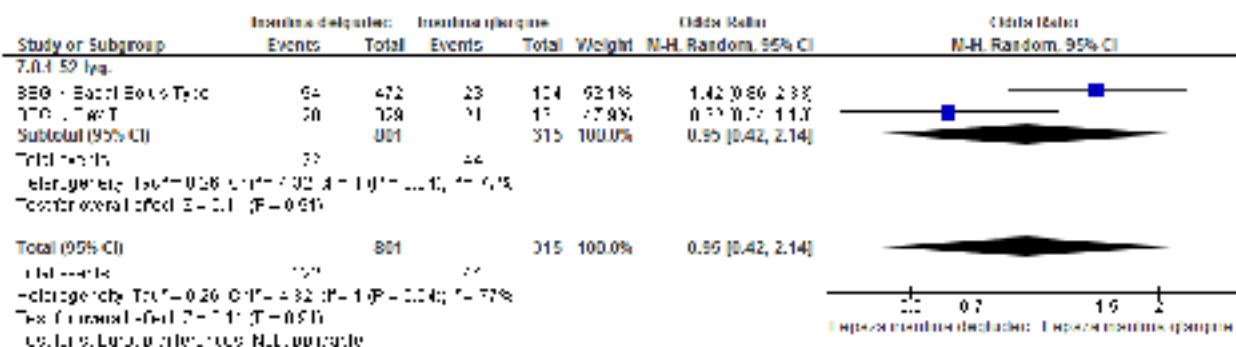
Ryc. 65. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie nosogardła), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 66. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie nosogardła), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.

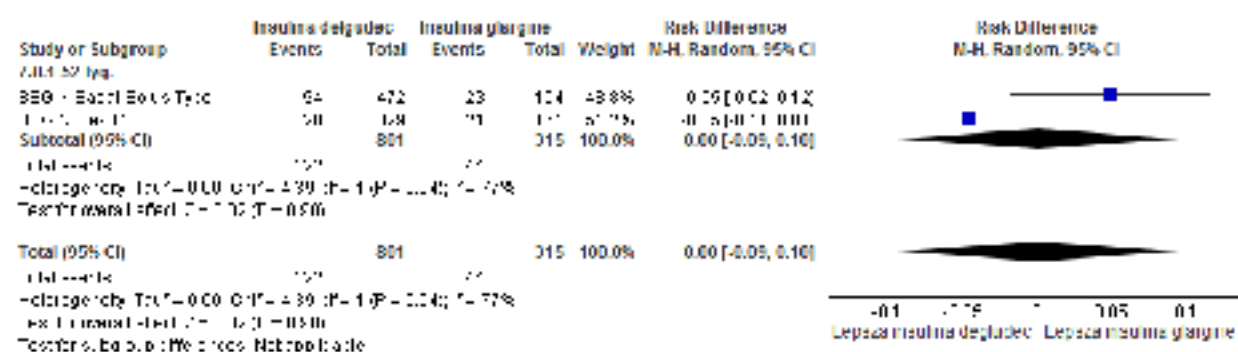


Ryc. 67. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie górnych dróg oddechowych), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.

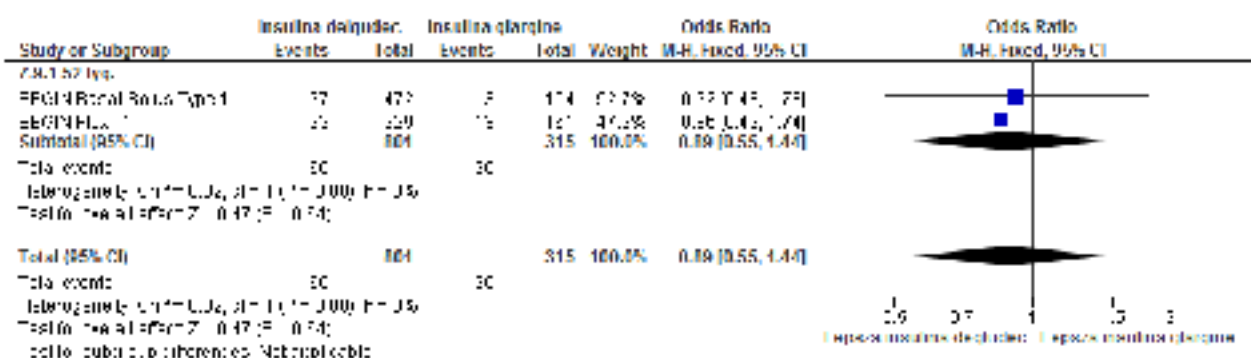


Ryc. 68. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie górnych dróg oddechowych),

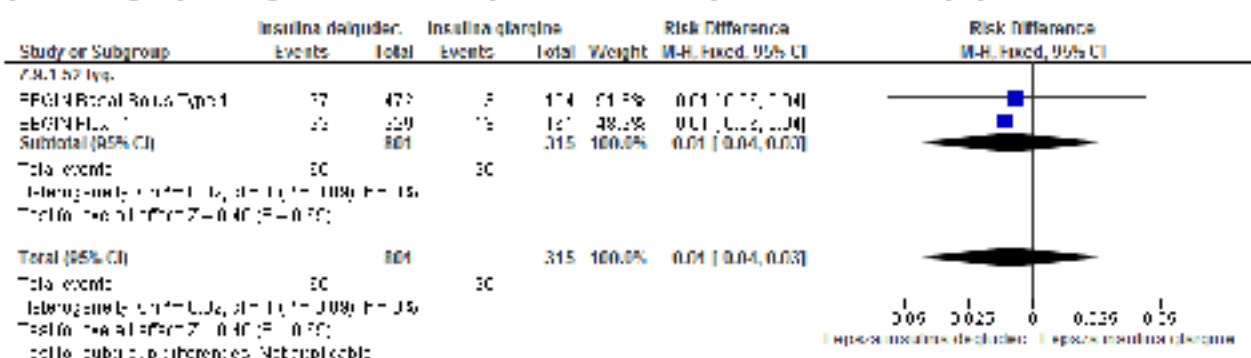
**cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.**



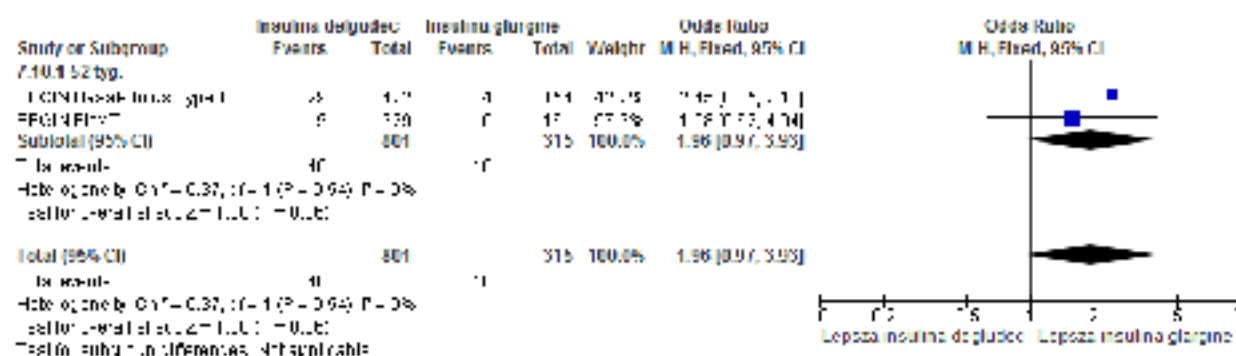
**Ryc. 69. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie zatok), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



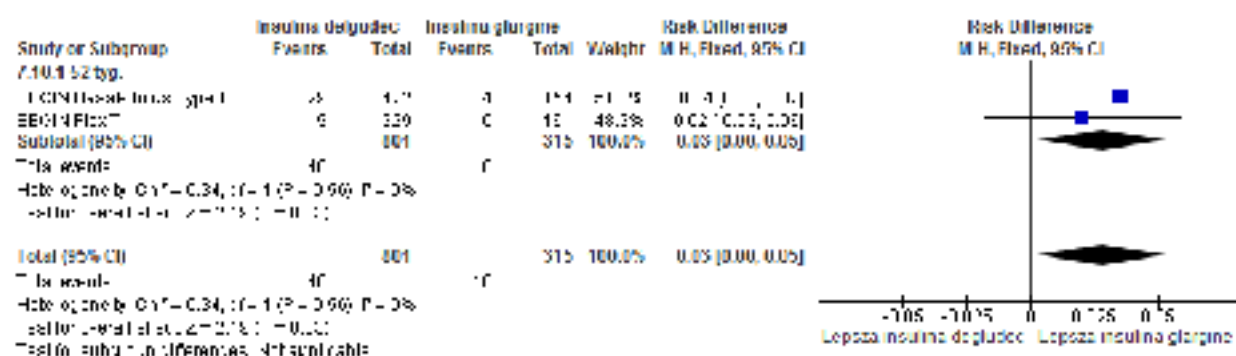
**Ryc. 70. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie zatok), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.**



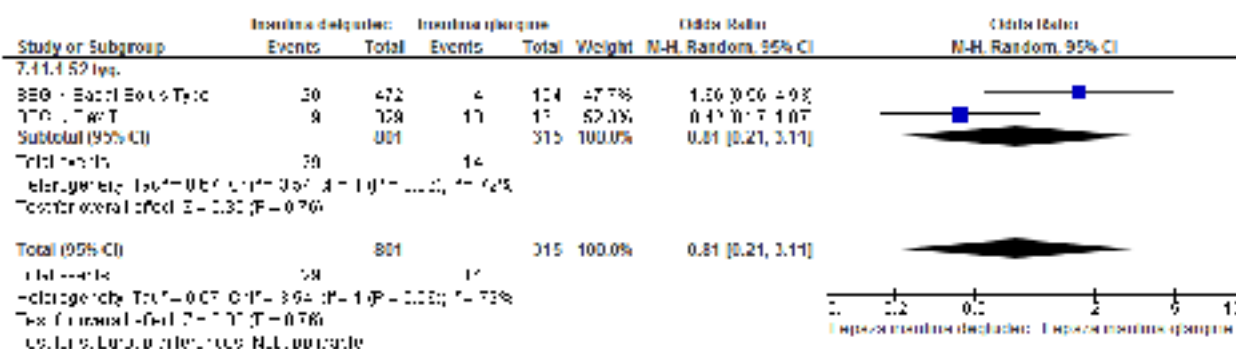
Ryc. 71. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (nieżyt żołądka i jelit), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 72. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (nieżyt żołądka i jelit), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.

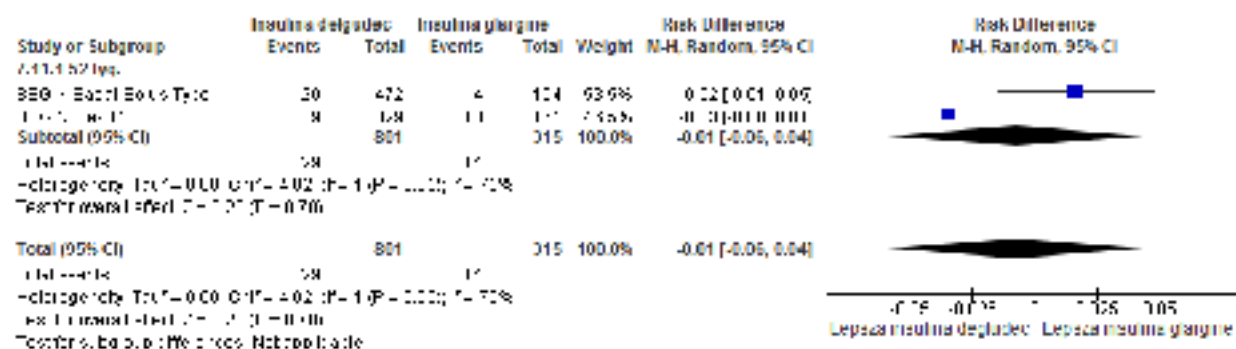


Ryc. 73. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (wirusowe zapalenie żołądka i jelit), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 74. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (wirusowe zapalenie żołądka i jelit),

**cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka**



Tab. 123. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (odsetek pacjentów)– cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	P	RD, 95% CI [w p.p.]	P	
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir</b>										
<b>Dzieleno</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	292/472 (61,9%)	97/154 (63,0%)	0,95 (0,65; 1,39)	0,8031	-1,12 (-9,92; 7,67)	0,8025	39,08 NNT (13,03 NNH; 10,08 NNT)
<b>Zapalenie nosogardła</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	130/472 (27,5%)	41/154 (26,6%)	1,05 (0,69; 1,58)	0,8241	0,92 (-7,14; 8,98)	0,8232	108,81 NNT (11,14 NNH; 14,00 NNT)
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	99/329 (30,1%)	48/161 (29,8%)	1,01 (0,67; 1,53)	0,9498	0,28 (-8,35; 8,91)	0,9497	360,33 NNT (11,23 NNH; 11,97 NNT)
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	94/472 (19,9%)	23/154 (14,9%)	1,42 (0,86; 2,33)	0,1701	4,98 (-1,70; 11,66)	0,1442	20,08 NNT (8,57 NNH; 58,70 NNT)
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	28/329 (8,5%)	21/161 (13,0%)	0,62 (0,34; 1,13)	0,1188	-4,53 (-10,55; 1,48)	0,1395	22,06 NNT (67,56 NNH; 9,48 NNT)
<b>Zapalenie zatok</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	37/472 (7,8%)	13/154 (8,4%)	0,92 (0,48; 1,78)	0,8107	-0,60 (-5,62; 4,41)	0,8139	165,95 NNT (22,66 NNH; 17,80 NNT)
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	23/329 (7,0%)	13/161 (8,1%)	0,86 (0,42; 1,74)	0,6661	-1,08 (-6,11; 3,95)	0,6729	92,28 NNT (25,34 NNH; 16,36 NNT)
<b>Nieżyt żołądka i jelit</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	29/472 (6,1%)	4/154 (2,6%)	2,45 (0,85; 7,10)	0,0973	3,55 (0,23; 6,86)	0,0361	28,20 NNT (14,57; 435,98) NNH
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	19/329 (5,8%)	6/161 (3,7%)	1,58 (0,62; 4,04)	0,3369	2,05 (-1,81; 5,91)	0,2985	48,82 NNT (16,92 NNH; 55,14 NNT)
<b>Wirusowe zapalenie żołądka i jelit</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	20/472 (4,2%)	4/154 (2,6%)	1,66 (0,56; 4,93)	0,3622	1,64 (-1,46; 4,74)	0,2999	60,98 NNT (21,09 NNH; 68,46 NNT)
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	9/329 (2,7%)	10/161 (6,2%)	0,42 (0,17; 1,07)	0,0684	-3,48 (-7,60; 0,65)	0,0986	28,77 NNT (154,25 NNH; 13,16 NNT)
<b>Grypa</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	33/472 (7,0%)	15/154 (9,7%)	0,70 (0,37; 1,32)	0,2678	-2,75 (-7,97; 2,47)	0,3018	36,38 NNT (40,50 NNH; 12,55 NNT)
<b>Zakażenie dróg moczowych</b>										

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	25/472 (5,3%)	8/154 (5,2%)	1,02 (0,45; 2,31)	0,9608	0,10 (-3,94; 4,15)	0,9607	982,27 NNT (24,11 NNH; 25,36 NNT)
<b>Zapalenie oskrzeli</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	18/472 (3,8%)	8/154 (5,2%)	0,72 (0,31; 1,70)	0,4574	-1,38 (-5,29; 2,53)	0,4884	72,40 NNT (39,58 NNH; 18,91 NNT)
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet</b>										
<b>Zapalenie nosogardła</b>										
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	59/301 (19,6%)	34/152 (22,4%)	0,85 (0,53; 1,36)	0,4914	-2,77 (-10,77; 5,23)	0,4978	36,14 NNT (19,11 NNH; 9,29 NNT)
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>										
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	22/301 (7,3%)	11/152 (7,2%)	1,01 (0,48; 2,14)	0,9777	0,07 (-4,99; 5,13)	0,9777	1386,42 NNT (19,48 NNH; 20,04 NNT)

Tab. 124. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Kontrowal			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir</b>													
<b>Dzieleno</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	662	470,38	154	204	153,47	0,078 (-0,133; 0,29)	0,4692	1,059 (0,905; 1,239)	0,4757
<b>Zapalenie nosogardła</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	189	470,38	154	62	153,47	-0,002 (-0,118; 0,114)	0,9705	0,995 (0,747; 1,325)	0,9705
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	329	174	327,87	161	85	160,45	0,001 (-0,137; 0,138)	0,9894	1,002 (0,773; 1,298)	0,9894
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	131	470,38	154	29	153,47	0,090 (0,006; 0,173)	<b>0,0360</b>	1,474 (0,936; 2,204)	0,0588
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	329	39	327,87	161	30	160,45	-0,068 (-0,145; 0,009)	0,0818	0,636 (0,395; 1,024)	0,0625
<b>Zapalenie zatok</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	54	470,38	154	17	153,47	0,004 (-0,057; 0,065)	0,8968	1,036 (0,601; 1,788)	0,8977
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	329	28	327,87	161	18	160,45	-0,027 (-0,088; 0,034)	0,3872	0,761 (0,421; 1,376)	0,3665
<b>Nieżyt żołądka i jelit</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	32	470,38	154	5	153,47	0,035 (-0,002; 0,072)	0,0606	2,088 (0,814; 5,359)	0,1258
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	329	22	327,87	161	6	160,45	0,030 (-0,011; 0,071)	0,1557	1,794 (0,728; 4,425)	0,2043
<b>Wirusowe zapalenie żołądka i jelit</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	20	470,38	154	4	153,47	0,012 (-0,022; 0,046)	0,4912	1,370 (0,517; 3,634)	0,5266
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	329	11	327,87	161	14	160,45	-0,054 (-0,104; -0,004)	<b>0,0346</b>	0,384 (0,175; 0,847)	<b>0,0177</b>
<b>Grypa</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	40	470,38	154	16	153,47	-0,019 (-0,077; 0,038)	0,5123	0,816 (0,457; 1,456)	0,4910
<b>Zakażenie dróg moczowych</b>													

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	25	470,38	154	11	153,47	-0,019 [-0,066; 0,029]	0,4417	0,742 [0,365; 1,507]	0,4085
<b>Zapalenie oskrzeli</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	19	470,38	154	8	153,47	-0,012 [-0,052; 0,029]	0,5695	0,775 [0,339; 1,77]	0,5451
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet</b>													
<b>Zapalenie nosogardła</b>													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	301	79	149,98	152	46	75,74	-0,081 [-0,291; 0,13]	0,4528	0,867 [0,603; 1,247]	0,4425
<b>Zakażenie górnych dróg oddechowych</b>													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	301	30	149,98	152	17	75,74	-0,024 [-0,153; 0,104]	0,7094	0,891 [0,492; 1,616]	0,7042



### 8.1.1.3.8 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi raportowane były w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz BEGIN Flex T1.

*Insulina degludec vs insulina glargina*

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z badania BEGIN Flex T1 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania biegunki w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg.:

- OR=0,35, 95% CI=(0,14; 0,85), p=0,0199,
- RD=-4,72, 95% CI=(-9,14; -0,29), p=0,0366.

Pozostałe wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianych punktów końcowych (por. Tab 125).

Analiza liczby zdarzeń wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy liczbą zdarzeń występujących w grupie insuliny degludec i w grupie insuliny glargine dla analizowanych punktów końcowych (por. Tab 126).

#### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla następujących punktów końcowych związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi:

- nudności,
- biegunka,
- wymioty.

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS.

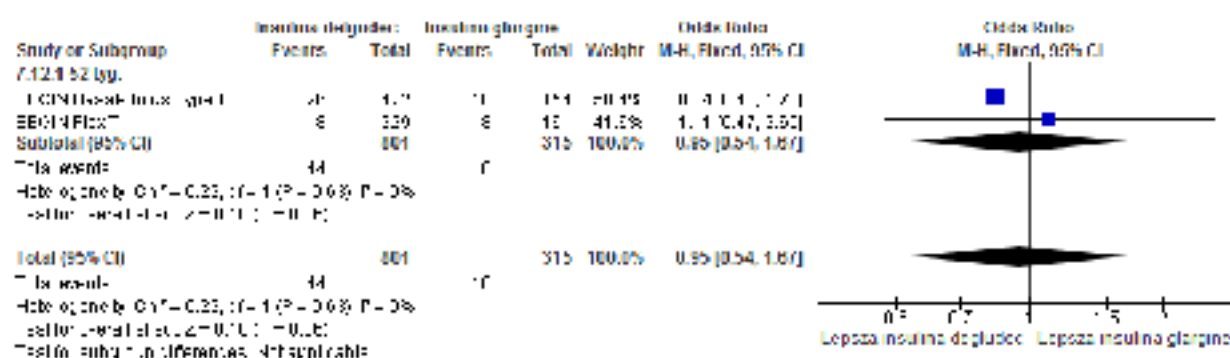
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianych punktów końcowych.

Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 52 tyg. wskazuje na:

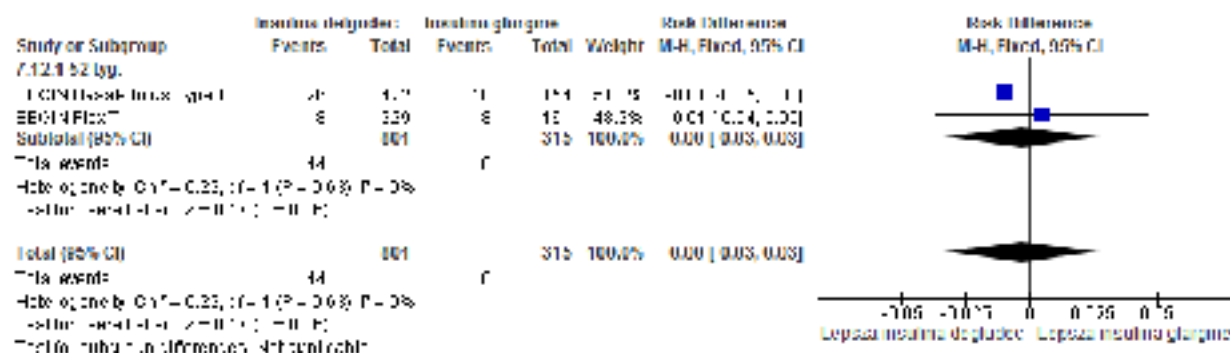
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi - nudności, w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o  $IRD_{\text{TX}} = -0,0101$ , 95% CI=(-0,0464; 0,0261), p=0,5833,
  - o  $IRR_{\text{TX}} = 0,8725$ , 95% CI=(0,5424; 1,4035), p=0,5739.

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGLar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi - biegunka, w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o  $IRD_{\text{IT}} = -0,0259$ , 95% CI =  $(-0,0608; 0,0089)$ ,  $p = 0,1444$ ,
  - o  $IRR_{\text{IT}} = 0,6710$ , 95% CI =  $(0,4060; 1,1088)$ ,  $p = 0,1195$ ,
- istotnie statystycznie mniejszą liczbę wymiotów w grupie IDeg w porównaniu do grupy IGLar, w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o  $IRD_{\text{IT}} = -0,0533$ , 95% CI =  $(-0,0920; -0,0145)$ ,  $p = 0,0071$ ,
  - o  $IRR_{\text{IT}} = 0,4840$ , 95% CI =  $(0,3030; 0,7733)$ ,  $p = 0,0024$ .

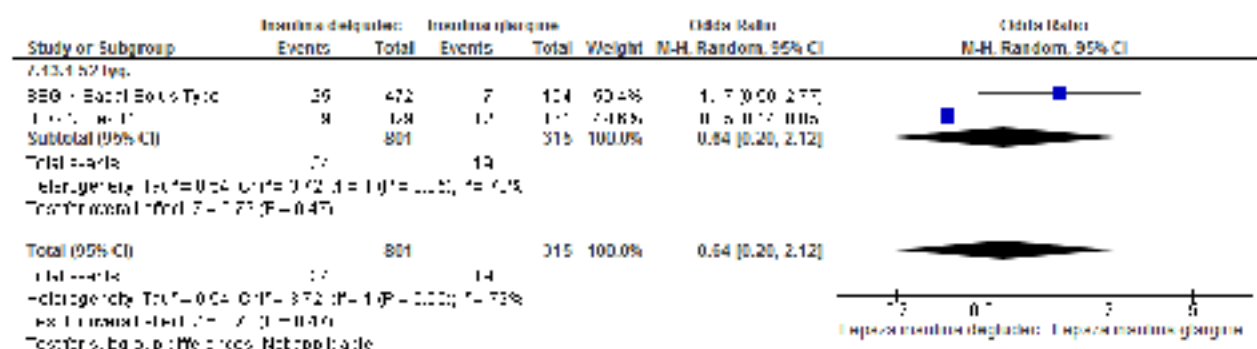
Ryc. 75. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



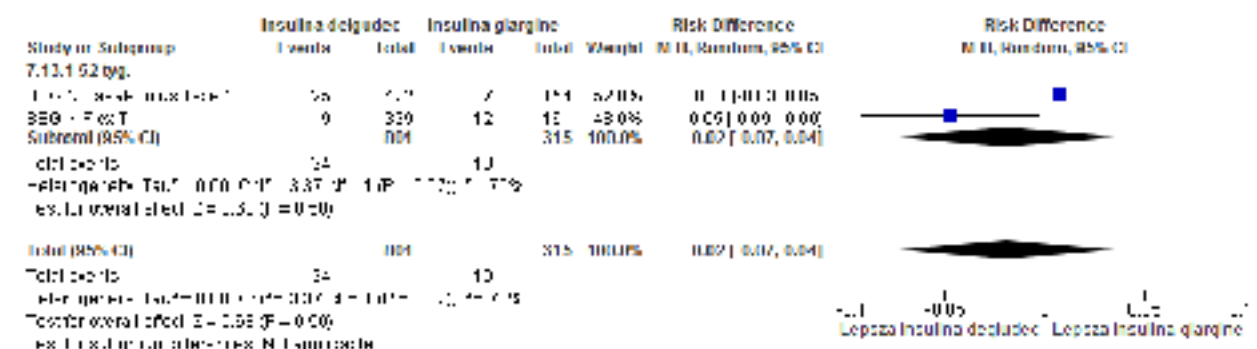
Ryc. 76. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



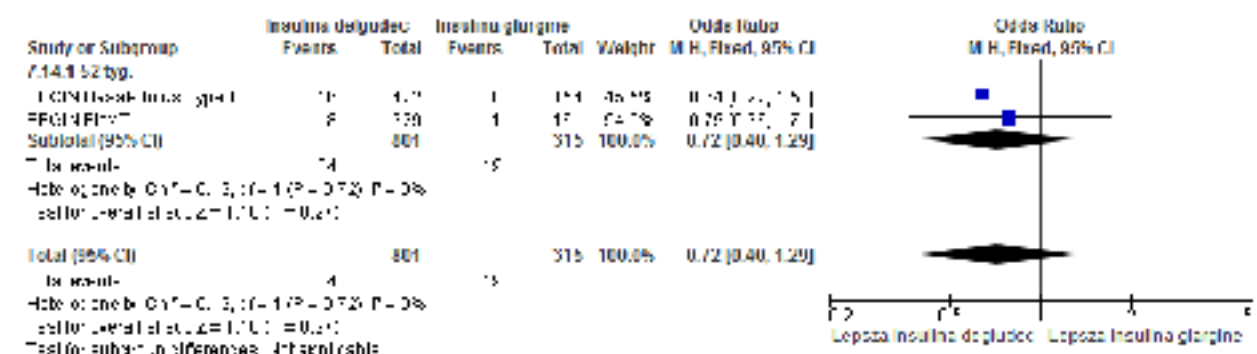
Ryc. 77. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



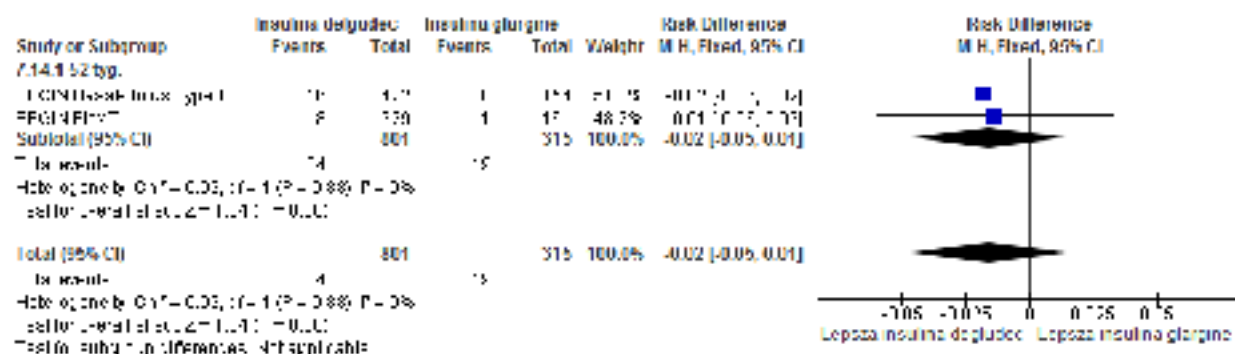
Ryc. 78. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



Ryc. 79. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. B0. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 125. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	P	RD, 95% CI [w p.p.]	P	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlax										
Dzieleno										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	105/472 (22,2%)	33/154 (21,4%)	1,05 (0,67; 1,63)	0,8318	0,82 (-6,67; 8,31)	0,8306	122,37 NNT (12,04 NNH; 14,99 NNT)
Nudności										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	26/472 (5,5%)	10/154 (6,5%)	0,84 (0,40; 1,78)	0,6488	-0,99 (-5,39; 3,42)	0,6610	101,52 NNT (29,26 NNH; 18,56 NNT)
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	18/329 (5,5%)	8/161 (5,0%)	1,11 (0,47; 2,60)	0,8159	0,50 (-3,66; 4,66)	0,8130	199,13 NNT (21,45 NNH; 27,34 NNT)
Biegunka										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	25/472 (5,3%)	7/154 (4,5%)	1,17 (0,50; 2,77)	0,7135	0,75 (-3,11; 4,61)	0,7030	133,13 NNT (21,68 NNH; 32,16 NNT)
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	9/329 (2,7%)	12/161 (7,5%)	0,35 (0,14; 0,85)	<b>0,0199</b>	-4,72 (-9,14; -0,29)	<b>0,0366</b>	21,20 NNT (10,94; 339,52) NNT
Wymioty										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	16/472 (3,4%)	8/154 (5,2%)	0,64 (0,27; 1,53)	0,3147	-1,80 (-5,67; 2,06)	0,3602	55,40 NNT (48,50 NNH; 17,63 NNT)
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	18/329 (5,5%)	11/161 (6,8%)	0,79 (0,36; 1,71)	0,5495	-1,36 (-5,97; 3,25)	0,5626	73,47 NNT (30,81 NNH; 16,75 NNT)

Tab. 126. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	Liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	Liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGar													
Dzieleno													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg	SAS	IDeg	472	181	470,38	154	60	153,47	-0,006 [-0,120; 0,108]	0,9155	0,984 [0,735; 1,318]	0,9151
Nudności													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg	SAS	IDeg	472	35	470,38	154	12	153,47	-0,004 [-0,054; 0,047]	0,8836	0,952 [0,494; 1,833]	0,8822
BEGIN Flex T1	52 tyg	SAS	IDeg Free-Flex	329	21	327,87	161	13	160,45	-0,017 [-0,069; 0,035]	0,5213	0,791 [0,396; 1,579]	0,5053
Biegunka													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg	SAS	IDeg	472	28	470,38	154	10	153,47	-0,006 [-0,052; 0,040]	0,8104	0,914 [0,444; 1,881]	0,8061
BEGIN Flex T1	52 tyg	SAS	IDeg Free-Flex	329	15	327,87	161	15	160,45	-0,048 [-0,100; 0,005]	0,0757	0,489 [0,239; 1,001]	0,0503
Wymioty													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg	SAS	IDeg	472	16	470,38	154	11	153,47	-0,038 [-0,093; 0,008]	0,1049	0,475 [0,220; 1,023]	0,0570
BEGIN Flex T1	52 tyg	SAS	IDeg Free-Flex	329	22	327,87	161	12	160,45	-0,008 [-0,058; 0,043]	0,7665	0,897 [0,444; 1,813]	0,7624

### **8.1.1.3.9 Zaburzenia układu nerwowego**

Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami układu nerwowego raportowane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014

#### *Insulina degludec vs insulina glargina*

##### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi interwencjami (por. Tab. 127).

Wyniki z badania BEGIN Flex T1 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń związanych z wystąpieniem bólu głowy w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=-0,113, 95% CI=(-0,210; -0,016), p=0,0218,
- IRR=0,622, 95% CI=(0,426; 0,908), p=0,0138.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 128).

##### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla odsetka pacjentów raportujących ból głowy. Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania bólu głowy.

Metaanaliza liczby zdarzeń wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami układu nerwowego - ból głowy w horyzoncie 52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD<sub>RR</sub>=0,0152, 95% CI=(-0,1465; 0,1162), p=0,8209,
- IRR<sub>RR</sub>=0,9276, 95% CI=(0,5389; 1,5966), p=0,7861.

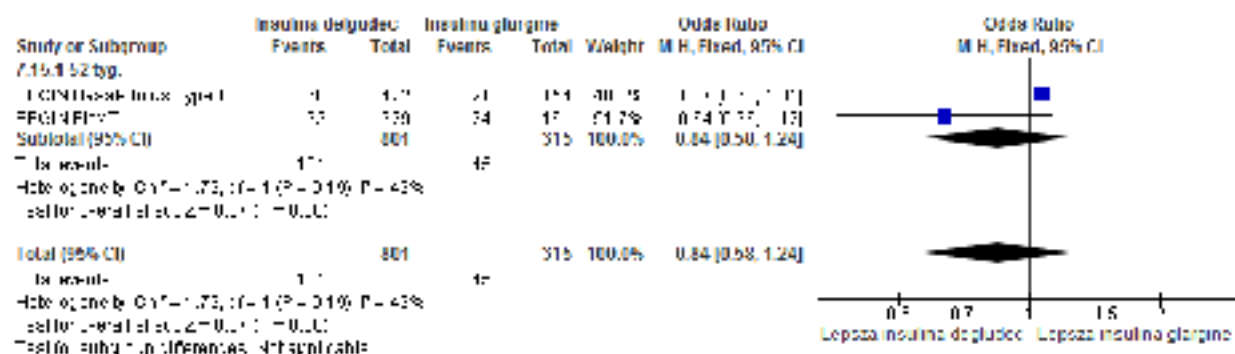
#### *Insulina degludec vs insulina detemir*

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania bólu głowy.

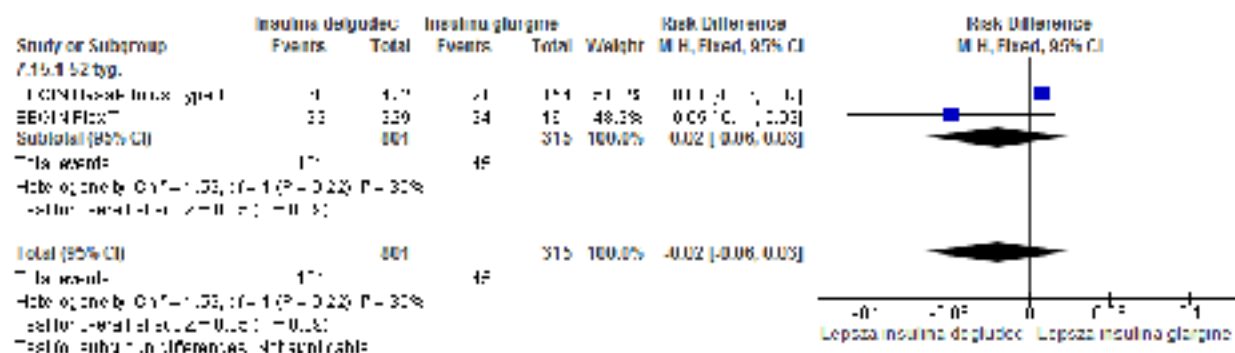
Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń związanych z wystąpieniem bólu głowy w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny detemir w horyzoncie 26 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=0,275, 95% CI=(0,126; 0,424), p=0,0003,
- IRR=2,39, 95% CI=(1,369; 4,172), p=0,0022.

Ryc. B1. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: ilorzaz szans.



Ryc. B2. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.





Tab. 1.27. Zaburzenia układu nerwowego (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir										
Dgólno										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	94/472 (19,9%)	39/154 (25,3%)	0,73 (0,48; 1,12)	0,1551	-5,41 (-13,17; 2,35)	0,1716	13,49 NNT (42,61 NNH; 7,60 NNT)
Bólglowy										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	68/472 (14,4%)	21/154 (13,6%)	1,07 (0,63; 1,81)	0,8121	0,77 (-5,51; 7,05)	0,8099	129,80 NNT (14,19 NNH; 18,16 NNT)
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	33/329 (10,0%)	24/161 (14,9%)	0,64 (0,36; 1,12)	0,1160	-4,98 (-11,26; 1,51)	0,1346	20,51 NNT (66,17 NNH; 8,98 NNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Bólglowy										
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	36/301 (12,0%)	10/152 (6,6%)	1,93 (0,93; 4,00)	0,0776	5,38 (0,00; 10,76)	0,0501	18,58 NNT (9,29 NNH; 70938,27 NNT)

Tab. 1.28. Zaburzenia układu nerwowego (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir													
Dgólno													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	202	470,38	154	58	153,47	0,052 (-0,062; 0,165)	0,3752	1,136 (0,849; 1,522)	0,3910
Bólglowy													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	128	470,38	154	30	153,47	0,077 (-0,008; 0,161)	0,0749	1,392 (0,935; 2,072)	0,1029
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	329	61	327,87	161	48	160,45	-0,113 (-0,210; -0,016)	<b>0,0218</b>	0,622 (0,426; 0,908)	<b>0,0138</b>
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet													
Bólglowy													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	301	71	149,98	152	15	75,74	0,275 (0,126; 0,424)	<b>0,0003</b>	2,39 (1,369; 4,172)	<b>0,0022</b>

### 8.1.1.3.10 Urazy, zatrucia i powikłania zabiegów

Zdarzenia niepożądane związane z urazami, zatruciami i powikłaniami zabiegów raportowane były w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz BEGIN Flex T1

*Insulina degludec vs insulina glargina*

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania oraz w liczbie zdarzeń analizowanych punktów końcowych (por. Tab. 129 oraz Tab. 130).

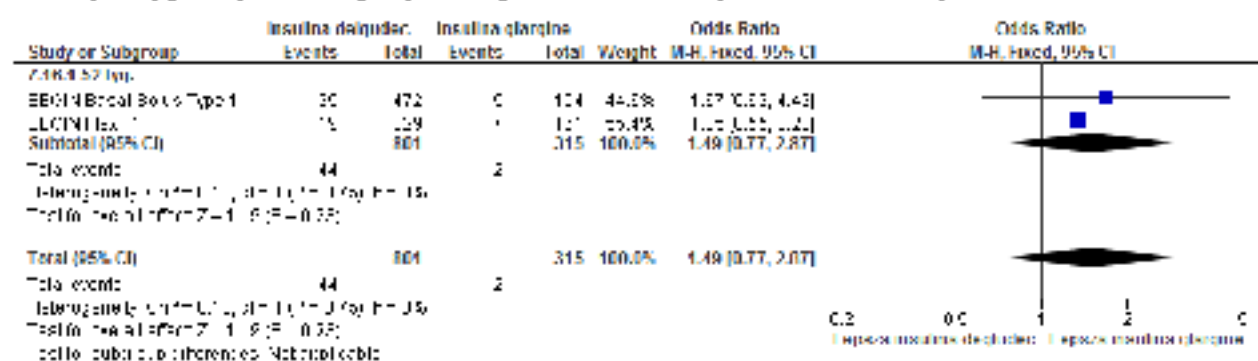
#### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla odsetka pacjentów, u których nastąpiło podanie niewłaściwego leku. Metaanaliza wyników wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glarginę w horyzoncie 52 tyg. w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Metaanaliza liczby zdarzeń wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego w horyzoncie 52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- $IRD_{\text{IR}} = 0,0182$ , 95% CI = (-0,0098; 0,0463),  $p = 0,2032$ ,
- $IRR_{\text{IR}} = 1,4455$ , 95% CI = (0,7771; 2,6888),  $p = 0,2446$ .

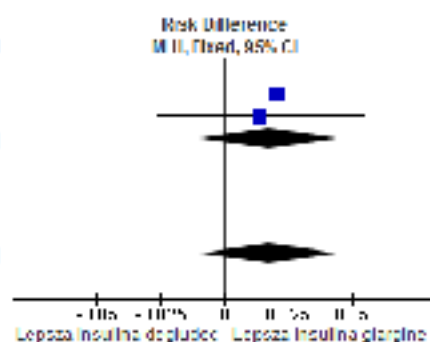
**Ryc. B3. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glarginę: zdarzenia niepożądane – urazy, zatrucia i powikłania zabiegów (podanie niewłaściwego leku), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



**Ryc. B4. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glarginę: zdarzenia niepożądane – urazy, zatrucia i powikłania zabiegów (podanie niewłaściwego leku),**

**cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka**

Study or Subgroup	Insulina degludec		Insulina glargine		Weight	Risk Difference M-DR, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
7.16.1.52 tyg.						
LCINDsash Jones 2011	28	112	0	111	61.3%	0.02 [-0.01, 0.04]
FGI 14 Flax 2011	9	159	7	157	48.7%	0.01 [-0.01, 0.03]
Subtotal (95% CI)		271		268	100.0%	0.02 [-0.01, 0.04]
Events	37		7			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.01, df = 1, P = 0.82; I <sup>2</sup> = 0%						
Test for heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 1.01, df = 1, P = 0.32						
Total (95% CI)		271		268	100.0%	0.02 [-0.01, 0.04]
Events	37		7			
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.01, df = 1, P = 0.82; I <sup>2</sup> = 0%						
Test for heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 1.01, df = 1, P = 0.32						
Test for subgroup differences: Chi <sup>2</sup> = 0.01, P = 0.82						



Tab. 129. Urazy, zatrucia i powikłania zabiegów (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
Dzieleno										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	99/472 (21,0%)	31/154 (20,1%)	1,05 (0,67; 1,65)	0,8225	0,84 (-6,48; 8,17)	0,8211	118,38 NNH (12,25 NNH; 15,44 NNT)
Podanie niewłaściwego leku										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	25/472 (5,3%)	5/154 (3,2%)	1,67 (0,63; 4,43)	0,3059	2,05 (-1,40; 5,50)	0,2445	48,78 NNH (18,17 NNH; 71,30 NNT)
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	19/329 (5,8%)	7/161 (4,3%)	1,35 (0,55; 3,28)	0,5094	1,43 (-2,61; 5,46)	0,4981	70,06 NNH (18,31 NNH; 38,35 NNT)

Tab. 130. Urazy, zatrucia i powikłania zabiegów (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina główna			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar													
Dzieleno													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	134	470,38	154	42	153,47	0,011 (-0,085; 0,107)	0,8186	1,041 (0,736; 1,472)	0,8204
Podanie niewłaściwego leku													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	27	470,38	154	5	153,47	0,025 (-0,011; 0,061)	0,1746	1,762 (0,679; 4,575)	0,2447
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	329	20	327,87	161	8	160,45	0,011 (-0,033; 0,055)	0,6172	1,223 (0,539; 2,777)	0,6298

### 8.1.1.3.1.1 Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia raportowane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014.

*Insulina degludec vs insulina glargina*

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanych punktów końcowych pomiędzy porównywanymi interwencjami (por. Tab. 131).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń związanych z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem w horyzoncie 52 tyg. w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine (wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=-0,142, 95% CI=(-0,251; -0,034), p=0,0103,
- IRR=0,636, 95% CI=(0,466; 0,869), p=0,0044.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 132).

#### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla odsetka pacjentów, u których raportowano ból jamy ustnej i gardła oraz kaszel. Do metaanalizy włączono wyniki badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie analizowanych punktów końcowych.

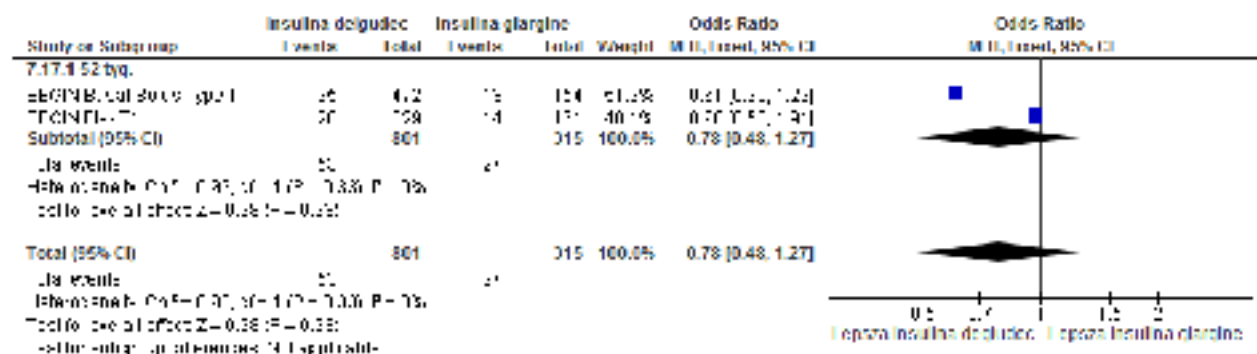
Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 52 tyg. wskazuje na:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia - ból jamy ustnej i gardła, w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD<sub>IT</sub>=-0,0187, 95% CI=(-0,0606; 0,0231), p=0,3800,
  - o IRR<sub>IT</sub>=0,8228, 95% CI=(-0,5449; 1,2426), p=0,3538,
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia - kaszel, w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD<sub>IT</sub>=-0,0237, 95% CI=(-0,0591; 0,0117), p=0,1891,
  - o IRR<sub>IT</sub>=0,7018, 95% CI=(0,4292; 1,1475), p=0,1581.

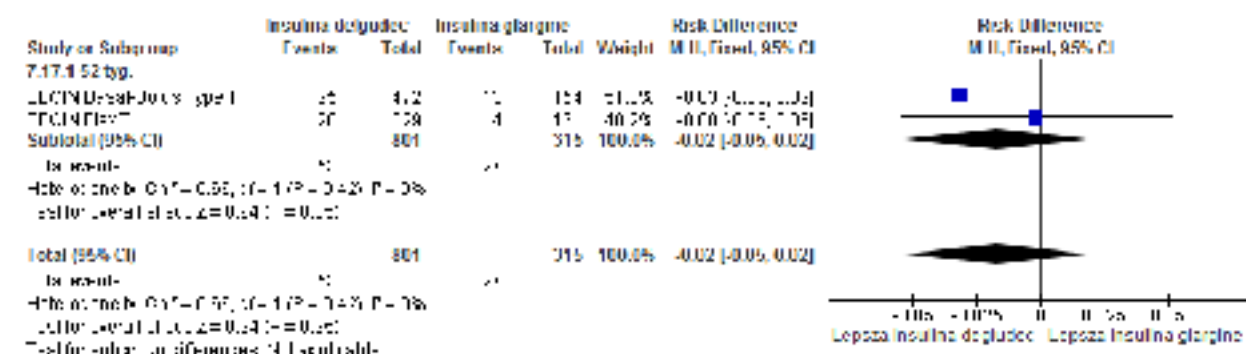
*Insulina degludec vs insulina detemir*

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania i liczby zdarzeń kaszlu.

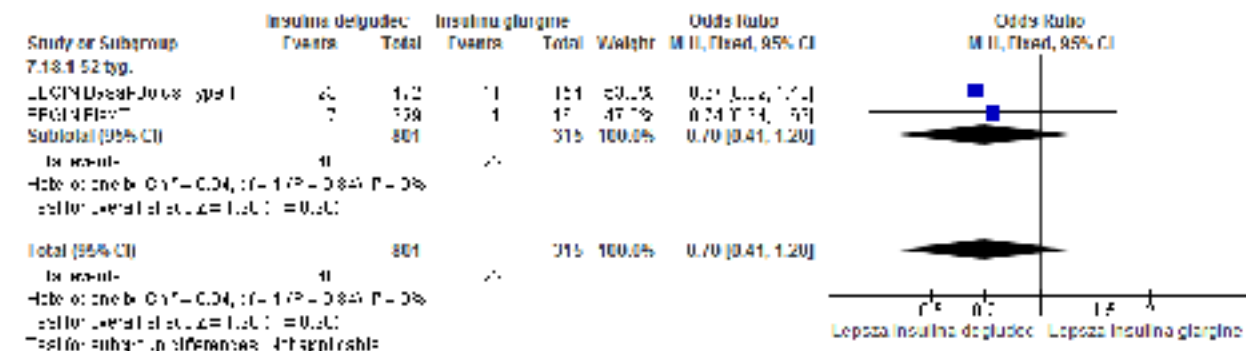
**Ryc. B5. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ból jamy ustnej i gardła), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



**Ryc. B6. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ból jamy ustnej i gardła), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.**



**Ryc. B7. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (kaszel), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**





Tab. 131. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	P	RD, 95% CI [w p.p.]	P	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir										
Dzieleno										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	30/472 (16,9%)	29/154 (18,8%)	0,88 (0,55; 1,41)	0,5930	-1,88 (-3,92; 5,16)	0,6004	53,13 NNT (19,38 NNH; 11,21 NNT)
Bilansowy ustnej i gardła										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	25/472 (5,3%)	13/154 (8,4%)	0,61 (0,30; 1,22)	0,1595	-3,14 (-7,93; 1,69)	0,2022	31,80 NNT (59,22 NNH; 12,53 NNT)
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	28/329 (8,5%)	14/161 (8,7%)	0,98 (0,50; 1,91)	0,9452	-0,19 (-5,48; 5,11)	0,9454	540,50 NNT (19,57 NNH; 18,25 NNT)
Kaszel										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	23/472 (4,9%)	11/154 (7,1%)	0,67 (0,32; 1,40)	0,2833	-2,27 (-6,73; 2,24)	0,3236	44,05 NNT (44,69 NNH; 14,75 NNT)
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	17/329 (5,2%)	11/161 (6,8%)	0,74 (0,34; 1,63)	0,4572	-1,67 (-6,24; 2,91)	0,4754	60,06 NNT (34,39 NNH; 16,03 NNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Kaszel										
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	13/301 (4,3%)	8/152 (5,3%)	0,81 (0,33; 2,00)	0,6523	-0,94 (-5,17; 3,28)	0,6616	105,91 NNT (30,45 NNH; 19,33 NNT)



Tab. 132. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Kontrolator			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir													
Dzieleno													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	117	470,38	154	60	153,47	-0,142 (-0,251; -0,034)	<b>0,0103</b>	0,636 (0,466; 0,869)	<b>0,0044</b>
Ból jamy ustnej i gardła													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	31	470,38	154	18	153,47	-0,051 (-0,11; 0,008)	0,0875	0,562 (0,314; 1,004)	0,0518
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	329	36	327,87	161	15	160,45	0,016 (-0,043; 0,076)	0,5903	1,174 (0,643; 2,145)	0,6008
Kaszel													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	24	470,38	154	12	153,47	-0,027 (-0,076; 0,022)	0,2744	0,653 (0,326; 1,305)	0,2273
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	329	20	327,87	161	13	160,45	-0,02 (-0,072; 0,031)	0,4462	0,753 (0,375; 1,513)	0,4256
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet													
Kaszel													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	301	14	149,98	152	11	75,74	-0,052 (-0,151; 0,047)	0,3032	0,643 (0,292; 1,416)	0,2726

### **8.1.1.3.12 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania raportowane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014

#### *Insulina degludec vs insulina glargina*

##### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanych punktów końcowych pomiędzy porównywanymi interwencjami (por. Tab. 133).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń związanych z hipoglikemią w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg. (wyniki z badania BEGIN Flex T1):

- $IRD = -0,134$ , 95% CI =  $(-0,227; -0,041)$ ,  $p = 0,0047$ ,
- $IRR = 0,532$ , 95% CI =  $(0,356; 0,794)$ ,  $p = 0,0020$ .

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 134).

##### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla punktu końcowego: zaburzenia metabolizmu i odżywiania - hipoglikemia. Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 52 tyg. wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania - hipoglikemia, zarówno dla miary względnej ( $IRR_{RX}$ ) i bezwzględnej ( $IRD_{RX}$ ) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- $IRD_{RX} = -0,0339$ , 95% CI =  $(-0,1630; 0,0952)$ ,  $p = 0,6066$ ,
- $IRR_{RX} = 0,8684$ , 95% CI =  $(0,43061, 1,7514)$ ,  $p = 0,6935$ .

#### *Insulina degludec vs insulina datamir*

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania i liczby zdarzeń zaburzeń metabolizmu i odżywiania - hipoglikemii.



Tab. 133. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (odsetek pacjentów)- cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir										
Dgólno										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	83/472 (17,6%)	20/154 (13,0%)	1,43 (0,84; 2,42)	0,1832	4,60 (-1,73; 10,92)	0,1541	21,75 NNH (9,16 NNH; 57,95 NNT)
Hipoglikemia										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	51/472 (10,8%)	12/154 (7,8%)	1,43 (0,74; 2,77)	0,2827	3,01 (-2,06; 8,09)	0,2447	33,19 NNH (12,36 NNH; 48,47 NNT)
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	32/329 (9,7%)	15/161 (9,3%)	1,05 (0,55; 2,00)	0,8850	0,41 (-5,11; 5,92)	0,8942	244,10 NNH (16,98 NNH; 19,59 NNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Hipoglikemia										
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	19/301 (6,3%)	15/152 (9,9%)	0,62 (0,30; 1,25)	0,1783	-3,56 (-9,04; 1,92)	0,2034	28,12 NNT (51,99 NNH; 11,07 NNT)

Tab. 134. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (liczba zdarzeń) - cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir													
Dgólno													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	121	470,38	154	29	153,47	0,068 (-0,014; 0,151)	0,1054	1,361 (0,908; 2,042)	0,1357
Hipoglikemia													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	74	470,38	154	16	153,47	0,053 (-0,009; 0,115)	0,0956	1,509 (0,879; 2,59)	0,1356
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	329	50	327,87	161	46	160,45	-0,134 (-0,227; -0,041)	<b>0,0047</b>	0,532 (0,356; 0,794)	<b>0,0020</b>
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet													
Hipoglikemia													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	301	32	149,98	152	18	75,74	-0,024 (-0,157; 0,108)	0,7190	0,898 (0,504; 1,599)	0,7143

### **8.1.1.3.13 Inne zdarzenia niepożądane**

Inne zdarzenia niepożądane raportowane były w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz BEGIN Flex T1.

*Insulina degludec vs insulina glargina*

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg.:

- OR=0,31, 95% CI=(0,13; 0,73), p=0,0074,
- RD=-4,81, 95% CI=(-9,10; -0,52), p=0,0279.

Pozostałe wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianych punktów w końcowych (por. Tab 135).

Również analiza liczby zdarzeń w badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 1 wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń związanych z zaburzeniami układu immunologicznego ogółem w grupie IDeg w porównaniu do grupy IGlar w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=-0,055, 95% CI=(-0,101; -0,008), p=0,0205,
- IRR=0,299, 95% CI=(0,132; 0,678), p=0,0038.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 136).

Tab. 135. Inne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	P	RD, 95% CI [w p.p.]	P	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar										
Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowaniem leczenia: insulina bolus										
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	IDeg Forced-Flex	37/164 (22,6%)	23/161 (14,3%)	1,75 (0,99; 3,10)	0,0563	3,28 (-0,10; 16,65)	0,0528	12,08 NNT (6,01 NNT; 1001,71 NNT)
			IDeg	25/165 (15,2%)		1,07 (0,58; 1,93)	0,8255	0,87 (-6,93; 8,56)	0,8254	115,50 NNT (11,69 NNT; 14,65 NNT)
			IDeg (raczenie)	62/329 (18,8%)		1,39 (0,83; 2,35)	0,2120	4,56 (-2,30; 11,42)	0,1928	21,93 NNT (8,76 NNT; 43,44 NNT)
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	68/329 (20,7%)	26/161 (16,1%)	1,35 (0,82; 2,22)	0,2338	4,52 (-2,65; 11,69)	0,2189	22,13 NNT (8,55 NNT; 37,68 NNT)
Znaczące zdarzenia sercowo-naczyniowe										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg.	SAS	IDeg	8/472 (1,7%)	2/154 (1,3%)	1,31 (0,28; 6,24)	0,7342	0,40 (-1,74; 2,53)	0,7199	252,39 NNT (39,52 NNT; 57,55 NNT)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	90/472 (19,1%)	31/154 (20,1%)	0,93 (0,59; 1,47)	0,7720	-1,06 (-8,32; 6,20)	0,7742	94,16 NNT (16,14 NNT; 12,02 NNT)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	57/472 (12,1%)	23/154 (14,9%)	0,78 (0,46; 1,32)	0,3570	-2,86 (-9,21; 3,49)	0,3776	34,98 NNT (28,64 NNT; 10,86 NNT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	43/472 (9,1%)	16/154 (10,4%)	0,86 (0,47; 1,58)	0,6373	-1,28 (-6,75; 4,19)	0,6489	78,16 NNT (23,84 NNT; 14,81 NNT)
Zaburzenia oka										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	38/472 (8,1%)	10/154 (6,5%)	1,26 (0,61; 2,59)	0,5290	1,56 (-3,04; 6,16)	0,5071	64,21 NNT (16,24 NNT; 32,85 NNT)
Zaburzenia sercowo-naczyniowe										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	24/472 (5,1%)	7/154 (4,5%)	1,13 (0,47; 2,66)	0,7889	0,54 (-3,30; 4,38)	0,7832	185,43 NNT (22,83 NNT; 30,29 NNT)
Zaburzenia psychiczne										

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeq	n/N (IDeq)	n/N (IGbr)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeq	25/472 (5,3%)	6/154 (3,9%)	1,38 (0,56; 2,43)	0,4884	1,40 (-2,26; 5,06)	0,4537	71,40 NNT (19,75 NNT; 44,18 NNT)
<b>Dane kliniczne i laboratoryjne/wyniki badań</b>										
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeq	20/472 (4,2%)	6/154 (3,9%)	1,09 (0,43; 2,77)	0,8538	0,34 (-3,21; 3,90)	0,8508	293,10 NNT (25,66 NNT; 31,11 NNT)
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>										
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeq	11/472 (2,3%)	11/154 (7,1%)	0,31 (0,13; 0,73)	0,0074	-4,81 (-9,10; -0,52)	0,0279	20,78 NNT (10,99; 191,18) NNT
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>										
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeq	12/472 (2,5%)	4/154 (2,6%)	0,98 (0,31; 2,08)	0,9700	-0,06 (-2,94; 2,83)	0,9702	1817,20 NNT (35,33 NNT; 34,00 NNT)
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>										
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeq	10/472 (2,1%)	3/154 (1,9%)	1,09 (0,30; 4,01)	0,8975	0,17 (-2,37; 2,71)	0,8953	586,19 NNT (36,89 NNT; 42,20 NNT)
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>										
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeq	10/472 (2,1%)	2/154 (1,3%)	1,65 (0,36; 7,59)	0,5235	0,82 (-1,39; 3,03)	0,4672	121,96 NNT (33,00 NNT; 71,92 NNT)
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>										
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeq	6/472 (1,3%)	1/154 (0,6%)	1,97 (0,24; 16,49)	0,5317	0,62 (-1,00; 2,24)	0,4524	160,81 NNT (44,57 NNT; 99,99 NNT)
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>										
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeq	5/472 (1,1%)	1/154 (0,6%)	1,64 (0,19; 14,13)	0,6535	0,41 (-1,16; 1,98)	0,6086	243,92 NNT (50,53 NNT; 86,26 NNT)
<b>Nawotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>										
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeq	3/472 (0,6%)	3/154 (1,9%)	0,32 (0,06; 1,61)	0,1679	-1,31 (-3,61; 0,99)	0,2629	76,19 NNT (101,51 NNT; 27,70 NNT)
<b>Procedury medyczne i chirurgiczne</b>										

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGbr)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	2/472 (0,4%)	3/154 (1,9%)	0,21 (0,04; 1,29)	0,0931	-1,52 (-3,78; 0,74)	0,1862	65,60 NNT (135,90 NNH; 26,42 NNT)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>										
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	2/472 (0,4%)	1/154 (0,6%)	0,65 (0,06; 7,23)	0,7268	-0,23 (-1,62; 1,17)	0,7517	443,22 NNT (85,34 NNH; 61,61 NNT)
<b>Wady wrodzone, rodzinne lub genetyczne</b>										
<b>Dzielenie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	0/472 (0,0%)	1/154 (0,6%)	0,11 (0,00; 2,67)	0,1741	-0,65 (-2,22; 0,92)	0,4172	154,00 NNT (108,76 NNH; 45,08 NNT)

Tab. 136. Inne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina głęboka			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGbr</b>													
<b>Znaczące zdarzenia sercowo-naczyniowe</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg.	SAS	IDeg	472	8	940,77	154	2	306,95	0,002 (-0,009; 0,013)	0,7179	1,305 (0,277; 6,146)	0,7363
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	145	470,38	154	50	153,47	-0,018 (-0,121; 0,086)	0,7394	0,946 (0,686; 1,305)	0,7359
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	93	470,38	154	38	153,47	-0,05 (-0,138; 0,038)	0,2686	0,799 (0,548; 1,165)	0,2425
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	48	470,38	154	18	153,47	-0,015 (-0,077; 0,046)	0,6266	0,870 (0,506; 1,496)	0,6145
<b>Zaburzenia oka</b>													



Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa I Deg	Insulina degludec			Insulina głęboka			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	49	470,38	154	11	153,47	0,032 (-0,019; 0,084)	0,2155	1,453 (0,756; 2,795)	0,2624
<b>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	26	470,38	154	7	153,47	0,010 (-0,030; 0,050)	0,6351	1,212 (0,526; 2,792)	0,6518
<b>Zaburzenia psychiczne</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	30	470,38	154	8	153,47	0,012 (-0,031; 0,054)	0,5930	1,224 (0,561; 2,669)	0,6122
<b>Dane kliniczne i laboratoryjne/wyniki badań</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	24	470,38	154	6	153,47	0,012 (-0,025; 0,049)	0,5314	1,305 (0,533; 3,193)	0,5596
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	11	470,38	154	12	153,47	-0,055 (-0,101; -0,009)	<b>0,0205</b>	0,299 (0,132; 0,678)	<b>0,0038</b>
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	13	470,38	154	4	153,47	0,002 (-0,028; 0,031)	0,9171	1,060 (0,346; 3,252)	0,9183
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	10	470,38	154	4	153,47	-0,005 (-0,034; 0,024)	0,7432	0,816 (0,256; 2,601)	0,7306
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	10	470,38	154	2	153,47	0,008 (-0,014; 0,031)	0,4707	1,631 (0,357; 7,445)	0,5275
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>													
<b>Dzielenie</b>													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	6	470,38	154	1	153,47	0,006 (-0,010; 0,023)	0,4544	1,958 (0,236; 16,26)	0,5340

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina główna			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Zaburzenia krwi i układu chłonnego													
Dółono													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	5	470,38	154	1	153,47	0,004 (-0,012; 0,020)	0,6100	1,631 (0,191; 13,963)	0,6550
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)													
Dółono													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	3	470,38	154	3	153,47	-0,013 (-0,036; 0,010)	0,2673	0,326 (0,066; 1,617)	0,1701
Procedury medyczne i chirurgiczne													
Dółono													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	2	470,38	154	3	153,47	-0,015 (-0,038; 0,008)	0,1903	0,218 (0,036; 1,302)	0,0947
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych													
Dółono													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	3	470,38	154	1	153,47	0,000 (-0,015; 0,015)	0,9853	0,979 (0,102; 9,410)	0,9852
Wady wrodzone, rodzinne lub genetyczne													
Dółono													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	0	470,38	154	1	153,47	-0,007 (-0,019; 0,006)	0,3173	-	-

#### **8.1.1.4 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych**

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowane było we wszystkich badaniach dla cukrzycy typu 1 włączonych do niniejszego przeglądu.

*Insulina degludec vs insulina glargina*

##### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania analizowanego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi interwencjami (por. Tab. 137).

##### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

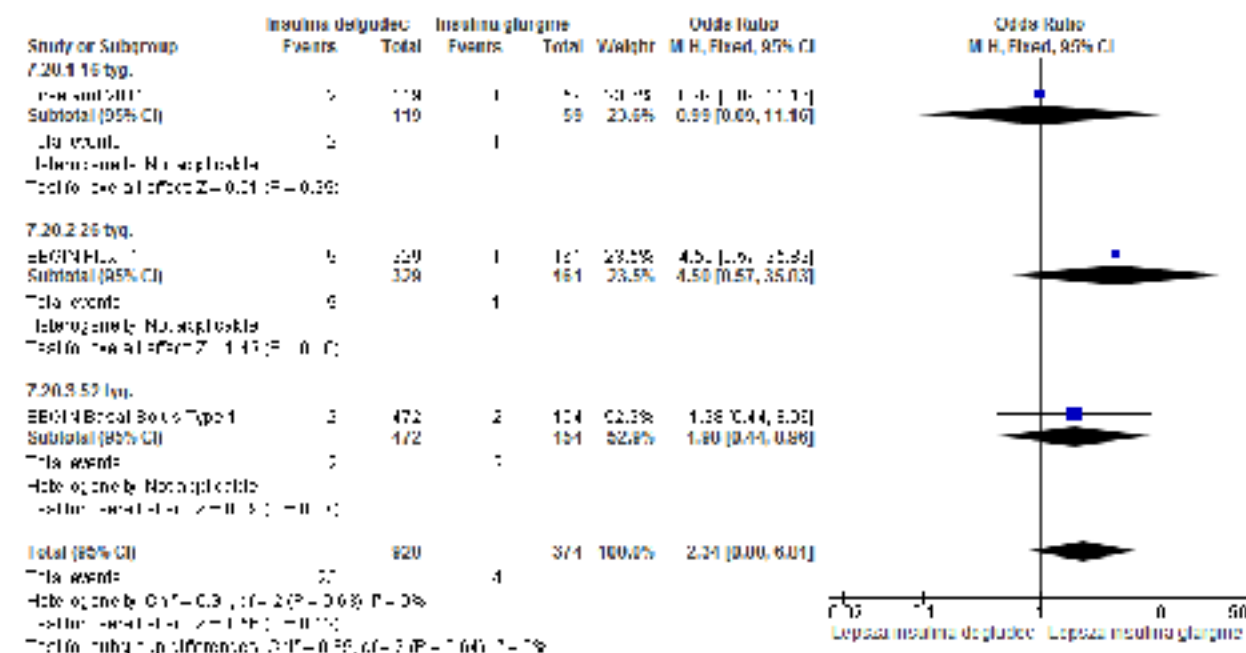
- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów,
- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg., populacja obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów, wyniki połączone dla IDeg,
- Birkeland 2011: horyzont 16 tyg., populacja obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów, wyniki połączone dla IDeg,

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie niższego odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami insuliny degludec i insuliny glargine.

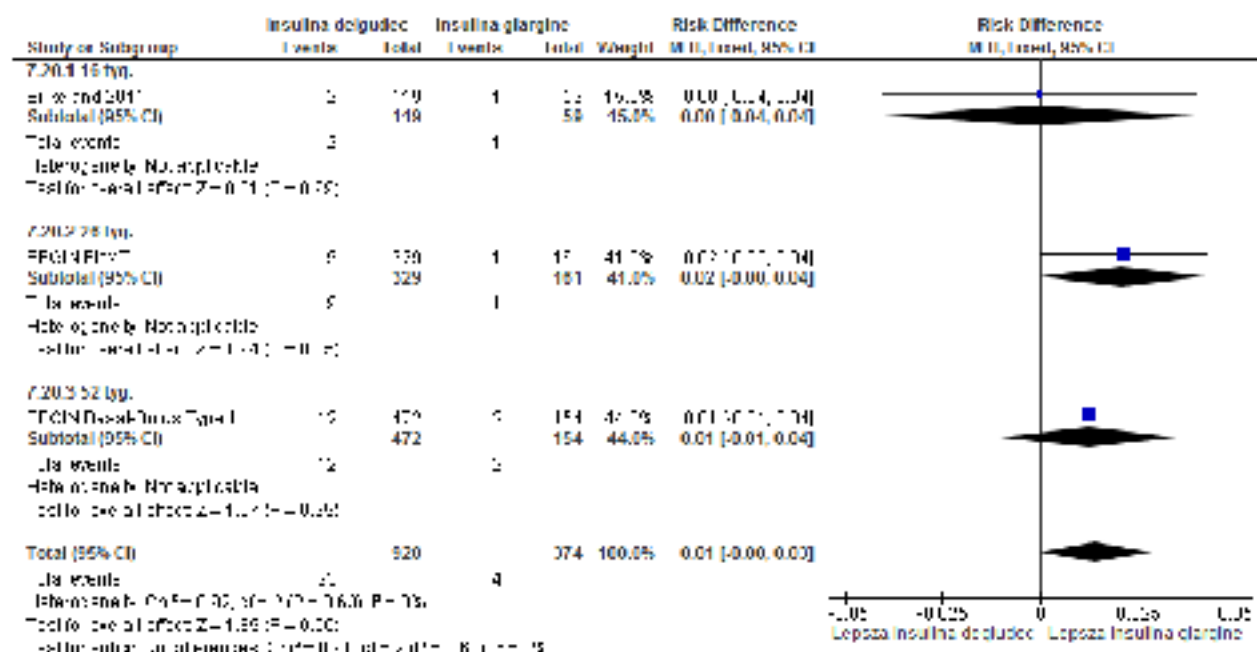
*Insulina degludec vs insulina detemir*

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Ryc. 91. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 92. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 137. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (kontrola/parat or)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	wszyscy randomizowan i	IDeg	12/472 (2,5%)	2/157 (1,3%)	2,02 (0,45; 9,13)	0,3602	1,27 (-0,99; 3,53)	0,2706	78,83 NNH (28,37 NNH; 101,16 NNT)
	104 tyg.	wszyscy włączeni do fazy przedłużonej		3/351 (0,9%)		2/118 (1,7%)	0,50 (0,08; 3,03)	0,4508	-0,84 (-3,36; 1,68)	
BEGIN Flex T1	26 tyg.	wszysty randomizowan i	IDeg Forced-Flex	5/164 (3,0%)	1/164 (0,6%)	5,13 (0,59; 44,36)	0,1377	2,44 (-0,45; 5,33)	0,0979	41,00 NNH (18,77 NNH; 222,48 NNT)
			IDeg	4/165 (2,4%)		4,05 (0,45; 36,63)	0,2132	1,81 (-0,82; 4,45)	0,1766	55,11 NNH (22,49 NNH; 122,33 NNT)
			IDex (łącznie)	9/329 (2,7%)		4,58 (0,58; 36,50)	0,1503	2,13 (0,00; 4,25)	0,0502	47,04 NNH (23,51 NNH; 57623,92 NNT)
Birkeland 2011	16 tyg.	wszysty randomizowan i	IDeg (A)	2/59 (3,4%)	1/59 (1,7%)	2,04 (0,18; 23,07)	0,5663	1,69 (-3,98; 7,37)	0,5581	59,00 NNH (13,57 NNH; 25,14 NNT)
			IDeg (B)	0/60 (0,0%)		0,32 (0,01; 3,07)	0,4908	-1,69 (-6,25; 2,86)	0,4656	59,00 NNT (34,99 NNH; 16,01 NNT)
			IDex (łącznie)	2/119 (1,7%)		0,99 (0,09; 11,16)	0,9945	-0,01 (-4,04; 4,01)	0,9945	7021,00 NNT (24,95 NNH; 24,77 NNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	26 tyg.	wszyscy randomizowan i	IDeg	3/303 (1,0%)	1/153 (0,7%)	1,52 (0,16; 14,74)	0,7179	0,34 (-1,36; 2,03)	0,6972	297,17 NNH (49,22 NNH; 73,61 NNT)

### **8.1.1.5 Zmiana masy ciała**

Zmiana masy ciała raportowana była we wszystkich badaniach dla cukrzycy typu 1 włączonych do niniejszego przeglądu.

*Insulina degludec vs insulina glargina*

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z badania BEGIN Flex T1 wskazują na istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała [kg] w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 26 tyg.:

- MD=-0,80, 95% CI=[-1,48; -0,12], p=0,0223.

#### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja FAS,
- BEGIN Flex T1:
  - o wariant 1: horyzont 26 tyg. (faza podstawowa badania), populacja FAS, wyniki połączone dla IDeg,
  - o wariant 2: horyzont 52 tyg. (faza przedłużona badania), populacja FAS,
- Birkeland 2011: horyzont 16 tyg., populacja ITT, wyniki połączone dla IDeg,

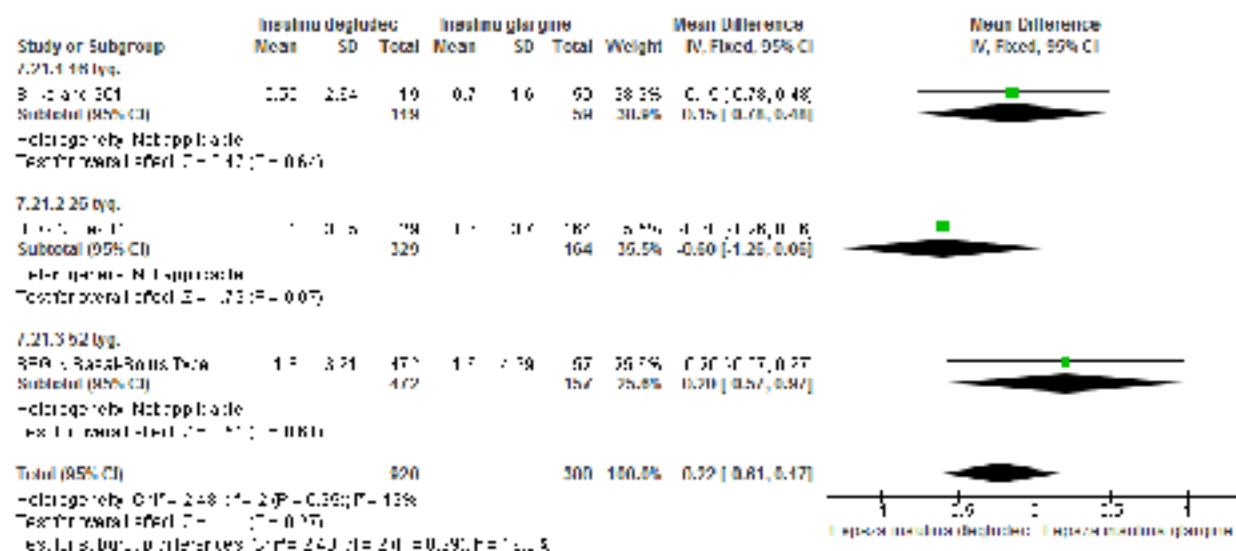
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie zmiany masy ciała [kg].

*Insulina degludec vs insulina detemir*

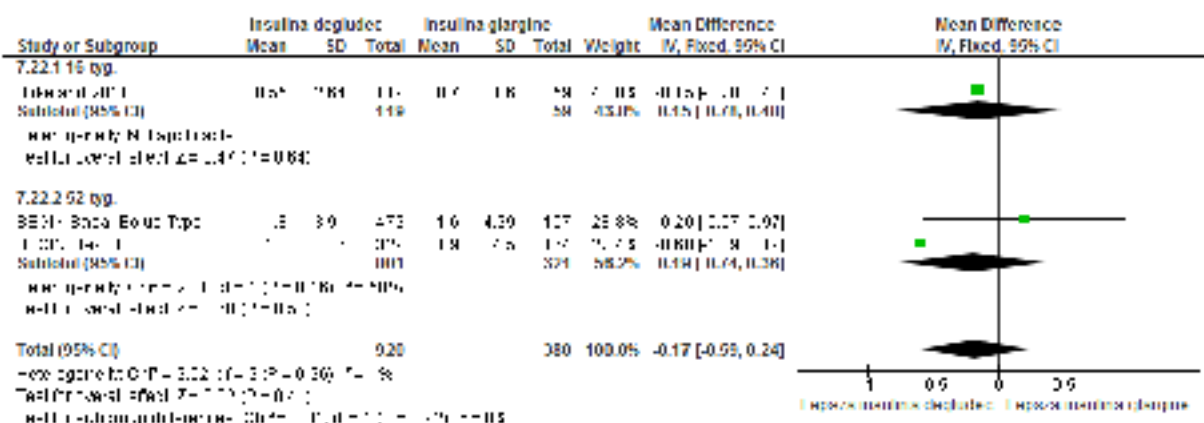
Wyniki badania Davies 2014 wskazują na istotnie statystycznie większy przyrost masy ciała [kg] w grupie pacjentów stosujących insulinę degludec w porównaniu z grupą stosującą insulinę detemir:

- horyzont 26 tyg.: MD=1,10, 95% CI=(0,55; 1,65), p=0,0001,
- horyzont 52 tyg.: MD=1,07, 95% CI=(0,47; 1,67), p=0,0005

Ryc. 93. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana masy ciała (kg), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 1).



Ryc. 94. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana masy ciała (kg), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 2).



Tab. 13B. Zmiana masy ciała (kg) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir</b>											
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	1,80	3,91	157	1,60	4,39	0,20 (-0,57; 0,97)	0,6115
BEGIN Flex T1	26 tyg.	FAS	IDeg Forced-Flex	164	1,20	3,50	164	1,60	3,70	-0,40 (-1,18; 0,38)	0,3153
			IDeg	165	0,80	2,50				-0,80 (-1,48; -0,12)	<b>0,0223</b>
	IDeg (łącznie)		329	1,00	3,05	-0,60 (-1,26; 0,06)				0,0733	
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	329	1,30	3,60				164	1,90
Birkeland 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	0,10	2,70	59	0,70	1,60	-0,60 (-1,40; 0,20)	0,1447
			IDeg (B)	60	1,00	2,50				0,30 (-0,45; 1,05)	0,4364
			IDeg (łącznie)	119	0,55	2,64				-0,15 (-0,78; 0,48)	0,6391
<b>Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet</b>											
Davies 2014	26 tyg.	FAS	IDeg	302	1,50	3,48	153	0,40	2,47	1,10 (0,55; 1,65)	<b>0,0001</b>
	52 tyg.	FAS	IDeg	302	-	-	153	-	-	1,07 (0,47; 1,67)	<b>0,0005</b>



## 8.2 Cukrzyca typu 2

### 8.2.1 IDeg vs IGlar

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie zidentyfikowane badania bezpośrednio porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 2:

- terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (analiza podstawowa): BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long oraz Zinman 2011,
- terapia insuliną bazową w schemacie 'basal-bolus' (analiza dodatkowa): BEGIN Basal-Bolus Type 2.

Ocena bezpieczeństwa dot. porównania insuliny degludec i insuliny glargine została przedstawiona w oparciu o:

- zgony,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zmianę masy ciała.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (długodziałające analogi insuliny, insulina NPH i mieszanki insulinowe) będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus (patrz: Analiza problemu decyzyjnego [15]). W związku z tym w ramach analizy podstawowej analizowano badania oceniające stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ocenę bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec w schemacie 'basal-bolus' przedstawiono w aneksie (patrz: Aneks 6 Wyniki dla IDeg stosowanej w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus').

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności dla insuliny degludec stosowanej w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

#### 8.2.1.1 Zgony

Częstość zgonów oceniano w czterech badaniach: BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long. Wyniki z poszczególnych badań przedstawiono poniżej.

##### 8.2.1.1.1 Zgon z dowolnej przyczyny

###### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

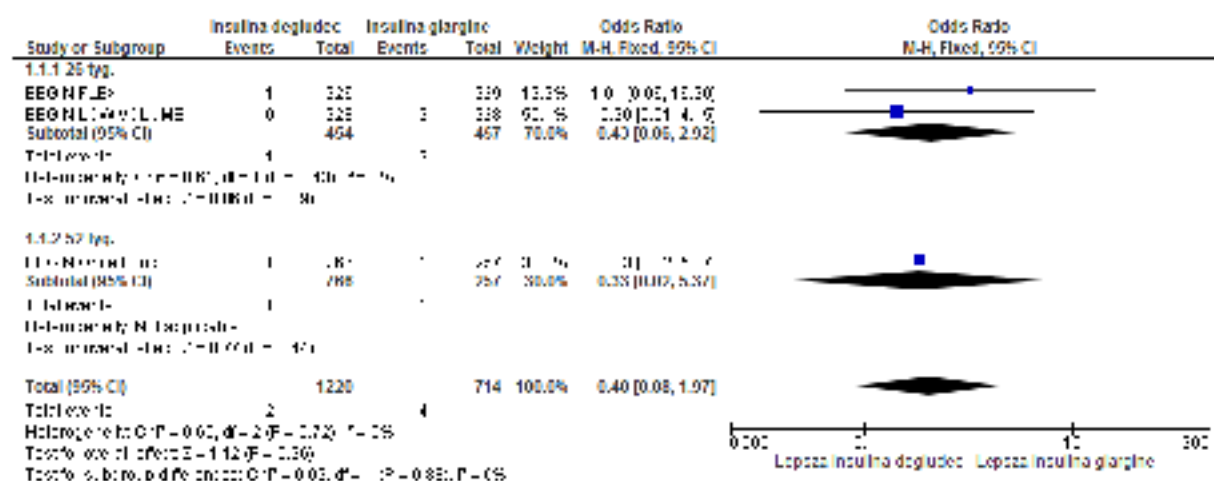
**Metaanaliza wyników badań:**

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

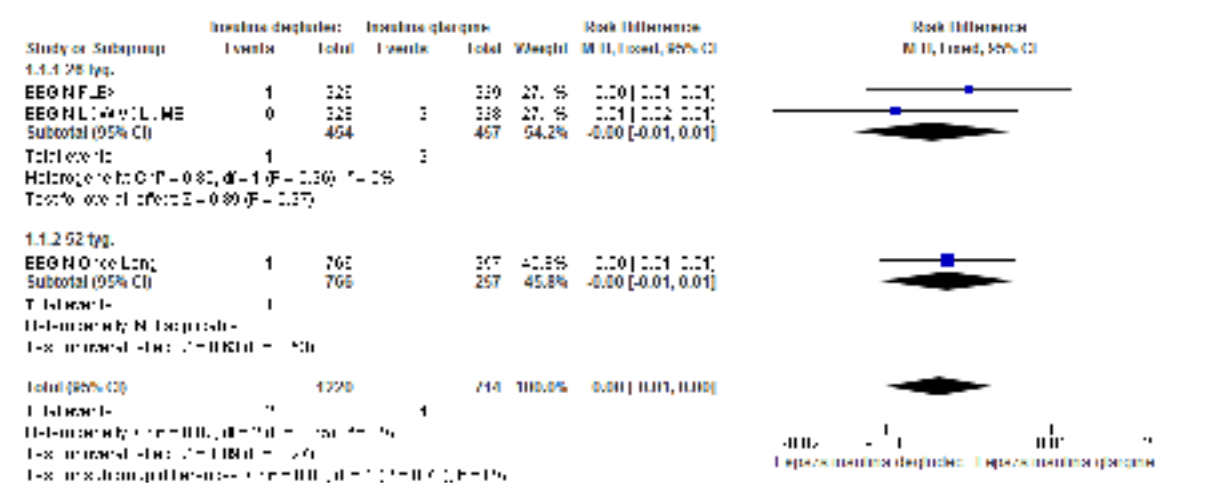
- BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki dla grupy IDeg,
- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Once Long:
  - o wariant 1: horyzont 52 tyg. (faza podstawowa badania), populacja SAS,
  - o wariant 2: horyzont 104 tyg. (faza przedłużona badania), populacja SAS.

Wyniki metaanalizy (dla obu wariantów) wskazują na przewagę insuliny degludec w zakresie mniejszej liczby zgonów z dowolnej przyczyny, przy czym wynik nie jest znamieny statystycznie.

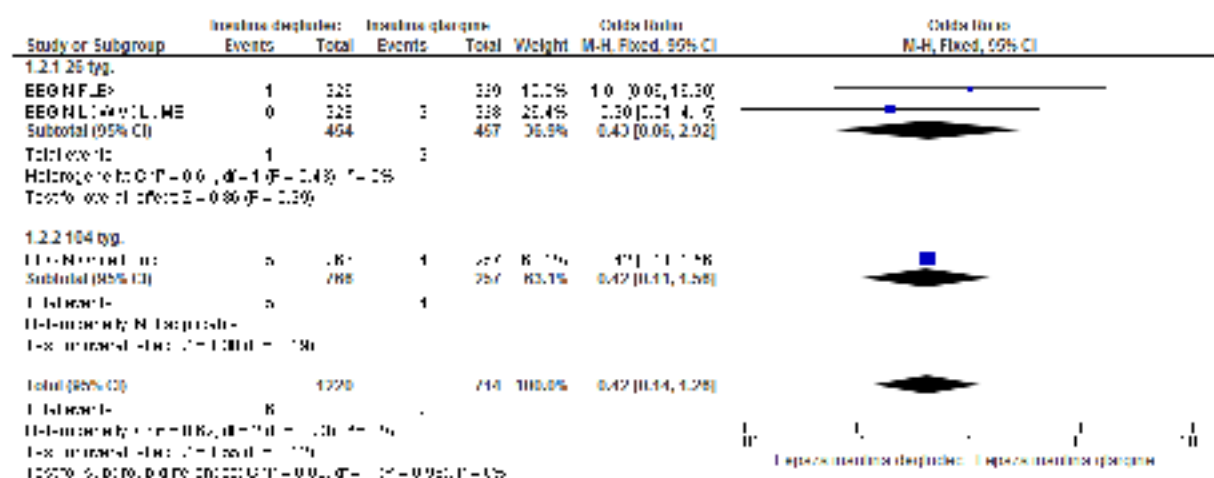
**Ryc. 95. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zgon z dowolnej przyczyny, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: iloraz szans.**



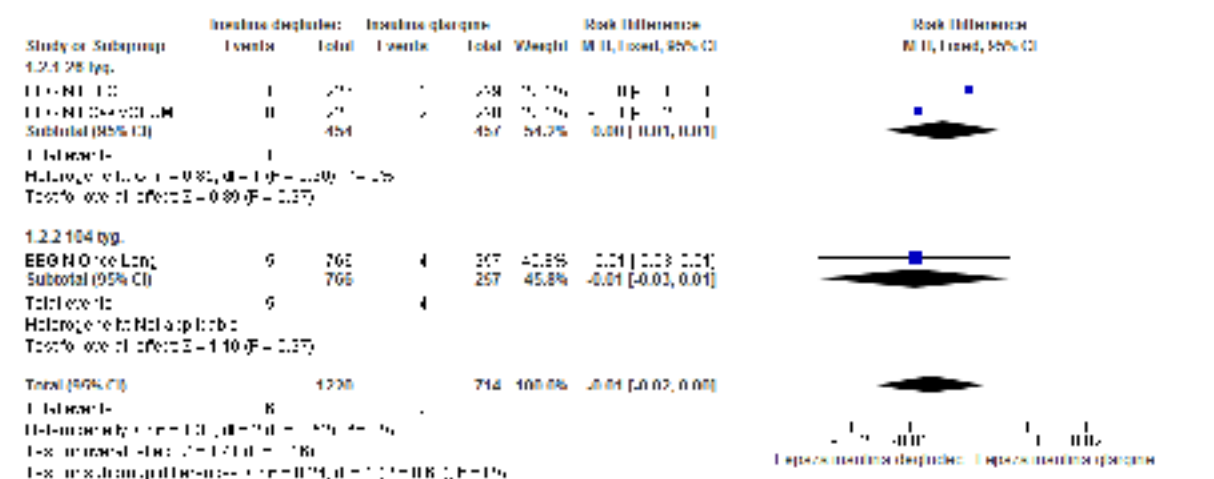
**Ryc. 96. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zgon z dowolnej przyczyny, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: różnica ryzyka.**



Ryc. 97. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zgon z dowolnej przyczyny, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 98. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zgon z dowolnej przyczyny, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 139. Zgon z dowolnej przyczyny – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		NNT (95% CI)	
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p		
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar											
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	0/230 (0,0%)	1/229 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,15)	0,4984	-0,44 (-1,64; 0,76)	0,4759	229,00 NNT (130,91 NNH; 61,08 NNT)	
			IDeg	1/226 (0,4%)		1,01 (0,06; 16,30)	0,9925	0,01 (-1,21; 1,22)	0,9925		17251,33 NNH (81,86 NNH; 82,64 NNT)
			IDeg (razem)	1/456 (0,2%)		0,50 (0,03; 8,05)	0,6257	-0,22 (-1,17; 0,74)	0,6558		460,02 NNT (135,41 NNH; 85,23 NNT)
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	0/228 (0,0%)	2/228 (0,9%)	0,20 (0,01; 4,15)	0,2971	-0,88 (-2,35; 0,60)	0,2439	114,00 NNT (167,16 NNH; 42,51 NNT)	
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	1/766 (0,1%)	1/257 (0,4%)	0,33 (0,02; 5,37)	0,4395	-0,26 (-1,06; 0,54)	0,5280	386,76 NNT (183,69 NNH; 94,20 NNT)	
	104 tyg.			5/766 (0,7%)	4/257 (1,6%)	0,42 (0,11; 1,56)	0,1931	-0,90 (-2,52; 0,71)	0,2734	110,66 NNT (140,14 NNH; 39,67 NNT)	

### 8.2.1.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Punkty końcowe, dla których wyniki dostępne były z co najmniej jednego badania, i tym samym było możliwe przeprowadzenie metaanalizy, zostały omówione osobno. Pozostałe poważne zdarzenia niepożądane (raportowane tylko w jednym badaniu) zostały przedstawione w rozdz. 8.2.1.2.4

#### 8.2.1.2.1 Poważne zdarzenia niepożądane ogółem

Poważne zdarzenia niepożądane ogółem raportowano we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

##### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 140).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń w grupie potężonej IDeg w porównaniu z IGlar w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania BEGIN Flex) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- $IRD=0,053$ , 95% CI=(0,001; 0,105),  $p=0,0445$ .

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 141).

##### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

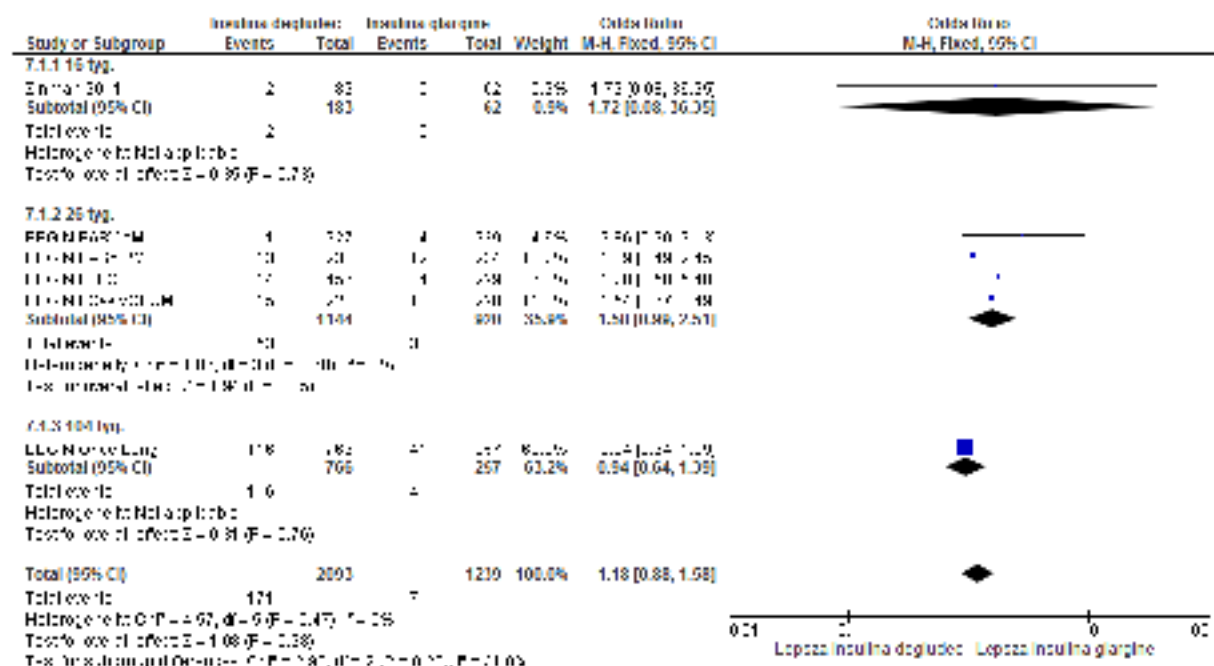
- BEGIN EASY AM: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN EASY PM: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki potężone dla IDeg,
- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Once Long: horyzont 104 tyg., populacja SAS,
- Zinman 2011: horyzont 16 tyg., populacja ITT, wyniki potężone dla IDeg (metaanaliza odsetka pacjentów).

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi terapiami.

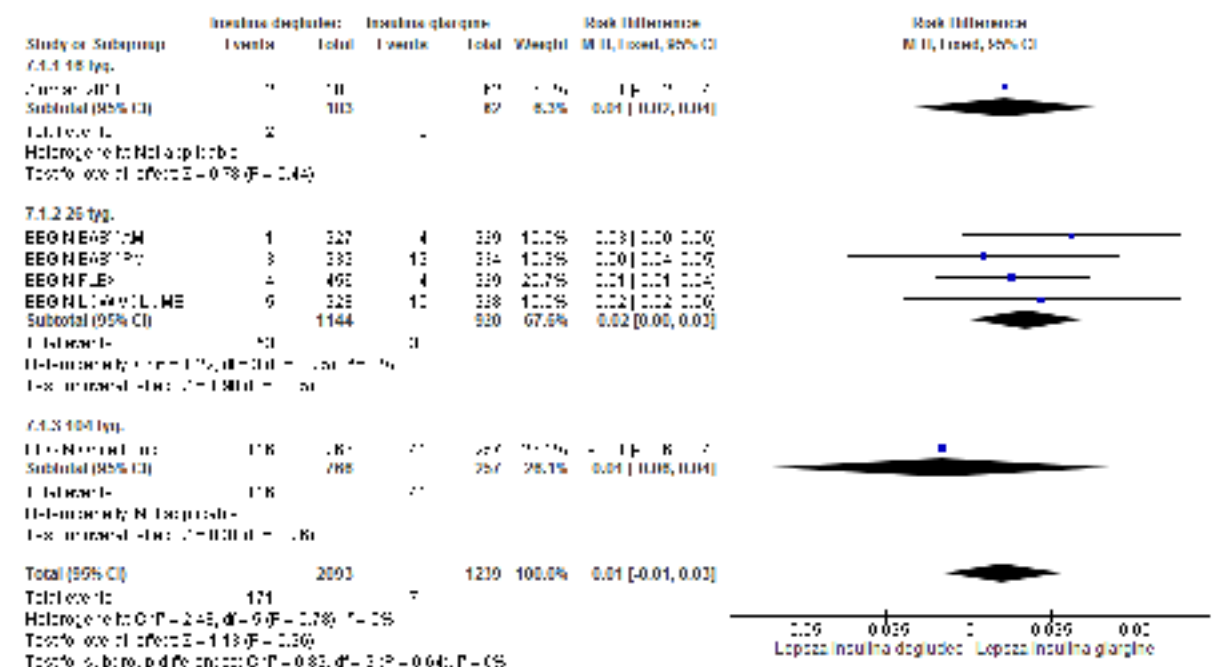
Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 26-104 tyg. wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGlar w zakresie liczby poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem w przeliczeniu na pacjento-lata:

- $IRD_{RX}=0,0242$ , 95% CI=(-0,0140; 0,0624),  $p=0,2152$ ,
- $IRR_{RX}=1,0347$ , 95% CI=(0,8401; 1,2744),  $p=0,7480$ .

Ryc. 99. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 100. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 140. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar										
BEGIN EASY AM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	11/227 (4,8%)	4/229 (1,7%)	2,86 (0,90; 9,13)	0,0752	3,10 (-0,17; 6,37)	0,0631	32,27 NNH (15,70 NNH; 590,66 MNT)
BEGIN EASY PM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	13/233 (5,6%)	12/234 (5,1%)	1,09 (0,49; 2,45)	0,8286	0,45 (-3,63; 4,53)	0,8285	221,63 NNH (22,05 NNH; 27,53 MNT)
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	6/230 (2,6%)	4/229 (1,7%)	1,51 (0,42; 5,41)	0,5298	0,86 (-1,81; 3,53)	0,5267	116,01 NNH (28,32 NNH; 55,35 MNT)
			IDeg	8/226 (3,5%)		2,06 (0,61; 6,95)	0,2422	1,79 (-1,15; 4,74)	0,2330	55,77 NNH (21,10 NNH; 86,68 MNT)
			IDeg (razem)	14/456 (3,1%)		1,78 (0,58; 5,48)	0,3133	1,32 (-1,00; 3,64)	0,2637	75,56 NNH (27,44 NNH; 100,27 MNT)
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	15/228 (6,6%)	10/228 (4,4%)	1,54 (0,67; 3,49)	0,3068	2,19 (-1,98; 6,37)	0,3031	45,60 NNH (15,71 NNH; 50,48 MNT)
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	62/766 (8,1%)	26/257 (10,1%)	0,78 (0,48; 1,27)	0,3179	-2,02 (-6,18; 2,14)	0,3408	49,44 MNT (46,74 NNH; 16,17 MNT)
	104 tyg.			116/766 (15,1%)	41/257 (16,0%)	0,94 (0,64; 1,39)	0,7553	-0,81 (-5,96; 4,34)	0,7578	123,50 MNT (23,06 NNH; 16,79 MNT)
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	1/62 (1,6%)	0/62 (0,0%)	3,05 (0,12; 76,30)	0,4974	1,61 (-2,74; 5,97)	0,4680	62,00 NNH (16,75 NNH; 36,46 MNT)
			IDeg (A)	0/60 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,15; 3,15)	1,0000	N.A. NNH (31,75 NNH; 31,75 MNT)
			IDeg (B)	1/61 (1,6%)		3,10 (0,12; 77,58)	0,4911	1,64 (-2,77; 6,05)	0,4660	61,00 NNH (16,54 NNH; 36,12 MNT)
			IDeg Q.D.	1/121 (0,8%)		1,56 (0,06; 38,76)	0,7875	0,83 (-2,11; 3,76)	0,5813	121,00 NNH (26,57 NNH; 47,38 MNT)
			IDeg (razem)	2/183 (1,1%)		1,72 (0,08; 36,36)	0,7270	1,09 (-1,66; 3,85)	0,4371	91,50 NNH (25,98 NNH; 60,10 MNT)

Tab. 141. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina główna			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, IDeg vs IGlar													
BEGIN EASY AM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	227	12	113,11	229	5	114,11	0,062 [-0,009; 0,134]	0,0868	2,421 [0,853; 6,972]	0,0967
BEGIN EASY PM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	233	14	116,10	234	17	116,60	-0,025 [-0,119; 0,069]	0,5982	0,827 [0,408; 1,678]	0,5988
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	230	9	114,61	229	4	114,11	0,043 [-0,018; 0,105]	0,1676	2,240 [0,690; 7,274]	0,1795
			IDeg	226	11	112,61				0,063 [-0,005; 0,13]	0,0677	2,787 [0,897; 8,751]	0,0792
			IDeg (razem)	456	20	227,22				0,053 [0,001; 0,105]	0,0445	2,511 [0,858; 7,346]	0,0928
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	228	23	113,61	228	14	113,61	0,079 [-0,026; 0,184]	0,1390	1,643 [0,845; 3,193]	0,1431
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	766	92	763,38	257	38	256,12	-0,028 [-0,081; 0,025]	0,3050	0,812 [0,557; 1,185]	0,2810
	104 tyg.			766	229	1 526,76	257	87	512,24	-0,020 [-0,060; 0,021]	0,3383	0,883 [0,690; 1,130]	0,3237



### 8.2.1.2.2 Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

Poważne zdarzenia niepożądane związane z nowotworami łagodnymi, złośliwymi i nieokreślonymi oceniane były w dwóch badaniach: BEGIN LOW VOLUME oraz BEGIN Once Long.

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine zarówno w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego jak i liczby zdarzeń (por. Tab 142 i Tab 143).

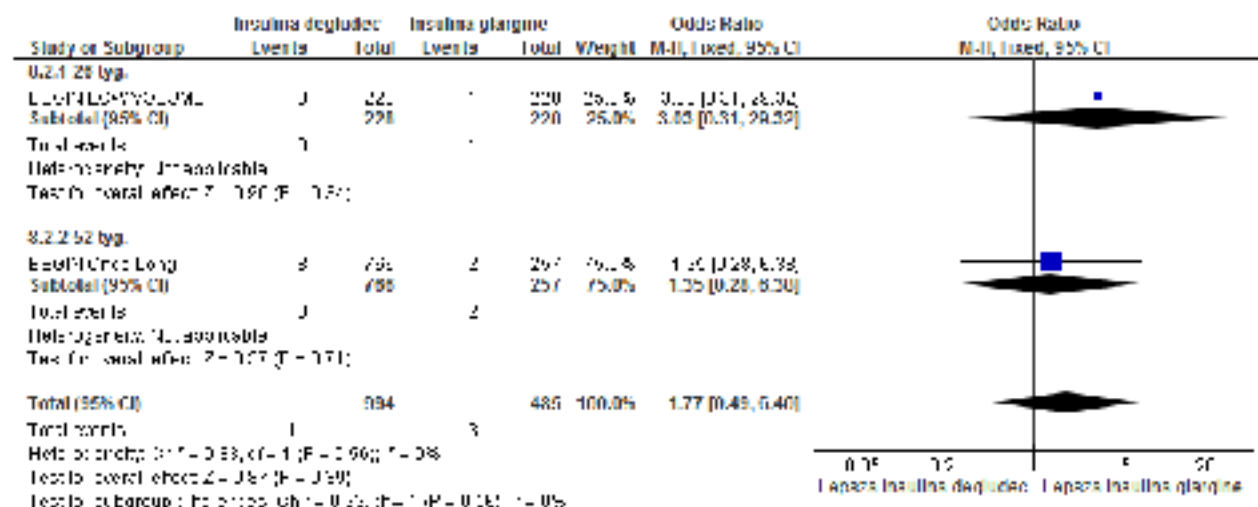
#### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Once Long: horyzont 52 tyg., populacja SAS.

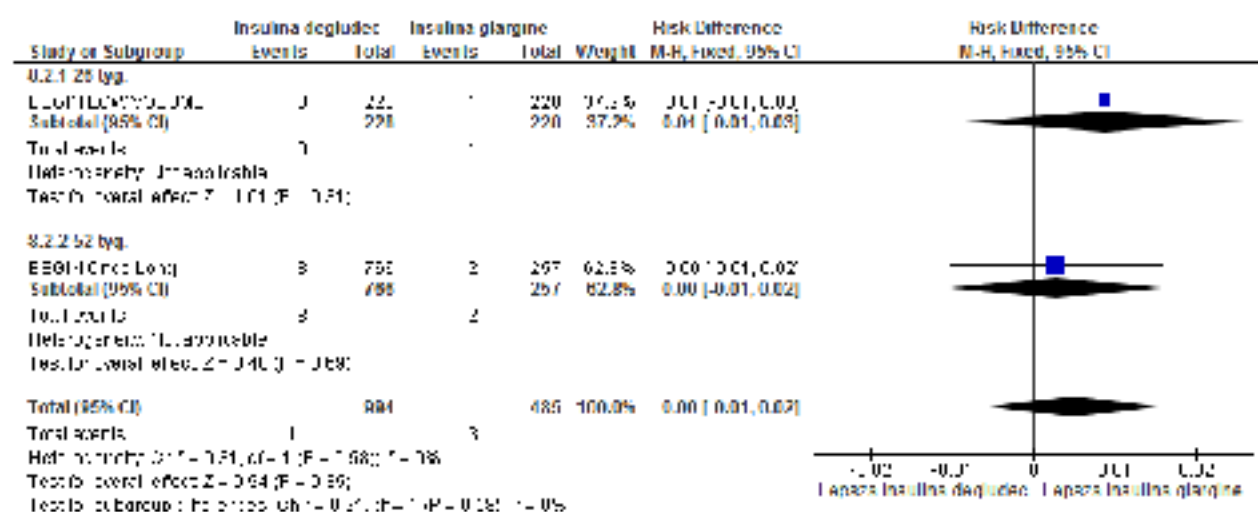
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie ocenianego punktu końcowego.

**Ryc. 101. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem – nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (ogółem), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



**Ryc. 102. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem – nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (ogółem),**

**cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka**



Tab. 142. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MMT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar										
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	3/228 (1,3%)	1/228 (0,4%)	3,03 (0,31; 29,32)	0,3391	0,98 (-0,93; 2,59)	0,3146	114,00 MMH (38,65 MMH; 120,10 MMT)
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	8/766 (1,0%)	2/257 (0,8%)	1,35 (0,28; 6,38)	0,7084	0,27 (-1,03; 1,56)	0,6867	375,69 MMH (64,13 MMH; 97,36 MMT)

Tab. 143. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento- lata	N	liczba zdarzeń	pacjento- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar													
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	228	3	113,61	228	1	113,61	0,018 (-0,017; 0,052)	0,3173	3,000 (0,312; 28,941)	0,3414

#### **8.2.1.23 Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem**

Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem oceniano w badaniu BEGIN Once Long.

Wyniki badania BEGIN Once Long wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania analizowanych punktów końcowych (por. Tab. 144).

Również analiza liczby zdarzeń nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 145).

Tab. 144. Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p,p)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar										
Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: ogółem										
BEGIN Dnce Long	52 tyg.	SAS	IDeg	5/766 (0,7%)	2/257 (0,8%)	0,84 (0,16; 4,34)	0,8330	-0,13 (-1,34; 1,09)	0,8398	797,01 MNT (91,67 NNH; 74,53 MNT)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
Hipoglikemia										
BEGIN Dnce Long	52 tyg.	SAS	IDeg	1/766 (0,1%)	2/257 (0,8%)	0,17 (0,02; 1,85)	0,1442	-0,65 (-1,75; 0,46)	0,2504	154,40 MNT (218,97 NNH; 57,08 MNT)
Kwasica ketonowa										
BEGIN Dnce Long	52 tyg.	SAS	IDeg	1/766 (0,1%)	0/257 (0,0%)	1,01 (0,04; 24,85)	0,9956	0,13 (-0,49; 0,75)	0,6804	766,00 NNH (133,04 NNH; 203,85 MNT)
Utrata przytomności spowodowana hipoglikemią										
BEGIN Dnce Long	52 tyg.	SAS	IDeg	1/766 (0,1%)	0/257 (0,0%)	1,01 (0,04; 24,85)	0,9956	0,13 (-0,49; 0,75)	0,6804	766,00 NNH (133,04 NNH; 203,85 MNT)
Zaburzenia układu immunologicznego										
Nadwrażliwość										
BEGIN Dnce Long	52 tyg.	SAS	IDeg	1/766 (0,1%)	0/257 (0,0%)	1,01 (0,04; 24,85)	0,9956	0,13 (-0,49; 0,75)	0,6804	766,00 NNH (133,04 NNH; 203,85 MNT)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe										
Ból brzucha										
BEGIN Dnce Long	52 tyg.	SAS	IDeg	1/766 (0,1%)	0/257 (0,0%)	1,01 (0,04; 24,85)	0,9956	0,13 (-0,49; 0,75)	0,6804	766,00 NNH (133,04 NNH; 203,85 MNT)

Tab. 145. Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina główna			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlir													
Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: ogółem													
BEGIN Dnco Lang	52 tyg.	SAS	IDeg	766	5	763,38	257	2	256,12	-0,001 (-0,014; 0,011)	0,8404	0,839 (0,163; 4,323)	0,8336
	104 tyg.			766	15	1 526,76	257	5	512,24	0,000 (-0,010; 0,010)	0,9899	1,007 (0,366; 2,769)	0,9899
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania													
Hipoglikemia													
BEGIN Dnco Lang	52 tyg.	SAS	IDeg	766	1	763,38	257	2	256,12	-0,006 (-0,018; 0,005)	0,2521	0,169 (0,015; 1,950)	0,1449
Kwasica ketonowa													
BEGIN Dnco Lang	52 tyg.	SAS	IDeg	766	1	763,38	257	0	256,12	0,001 (-0,001; 0,004)	0,3173	-	-
Utrata przytomności spowodowana hipoglikemią													
BEGIN Dnco Lang	52 tyg.	SAS	IDeg	766	1	763,38	257	0	256,12	0,001 (-0,001; 0,004)	0,3173	-	-
Zaburzenia układu immunologicznego													
Nadwrażliwość													
BEGIN Dnco Lang	52 tyg.	SAS	IDeg	766	1	763,38	257	0	256,12	0,001 (-0,001; 0,004)	0,3173	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe													
Ból brzucha													
BEGIN Dnco Lang	52 tyg.	SAS	IDeg	766	1	763,38	257	0	256,12	0,001 (-0,001; 0,004)	0,3173	-	-

#### 8.2.1.2.4 Inne poważne zdarzenia niepożądane

Inne poważne zdarzenia niepożądane oceniano w dwóch badaniach: BEGIN LOW VOLUME oraz BEGIN Once Long.

##### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w częstości występowania analizowanych punktów końcowych (Tab 146). Również wyniki dla analizy liczby zdarzeń nie uzyskały znaczącości statystycznej (Tab 147).

##### Metaanaliza wyników badań:

Metaanaliza liczby zdarzeń możliwa była dla zaburzeń serca ogółem. Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Once Long: horyzont 104 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami serca ogółem w horyzoncie 26-104 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- $IRD_{\text{rz}}=0,0014$ , 95% CI= $(-0,0189; 0,0218)$ ,  $p=0,8913$ ,
- $IRR_{\text{rz}}=1,0305$ , 95% CI= $(0,6710; 1,5826)$ ,  $p=0,8908$ .

Tab. 146. Inne poważne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, IDeg vs IGLar										
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
Ogółem										
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	4/228 (1,8%)	2/228 (0,9%)	2,02 (0,37; 11,13)	0,4203	0,98 (-1,21; 2,97)	0,4108	114,00 NNH (33,70 NNH; 82,44 NNT)
Zaburzenia serca										
Ogółem										
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	3/228 (1,3%)	2/228 (0,9%)	1,51 (0,25; 9,10)	0,6551	0,44 (-1,47; 2,35)	0,6529	228,00 NNH (42,56 NNH; 67,90 NNT)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania										
Ogółem										
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	5/228 (2,2%)	0/228 (0,0%)	11,25 (0,62; 204,59)	0,1020	2,19 (0,12; 4,27)	0,0381	45,60 NNH (23,44; 834,20) NNH
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Ogółem										
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	2/228 (0,9%)	1/228 (0,4%)	2,01 (0,18; 22,31)	0,5701	0,44 (-1,04; 1,92)	0,5623	228,00 NNH (52,03 NNH; 95,70 NNT)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe										
Ogółem										
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	1/228 (0,4%)	1/228 (0,4%)	1,00 (0,06; 16,09)	1,0000	0,00 (-1,21; 1,21)	1,0000	N.A. NNH (82,44 NNH; 82,44 NNT)
Urazy, zatrucia i powikłania zabiegów										
Ogółem										
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	1/228 (0,4%)	1/228 (0,4%)	1,00 (0,06; 16,09)	1,0000	0,00 (-1,21; 1,21)	1,0000	N.A. NNH (82,44 NNH; 82,44 NNT)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
Ogółem										
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	0/228 (0,0%)	2/228 (0,9%)	0,20 (0,01; 4,15)	0,2971	-0,98 (-2,35; 0,60)	0,2439	114,00 NNT (167,16 NNH; 42,51 NNT)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
Ogółem										



Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	0/228 (0,0%)	2/228 (0,9%)	0,20 (0,01; 4,15)	0,2971	-0,99 (-2,35; 0,60)	0,2439	114,00 NNT (167,16 NNH; 42,51 NMT)
Zaburzenia układu nerwowego										
Ogółem										
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	0/228 (0,0%)	1/228 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,19)	0,5001	-0,44 (-1,65; 0,77)	0,4764	228,00 NNT (130,12 NNH; 60,76 NMT)
Zaburzenia psychiczne										
Ogółem										
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	1/228 (0,4%)	0/228 (0,0%)	3,01 (0,12; 74,36)	0,5001	0,44 (-0,77; 1,65)	0,4764	228,00 NNT (130,12 NNH; 60,76 NMT)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
Ogółem										
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	0/228 (0,0%)	1/228 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,19)	0,5001	-0,44 (-1,65; 0,77)	0,4764	228,00 NNT (130,12 NNH; 60,76 NMT)
Zaburzenia										
Ogółem										
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	1/228 (0,4%)	0/228 (0,0%)	3,01 (0,12; 74,36)	0,5001	0,44 (-0,77; 1,65)	0,4764	228,00 NNT (130,12 NNH; 60,76 NMT)

Tab. 147. Inne poważne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, IDeg vs IGlar													
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze													
Ogółem													
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	228	5	113,61	228	2	113,61	0,026 (-0,019; 0,072)	0,2568	2,500 (0,485; 12,886)	0,2734
Zaburzenia serca													
Ogółem													
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	228	4	113,61	228	2	113,61	0,018 (-0,025; 0,060)	0,4142	2,000 (0,366; 10,919)	0,4235
BEGIN Once Long	104 tyg.	SAS	IDeg	766	76	1 526,76	257	26	512,24	0,001 (-0,023; 0,022)	0,9320	0,991 (0,628; 1,531)	0,9317

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>													
<b>Długość</b>													
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg	SAS	IDeg	228	5	113,61	228	0	113,61	0,044 (0,005; 0,083)	0,0253	-	-
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>													
<b>Długość</b>													
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg	SAS	IDeg	228	2	113,61	228	1	113,61	0,009 (-0,021; 0,039)	0,5637	2,000 (0,181; 22,056)	0,5714
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>													
<b>Długość</b>													
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg	SAS	IDeg	228	1	113,61	228	1	113,61	0,000 (-0,024; 0,024)	1,0000	1,000 (0,063; 15,988)	1,0000
<b>Urazy, zatrucia i powikłania zabiegów</b>													
<b>Długość</b>													
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg	SAS	IDeg	228	1	113,61	228	1	113,61	0,000 (-0,024; 0,024)	1,0000	1,000 (0,063; 15,988)	1,0000
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>													
<b>Długość</b>													
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg	SAS	IDeg	228	0	113,61	228	2	113,61	-0,018 (-0,042; 0,007)	0,1573	-	-
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>													
<b>Długość</b>													
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg	SAS	IDeg	228	0	113,61	228	2	113,61	-0,018 (-0,042; 0,007)	0,1573	-	-
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>													
<b>Długość</b>													
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg	SAS	IDeg	228	0	113,61	228	1	113,61	-0,009 (-0,026; 0,008)	0,3173	-	-
<b>Zaburzenia psychiczne</b>													
<b>Długość</b>													
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg	SAS	IDeg	228	1	113,61	228	0	113,61	0,009 (-0,008; 0,026)	0,3173	-	-
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>													
<b>Długość</b>													
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg	SAS	IDeg	228	0	113,61	228	1	113,61	-0,009 (-0,026; 0,008)	0,3173	-	-

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Zaburzenia naczyniowe													
Dzieleno													
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg	SAS	IDeg	228	1	113,61	228	0	113,61	0,009 (-0,008; 0,026)	0,3173	-	-

### 8.2.1.3 Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane raportowano we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

Wyróżniono te grupy zdarzeń niepożądanych, które były raportowane w więcej niż jednym badaniu, i dla których było możliwe przeprowadzenie metaanalizy. Pozostałe grupy i zdarzenia niepożądane zestawiono w rozdz. 8.2.1.3.7.

#### 8.2.1.3.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano w pięciu badaniach: BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME oraz BEGIN Once Long.

##### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie ocenianego punktu końcowego [por. Tab 148].

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania BEGIN EASY PM) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=1,217, 95% CI=(0,754; 1,680),  $p<0,0001$ ,
- IRR=1,462, 95% CI=(1,265; 1,691),  $p<0,0001$ .

Pozostałe wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej [Tab 149].

##### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzono metaanalizę wyników dot. częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem. Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

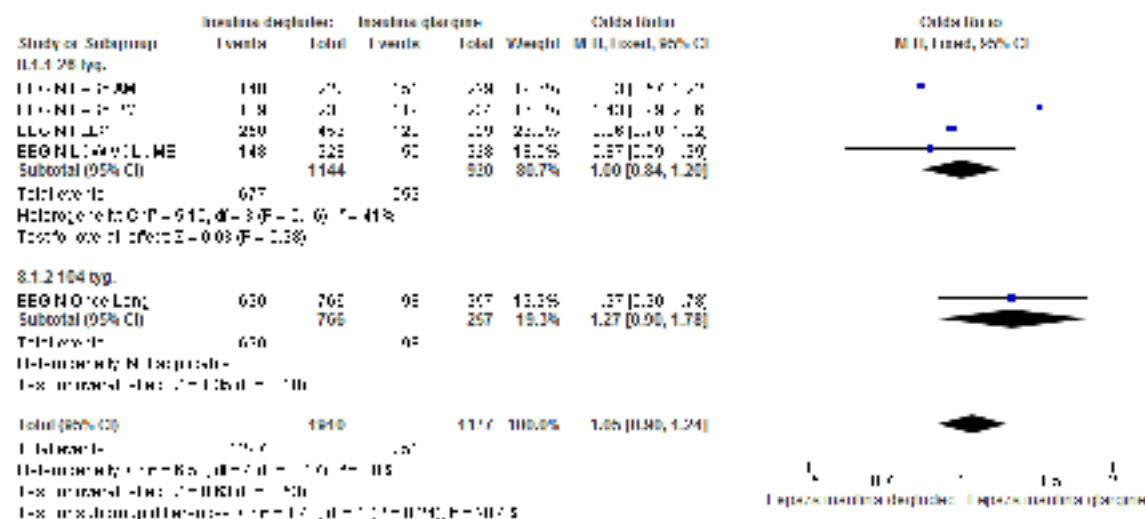
- BEGIN EASY AM: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN EASY PM: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki połączone dla IDeg,
- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja SAS (metaanaliza odsetka pacjentów),
- BEGIN Once Long:
  - o liczba zdarzeń: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
  - o odsetek pacjentów: horyzont 104 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

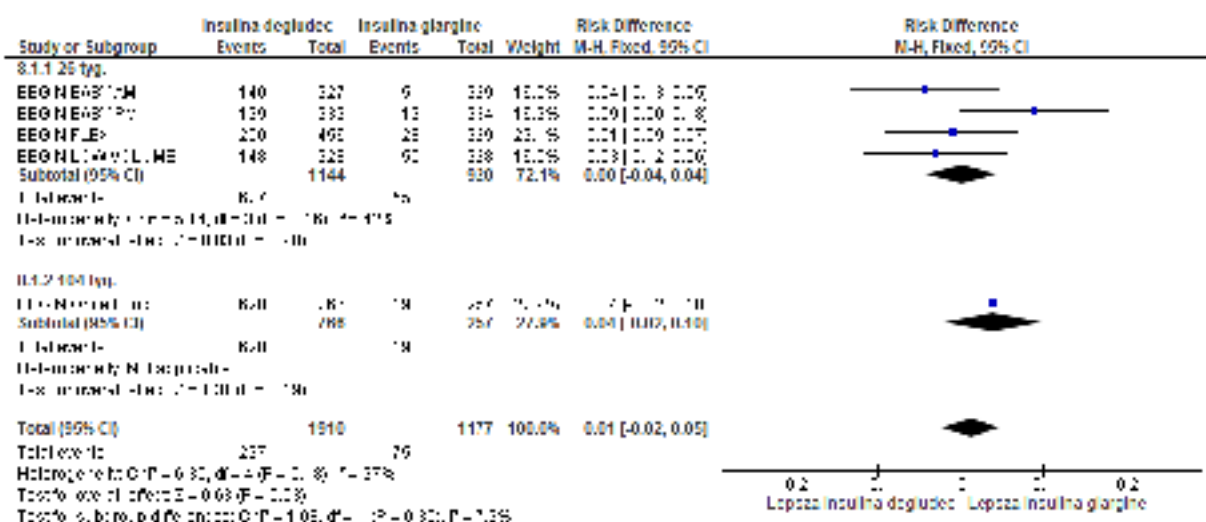
Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 26-52 tyg, wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlar w zakresie liczby zdarzeń niepożądanych ogółem w przeliczeniu na pacjento-lata:

- $IRD_{RX}=0,2913$ , 95% CI= $[-0,2623; 0,8449]$ ,  $p=0,3024$ ,
- $IRR_{RX}=1,0930$ , 95% CI= $[0,9300; 1,2847]$ ,  $p=0,2806$

Ryc. 103. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: ilorzaz szans.



Ryc. 104. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 148. Zdarzenia niepożądane ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, IDeg vs IGLar										
BEGIN EASY AM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	140/227 (61,7%)	151/229 (65,9%)	0,83 (0,57; 1,22)	0,3435	-4,26 (-13,08; 4,55)	0,3429	23,45 NNT (21,98 NNH; 27,65 NNT)
BEGIN EASY PM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	139/233 (59,7%)	119/234 (50,9%)	1,43 (0,99; 2,06)	0,0561	8,80 (-0,18; 17,79)	0,0548	11,36 NNH (5,62 NNH; 549,32 NNT)
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	122/230 (53,0%)	128/229 (55,9%)	0,89 (0,62; 1,29)	0,5397	-2,85 (-11,96; 6,26)	0,5394	35,07 NNT (15,98 NNH; 8,36 NNT)
			IDeg	128/226 (56,6%)		1,03 (0,71; 1,49)	0,8733	0,74 (-8,37; 9,86)	0,8733	134,78 NNH (10,14 NNH; 11,94 NNT)
			IDeg (razem)	250/456 (54,8%)		0,96 (0,70; 1,32)	0,7904	-1,07 (-8,96; 6,82)	0,7902	93,40 NNT (14,67 NNH; 11,16 NNT)
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	148/228 (64,9%)	155/228 (68,0%)	0,87 (0,59; 1,29)	0,4876	-3,07 (-11,73; 5,59)	0,4873	32,57 NNT (17,88 NNH; 8,52 NNT)
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	572/766 (74,7%)	182/257 (70,8%)	1,22 (0,89; 1,66)	0,2247	3,86 (-2,50; 10,21)	0,2342	25,93 NNH (9,79 NNH; 40,04 NNT)
	104 tyg.			620/766 (80,9%)	198/257 (77,0%)	1,27 (0,90; 1,78)	0,1775	3,90 (-1,95; 9,74)	0,1913	25,66 NNH (10,26 NNH; 51,31 NNT)

Tab. 149. Zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina główna			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlir													
BEGIN EASY AM	26 tyg	SAS	IDeg 3TW	227	497	113,11	229	549	114,11	-0,417 [-0,975; 0,141]	0,1426	0,913 [0,809; 1,031]	0,1428
BEGIN EASY PM	26 tyg	SAS	IDeg 3TW	233	447	116,10	234	307	116,60	1,217 [0,754; 1,680]	<0,0001	1,462 [1,265; 1,691]	<0,0001
BEGIN FLEX	26 tyg	SAS	IDeg Flex	230	428	114,61	229	405	114,11	0,185 [-0,309; 0,68]	0,4629	1,052 [0,919; 1,205]	0,4630
			IDeg	226	411	112,61				0,100 [-0,394; 0,594]	0,6904	1,028 [0,896; 1,180]	0,6903
			IDeg (łącznie)	456	839	227,22				0,143 [-0,283; 0,570]	0,5105	1,040 [0,924; 1,171]	0,5133
BEGIN Once Long	52 tyg	SAS	IDeg	766	3 076	763,38	257	984	256,12	0,188 [-0,092; 0,467]	0,1879	1,049 [0,976; 1,127]	0,1932

### 8.2.1.32 Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa)

Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) oceniane we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z badania BEGIN EASY PM wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insuliną bazową) ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy insuliny glargine w horyzoncie 26 tyg.:

- OR=2,18, 95% CI=(1,18; 4,03), p=0,0127,
- RD=7,33, 95% CI=(1,71; 12,95), p=0,0106.

Wyniki pozostałych badań nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 150).

Wyniki z badania BEGIN EASY PM wskazują na istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insuliną bazową) ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 26 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=0,457, 95% CI=(0,288; 0,627), p<0,0001,
- IRR=3,222, 95% CI=(2,038; 5,095), p<0,0001.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 151).

#### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla jednego punktu końcowego, tj. częstości występowania zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insuliną bazową) ogółem. Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN EASY AM: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN EASY PM: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki połączone dla IDeg,
- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja SAS (metaanaliza liczby zdarzeń),
- BEGIN Once Long:
  - o odsetek pacjentów: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
  - o liczba zdarzeń: horyzont 104 tyg., populacja SAS,
- Zinman 2011: horyzont 16 tyg., populacja ITT, wyniki połączone dla IDeg.

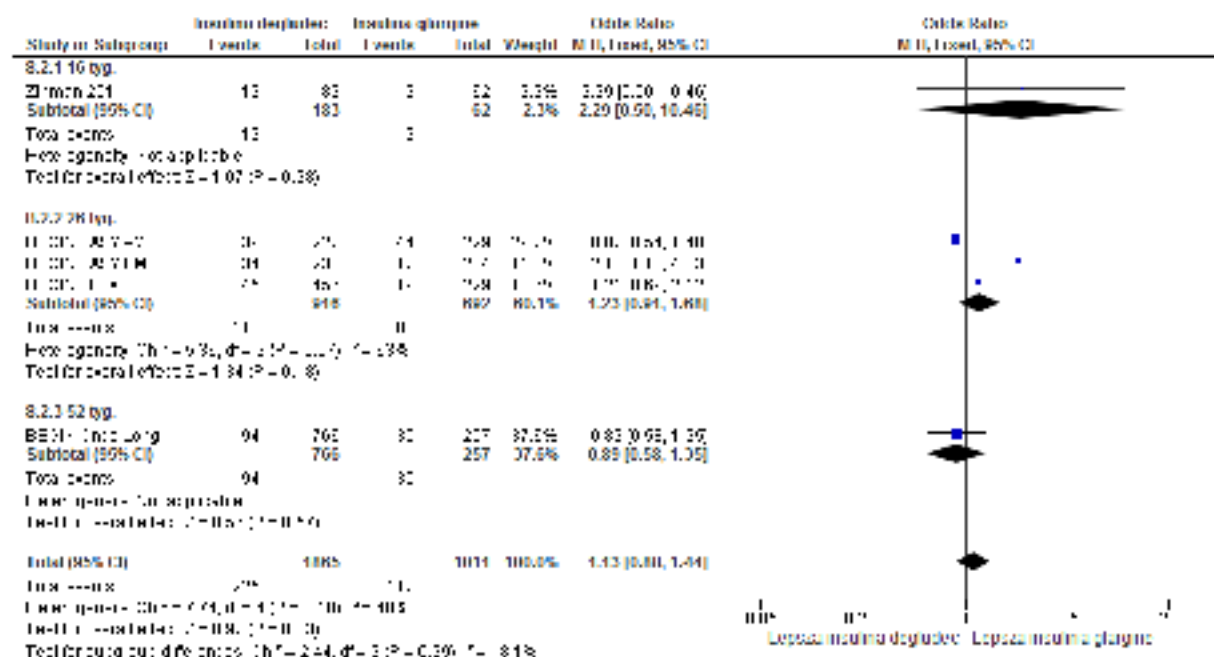
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie analizowanych punktów końcowych.



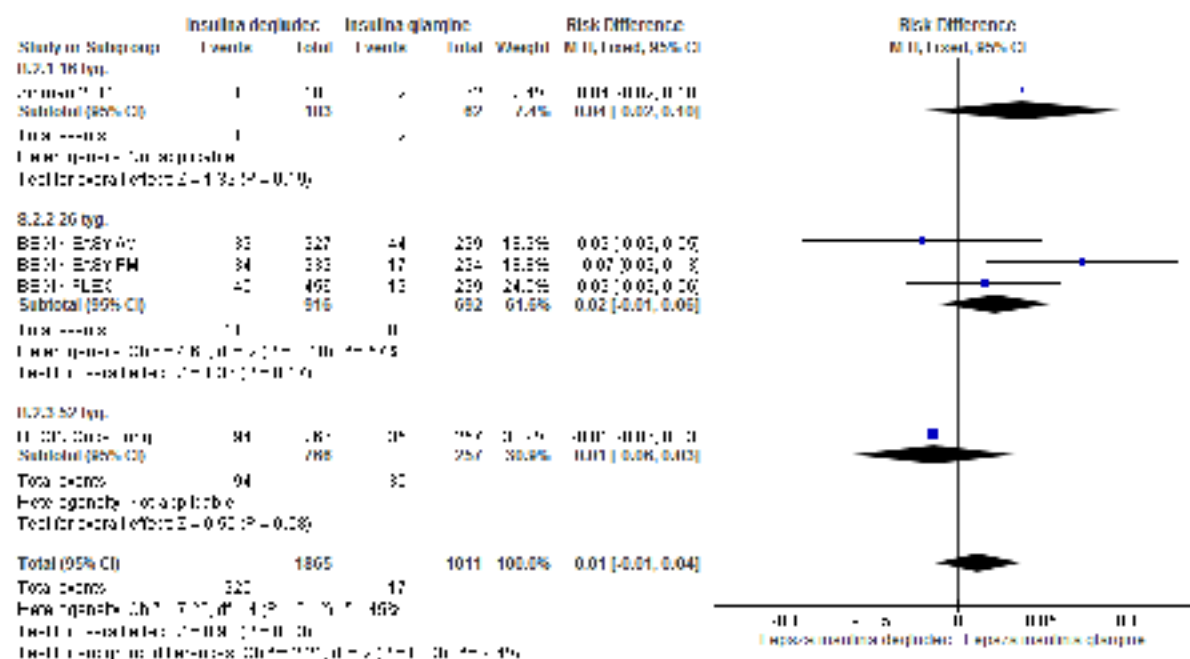
Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 16-104 tyg. wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGLar w zakresie liczby zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- $IRD_{RX}=0,0868$ , 95% CI= $(-0,0570; 0,2307)$ ,  $p=0,2368$ ,
- $IRR_{RX}=1,2825$ , 95% CI= $(0,8621; 1,9077)$ ,  $p=0,2195$

**Ryc. 105. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



Ryc. 106. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glarginę: zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka



Tab. 150. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar										
Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: ogółem										
BEGIN EASY A.M	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	39/227 (17,2%)	44/229 (19,2%)	0,87 (0,54; 1,40)	0,5738	-2,03 (-9,11; 5,05)	0,5735	49,18 NNT (19,82 NNT; 10,97 NNT)
BEGIN EASY P.M	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	34/233 (14,6%)	17/234 (7,3%)	2,18 (1,18; 4,03)	<b>0,0127</b>	7,33 (1,71; 12,95)	<b>0,0106</b>	13,65 NNT (7,72; 58,65) NNT
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	25/230 (10,9%)	19/229 (8,3%)	1,35 (0,72; 2,52)	0,3506	2,57 (-2,81; 7,95)	0,3486	38,87 NNT (12,57 NNT; 35,62 NNT)
			IDeg	20/226 (8,8%)		1,07 (0,56; 2,07)	0,8333	0,55 (-4,59; 5,70)	0,8333	180,96 NNT (17,55 NNT; 21,77 NNT)
			IDeg (łącznie)	45/456 (9,9%)		1,21 (0,69; 2,12)	0,5055	1,57 (-2,93; 6,07)	0,4938	63,63 NNT (16,47 NNT; 34,14 NNT)
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	94/766 (12,3%)	35/257 (13,6%)	0,89 (0,58; 1,35)	0,5736	-1,35 (-6,14; 3,45)	0,5818	74,23 NNT (29,01 NNT; 16,28 NNT)
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	6/62 (9,7%)	2/62 (3,2%)	3,21 (0,62; 16,59)	0,1632	6,45 (-2,12; 15,02)	0,1402	15,50 NNT (6,66 NNT; 47,13 NNT)
			IDeg (A)	2/60 (3,3%)		1,03 (0,14; 7,59)	0,9734	0,11 (-6,21; 6,43)	0,9734	930,00 NNT (15,55 NNT; 16,09 NNT)
			IDeg (B)	5/61 (8,2%)		2,68 (0,50; 14,37)	0,2503	4,97 (-3,20; 13,14)	0,2330	20,12 NNT (7,61 NNT; 31,27 NNT)
			IDeg Q.D.	7/121 (5,8%)		1,84 (0,37; 9,14)	0,4549	2,56 (-3,49; 8,61)	0,4073	39,07 NNT (11,61 NNT; 28,62 NNT)
			IDeg (łącznie)	13/183 (7,1%)		2,29 (0,50; 10,46)	0,2835	3,88 (-1,88; 9,64)	0,1871	25,79 NNT (10,37 NNT; 53,09 NNT)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
Podwyższony poziom cholesterolu we krwi										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	0/62 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,33 (0,01; 8,21)	0,4974	-1,61 (-5,97; 2,74)	0,4680	62,00 NNT (36,46 NNT; 16,75 NNT)
			IDeg (A)	0/60 (0,0%)		0,34 (0,01; 8,48)	0,5101	-1,61 (-6,01; 2,78)	0,4717	62,00 NNT (35,98 NNT; 16,65 NNT)
			IDeg (B)	1/61 (1,6%)		1,02 (0,06; 16,63)	0,9908	0,03 (-4,44; 4,50)	0,9908	3782,00 NNT (22,24 NNT; 22,50 NNT)

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa I Deg	n/N (I Deg)	n/N (IGbr)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
			I Deg Q.D.	1/121 (0,8%)		0,51 (0,03; 8,27)	0,6344	-0,79 (-4,31; 2,74)	0,6620	127,15 MNT (36,50 NNH; 23,19 NMT)
			I Deg (razem)	1/183 (0,5%)		0,34 (0,02; 5,44)	0,4420	-1,07 (-4,38; 2,25)	0,5280	93,77 MNT (44,52 NNH; 22,84 NMT)
Zaburzenia układu nerwowego										
Ból głowy										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	I Deg 3TW	1/62 (1,6%)	1/62 (1,6%)	1,00 (0,06; 16,35)	1,0000	0,00 (-4,43; 4,43)	1,0000	N.A. NNH (22,55 NNH; 22,55 NMT)
			I Deg (A)	0/60 (0,0%)		0,34 (0,01; 8,48)	0,5101	-1,61 (-6,01; 2,78)	0,4717	62,00 NNH (35,98 NNH; 16,65 NMT)
			I Deg (B)	1/61 (1,6%)		1,02 (0,06; 16,63)	0,9908	0,03 (-4,44; 4,50)	0,9908	3782,00 NNH (22,24 NNH; 22,50 NMT)
			I Deg Q.D.	1/121 (0,8%)		0,51 (0,03; 8,27)	0,6344	-0,79 (-4,31; 2,74)	0,6620	127,15 MNT (36,50 NNH; 23,19 NMT)
			I Deg (razem)	2/183 (1,1%)		0,67 (0,06; 7,56)	0,7491	-0,52 (-4,00; 2,96)	0,7695	192,31 MNT (33,80 NNH; 25,01 NMT)
Zawroty głowy										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	I Deg 3TW	0/62 (0,0%)	0/62 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,10; 3,10)	1,0000	N.A. NNH (32,27 NNH; 32,27 NMT)
			I Deg (A)	1/60 (1,7%)		3,15 (0,13; 78,89)	0,4948	1,67 (-2,79; 6,13)	0,4641	60,00 NNH (16,32 NNH; 35,78 NMT)
			I Deg (B)	0/61 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,12; 3,12)	1,0000	N.A. NNH (32,01 NNH; 32,01 NMT)
			I Deg Q.D.	1/121 (0,8%)		1,56 (0,06; 38,76)	0,7875	0,83 (-2,11; 3,76)	0,5813	121,00 NNH (26,57 NNH; 47,38 NMT)
			I Deg (razem)	1/183 (0,5%)		1,03 (0,04; 25,55)	0,9868	0,55 (-2,00; 3,09)	0,6742	183,00 NNH (32,32 NNH; 49,98 NMT)
Zaburzenia snu										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	I Deg 3TW	0/62 (0,0%)	0/62 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,10; 3,10)	1,0000	N.A. NNH (32,27 NNH; 32,27 NMT)
			I Deg (A)	1/60 (1,7%)		3,15 (0,13; 78,89)	0,4948	1,67 (-2,79; 6,13)	0,4641	60,00 NNH (16,32 NNH; 35,78 NMT)
			I Deg (B)	0/61 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,12; 3,12)	1,0000	N.A. NNH (32,01 NNH; 32,01 NMT)
			I Deg Q.D.	1/121 (0,8%)		1,56 (0,06; 38,76)	0,7875	0,83 (-2,11; 3,76)	0,5813	121,00 NNH (26,57 NNH; 47,38 NMT)

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa I Deg	n/N (I Deg)	n/N (IGbr)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
			I Deg (raznie)	1/193 (0,5%)		1,03 (0,04; 25,55)	0,9869	0,55 (-2,00; 3,09)	0,6742	193,00 NNH (32,32 NNH; 49,98 NNT)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>										
<b>Biegunka</b>										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	I Deg 3TW	1/62 (1,6%)	0/62 (0,0%)	3,05 (0,12; 76,30)	0,4974	1,61 (-2,74; 5,97)	0,4690	62,00 NNH (16,75 NNH; 36,46 NNT)
			I Deg (A)	0/60 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,15; 3,15)	1,0000	N.A. NNH (31,75 NNH; 31,75 NNT)
			I Deg (B)	0/61 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,12; 3,12)	1,0000	N.A. NNH (32,01 NNH; 32,01 NNT)
			I Deg Q.D.	1/121 (0,8%)		1,56 (0,06; 39,76)	0,7975	0,93 (-2,11; 3,76)	0,5913	121,00 NNH (26,57 NNH; 47,39 NNT)
			I Deg (raznie)	1/193 (0,5%)		1,03 (0,04; 25,55)	0,9869	0,55 (-2,00; 3,09)	0,6742	193,00 NNH (32,32 NNH; 49,98 NNT)
<b>Dyskomfort w żołądku</b>										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	I Deg 3TW	1/62 (1,6%)	0/62 (0,0%)	3,05 (0,12; 76,30)	0,4974	1,61 (-2,74; 5,97)	0,4690	62,00 NNH (16,75 NNH; 36,46 NNT)
			I Deg (A)	0/60 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,15; 3,15)	1,0000	N.A. NNH (31,75 NNH; 31,75 NNT)
			I Deg (B)	0/61 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,12; 3,12)	1,0000	N.A. NNH (32,01 NNH; 32,01 NNT)
			I Deg Q.D.	0/121 (0,0%)		-	-	0,00 (-2,47; 2,47)	1,0000	N.A. NNH (40,53 NNH; 40,53 NNT)
			I Deg (raznie)	1/193 (0,5%)		1,03 (0,04; 25,55)	0,9869	0,55 (-2,00; 3,09)	0,6742	193,00 NNH (32,32 NNH; 49,98 NNT)
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>										
<b>Zapalenie skóry</b>										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	I Deg 3TW	1/62 (1,6%)	0/62 (0,0%)	3,05 (0,12; 76,30)	0,4974	1,61 (-2,74; 5,97)	0,4690	62,00 NNH (16,75 NNH; 36,46 NNT)
			I Deg (A)	0/60 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,15; 3,15)	1,0000	N.A. NNH (31,75 NNH; 31,75 NNT)
			I Deg (B)	0/61 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,12; 3,12)	1,0000	N.A. NNH (32,01 NNH; 32,01 NNT)
			I Deg Q.D.	1/121 (0,8%)		1,56 (0,06; 39,76)	0,7975	0,93 (-2,11; 3,76)	0,5913	121,00 NNH (26,57 NNH; 47,39 NNT)
			I Deg (raznie)	1/193 (0,5%)		1,03 (0,04; 25,55)	0,9869	0,55 (-2,00; 3,09)	0,6742	193,00 NNH (32,32 NNH; 49,98 NNT)

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGbr)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w D.D.)	p	
<b>Śwędząca wysypka</b>										
Zinnman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	1/62 (1,6%)	0/62 (0,0%)	3,05 (0,12; 76,30)	0,4974	1,61 (-2,74; 5,97)	0,4690	62,00 NNH (16,75 NNH; 36,46 NNT)
			IDeg (A)	0/60 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,15; 3,15)	1,0000	N.A. NNH (31,75 NNH; 31,75 NNT)
			IDeg (B)	0/61 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,12; 3,12)	1,0000	N.A. NNH (32,01 NNH; 32,01 NNT)
			IDeg Q.D.	1/121 (0,8%)		1,56 (0,06; 38,76)	0,7875	0,83 (-2,11; 3,76)	0,5813	121,00 NNH (26,57 NNH; 47,38 NNT)
			IDeg (łącznie)	1/183 (0,5%)		1,03 (0,04; 25,55)	0,9868	0,55 (-2,00; 3,09)	0,6742	183,00 NNH (32,32 NNH; 49,98 NNT)
<b>Świąd</b>										
Zinnman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	0/62 (0,0%)	0/62 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,10; 3,10)	1,0000	N.A. NNH (32,27 NNH; 32,27 NNT)
			IDeg (A)	0/60 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,15; 3,15)	1,0000	N.A. NNH (31,75 NNH; 31,75 NNT)
			IDeg (B)	1/61 (1,6%)		3,10 (0,12; 77,58)	0,4911	1,64 (-2,77; 6,05)	0,4660	61,00 NNH (16,54 NNH; 36,12 NNT)
			IDeg Q.D.	1/121 (0,8%)		1,56 (0,06; 38,76)	0,7875	0,83 (-2,11; 3,76)	0,5813	121,00 NNH (26,57 NNH; 47,38 NNT)
			IDeg (łącznie)	1/183 (0,5%)		1,03 (0,04; 25,55)	0,9868	0,55 (-2,00; 3,09)	0,6742	183,00 NNH (32,32 NNH; 49,98 NNT)
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
<b>Obrzęki obwodowe</b>										
Zinnman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	1/62 (1,6%)	0/62 (0,0%)	3,05 (0,12; 76,30)	0,4974	1,61 (-2,74; 5,97)	0,4690	62,00 NNH (16,75 NNH; 36,46 NNT)
			IDeg (A)	0/60 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,15; 3,15)	1,0000	N.A. NNH (31,75 NNH; 31,75 NNT)
			IDeg (B)	0/61 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,12; 3,12)	1,0000	N.A. NNH (32,01 NNH; 32,01 NNT)
			IDeg Q.D.	1/121 (0,8%)		1,56 (0,06; 38,76)	0,7875	0,83 (-2,11; 3,76)	0,5813	121,00 NNH (26,57 NNH; 47,38 NNT)
			IDeg (łącznie)	1/183 (0,5%)		1,03 (0,04; 25,55)	0,9868	0,55 (-2,00; 3,09)	0,6742	183,00 NNH (32,32 NNH; 49,98 NNT)
<b>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</b>										
<b>Palpitacje</b>										

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGbr)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	0/62 (0,0%)	0/62 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,10; 3,10)	1,0000	N.A. NNH (32,27 NNH; 32,27 NNT)
			IDeg (A)	1/60 (1,7%)		3,15 (0,13; 78,89)	0,4948	1,67 (-2,79; 6,13)	0,4641	60,00 NNH (16,32 NNH; 35,78 NNT)
			IDeg (B)	0/61 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,12; 3,12)	1,0000	N.A. NNH (32,01 NNH; 32,01 NNT)
			IDeg Q.D.	1/121 (0,8%)		1,56 (0,06; 38,76)	0,7875	0,83 (-2,11; 3,76)	0,5813	121,00 NNH (26,57 NNH; 47,38 NNT)
			IDeg (łącznie)	1/183 (0,5%)		1,03 (0,04; 25,55)	0,9868	0,55 (-2,00; 3,09)	0,6742	183,00 NNH (32,32 NNH; 49,98 NNT)
Dane kliniczne i laboratoryjne/wyniki badań										
Zwiększona masa ciała										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	0/62 (0,0%)	0/62 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,10; 3,10)	1,0000	N.A. NNH (32,27 NNH; 32,27 NNT)
			IDeg (A)	0/60 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,15; 3,15)	1,0000	N.A. NNH (31,75 NNH; 31,75 NNT)
			IDeg (B)	1/61 (1,6%)		3,10 (0,12; 77,58)	0,4911	1,64 (-2,77; 6,05)	0,4660	61,00 NNH (16,54 NNH; 36,12 NNT)
			IDeg Q.D.	1/121 (0,8%)		1,56 (0,06; 38,76)	0,7875	0,83 (-2,11; 3,76)	0,5813	121,00 NNH (26,57 NNH; 47,38 NNT)
			IDeg (łącznie)	1/183 (0,5%)		1,03 (0,04; 25,55)	0,9868	0,55 (-2,00; 3,09)	0,6742	183,00 NNH (32,32 NNH; 49,98 NNT)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Skurcze mięśni										
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	0/62 (0,0%)	0/62 (0,0%)	-	-	0,00 (-3,10; 3,10)	1,0000	N.A. NNH (32,27 NNH; 32,27 NNT)
			IDeg (A)	0/60 (0,0%)		-	-	0,00 (-3,15; 3,15)	1,0000	N.A. NNH (31,75 NNH; 31,75 NNT)
			IDeg (B)	1/61 (1,6%)		3,10 (0,12; 77,58)	0,4911	1,64 (-2,77; 6,05)	0,4660	61,00 NNH (16,54 NNH; 36,12 NNT)
			IDeg Q.D.	1/121 (0,8%)		1,56 (0,06; 38,76)	0,7875	0,83 (-2,11; 3,76)	0,5813	121,00 NNH (26,57 NNH; 47,38 NNT)
			IDeg (łącznie)	1/183 (0,5%)		1,03 (0,04; 25,55)	0,9868	0,55 (-2,00; 3,09)	0,6742	183,00 NNH (32,32 NNH; 49,98 NNT)

Tab. 151. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	paciento-lata	N	liczba zdarzeń	paciento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi: IDeg vs IGlar													
Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: ogółem													
BEGIN EASY A.M	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	227	82	113,11	229	81	114,11	0,015 [-0,205; 0,235]	0,8932	1,021 [0,751; 1,388]	0,8931
BEGIN EASY P.M	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	233	77	116,10	234	24	116,60	0,457 [0,288; 0,627]	<0,0001	3,222 [2,038; 5,095]	<0,0001
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	230	36	114,61	229	24	114,11	0,104 [-0,029; 0,236]	0,1253	1,493 [0,891; 2,503]	0,1280
			IDeg	226	26	112,61				0,021 [-0,102; 0,143]	0,7419	1,098 [0,630; 1,912]	0,7419
			IDeg (łącznie)	456	62	227,22				0,063 [-0,046; 0,171]	0,2570	1,297 [0,810; 2,078]	0,2789
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	228	43	113,61	228	59	113,61	-0,141 [-0,315; 0,033]	0,1131	0,729 [0,492; 1,03]	0,1146
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	766	198	763,38	257	74	256,12	-0,030 [-0,105; 0,046]	0,4405	0,898 [0,687; 1,173]	0,4284
	104 tyg.			766	290	1 526,76	257	97	512,24	0,001 [-0,043; 0,044]	0,9791	1,003 [0,797; 1,262]	0,9792
Zin.zon 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	6	19,01	62	2	19,01	0,210 [-0,081; 0,502]	0,1573	3,000 [0,606; 14,864]	0,1785
			IDeg (A)	60	3	18,40				0,058 [-0,177; 0,293]	0,6296	1,550 [0,259; 9,276]	0,6312
			IDeg (B)	61	5	18,70				0,162 [-0,114; 0,438]	0,2496	2,541 [0,493; 13,097]	0,2650
			IDeg Q.O.	121	8	37,10				0,11 [-0,098; 0,319]	0,2999	2,05 [0,435; 9,652]	0,3640
			IDeg (łącznie)	183	14	56,11				0,144 [-0,052; 0,34]	0,1486	2,372 [0,539; 10,435]	0,2533
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania													
Podwyższony poziom cholesterolu we krwi													
Zin.zon 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	0	19,01	62	1	19,01	-0,053 [-0,156; 0,05]	0,3173	-	-
			IDeg (A)	60	0	18,40				-0,053 [-0,156; 0,05]	0,3173	-	-



Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
			IDeg (B)	61	1	18,70				0,001 [-0,146; 0,146]	0,9908	1,016 (0,064; 16,25)	0,9908
			IDeg Q.D.	121	1	37,10				-0,026 [-0,141; 0,09]	0,6643	0,512 (0,032; 8,192)	0,6363
			IDeg (łącznie)	183	1	56,11				-0,035 [-0,144; 0,074]	0,5312	0,339 (0,021; 5,417)	0,4441
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>													
<b>Ból głowy</b>													
Zinman 2011	16 tyg	ITT	IDeg 3TW	62	1	19,01	62	1	19,01	0,000 [-0,146; 0,146]	1,0000	1,000 (0,063; 15,988)	1,0000
			IDeg (A)	60	0	18,40				-0,053 [-0,156; 0,05]	0,3173	-	-
			IDeg (B)	61	1	18,70				0,001 [-0,146; 0,146]	0,9908	1,016 (0,064; 16,25)	0,9908
			IDeg Q.D.	121	1	37,10				-0,026 [-0,141; 0,09]	0,6643	0,512 (0,032; 8,192)	0,6363
			IDeg (łącznie)	183	2	56,11				-0,017 [-0,131; 0,097]	0,7712	0,678 (0,061; 7,473)	0,7506
<b>Zawrty głowy</b>													
Zinman 2011	16 tyg	ITT	IDeg 3TW	62	0	19,01	62	0	19,01	0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (A)	60	1	18,40				0,054 [-0,052; 0,161]	0,3173	-	-
			IDeg (B)	61	0	18,70				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg Q.D.	121	1	37,10				0,027 [-0,026; 0,08]	0,3173	-	-
			IDeg (łącznie)	183	1	56,11				0,018 [-0,017; 0,053]	0,3173	-	-
<b>Zaburzenia snu</b>													
Zinman 2011	16 tyg	ITT	IDeg 3TW	62	0	19,01	62	0	19,01	0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (A)	60	1	18,40				0,054 [-0,052; 0,161]	0,3173	-	-
			IDeg (B)	61	0	18,70				0 (0; 0)	-	-	-

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
			IDeg Q.D.	121	1	37,10				0,027 (-0,026; 0,08)	0,3173	-	-
			IDeg (łącznie)	183	1	56,11				0,018 (-0,017; 0,053)	0,3173	-	-
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>													
<b>Biegunka</b>													
Zinman 2011	16 tyg	ITT	IDeg 3TW	62	1	19,01	62	0	19,01	0,053 (-0,05; 0,156)	0,3173	-	-
			IDeg (A)	60	0	18,40				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (B)	61	0	18,70				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg Q.D.	121	0	37,10				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (łącznie)	183	1	56,11				0,018 (-0,017; 0,053)	0,3173	-	-
<b>Dyskomfort w żołądku</b>													
Zinman 2011	16 tyg	ITT	IDeg 3TW	62	1	19,01	62	0	19,01	0,053 (-0,05; 0,156)	0,3173	-	-
			IDeg (A)	60	0	18,40				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (B)	61	0	18,70				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg Q.D.	121	0	37,10				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (łącznie)	183	1	56,11				0,018 (-0,017; 0,053)	0,3173	-	-
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>													
<b>Zapalenie skóry</b>													
Zinman 2011	16 tyg	ITT	IDeg 3TW	62	1	19,01	62	0	19,01	0,053 (-0,05; 0,156)	0,3173	-	-
			IDeg (A)	60	0	18,40				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (B)	61	0	18,70				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg Q.D.	121	0	37,10				0 (0; 0)	-	-	-

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
			IDeg (łącznie)	183	1	56,11				0,018 [-0,017; 0,053]	0,3173	-	-
<b>Swędząca wysypka</b>													
Zinman 2011	16 tyg	ITT	IDeg 3TW	62	1	19,01	62	0	19,01	0,053 [-0,05; 0,156]	0,3173	-	-
			IDeg (A)	60	0	18,40				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (B)	61	0	18,70				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg Q.D.	121	0	37,10				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (łącznie)	183	1	56,11				0,018 [-0,017; 0,053]	0,3173	-	-
<b>Swędz</b>													
Zinman 2011	16 tyg	ITT	IDeg 3TW	62	0	19,01	62	0	19,01	0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (A)	60	0	18,40				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (B)	61	1	18,70				0,053 [-0,051; 0,158]	0,3173	-	-
			IDeg Q.D.	121	1	37,10				0,027 [-0,026; 0,03]	0,3173	-	-
			IDeg (łącznie)	183	1	56,11				0,018 [-0,017; 0,053]	0,3173	-	-
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>													
<b>Obrzęki obwodowe</b>													
Zinman 2011	16 tyg	ITT	IDeg 3TW	62	1	19,01	62	0	19,01	0,053 [-0,05; 0,156]	0,3173	-	-
			IDeg (A)	60	0	18,40				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (B)	61	0	18,70				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg Q.D.	121	0	37,10				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (łącznie)	183	1	56,11				0,018 [-0,017; 0,053]	0,3173	-	-
<b>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</b>													

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
<b>Palpitacje</b>													
Zinman 2011	16 tyg	ITT	IDeg 3TW	62	0	19,01	62	0	19,01	0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (A)	60	1	18,40				0,054 [-0,052; 0,161]	0,3173	-	-
			IDeg (B)	61	0	18,70				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg Q.D.	121	1	37,10				0,027 [-0,026; 0,08]	0,3173	-	-
			IDeg (łącznie)	183	1	56,11				0,018 [-0,017; 0,053]	0,3173	-	-
<b>Dane kliniczne i laboratoryjne/wyniki badań</b>													
<b>Zwiększona masa ciała</b>													
Zinman 2011	16 tyg	ITT	IDeg 3TW	62	0	19,01	62	0	19,01	0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (A)	60	0	18,40				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (B)	61	1	18,70				0,053 [-0,051; 0,158]	0,3173	-	-
			IDeg Q.D.	121	1	37,10				0,027 [-0,026; 0,08]	0,3173	-	-
			IDeg (łącznie)	183	1	56,11				0,018 [-0,017; 0,053]	0,3173	-	-
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>													
<b>Skurcze mięśni</b>													
Zinman 2011	16 tyg	ITT	IDeg 3TW	62	0	19,01	62	0	19,01	0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (A)	60	0	18,40				0 (0; 0)	-	-	-
			IDeg (B)	61	1	18,70				0,053 [-0,051; 0,158]	0,3173	-	-
			IDeg Q.D.	121	1	37,10				0,027 [-0,026; 0,08]	0,3173	-	-
			IDeg (łącznie)	183	1	56,11				0,018 [-0,017; 0,053]	0,3173	-	-

### 8.2.1.33 Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia oceniano we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie analizowanego punktu końcowego (zarówno dla odsetka pacjentów jak i liczby zdarzeń) - por. Tab. 152 i Tab. 153

#### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy odsetka pacjentów włączono wyniki z badań:

- BEGIN EASY AM: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN EASY PM: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki połączone dla IDeg,
- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Once Long: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Zinman 2011: horyzont 16 tyg., populacja ITT, wyniki połączone dla IDeg.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

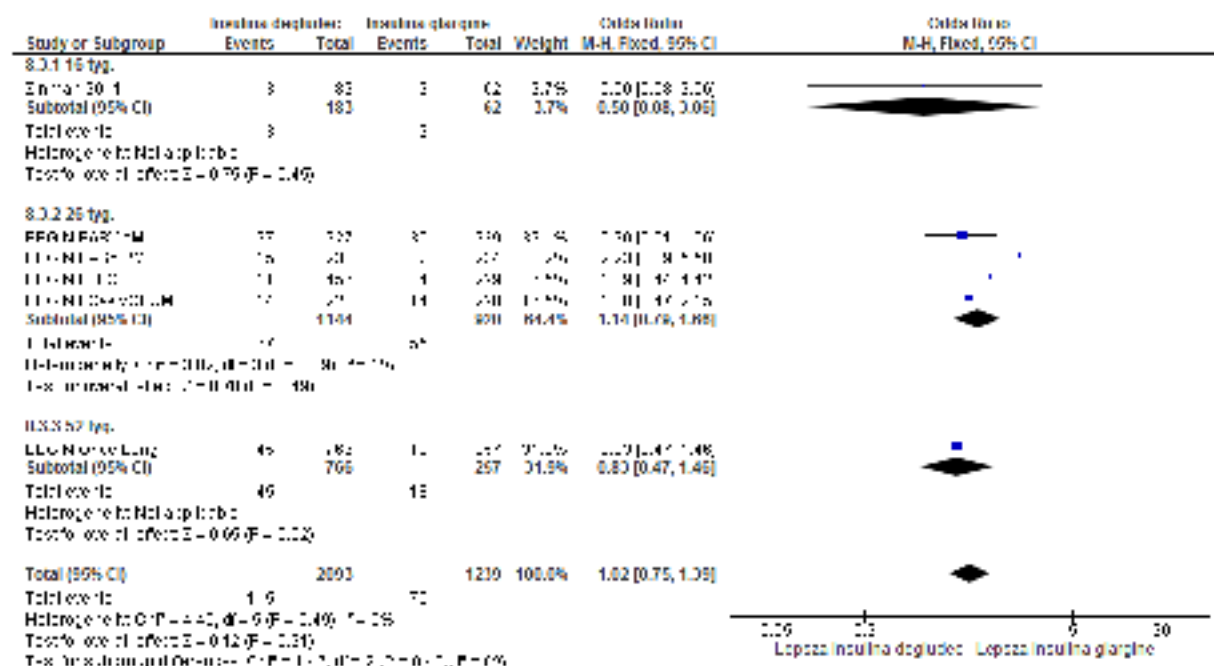
Do metaanalizy liczby zdarzeń włączono wyniki z badań:

- BEGIN Once Long: horyzont 104 tyg., populacja SAS,
- Zinman 2011: horyzont 16 tyg., populacja ITT, wyniki połączone dla IDeg.

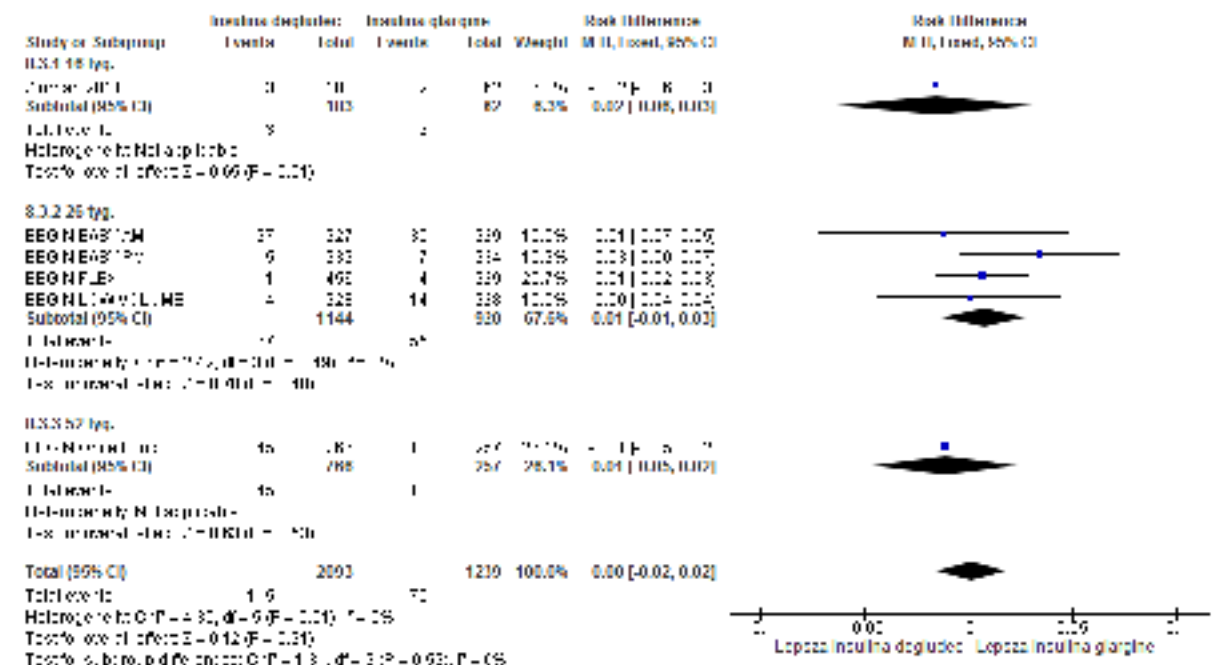
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 16-104 tyg. w przeliczeniu na pacjenta-lata:

- $IRD_{rx} = -0,0108$ , 95% CI =  $\{-0,0383; 0,0167\}$ ,  $p=0,4407$ ,
- $IRR_{rx} = 0,8664$ , 95% CI =  $\{0,6093; 1,2320\}$ ,  $p=0,4247$ .

Ryc. 107. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 108. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 152. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar										
BEGIN EASY AM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	27/227 (11,9%)	30/229 (13,1%)	0,90 (0,51; 1,56)	0,6971	-1,21 (-7,28; 4,86)	0,6969	8 291 NNT (20,56 NNH; 13,75 NNT)
BEGIN EASY PM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	15/233 (6,4%)	7/234 (3,0%)	2,23 (0,89; 5,58)	0,0860	3,45 (-0,39; 7,28)	0,0791	29,02 NNH (13,74 NNH; 258,32 NNT)
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	3/230 (1,3%)	4/229 (1,7%)	0,74 (0,16; 3,36)	0,7000	-0,44 (-2,68; 1,80)	0,6990	226,05 NNT (55,55 NNH; 37,24 NNT)
			IDeg	8/226 (3,5%)		2,06 (0,61; 6,95)	0,2422	1,79 (-1,15; 4,74)	0,2330	55,77 NNH (21,10 NNH; 96,68 NNT)
			IDeg (łącznie)	11/456 (2,4%)		1,39 (0,44; 4,42)	0,5761	0,67 (-1,54; 2,87)	0,5541	150,25 NNH (34,84 NNH; 64,96 NNT)
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	14/228 (6,1%)	14/228 (6,1%)	1,00 (0,47; 2,15)	1,0000	0,00 (-4,41; 4,41)	1,0000	N.A. NNH (22,69 NNH; 22,69 NNT)
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	45/766 (5,9%)	18/257 (7,0%)	0,83 (0,47; 1,46)	0,5152	-1,13 (-4,67; 2,41)	0,5315	88,56 NNT (41,53 NNH; 21,43 NNT)
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	0/62 (0,0%)	2/62 (3,2%)	0,19 (0,01; 4,12)	0,2924	-3,23 (-8,52; 2,07)	0,2325	3 100 NNT (48,32 NNH; 11,74 NNT)
			IDeg (A)	1/60 (1,7%)		0,51 (0,04; 5,76)	0,5850	-1,56 (-7,02; 3,90)	0,5758	64,14 NNT (25,62 NNH; 14,24 NNT)
			IDeg (B)	2/61 (3,3%)		1,02 (0,14; 7,46)	0,9868	0,05 (-6,22; 6,32)	0,9868	1891,00 NNH (15,82 NNH; 16,08 NNT)
			IDeg Q. D.	3/121 (2,5%)		0,76 (0,12; 4,69)	0,7700	-0,75 (-5,94; 4,45)	0,7784	133,96 NNT (22,46 NNH; 16,82 NNT)
			IDeg (łącznie)	3/183 (1,6%)		0,50 (0,08; 3,06)	0,4536	-1,59 (-6,35; 3,18)	0,5142	63,03 NNT (31,44 NNH; 15,74 NNT)

Tab. 153. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, IDeg vs IGlir													
BEGIN Once Lang	52 tyg.	SAS	IDeg	766	76	7 63,38	257	33	2 56,12	-0,029 [-0,079; 0,020]	0,2446	0,773 [0,514; 1,163]	0,2161
	104 tyg.			766	107	1 526,76	257	41	5 12,24	-0,010 [-0,038; 0,018]	0,4837	0,876 [0,611; 1,255]	0,4695
Zincoan 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	0	19,01	62	2	19,01	-0,105 [-0,251; 0,041]	0,1573	-	-
			IDeg (A)	60	2	18,40				0,004 [-0,206; 0,213]	0,9738	1,033 [0,146; 7,336]	0,9738
			IDeg (B)	61	2	18,70				0,002 [-0,206; 0,21]	0,9870	1,016 [0,143; 7,215]	0,9870
			IDeg Q.D.	121	4	37,10				0,003 [-0,177; 0,183]	0,9773	1,025 [0,188; 5,595]	0,9774
			IDeg (razem)	183	4	56,11				-0,034 [-0,196; 0,128]	0,6809	0,678 [0,124; 3,699]	0,6531



### 8.2.1.3.4 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi raportowane były w dwóch badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2: BEGIN FLEX oraz BEGIN LOW VOLUME.

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania analizowanego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi interwencjami (por. Tab. 154).

Analiza liczby zdarzeń wykazała, że stosowanie insuliny degludec wiąże się z istotnie statystycznie mniejszą liczbą zakażeń górnych dróg oddechowych w porównaniu z insuliną glargine:

- wyniki z badania BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., porównanie grupy IDeg vs IGlar w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD=-0,112, 95% CI=(-0,223; -0,002), p=0,0464,
- wyniki z badania BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., porównanie grupy IDeg vs IGlar w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD=-0,097, 95% CI=(-0,183; -0,011), p=0,0278,
  - o IRR=0,389, 95% CI=(0,162; 0,931), p=0,0340.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 155).

#### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy dot. częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych było możliwe dla dwóch punktów końcowych: zapalenie nosogardła oraz zakażenia górnych dróg oddechowych. Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki potączone dla IDeg,
- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

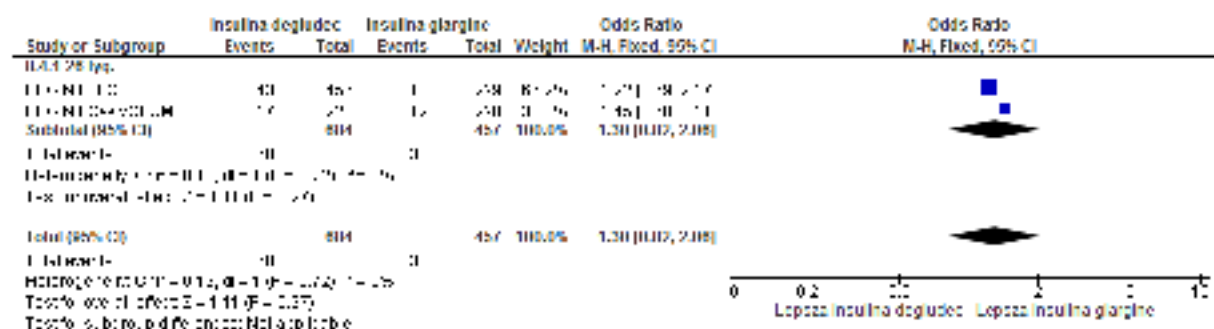
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych - zapalenie nosogardła i zakażenia górnych dróg oddechowych, w horyzoncie 26 tyg. (por. Ryc. 111 oraz Ryc. 112).

Metaanaliza wyników dot. liczby zdarzeń w horyzoncie 26 tyg. wskazuje na:

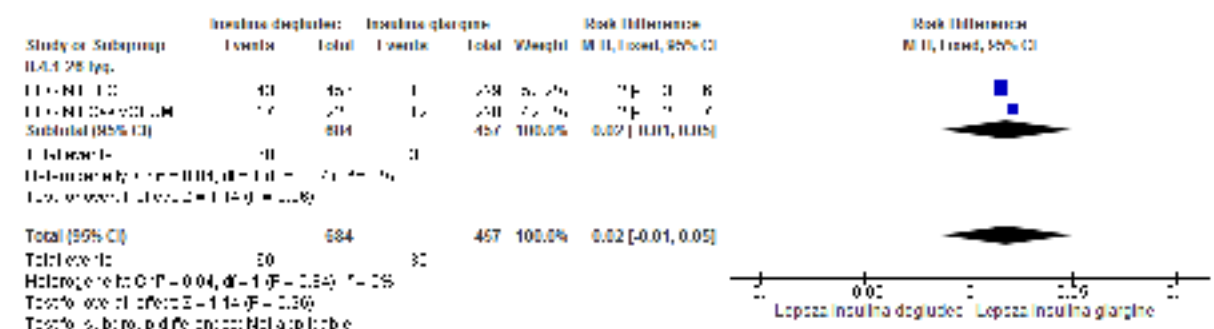
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi - zapalenie nosogardła, w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD<sub>rx</sub>=0,0545, 95% CI=(-0,0167; 0,1258), p=0,1337,
  - o IRR<sub>rx</sub>=1,3536, 95% CI=(0,8980; 2,0404), p=0,1481,

- istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi - zakażenie górnych dróg oddechowych, w grupie IDeg w porównaniu z IGlar w przeliczeniu na pacjenta-rok:
  - o  $IRD_{\text{IR}} = -0,0887$ , 95% CI =  $(-0,1581; -0,0192)$ ,  $p = 0,0123$ ,
  - o  $IRR_{\text{IR}} = 0,5635$ , 95% CI =  $(0,3654; 0,8693)$ ,  $p = 0,0095$ .

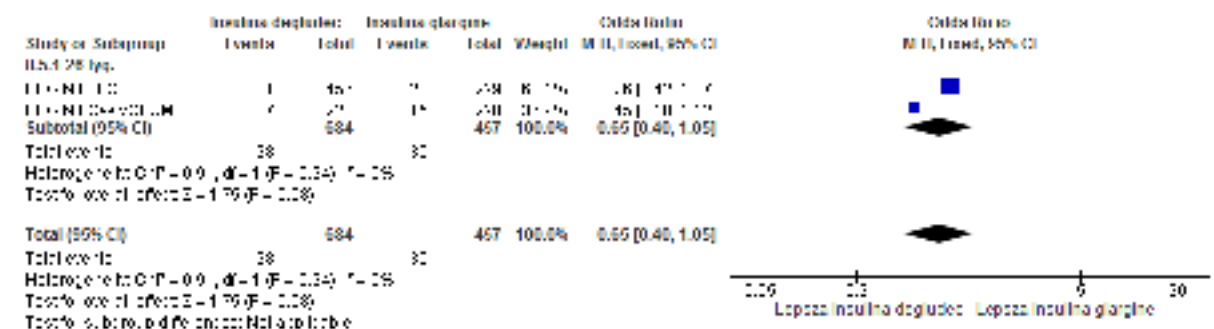
**Ryc. 109. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie nosogardła), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



**Ryc. 110. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie nosogardła), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.**

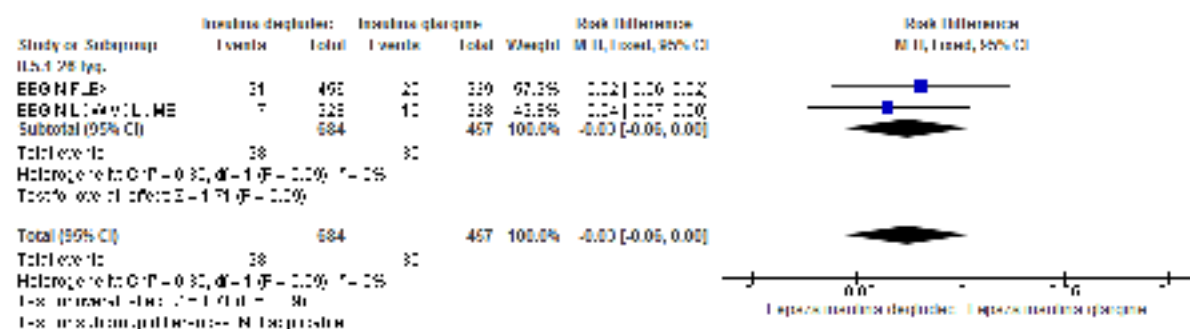


**Ryc. 111. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie górnych dróg oddechowych), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



**Ryc. 112. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie górnych dróg oddechowych),**

**cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka**



Tab. 154. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (odsetek pacjentów)– cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, IDeg vs IGLar										
Zapalenie nosogardła										
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	23/230 (10,0%)	18/229 (7,9%)	1,30 (0,68; 2,48)	0,4226	2,14 (-3,07; 7,35)	0,4212	46,73 NNT (13,60 NNT; 32,53 NNT)
			IDeg	20/226 (8,8%)		1,14 (0,59; 2,21)	0,7031	0,99 (-4,10; 6,07)	0,7030	101,08 NNT (16,46 NNT; 24,41 NNT)
			IDeg (łącznie)	43/456 (9,4%)		1,22 (0,69; 2,17)	0,4968	1,57 (-2,83; 5,97)	0,4843	63,71 NNT (16,76 NNT; 35,35 NNT)
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	17/228 (7,5%)	12/228 (5,3%)	1,45 (0,68; 3,11)	0,3396	2,19 (-2,28; 6,67)	0,3368	45,60 NNT (15,00 NNT; 43,82 NNT)
Zakażenie górnych dróg oddechowych										
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	20/230 (8,7%)	20/229 (8,7%)	1,00 (0,52; 1,90)	0,9885	-0,04 (-5,20; 5,12)	0,9885	2633,50 NNT (19,52 NNT; 19,24 NNT)
			IDeg	11/226 (4,9%)		0,53 (0,25; 1,14)	0,1063	-3,87 (-8,48; 0,74)	0,1001	25,86 NNT (134,67 NNT; 11,80 NNT)
			IDeg (łącznie)	31/456 (6,8%)		0,76 (0,42; 1,37)	0,3638	-1,94 (-6,26; 2,39)	0,3805	51,67 NNT (41,84 NNT; 15,97 NNT)
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	7/228 (3,1%)	15/228 (6,6%)	0,45 (0,18; 1,12)	0,0876	-3,51 (-7,43; 0,41)	0,0794	28,50 NNT (242,92 NNT; 13,46 NNT)

Tab. 155. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina główna			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, IDeg vs IGlar													
Zapalenie nosogardła													
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	230	28	114,61	229	21	114,11	0,060 [-0,060; 0,180]	0,3246	1,328 [0,754; 2,338]	0,3264
			IDeg	226	28	112,61				0,065 [-0,057; 0,186]	0,2960	1,351 [0,767; 2,379]	0,2973
			IDex (razemnie)	456	56	227,22				0,062 [-0,039; 0,164]	0,2294	1,339 [0,811; 2,211]	0,2537
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	228	18	113,61	228	13	113,61	0,044 [-0,052; 0,14]	0,3692	1,385 [0,678; 2,826]	0,3713
Zakażenie górnych dróg oddechowych													
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	230	21	114,61	229	27	114,11	-0,053 [-0,172; 0,065]	0,3784	0,774 [0,438; 1,370]	0,3795
			IDeg	226	14	112,61				-0,112 [-0,223; -0,002]	0,0464	0,525 [0,276; 1,002]	0,0507
			IDex (razemnie)	456	35	227,22				-0,033 [-0,185; 0,020]	0,1154	0,651 [0,394; 1,075]	0,0938
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	228	7	113,61	228	18	113,61	-0,097 [-0,183; -0,011]	0,0278	0,389 [0,162; 0,931]	0,0340

### 8.2.1.3.5 Zaburzenia układu nerwowego

Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami układu nerwowego raportowane były w dwóch badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2: BEGIN FLEX oraz BEGIN LOW VOLUME.

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z badania BEGIN Flex wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zawrotów głowy w horyzoncie 26 tyg.:

- w grupie IDeg Flex w porównaniu z IGlar:
  - o OR=0,24, 95% CI=(0,07; 0,86), p=0,0282,
  - o RD=-3,94, 95% CI=(-7,17; -0,70), p=0,0172,
- w grupie IDeg w porównaniu z IGlar:
  - o OR=0,24, 95% CI=(0,07; 0,87), p=0,0303,
  - o RD=-3,91, 95% CI=(-7,16; -0,66), p=0,0183,
- w grupie połączonej IDeg w porównaniu z IGlar:
  - o OR=0,24, 95% CI=(0,09; 0,65), p=0,0050,
  - o RD=-3,92, 95% CI=(-6,99; -0,85), p=0,0122

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 156)

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie:

- większą liczbę zdarzeń związanych z wystąpieniem bólu głowy w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania BEGIN FLEX) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o w grupie IDeg Flex w porównaniu z grupą IGlar:
    - IRD=0,113, 95% CI=(0,009; 0,217), p=0,0335,
    - IRR=2,074, 95% CI=(1,042; 4,129), p=0,0378,
  - o w grupie połączonej IDeg w porównaniu z grupą IGlar:
    - IRD=0,084, 95% CI=(0,002; 0,166), p=0,0447,
- mniejszą liczbę zdarzeń związanych z wystąpieniem zawrotów głowy w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania BEGIN FLEX) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o w grupie IDeg Flex w porównaniu z grupą IGlar:
    - IRD=-0,088, 95% CI=(-0,156; -0,019), p=0,0122,
    - IRR=0,230, 95% CI=(0,065; 0,806), p=0,0217,
  - o w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar:
    - IRD=-0,087, 95% CI=(-0,156; -0,018), p=0,0130,
    - IRR=0,234, 95% CI=(0,067; 0,821), p=0,0233,
  - o w grupie połączonej IDeg w porównaniu z grupą IGlar:
    - IRD=-0,088, 95% CI=(-0,153; -0,022), p=0,0088,
    - IRR=0,232, 95% CI=(0,088; 0,610), p=0,0031.

#### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla częstości występowania bólu głowy. Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

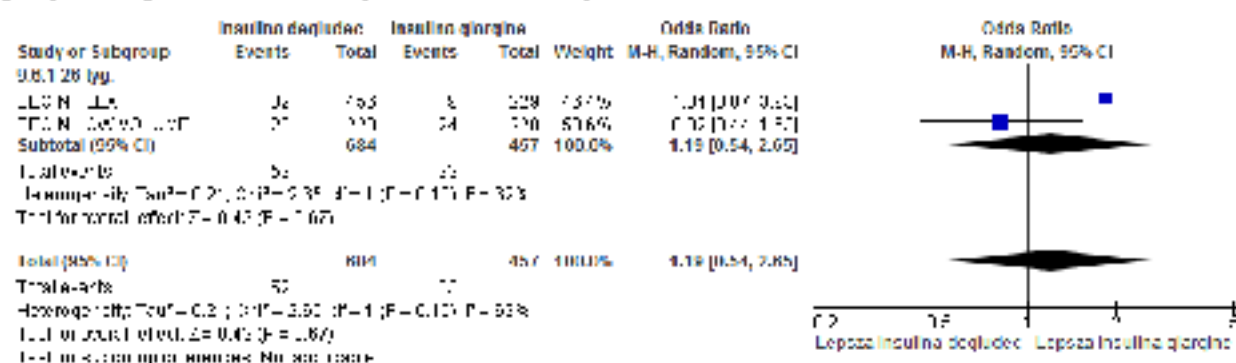
- BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki połączone dla IDeg,
- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania bólu głowy.

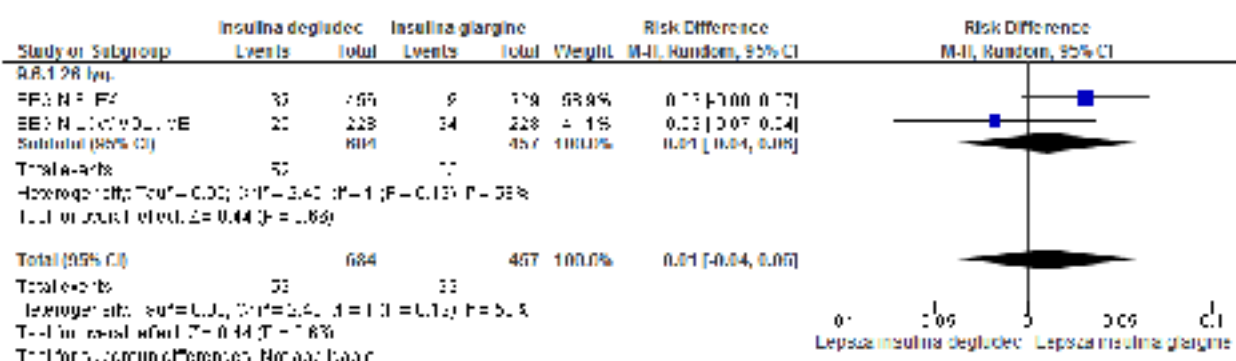
Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzontie 26 tyg. wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie liczby zdarzeń bólu głowy, w przeliczeniu na pacjenta-lata:

- $IRR_{RX}=0,0229$ , 95% CI= $(-0,0832; 0,1289)$ ,  $p=0,6729$ ,
- $IRR_{RX}=1,1117$ , 95% CI= $(0,6229; 41,9838)$ ,  $p=0,7201$ .

**Ryc. 113. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



**Ryc. 114. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.**



Tab. 156. Zaburzenia układu nerwowego (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, IDeg vs IGLar										
Ból głowy										
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	16/230 (7,0%)	9/229 (3,9%)	1,83 (0,79; 4,23)	0,1585	3,03 (-1,11; 7,17)	0,1520	33,04 NNT (13,95 NNT; 89,75 NNT)
			IDeg	16/226 (7,1%)		1,86 (0,81; 4,31)	0,1459	3,15 (-1,04; 7,33)	0,1402	31,75 NNT (13,63 NNT; 96,55 NNT)
			IDeg (łącznie)	32/456 (7,0%)		1,84 (0,87; 3,93)	0,1129	3,09 (-0,35; 6,53)	0,0785	32,39 NNT (15,32 NNT; 283,92 NNT)
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	20/228 (8,8%)	24/228 (10,5%)	0,82 (0,44; 1,53)	0,5263	-1,75 (-7,17; 3,66)	0,5256	57,00 NNT (27,30 NNT; 13,94 NNT)
Zawrty głowy										
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	3/230 (1,3%)	12/229 (5,2%)	0,24 (0,07; 0,86)	0,0282	-3,94 (-7,17; -0,70)	0,0172	25,41 NNT (13,94; 143,16) NNT
			IDeg	3/226 (1,3%)		0,24 (0,07; 0,87)	0,0303	-3,91 (-7,16; -0,66)	0,0183	25,56 NNT (13,96; 150,68) NNT
			IDeg (łącznie)	6/456 (1,3%)		0,24 (0,09; 0,65)	0,0050	-3,92 (-6,99; -0,85)	0,0122	25,48 NNT (14,30; 117,02) NNT



Tab. 157. Zaburzenia układu nerwowego (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina główna			IRD		IRR		
				N	liczba zdarzeń	paciento-lata	N	liczba zdarzeń	paciento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar														
Ból głowy														
BEGIN FLEX	26 tyg	SAS	IDeg Flex	230	25	114,61	229	12	114,11	0,113 [0,009; 0,217]	<b>0,0335</b>	2,074 [1,042; 4,129]	<b>0,0378</b>	
			IDeg	226	18	112,61				0,055 [-0,040; 0,150]		1,520 [0,732; 3,155]		0,2613
			IDex (razemnie)	456	43	227,22				0,084 [0,002; 0,166]		1,800 [0,949; 3,412]		0,0719
BEGIN LDW VOLUME	26 tyg	SAS	IDeg	228	27	113,61	228	36	113,61	-0,079 [-0,216; 0,058]	0,2568	0,750 [0,455; 1,235]	0,2585	
Zawrty głowy														
BEGIN FLEX	26 tyg	SAS	IDeg Flex	230	3	114,61	229	13	114,11	-0,088 [-0,156; -0,019]	<b>0,0122</b>	0,230 [0,065; 0,806]	<b>0,0217</b>	
			IDeg	226	3	112,61				-0,087 [-0,156; -0,019]		0,234 [0,067; 0,821]		0,0233
			IDex (razemnie)	456	6	227,22				-0,088 [-0,153; -0,022]		0,232 [0,088; 0,610]		<b>0,0031</b>

### 8.2.1.3.6 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe raportowane były w dwóch badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2: BEGIN FLEX oraz BEGIN LOW VOLUME.

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanego zdarzenia pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 158). Również analiza liczby zdarzeń nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie analizowanego punktu końcowego (por. Tab. 159).

#### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

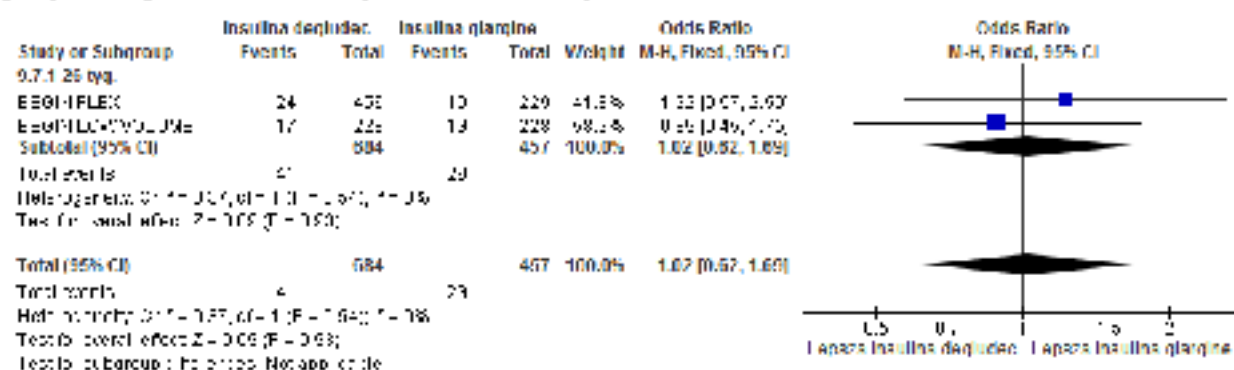
- BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki potężzone dla IDeg,
- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania biegunki pomiędzy porównywanymi interwencjami.

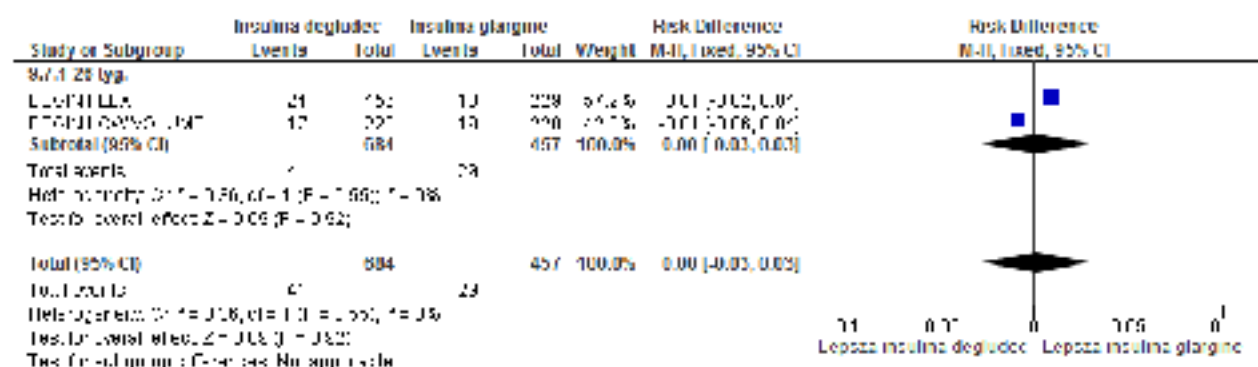
Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzontie 26 tyg. wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie liczby zdarzeń biegunki, w przeliczeniu na pacjento-lata:

- $IRD_{rx} = 0,0254$ , 95% CI = [-0,0400; 0,0908],  $p = 0,4464$ ,
- $IRR_{rx} = 1,1841$ , 95% CI = [0,7595; 1,8459],  $p = 0,4558$ .

**Ryc. 115. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



Ryc. 116. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 158. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar										
Biegunka										
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	10/230 (4,3%)	10/229 (4,4%)	1,00 (0,41; 2,44)	0,9921	-0,02 (-3,75; 3,72)	0,9921	5267,00 MNT (26,91 NNH; 26,64 NMT)
			IDeg	14/226 (6,2%)		1,45 (0,63; 3,33)	0,3854	1,83 (-2,28; 5,94)	0,3833	54,71 NNH (16,84 NNH; 43,84 NMT)
			IDeg (łącznie)	24/456 (5,3%)		1,22 (0,57; 2,59)	0,6109	0,90 (-2,45; 4,24)	0,5997	111,56 NNH (23,56 NNH; 40,30 NMT)
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	17/228 (7,5%)	19/228 (8,3%)	0,89 (0,45; 1,75)	0,7285	-0,88 (-5,83; 4,07)	0,7288	114,00 MNT (24,56 NNH; 17,16 NMT)

Tab. 159. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina głęboka			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar													
Biegunka													
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	230	12	114,61	229	11	114,11	0,008 (-0,074; 0,09)	0,8430	1,086 (0,479; 2,462)	0,8430
			IDeg	226	17	112,61				0,055 (-0,037; 0,146)	0,2432	1,566 (0,734; 3,343)	0,2464
			IDeg (łącznie)	456	29	227,22				0,031 (-0,042; 0,105)	0,4050	1,324 (0,661; 2,65)	0,4281
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	228	24	113,61	228	22	113,61	0,018 (-0,099; 0,135)	0,7681	1,091 (0,612; 1,946)	0,7682

### 8.2.1.3.7 Inne zdarzenia niepożądane

Inne zdarzenia niepożądane oceniane były w czterech badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2: BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN FLEX oraz BEGIN Once Long.

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 160).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń związaną z wystąpieniem znaczących sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine (wyniki z badania BEGIN Once Long) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w horyzoncie 52 tyg.:
  - o IRD=0,110, 95% CI=(0,079; 0,141), p<0,0001,
  - o IRR=6,643, 95% CI=(2,705; 16,313), p<0,0001,
- w horyzoncie 104 tyg.:
  - o IRD=0,020, 95% CI=(0,008; 0,033), p=0,0011,
  - o IRR=3,087, 95% CI=(1,227; 7,768), p=0,0167.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (por. Tab. 161).

#### Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy liczby zdarzeń możliwe było dla jednego punktu końcowego - znaczące sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane. Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN EASY AM: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN EASY PM: horyzont 26 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Once Long: horyzont 52 tyg. (wynikówdla horyzontu 104 tyg. nie włączono do metaanalizy ze względu na niższą liczbę zdarzeń w grupie IDeg w porównaniu z horyzontem 52 tyg.), populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie większą liczbę znaczących sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 26-104 tyg. z zakresie miary względnej (IRR<sub>rz</sub>) oraz na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlar w zakresie miary bezwzględnej (IRD<sub>rz</sub>) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD<sub>rz</sub>=0,0372, 95% CI=(-0,0227; 0,0971), p=0,2233,
- IRR<sub>rz</sub>=4,6848, 95% CI=(2,2511; 9,7497), p<0,0001

Tab. 160. Inne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar										
Łagodne zdarzenia niepożądane										
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	513/766 (67,0%)	162/257 (63,0%)	1,19 (0,89; 1,60)	0,2494	3,94 (-2,84; 10,71)	0,2549	25,40 NNH (9,33 NNH; 35,21 NNT)
Umiarkowane zdarzenia niepożądane										
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	271/766 (35,4%)	87/257 (33,9%)	1,07 (0,79; 1,44)	0,6571	1,53 (-5,18; 8,23)	0,6554	65,51 NNH (12,15 NNH; 19,32 NNT)
Ciężkie zdarzenia niepożądane										
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	62/766 (8,1%)	26/257 (10,1%)	0,78 (0,48; 1,27)	0,3179	-2,02 (-6,18; 2,14)	0,3408	49,44 NNT (46,74 NNH; 16,17 NNT)
Znaczące zdarzenia sercowo-naczyniowe										
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	12/766 (1,6%)	2/257 (0,8%)	2,03 (0,45; 9,13)	0,3563	0,79 (-0,60; 2,18)	0,2657	126,84 NNH (45,94 NNH; 166,67 NNT)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
Ból pleców										
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	12/230 (5,2%)	6/229 (2,6%)	2,05 (0,75; 5,55)	0,1596	2,60 (-0,94; 6,14)	0,1506	38,50 NNH (16,29 NNH; 105,95 NNT)
			IDeg	9/226 (4,0%)		1,54 (0,54; 4,40)	0,4191	1,36 (-1,92; 4,65)	0,4161	73,41 NNH (21,53 NNH; 52,05 NNT)
			IDeg (łącznie)	21/456 (4,6%)		1,79 (0,71; 4,51)	0,2137	1,99 (-0,84; 4,81)	0,1694	50,37 NNH (20,79 NNH; 119,06 NNT)

Tab. 161. Inne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina główna			IRD		IRR		
				N	liczba zdarzeń	paciento-lata	N	liczba zdarzeń	paciento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlir														
Łagodne zdarzenia niepożądane														
BEGIN Dnce Long	52 tyg	SAS	IDeg	766	2 221	7 63,38	257	692	256,12	0,208 (-0,027; 0,442)	0,0932	1,077 (0,989; 1,173)	0,0891	
Umiarkowane zdarzenia niepożądane														
BEGIN Dnce Long	52 tyg	SAS	IDeg	766	756	7 63,38	257	243	256,12	0,042 (-0,097; 0,180)	0,5567	1,044 (0,903; 1,206)	0,5610	
Ciężkie zdarzenia niepożądane														
BEGIN Dnce Long	52 tyg	SAS	IDeg	766	99	7 63,38	257	46	256,12	-0,050 (-0,108; 0,008)	0,0908	0,722 (0,509; 1,024)	0,0680	
Znaczące sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane														
BEGIN EASY AM	26 tyg	SAS	IDeg 3TW	227	3	1 13,11	229	2	114,11	0,009 (-0,03; 0,048)	0,6479	1,513 (0,253; 9,056)	0,6500	
BEGIN EASY PM	26 tyg	SAS	IDeg 3TW	233	1	1 16,10	234	2	116,60	-0,009 (-0,038; 0,021)	0,5659	0,502 (0,046; 5,538)	0,5738	
BEGIN Dnce Long	52 tyg	SAS	IDeg	766	99	7 63,38	257	5	256,12	0,110 (0,079; 0,141)	<0,0001	6,643 (2,705; 16,313)	<0,0001	
	1 04 tyg			766	46	1 526,76	257	5	512,24	0,020 (0,008; 0,033)	0,0011	3,087 (1,227; 7,768)	0,0167	
Zaburzenia serca														
BEGIN Dnce Long	52 tyg	SAS	IDeg	766	70	7 63,38	257	19	256,12	0,018 (-0,022; 0,057)	0,3869	1,236 (0,744; 2,052)	0,4126	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej														
Ból pleców														
BEGIN FLEX	26 tyg	SAS	IDeg Flex	230	13	1 14,61	229	9	114,11	0,035 (-0,046; 0,115)	0,3993	1,438 (0,615; 3,364)	0,4020	
			IDeg	226	9	1 12,61				0,001 (-0,072; 0,074)		0,9777		1,013 (0,402; 2,553)
			IDeg (łącznie)	456	22	2 27,22				0,018 (-0,048; 0,083)		0,5913		1,228 (0,565; 2,666)

#### **8.2.1.4 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych**

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowane było we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

##### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania analizowanego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi interwencjami (por. Tab. 162).

##### Metaanaliza wyników badań:

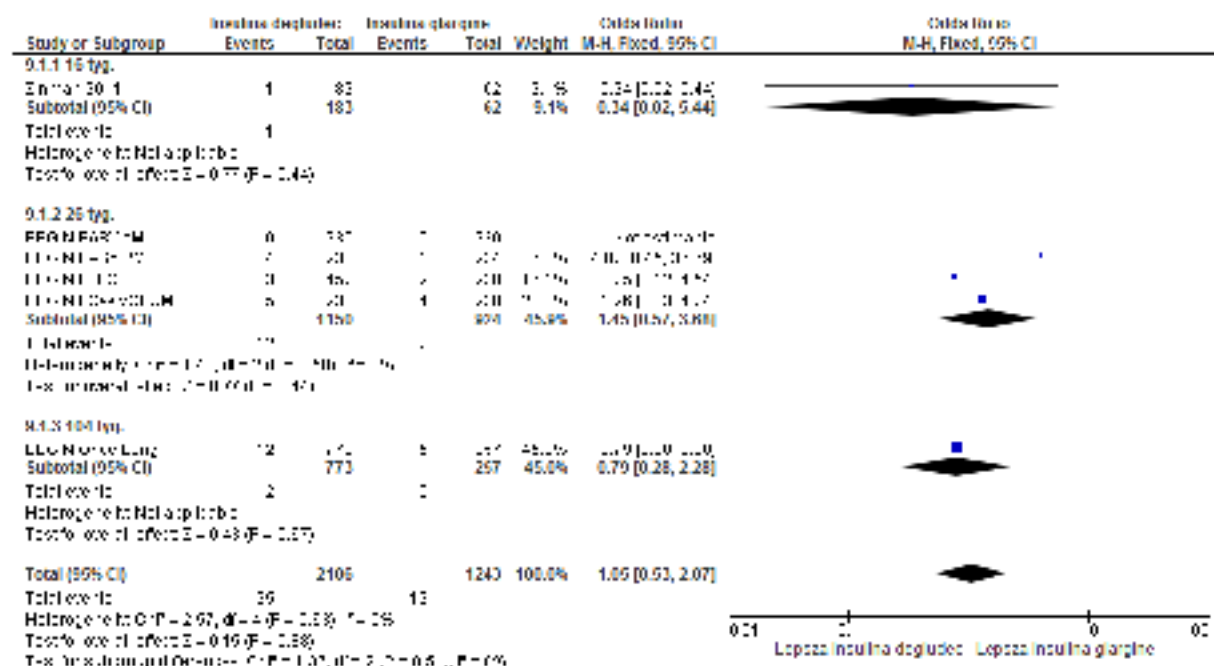
Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN EASY AM: horyzont 26 tyg., wszyscy randomizowani pacjenci,
- BEGIN EASY PM: horyzont 26 tyg., wszyscy randomizowani pacjenci,
- BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., wszyscy randomizowani pacjenci, wyniki połączone dla IDeg,
- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., wszyscy randomizowani pacjenci,
- BEGIN Once Long: horyzont 104 tyg., wszyscy randomizowani pacjenci,
- Zinman 2011: horyzont 16 tyg., wszyscy randomizowani pacjenci, wyniki połączone dla IDeg.

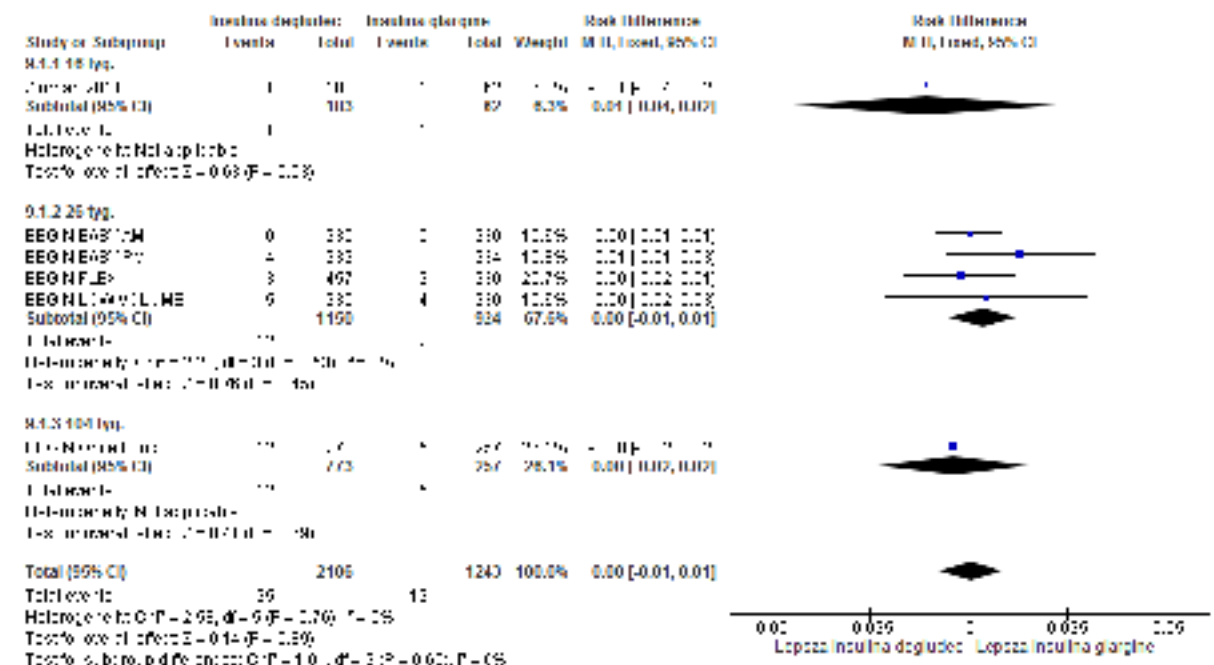
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie analizowanego punktu końcowego.



Ryc. 117. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 118. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



Tab. 162. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, IDeg vs IGlax										
BEGIN EASY AM	2,6 tyg.	wszyscy randomizowani	IDeg 3TW	0/230 (0,0%)	0/230 (0,0%)	-	-	0,00 [-0,85; 0,85]	1,0000	N.A. NNH (117,98 NNH; 117,98 NNT)
BEGIN EASY PM	2,6 tyg.	wszyscy randomizowani	IDeg 3TW	4/233 (1,7%)	1/234 (0,4%)	4,07 (0,45; 36,69)	0,2109	1,29 [-0,58; 3,15]	0,1755	77,56 NNH (31,70 NNH; 173,55 NNT)
BEGIN FLEX	2,6 tyg.	wszyscy randomizowani	IDeg Flex	2/229 (0,9%)	2/230 (0,9%)	1,00 (0,14; 7,19)	0,9965	0,00 [-1,70; 1,70]	0,9965	26335,00 NNH (58,67 NNH; 58,93 NNT)
			IDeg	1/228 (0,4%)		0,50 (0,05; 5,58)	0,5750	-0,43 [-1,91; 1,04]	0,5669	232,04 NNT (95,79 NNH; 52,47 NNT)
			IDeg (łącznie)	3/457 (0,7%)		0,75 (0,12; 4,54)	0,7572	-0,21 [-1,62; 1,20]	0,7670	469,24 NNT (33,55 NNH; 61,61 NNT)
BEGIN LOW VOLUME	2,6 tyg.	wszyscy randomizowani	IDeg	5/230 (2,2%)	4/230 (1,7%)	1,26 (0,33; 4,74)	0,7369	0,43 [-2,10; 2,97]	0,7364	230,00 NNH (33,72 NNH; 47,70 NNT)
BEGIN Once Long	5,2 tyg.	wszyscy randomizowani	IDeg	20/773 (2,6%)	5/257 (1,9%)	1,34 (0,50; 3,60)	0,5638	0,64 [-1,38; 2,67]	0,5346	155,81 NNH (37,49 NNH; 72,25 NNT)
	104 tyg.			12/773 (1,6%)	5/257 (1,9%)	0,79 (0,28; 2,28)	0,6689	-0,39 [-2,29; 1,51]	0,6851	254,37 NNT (66,35 NNH; 43,60 NNT)
Zinoran 2011	1,6 tyg.	wszyscy randomizowani	IDeg 3TW	0/62 (0,0%)	1/62 (1,6%)	0,33 (0,01; 3,21)	0,4974	-1,61 [-5,97; 2,74]	0,4630	62,00 NNT (36,46 NNH; 16,75 NNT)
			IDeg (A)	0/60 (0,0%)		0,34 (0,01; 3,48)	0,5101	-1,61 [-6,01; 2,78]	0,4717	62,00 NNT (35,98 NNH; 16,65 NNT)
			IDeg (B)	1/61 (1,6%)		1,02 (0,06; 16,63)	0,9908	0,03 [-4,44; 4,50]	0,9908	3782,00 NNH (22,24 NNH; 22,50 NNT)
			IDeg Q.D.	1/121 (0,8%)		0,51 (0,03; 3,27)	0,6344	-0,79 [-4,31; 2,74]	0,6620	127,15 NNT (36,50 NNH; 23,19 NNT)
			IDeg (łącznie)	1/183 (0,5%)		0,34 (0,02; 5,44)	0,4420	-1,07 [-4,38; 2,25]	0,5280	93,77 NNT (44,52 NNH; 22,84 NNT)

### 8.2.1.5 Zmiana masy ciała

Zmiana masy ciała raportowana była we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

#### Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z badania Zinman 2011 wskazują na istotnie statystycznie większy przyrost masy ciała (kg) w grupie IDeg (B) w porównaniu do grupy IGLar w horyzoncie 16 tyg.:

- MD=1,00, 95% CI=(0,13; 1,87), p=0,0255.

Wyniki z pozostałych badań nie uzyskały znamiennej statystycznej (por. Tab. 163).

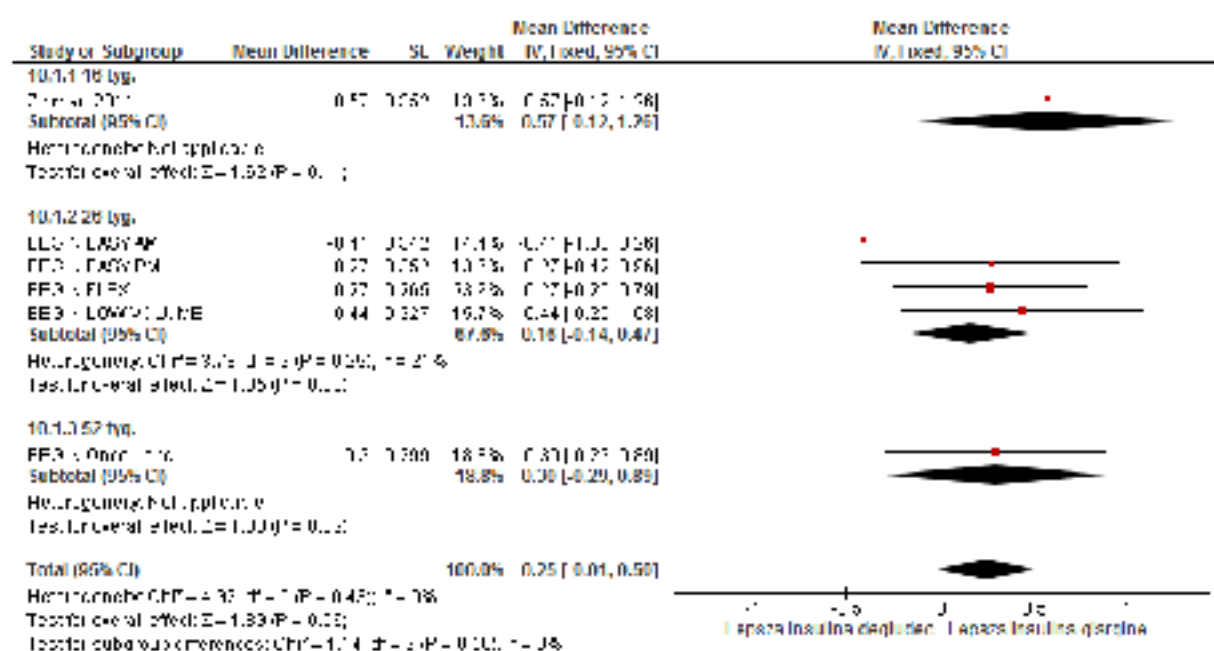
#### Metaanaliza wyników badań:

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

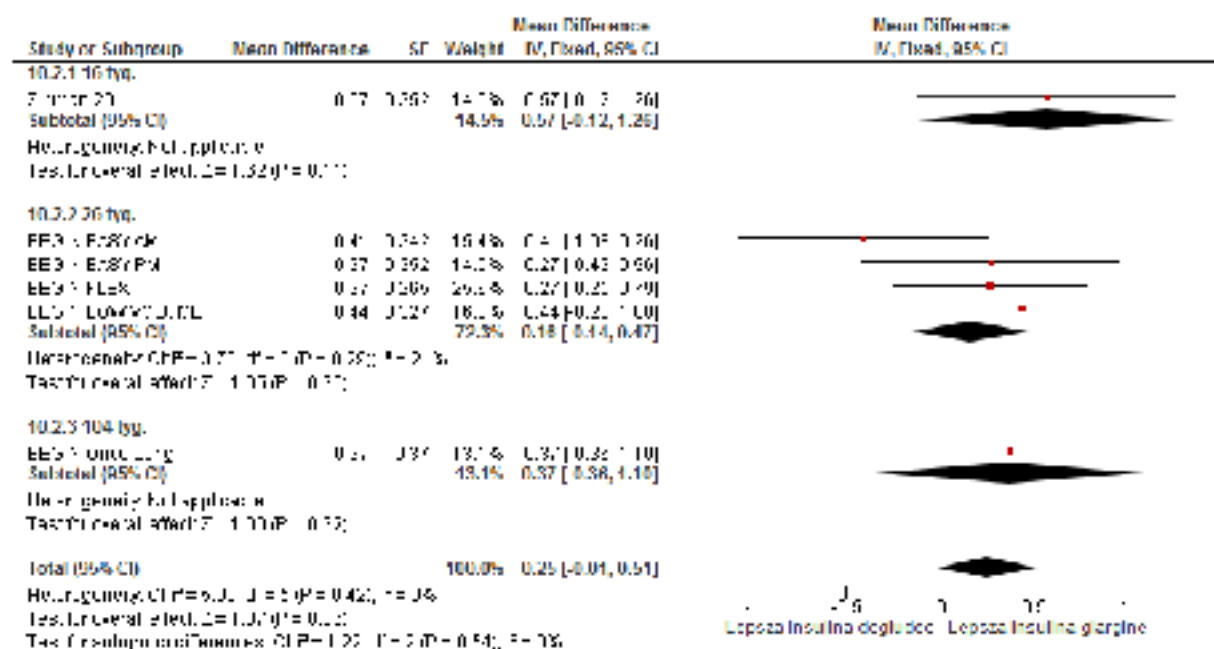
- BEGIN EASY AM: horyzont 26 tyg., populacja FAS,
- BEGIN EASY PM: horyzont 26 tyg., populacja FAS,
- BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., populacja FAS, wyniki połączone dla IDeg,
- BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., populacja FAS,
- BEGIN Once Long:
  - o wariant 1: horyzont 52 tyg., populacja FAS,
  - o wariant 2: horyzont 104 tyg., populacja FAS,
- Zinman 2011: horyzont 16 tyg., populacja ITT, wyniki połączone dla IDeg.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie zmiany masy ciała (kg).

Ryc. 119. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana masy ciała (kg), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 1).



Ryc. 120. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana masy ciała (kg), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 2).



Tab. 163. Zmiana masy ciała (kg) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glazyne			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir											
BEGIN EASY A.M	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	-0,41 [-1,03; 0,26]	0,2310
BEGIN EASY P.M	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	0,27 [-0,42; 0,96]	0,4435
BEGIN FLEX	26 tyg.	FAS	IDeg Flex	229	-	-	230	-	-	0,27 [-0,25; 0,79]	0,3094
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	FAS	IDeg	228	-	-	229	-	-	0,44 [-0,20; 1,03]	0,1785
BEGIN Once Long	52 tyg.	FAS	IDeg	773	2,40	4,30	257	2,10	4,10	0,30 [-0,29; 0,89]	0,3157
	104 tyg.			773	-	-	257	-	-	0,37 [-0,35; 1,10]	0,3174
Zinovan 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	0,10	2,60	62	-0,30	2,40	0,40 [-0,48; 1,28]	0,3751
			IDeg (A)	60	0,00	1,90				0,30 [-0,47; 1,07]	0,4447
			IDeg (B)	61	0,70	2,50				1,00 [0,13; 1,87]	0,0255
			IDeg Q.D.	121	0,35	2,25				0,65 [-0,07; 1,37]	0,0783
			IDex (łącznie)	183	0,27	2,38				0,57 [-0,12; 1,26]	0,1066

## 9 Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Wyniki badania BEGIN: ADD TO GLP-1 (odnalezionego po dacie przeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych) porównującego insulinę degludec z placebo stosowanymi w skojarzeniu z liraglutylem i metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2 przedstawiono głównie w kontekście dodatkowej analizy bezpieczeństwa insuliny degludec.

Badanie BEGIN: ADD TO GLP-1 było międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Do badania włączono chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności leczenia metforminą (w monoterapii lub w skojarzeniu).

Podczas 15-tygodniowej fazy wstępnej badania chorym (N=970) podawano liraglutyl w dawce początkowej 0,6 mg, stopniowo zwiększanej w ciągu 2 tygodni do 1,8 mg dziennie. Po zakończeniu fazy wstępnej, chorzy z poziomem HbA<sub>1c</sub> 7,0-9,0% zostali randomizowani do grup insuliny degludec (N=174) i placebo (N=172) stosowanych w skojarzeniu z liraglutylem i metforminą. Średni wiek chorych w grupach insuliny degludec i placebo wynosił odpowiednio 56,3 i 57,3 roku, średni czas trwania cukrzycy - 9,7 i 9,3 roku, natomiast średnie HbA<sub>1c</sub> - 7,6% w obu grupach.

Okres obserwacji podczas randomizowanej fazy badania wynosił 26 tygodni.

Szczegółową charakterystykę badania BEGIN: ADD TO GLP-1 oraz analizowanej populacji chorych przedstawiono w postaci tabelarycznej w aneksie 19.

W badaniu wykazano, że stosowanie insuliny degludec związane jest z istotnie statystycznie **większą** redukcją HbA<sub>1c</sub> (MD=-0,88 p.p. 95% CI=(-1,06; -0,70), p<0,0001) i poziomu glukozy w osoczu na czczo (MD=-2,55 mmol/l 95% CI=(-3,07; -2,02), p<0,0001). Odsetki pacjentów osiagających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% były istotnie statystycznie **większe** w grupie insuliny degludec niż w grupie placebo (OR=6,30, 95% CI=(3,92; 10,12), p<0,0001; RD=42,12, 95% CI=(32,66; 51,58), p<0,0001).

Wyniki porównania insuliny degludec z placebo w zakresie hipoglikemii wskazują na:

- **brak istotnych statystycznie różnic** w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń: ciężkiej hipoglikemii oraz potwierdzonej hipoglikemii nocnej,
- istotnie statystycznie **większą** częstość występowania oraz istotnie statystycznie **większą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem:
  - o OR=4,25, 95% CI=(1,89; 9,57), p=0,0005,
  - o RD=12,64, 95% CI=(6,16; 19,11), p=0,0001,
  - o IRD=0,439, 95% CI=(0,268; 0,61), p<0,0001,
  - o IRR=5,132, 95% CI=(2,515; 10,471), p<0,0001.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na **brak istotnych statystycznie różnic** w zakresie częstości występowania i liczby zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych

ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie insuliny degludec i placebo. Częstości i liczby zdarzeń poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych (biegunki, zapalenie nosogardła, zwiększenia aktywności lipazy, nudności i zdarzeń niepożądanych związanych z trzustką) były **porównywalne** w analizowanych grupach.

Szczegółowe wyniki liczbowe uzyskane w badaniu BEGIN: ADD TO GLP-1 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z placebo przedstawiono w tabelach poniżej.

**Zgodnie z wnioskami autorów badania dodanie liraglutynu i insuliny degludec w populacji chorych nie skutecznie leczonych metforminą i liraglutynem, i wymagających intensyfikacji leczenia, jest skuteczne i dobrze tolerowane.**

Tab. 164. Zmiana HbA<sub>1c</sub> (p,p) IDeg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Zmiana HbA <sub>1c</sub> (p,p)											
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	FAS	IDeg	174	-1,04	0,89	172	-0,16	0,86	-0,88 (-1,06; -0,70)	<0,0001

Tab. 165. Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% IDeg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA <sub>1c</sub> <7%										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	FAS	IDeg	135/174 [77,6%]	61/172 [35,5%]	6,30 (3,92; 10,12)	<0,0001	42,12 (32,66; 51,58)	<0,0001	2,37 MNT (1,94; 3,06) MNT

Tab. 166. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) IDeg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l)											
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	FAS	IDeg	174	-	-	172	-	-	-2,55 (-3,07; -2,02)	<0,0001

Tab. 167. Dawka insuliny bazowej (U/kg): koniec badania IDeg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Dawka insuliny bazowej (U/kg): koniec badania											
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	FAS	IDeg	174	0,54	-	172	1,18	-	-	-



Tab. 168. Hipoglikemia (odsetek pacjentów) IDeg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
<b>Ciężka hipoglikemia</b>										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	0/173 (0,0%)	0/170 (0,0%)	-	-	0,00 [-1,13; 1,13]	1,0000	N.A. NNH (99,13 NNH; 99,13 NNT)
<b>Potwierdzona hipoglikemia ogółem</b>										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	30/173 (17,3%)	8/170 (4,7%)	4,25 (1,99; 9,57)	<b>0,0005</b>	12,64 (6,16; 19,11)	<b>0,0001</b>	7,91 NNH (5,23; 16,24) NNH
<b>Potwierdzona hipoglikemia nocna</b>										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	3/173 (1,7%)	2/170 (1,2%)	1,49 (0,24; 3,98)	0,6695	0,56 [-1,97; 3,09]	0,6660	179,33 NNH (32,37 NNH; 50,65 NNT)

Tab. 169. Hipoglikemia (liczba zdarzeń) IDeg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjentolat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Placebo			Liczba zdarzeń/100 pacjentolat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento- lata	N	liczba zdarzeń	pacjento- lata	Insulina degludec	Insulina glargine
<b>Ciężka hipoglikemia</b>											
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	173	0	96,20	170	0	94,71	0,00	0,00
<b>Potwierdzona hipoglikemia ogółem</b>											
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	173	47	96,20	170	9	94,71	54,52	10,62
<b>Potwierdzona hipoglikemia nocna</b>											
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	173	4	96,20	170	2	94,71	4,64	2,36

Tab. 170. Hipoglikemia (liczba zdarzeń) IDeg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Placebo		IRD		IRR		
			liczba zdarzeń	pacjento- lata	liczba zdarzeń	pacjento- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p	
<b>Ciężka hipoglikemia</b>											
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	0	96,20	0	94,71	0 (0; 0)	-	-	-	
<b>Potwierdzona hipoglikemia ogółem</b>											
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	47	96,20	9	94,71	0,439 (0,269; 0,61)	<b>&lt;0,0001</b>	5,132 (2,515; 10,471)	<b>&lt;0,0001</b>	
<b>Potwierdzona hipoglikemia nocna</b>											

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Placebo		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjenta-lata	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	4	86,20	2	84,71	0,023 (-0,033; 0,079)	0,4252	1,965 (0,36; 10,73)	0,4353

Tab. 171. Zgony IDeg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
<b>Zgony ogółem</b>										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	FAS	IDeg	0/174 (0,0%)	0/172 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,12; 1,12)	1,0000	N.A. NNH (88,90 NNH; 88,90 NNT)
<b>Zgony związane z leczeniem</b>										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	FAS	IDeg	0/174 (0,0%)	0/172 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,12; 1,12)	1,0000	N.A. NNH (88,90 NNH; 88,90 NNT)

Tab. 172. Zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) IDeg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
<b>Poważne zdarzenia niepożądane ogółem</b>										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	6/173 (3,5%)	9/170 (5,3%)	0,64 (0,22; 1,85)	0,4117	-1,83 (-6,16; 2,51)	0,4087	54,77 NNT (39,91 NNH; 16,24 NNT)
<b>Zdarzenia niepożądane ogółem</b>										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	95/173 (54,9%)	88/170 (51,8%)	1,13 (0,74; 1,74)	0,5590	3,15 (-7,41; 13,70)	0,5588	31,76 NNH (7,30 NNH; 13,50 NNT)
<b>Zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia</b>										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	FAS	IDeg	5/104 (4,8%)	3/172 (1,7%)	2,85 (0,67; 12,16)	0,1583	3,06 (-1,49; 7,62)	0,1873	32,64 NNH (13,13 NNH; 67,12 NNT)
<b>Biegunka</b>										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	10/173 (5,8%)	13/170 (7,6%)	0,74 (0,32; 1,74)	0,4908	-1,87 (-7,16; 3,43)	0,4897	53,57 NNT (29,16 NNH; 13,96 NNT)
<b>Zapalenie nosogardła</b>										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	14/173 (8,1%)	11/170 (6,5%)	1,27 (0,56; 2,89)	0,5642	1,62 (-3,87; 7,12)	0,5629	61,66 NNH (14,05 NNH; 25,82 NNT)
<b>Zwiększenie aktywności lipazy</b>										

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	10/173 (5,8%)	13/170 (7,6%)	0,74 (0,32; 1,74)	0,4908	-1,87 (-7,16; 3,43)	0,4897	53,57 NNT (29,16 NNH; 13,96 NNT)
Nudności										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	8/173 (4,6%)	6/170 (3,5%)	1,33 (0,45; 3,90)	0,6094	1,09 (-3,09; 5,28)	0,6078	91,34 NNH (18,95 NNH; 32,39 NNT)
Zdarzenia niepożądane związane z trzustką (zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie aktywności amylazy, hiperlipidemia)										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	12/173 (6,9%)	13/170 (7,6%)	0,90 (0,40; 2,03)	0,8002	-0,71 (-6,21; 4,79)	0,8002	140,72 NNT (20,86 NNH; 16,09 NNT)

Tab. 173. Zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) IDeg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjentolat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina głargine			Liczba zdarzeń/100 pacjentolat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina głargine
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem											
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	173	9	86,20	170	11	84,71	10,44	12,99
Zdarzenia niepożądane ogółem											
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	173	285	86,20	170	252	84,71	330,61	297,49
Biegunka											
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	173	10	86,20	170	17	84,71	11,60	20,07
Zapalenie nosogardła											
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	173	15	86,20	170	12	84,71	17,40	14,17
Zwiększenie aktywności lipazy											
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	IDeg	173	11	86,20	170	15	84,71	12,76	17,71

Tab. 174. Zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) IDeg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1i. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina głargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento- lata	liczba zdarzeń	pacjento- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Poważne zdarzenia niepożądane ogółem										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	9	86,20	11	84,71	-0,025 (-0,128; 0,077)	0,6270	0,804 (0,333; 1,94)	0,6274
Zdarzenia niepożądane ogółem										

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	285	86,20	252	84,71	0,331 (-0,2; 0,862)	0,2217	1,111 (0,938; 1,317)	0,2221
<b>Biegunka</b>										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	10	86,20	17	84,71	-0,085 (-0,204; 0,035)	0,1647	0,578 (0,265; 1,262)	0,1690
<b>Zapalenie nosogardła</b>										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	15	86,20	12	84,71	0,032 (-0,087; 0,151)	0,5944	1,228 (0,575; 2,624)	0,5954
<b>Zwiększenie aktywności lipazy</b>										
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	SAS	11	86,20	15	84,71	-0,049 (-0,167; 0,068)	0,4077	0,721 (0,331; 1,569)	0,4091

Tab. 175. Zmiana masy ciała (kg) IDeg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
<b>Zmiana masy ciała (kg)</b>											
BEGIN: ADD TO GLP-1	26 tyg.	FAS	IDeg	174	2,00	-	172	1,30	-	-	-

## 10 Dyskusja danych i wyników

### 10.1 Dostępne dane

Przeprowadzono kompleksowy przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w leczeniu pacjentów z cukrzycą. Przeglądem objęto bazy PubMed, EMBASE oraz *The Cochrane Library*, strony wybranych agencji HTA zrzeszonych w INAHTA oraz strony agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano z referencji odnalezionych badań także z rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych oraz randomizowanych badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria. Jakość badań pierwotnych oceniano przy pomocy skali Jadad.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu opracowań wtórnych dla insuliny degludec zidentyfikowano jeden systematyczny przegląd literatury dotyczący analizowanej interwencji dla porównania insuliny degludec z insuliną glargine 100 U/ml. W wyniku przeszukania stron internetowych wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA nie odnaleziono dodatkowych przeglądów systematycznych dla analizowanej interwencji (insulina degludec) spełniających predefiniowane kryteria włączenia.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych oceniających bezpośrednio stosowanie insuliny degludec w porównaniu z wybranym komparatorem zidentyfikowano 11 randomizowanych badań klinicznych, w tym jedno porównujące IDeg z insuliną detemir (cukrzyca typu 1) oraz dziesięć porównujących IDeg z insuliną glargine (trzy badania dot. cukrzycy typu 1 oraz siedem badań dot. cukrzycy typu 2). Wszystkie badania włączono zarówno do analizy skuteczności klinicznej, jak i do analizy bezpieczeństwa. Wszystkie włączone badania opublikowane w formie pełnotekstowej przeprowadzone zostały bez zaślepienia. Średnia ocena w skali Jadad wyniosła 3,0 pkt. Przyczyną uzyskania mniejszej liczby punktów nie były błędy metodyczne, ale brak zaślepienia w badaniu. Niemniej wydaje się, że ze względu na ocenę skuteczności potwierdzaną pomiarami laboratoryjnymi, brak zaślepienia nie jest istotnym czynnikiem ograniczającym wnioskowanie.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną NPH i mieszankami insulinoowymi.

Ze względu na zdecydowanie większą sprzedaż (76%) główny komparator dla insuliny degludec spośród insulin długodziałających w warunkach polskich („istniejąca praktyka”) stanowi insulina glargine.

Wyniki porównań bezpośrednich insuliny degludec z poszczególnymi insulinami długodziałającymi (insuliną glargine i insuliną detemir w populacji chorych dorosłych z

cukrzycą typu 1) analizowano osobno. Wyniki porównań z IGLar/IDet dla cukrzycy typu 1 były jednak zbliżone i wykazały:

- porównywalną zmianę HbA<sub>1c</sub> (p.p) w grupach IDeg i IGLar/IDet;
- porównywalne odsetki pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% w grupach IDeg i IGLar/IDet;
- **niższą** dawkę insuliny bazowej (U/kg) IDeg w porównaniu z IDet/IGlar;
- porównywalną lub **niższą** dawkę insuliny bolus (U/kg) w grupie IDeg w porównaniu z IGLar/IDet;
- porównywalną częstość występowania oraz liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii;
- porównywalne częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem;
- porównywalne częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej oraz porównywalną lub **mniejszą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGLar/IDet;
- porównywalne częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii dziennej oraz **większą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGLar/IDet;
- porównywalne liczby zgonów i zgonów związanych z zastosowanym leczeniem oraz częstości poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem i przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Wyniki porównania IDeg vs IGLar wskazały na porównywalną lub większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg (IRD<sub>RR</sub>=4,7204, 95% CI=(-0,2927; 9,7336), p=0,0650; IRR<sub>RR</sub>=1,0698, 95% CI=(1,0214; 1,1205), p=0,0043), podczas gdy wyniki porównania IDeg vs IDet - na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg (IRD=-1,479, 95% CI=(-2,695; -0,263), p=0,017, IRR=0,962, 95% CI=(0,933; 0,993), p=0,0165).

Dodatkowo wyniki porównania IDeg vs IDet wskazały na istotną statystycznie przewagę IDeg w zakresie zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l; MD=-1,66, 95% CI=(-2,37; -0,95), p<0,0001 dla fazy podstawowej badania Davies 2014 oraz MD=-1,11, 95% CI=(-1,83; -0,40), p=0,0025 dla fazy przedłużonej). Dla porównania IDeg vs IGLar na podstawie metaanaliz wyników badań nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Przewagę IDeg nad IGLar wykazano jednak w badaniu BEGIN Flex T1 (grupa IDeg: MD=-1,21, 95% CI=(-2,33; -0,09), p=0,0342, grupa IDeg Free-Flex: MD=-1,12, 95% CI=(-2,11; -0,13), p=0,0264).

Wyniki porównania IDeg vs IDet wskazują także na istotnie statystycznie większy przyrost masy ciała (kg) w grupie pacjentów stosujących IDeg (MD=1,10, 95% CI=(0,55; 1,65), p=0,0001 dla fazy podstawowej badania Davies 2014 oraz MD=1,07, 95% CI=(0,47; 1,67), p=0,0005) dla fazy przedłużonej), podczas gdy wyniki porównania IDeg vs IGLar na podstawie metaanalizy nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wyniki metaanaliz dla porównania z IGLar/IDet łącznie były spójne z wynikami metaanaliz dla porównania z IGLar (komparator główny; patrz Aneks 5. Wyniki metaanaliz dla porównania z IGLar/IDet łącznie).

W populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną detemir. W ramach analizy podstawowej analizowano badania oceniające stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ocenę skuteczności insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' przedstawiono w ramach analizy dodatkowej.

Porównanie z insuliną glargine w terapii skojarzonej z OAD wykazało porównywalną redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> w grupach IDeg i IGLar. Wykazano także większą redukcję poziomu glukozy w osoczu na czczo w grupie IDeg oraz m.in. porównywalną lub mniejszą częstość występowania i porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii oraz mniejszą częstość występowania i mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej. Analiza bezpieczeństwa u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 wykazała brak różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie występowania zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała. Wyniki badań SWITCH 1 [35] i SWITCH 2 [36, 37] (badania zakończone, nieopublikowane) mogą dostarczyć dodatkowych dowodów naukowych dotyczących porównania insuliny degludec z insuliną glargine w populacji chorych z cukrzycą typu 1 oraz w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z OAD.

W oparciu o rekomendację AOTMiT dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH i mieszanek insulinowych [34]. Stąd, przy ograniczeniach porównania po średniego insuliny degludec i insuliny NPH/mieszanek insulinowych uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania insuliny degludec i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH i mieszanek insulinowych. Przyjęto, że wyższość kliniczna insuliny degludec nad insuliną glargine wskazuje na dominację również względem insuliny NPH oraz dominację względem mieszanek insulinowych.

Dostępność badań o dużej liczebności populacji (>150 pacjentów), bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z insuliną detemir i insuliną glargine powoduje, że wnioskowanie w oparciu o ich wyniki obarczone jest mniejszym błędem, niż w przypadku porównań pośrednich. Tym samym siła dowodów dla porównania insuliny degludec i insuliny glargine jest wysoka, natomiast siła dowodów dla porównania insuliny degludec i insuliny detemir jest umiarkowanie wysoka - obniżenie wyniku z dostępności wyłącznie jednego badania bezpośrednio porównującego IDeg i IDet.

## 10.2 Dodatkowe dane

W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano szereg analiz, które nie zostały włączone do opracowań wtórnych, ze względu na brak spełnienia warunków systematyczności przeglądów lub łączną analizę badań dla cukrzycy typu 1 i 2.

Zidentyfikowane badania obejmują dane z kluczowych badań klinicznych dla insuliny degludec i zostały przeprowadzone na podstawie indywidualnych danych pacjentów. Opracowania mają charakter analiz predefiniowanych lub analiz *post hoc* i dotyczą wybranych parametrów oceny insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine. Pomimo ograniczeń, stanowią one istotne uzupełnienie dowodów naukowych przedstawionych w części zasadniczej opracowania.

Poniżej opisano wyniki wszystkich odnalezionych opracowań, pomimo, że do metaanaliz włączono w nich 1 badanie przeprowadzonej w populacji azjatyckiej z cukrzycą typu 2. Populacja chorych z tego badania stanowiła jednak od 9 do 23% populacji wszystkich chorych randomizowanych w badaniach włączonych do metaanaliz, a zatem nie miała przeważającego wpływu na wyniki.

Wśród badań dotyczących klinicznie istotnych punktów końcowych zidentyfikowano badania dotyczące jakości życia (Freemantle 2013a[22] i Freemantle 2013b[23]) w których porównywano stosowanie IDeg z IGLar.

W badaniu Freemantle 2013b analizowano dane z poziomu chorego z sześciu randomizowanych badań klinicznych (1 w cukrzycy typu 1 oraz 5 w cukrzycy typu 2).

Jakość życia oceniano przy pomocy kwestionariusza SF-36 na początku i po zakończeniu badania. Następnie wyniki SF-36 dla 4 001 pacjentów przetożono na wyniki użyteczności. Wykazano, że leczenie IDeg oferowało niewielką, ale istotną statystycznie poprawę stanu zdrowia w porównaniu z IGLar (różnica 0,005 [95%CI: 0,009; 0,0006],  $p < 0,024$ ), przy czym nie wykazano wpływu wcześniejszego leczenia insuliną na uzyskane wyniki.

W badaniu Freemantle 2013a analizowano dane z poziomu chorego z trzech randomizowanych badań klinicznych w cukrzycy typu 2, nieleczonych wcześniej insuliną. Wykazano, że w porównaniu z insuliną glargine, stosowanie insuliny degludec prowadziło do numerycznej poprawy jakości życia w obrębie wszystkich domen ocenianych przy pomocy kwestionariusza SF-36, a w domenach zdrowia fizyczne, ból i witalność różnice były istotne statystycznie.

W kontekście oceny ryzyka występowania hipoglikemii opublikowano m.in. badania: Vora 2014[24], Russell-Jones 2015[25], Heller 2015[26], oraz badania z wynikami analiz planowanych w protokołach z badań pierwotnych Einhorn 2015[27] i Ratner 2013[28] (*preplanned meta-analysis*).

Do metaanaliz planowanych włączono dane z 7 badań klinicznych (2 badania w cukrzycy typu 1 oraz 5 badań w cukrzycy typu 2), przeprowadzonych łącznie w grupie 4 330



chorych. Wśród chorych na cukrzycę typu 2 wykazano istotnie statystycznie mniejsze częstości występowania potwierdzonej i nocnej hipoglikemii w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar (odpowiednio: RR=0,83 [95%CI: 0,74; 0,94] i RR=0,68 [95%CI: 0,57; 0,82]), a podgrupą chorych, którzy uzyskiwali najwyższą redukcję częstości hipoglikemii byli chorzy z cukrzycą typu 2 nieleczeni wcześniej insuliną. Dla populacji chorych na cukrzycę typu 1 wykazano istotnie statystycznie mniejsze częstości występowania nocnej hipoglikemii w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar tylko w okresie przedłużonej obserwacji (RR=0,75 [95%CI: 0,60; 0,94]). Dla innych typów epizodów hipoglikemii oraz oceny w okresie fazy właściwej badania wyniki w grupie chorych na cukrzycę typu 1 nie były istotne statystycznie.

We wszystkich pozostałych badaniach zdefiniowanych jako *post hoc* wyniki i wnioski są zbliżone do tych uzyskanych w metaanalizach planowanych i wskazują na istotnie statystycznie mniejsze częstości występowania epizodów nocnej hipoglikemii w grupie chorych z cukrzycą typu 2 leczonych IDeg w porównaniu z IGlar i zbliżone lub mniejsze częstości występowania epizodów nocnej hipoglikemii w grupie chorych z cukrzycą typu 1. Również analizując różne definicje hipoglikemii potwierdzono te obserwacje (Heller 2015).

Uzyskane powyżej wyniki dla mniejszego ryzyka potwierdzonej hipoglikemii oraz hipoglikemii nocnej w grupie leczonej IDeg w porównaniu do IGlar w cukrzycy typu 2, zostały również potwierdzone w badaniu Sorli 2013[29] w subpopulacji chorych w wieku powyżej 65 z cukrzycą typu 2. W badaniu analizowane dane łącznie dla chorych z cukrzycą typu 1 i 2, wskazywały na numeryczną przewagę IDeg w porównaniu do IGlar, ale wyniki były istotne statystycznie tylko dla epizodów hipoglikemii nocnej ocenianej w fazie właściwej badania.

Względne częstości nieciężkich oraz ciężkich epizodów hipoglikemii w grupie insuliny degludec i insuliny glargine oszacowane w opracowaniach wtórnych Vora 2014 i Ratner 2013 przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 176. Porównanie liczby epizodów nieciężkiej hipoglikemii w przeliczeniu na pacjento-lata w grupach IDeg i IGlar na podstawie opracowania wtórnego Vora 2014.

	Nieciężka hipoglikemia*	
	dzień	noc
T1DM <sub>całkowity</sub>		
IRR (95% CI)	1,14 (0,99; 1,31)	0,83 (0,69; 0,99)
T2DM <sub>chorzy nieleczani insuliną</sub>		
IRR (95% CI)	0,89 (0,75; 1,07)	0,64 (0,47; 0,86)
T2DM <sub>całkowity</sub>		
IRR (95% CI)	0,83 (0,69; 0,99)	0,75 (0,57; 0,98)
* wyniki dla <i>full trial period</i> .		

Tab. 177. Porównanie liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii w przeliczeniu na pacjentolata w grupach IDeg i IGlar na podstawie opracowania wtórnego Ratner 2013.

	Ciężka hipoglikemia
T1DM <sub>całkowita</sub>	
IRR (95% CI)	0,81 (0,42; 1,56)
T2DM <sub>chrony nieokreślonej insuliny</sub>	
IRR (95% CI)	0,14 (0,03; 0,70)
T2DM <sub>całkowita</sub>	
IRR (95% CI)	1,12 (0,68; 1,86)

Wyniki metaanalizy częstości występowania dziennej i nocnej nieciężkiej hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii związanych ze stosowaniem insuliny degludec i insuliny glargine, przeprowadzonej na podstawie przedłużonych obserwacji sześciu randomizowanych badań klinicznych (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę), przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 178. Porównanie częstości występowania epizodów nieciężkiej i ciężkiej hipoglikemii w grupach IDeg i IGlar na podstawie metaanalizy przedłużonych obserwacji badań (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).

	Nieciężka hipoglikemia		Ciężka hipoglikemia
	dzienna	nocna	
T1DM <sub>całkowita</sub>			
IRR (95% CI)			
T2DM <sub>chrony nieokreślonej insuliny</sub>			
IRR (95% CI)			
T2DM <sub>całkowita</sub>			
IRR (95% CI)			

## 10.3 Wyniki

Analizę skuteczności insuliny degludec w porównaniu do insuliny detemir oraz insuliny glargine oparto na wynikach odpowiednio jednego i dziesięciu RCT włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

Wnioskowanie o skuteczności insuliny degludec w porównaniu do komparatorów wskazanych w PICO ograniczono do wyników z badań, w których insulina degludec stosowana była zgodnie z zaleceniami praktyki klinicznej, tj. raz dziennie. Jeżeli dla danego punktu końcowego możliwe było przeprowadzenie metaanalizy wyników, pomijano wyniki pochodzące z poszczególnych badań. Analizę bezpieczeństwa prowadzono na podstawie wyników z wszystkich dostępnych badań.

Analizę przeprowadzono osobno dla cukrzycy typu 1 i cukrzycy typu 2.

### 10.3.1 Cukrzyca typu 1

#### Porównanie insuliny degludec z insuliną glargine

Analizę skuteczności insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir oparto na wynikach trzech badań: BEGIN Basal-Bolus Type 1 (horyzont 52/104 tyg., populacja 629 pacjentów), BEGIN Flex T1 (horyzont 26/52 tyg., populacja 493 pacjentów), Birkeland 2011 (horyzont 26 tyg., populacja 178 pacjentów).

Wyniki metaanalizy dla zmiany HbA<sub>1c</sub> (p.p.) oraz dla zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (IDeg vs IGlar). Również wyniki dla odsetka pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine.

Analiza wyników dla dawki insuliny bazowej stosowanej na koniec badania wskazuje na istotnie statystycznie **niższą** dawkę (U/kg) insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine stosowaną w horyzoncie 26-52 tyg.: WMD=-0,04, 95% CI=(-0,07; -0,01), p=0,02. Również w przypadku insuliny bolus (U/kg) dawka stosowana w grupie IDeg jest istotnie statystycznie **niższa** niż w grupie insuliny glargine w ww. horyzoncie: WMD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,01), p=0,008.

Wyniki z badania Birkeland 2011 wskazują, że terapia insuliną degludec w porównaniu do insuliny glargine wiąże się z istotnie statystycznie **większym wzrostem** jakości życia ocenianym za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie następujących elementów wymiaru mentalnego (horyzont 16 tyg.):

- ogółem: MD=3,01, 95% CI=(0,31; 5,71), p=0,0311;
- funkcjonowanie społeczne: MD=8,04, 95% CI=(1,86; 14,22), p=0,0121;
- poczucie zdrowia psychicznego: MD=2,46, 95% CI=(0,09; 4,83), p=0,0442

Pozostałe wyniki dot. jakości życia nie uzyskały znamienności statystycznej.

Wyniki porównania insuliny degludec z insuliną glargine w zakresie hipoglikemii wskazują na:

- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń: ciężkiej hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii nocnej,
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie liczby zdarzeń potwierdzonej objawowej hipoglikemii (w badaniu Birkeland 2011),
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem oraz na porównywalną lub istotnie statystycznie **większą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGLar w horyzoncie 26-52 tyg.:
  - o  $IRD_{RX}=4,7204$ , 95% CI= $[-0,2927; 9,7336]$ ,  $p=0,0650$ ,
  - o  $IRR_{RX}=1,0698$ , 95% CI= $[1,0214; 1,1205]$ ,  $p=0,0043$ ,
- istotnie statystycznie **mniej** liczbę zdarzeń potwierdzonej bezobjawowej hipoglikemii w grupie IDeg w porównaniu z IGLar w horyzoncie 16 tyg. (w badaniu Birkeland 2011):
  - o  $IRD=-5,259$ , 95% CI= $[-7,131; -3,388]$ ,  $p<0,0001$ ,
  - o  $IRR=0,588$ , 95% CI= $[0,494; 0,701]$ ,  $p<0,0001$ ,
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej oraz na porównywalną lub istotnie statystycznie **mniej** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGLar w horyzoncie 26-104 tyg.:
  - o  $IRD_{RX}=-1,3191$ , 95% CI= $[-1,5940; -1,0442]$ ,  $p<0,0001$ ,
  - o  $IRR_{RX}=0,8352$ , 95% CI= $[0,6950; 1,0038]$ ,  $p=0,0549$
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii dziennej oraz na istotnie statystycznie **większą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGLar w horyzoncie 52 tyg.:
  - o  $IRD=2,384$ , 95% CI= $[1,352; 3,416]$ ,  $p<0,0001$ ,
  - o  $IRR=1,076$ , 95% CI= $[1,042; 1,111]$ ,  $p<0,0001$ .

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex 1 oraz Birkeland 2011.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie liczby zgonów w grupie insuliny degludec i insuliny glargine.

Analiza wyników przeprowadzona dla poważnych zdarzeń niepożądanych wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine dla następujących punktów końcowych:

- zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem - wykazano **większą** liczbę zdarzeń niepożądanych w grupie IDeg w porównaniu z IGLar w horyzoncie 104 tyg.:
  - o  $IRD=0,010$ , 95% CI= $[0,003; 0,017]$ ,  $p=0,0082$ ,
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze ogółem - wykazano:

- o porównywalną lub **mniej**szą częstość występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 104 tyg.:
  - OR=0,26, 95% CI=(0,07; 0,99), p=0,0478,
  - RD=-0,03, 95% CI=(-0,07; 0,01), p=0,1101,
- o porównywalną lub **mniej**szą liczbę analizowanych zdarzeń niepożądanych w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 104 tyg.:
  - IRD=-0,020, 95% CI=(-0,041; 0,001), p=0,0668,
  - IRR=0,224, 95% CI=(0,063; 0,794), p=0,0205.

Pozostałe wyniki dla punktów końcowych związanych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi nie wykazały znamiennej różnicy statystycznej między porównywanymi interwencjami.

Analiza punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) - wykazano **większą** liczbę zdarzeń ww. punktu końcowego w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg.:
  - o IRD=0,121, 95% CI=(0,029; 0,212), p=0,0096,
  - o IRR=1,545, 95% CI=(1,067; 2,237), p=0,0212,
- zakażenia i zarażenia pasożytnicze, niezbyt żołądka i jelit - w horyzoncie 52 tyg. wykazano:
  - o porównywalne lub **częstsze** występowanie niezbyt żołądka i jelit w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar:
    - OR=1,96, 95% CI=(0,97; 3,93), p=0,06,
    - RD=0,03, 95% CI=(0,00; 0,05), p=0,03,
  - o **większą** liczbę zdarzeń niezbyt żołądka i jelit w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar (zarówno dla miary względnej jak i bezwzględnej):
    - IRD<sub>rel</sub>=0,0327, 95% CI=(0,0051; 0,0602), p=0,0200,
    - IRR<sub>rel</sub>=1,9364, 95% CI=(1,0086; 3,7174), p=0,0471,
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wymioty - wykazano **mniej**szą liczbę wymiotów w grupie IDeg w porównaniu do grupy IGlar w horyzoncie 52 tyg.:
  - o IRD<sub>rel</sub>=-0,0533, 95% CI=(-0,0920; -0,0145), p=0,0071,
  - o IRR<sub>rel</sub>=0,4840, 95% CI=(0,3030; 0,7733), p=0,0024,
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem - wykazano **mniej**szą liczbę zdarzeń dla ww. punktu końcowego w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg.:
  - o IRD=-0,142, 95% CI=(-0,251; -0,034), p=0,0103,
  - o IRR=0,636, 95% CI=(0,466; 0,869), p=0,0044,
- zaburzenia układu immunologicznego ogółem - wykazano:

- o **mniejszą** częstość występowania analizowanego zdarzenia niepożądanego w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg.:
  - OR=0,31, 95% CI=(0,13; 0,73), p=0,0074,
  - RD=-4,81, 95% CI=(-9,10; -0,52), p=0,0279
- o **mniejszą** liczbę zdarzeń analizowanego zdarzenia niepożądanego w grupie IDeg w porównaniu do grupy IGlar:
  - IRD=-0,055, 95% CI=(-0,101; -0,008), p=0,0205,
  - IRR=0,299, 95% CI=(0,132; 0,678), p=0,0038.

Wyniki analizy przeprowadzonej dla pozostałych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi nie wykazały znamiennej różnicy między porównywanymi interwencjami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała.

Podsumowując, można uznać, że insulina degludec i insulina glargine mają zbliżony profil bezpieczeństwa.

### **Porównanie insuliny degludec z insuliną detemir**

Analizę skuteczności insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir oparto na wynikach badania Davies 2014, przeprowadzonego w horyzoncie 26 tyg. w populacji 456 pacjentów. Wyniki porównania dla zmiany HbA<sub>1c</sub> (p.p.) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w analizowanym horyzoncie. Również analiza odsetka pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% oraz ≤6,5% nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IDet.

Wyniki z ww. badania wskazują na istotną statystycznie przewagę insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie **większej redukcji** poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) w horyzoncie 26 tyg.: MD=-1,66, 95% CI=(-2,37; -0,95), p<0,0001.

Analiza wyników dla dawki insuliny bazowej (U/kg) stosowanej na koniec badania wskazuje na istotnie statystycznie **niższą** dawkę stosowaną w grupie IDeg w porównaniu z grupą IDet: MD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,01), p=0,0258. Stosunek dawki insuliny degludec do dawki insuliny detemir wyniósł 0,88. Podobne wyniki uzyskano dla porównania dawki insuliny bolus (U/kg) - dawka ta była istotnie statystycznie **niższa** w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir: MD=-0,09, 95% CI=(-0,16; -0,02), p=0,0129. Stosunek dawki insuliny bolus w grupie IDeg do dawki w grupie IDet wyniósł 0,86. Wyniki pochodzące z fazy przedłużonej ww. badania (horyzont 52 tyg.) dla dawki insuliny bolus były nieistotne statystycznie.

W badaniu Davies 2014 nie oceniano jako ści życia, w związku z czym nie przeprowadzono analizy dla tego punktu końcowego.

Wyniki porównania insuliny degludec z insuliną detemir w zakresie hipoglikemii wskazują na:

- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w horyzoncie 26 tyg.,
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem oraz istotnie statystycznie **mniej**szą liczbę zdarzeń w grupie IDeg w porównaniu z IDet w horyzoncie 52 tyg.:
  - o IRD=-1,479, 95% CI=(-2,695; -0,263), p=0,017,
  - o IRR=0,962, 95% CI=(0,933; 0,993), p=0,0165.
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej oraz istotnie statystycznie **mniej**szą liczbę zdarzeń w grupie IDeg w porównaniu z IDet w horyzoncie 26 tyg.:
  - o IRD=-1,631, 95% CI=(-2,255; -1,006), p<0,0001,
  - o IRR=0,711, 95% CI=(0,629; 0,805), p<0,0001,
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii dziennej oraz istotnie statystycznie **więk**szą liczbę zdarzeń w grupie IDeg w porównaniu z IDet w horyzoncie 26 tyg.:
  - o IRD=2,635, 95% CI=(0,921; 4,348), p=0,0026,
  - o IRR=1,070, 95% CI=(1,023; 1,119), p=0,0029.

Analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w oparciu o wyniki badania Davies 2014

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną detemir w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń dla następujących punktów końcowych: zgony, poważne zdarzenia niepożądane, przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki fazy przedłużonej (52 tyg.) wykazały istotnie statystycznie **mniej**szą liczbę poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie IDeg w porównaniu z IDet:

- IRD=-0,12, 95% CI=(-0,229; -0,011), p=0,0307,
- IRR=0,657, 95% CI=(0,46; 0,94), p=0,0217.

Analiza zdarzeń niepożądanych wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy porównywanymi interwencjami dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane ogółem - wykazano **więk**szą liczbę zdarzeń związaną z występowaniem ww. punktu końcowego w grupie IDeg w porównaniu z grupą IDet w horyzoncie 26 tyg.:
  - o IRD=0,686, 95% CI=(0,078; 1,294), p=0,0269,
  - o IRR=1,149, 95% CI=(1,013; 1,303), p=0,0307,
- łagodne zdarzenia niepożądane - wykazano **więk**szą liczbę zdarzeń związaną z występowaniem ww. punktu końcowego w grupie IDeg w porównaniu z grupą IDet w horyzoncie 26 tyg.:
  - o IRD=0,658, 95% CI=(0,105; 1,211), p=0,0198,

- o IRR=1,174, 95% CI=(1,022; 1,348), p=0,0234,
- zaburzenia układu nerwowego, ból głowy - wykazano **większą** liczbę zdarzeń bólu głowy w grupie IDeg w porównaniu z grupą IDet w horyzoncie 26 tyg.:
  - o IRD=0,275, 95% CI=(0,126; 0,424), p=0,0003,
  - o IRR=2,39, 95% CI=(1,369; 4,172), p=0,0022.

Analiza częstości występowania oraz liczby zdarzeń dla pozostałych punktów końcowych dot. zdarzeń niepożądanych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną detemir.

Wyniki uzyskane dla zmiany masy ciała wskazują na istotną statystycznie różnicę pomiędzy porównywanymi interwencjami. Stosowanie insuliny degludec wiąże się ze znamienne statystycznie **większym** przyrostem masy (kg) ciała niż stosowanie insuliny detemir (horyzont 26 tyg.: MD=1,10, 95% CI=(0,55; 1,65), p=0,0001; horyzont 52 tyg.: MD=1,07, 95% CI=(0,47; 1,67), p=0,0005).

Podsumowując, można uznać, że insulina degludec i insulina detemir mają zbliżony profil bezpieczeństwa.

### 10.3.2 Cukrzyca typu 2

#### Porównanie insuliny degludec z insuliną glargine

##### Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi

Analizę skuteczności insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine stosowaną jako insulina bazowa w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi oparto na wynikach pięciu badań: BEGIN FLEX (horyzont 26 tyg., populacja 687 pacjentów), BEGIN LOW VOLUME (horyzont 26 tyg., populacja 460 pacjentów), BEGIN Once Long (horyzont 52/104 tyg., populacja 1 030 pacjentów) oraz Zinman 2011 (horyzont 16 tyg., populacja 245 pacjentów).

Wyniki metaanalizy dla zmiany HbA<sub>1c</sub> (p.p.) wskazują na porównywalną redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> w grupach IDeg i IGlar w horyzoncie 26-52 tyg. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie odsetka pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% (w horyzoncie 26-52 tyg.).

Metaanaliza wyników dla zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) wykazała istotnie statystycznie **większą** redukcję w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 26-52 tyg.: WMD=-0,44, 95% CI=(-0,71; -0,17), p=0,002, (zbliżone wyniki uzyskano również dla drugiego wariantu analizy, tj. w horyzoncie 26-104 tyg.).

Analiza wyników dla dobowej dawki (U/kg) insuliny bolus stosowanej na koniec badania nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlar w horyzoncie 104 tyg. (metaanaliza wyników z poszczególnych badań nie była możliwa z uwagi na sposób raportowania wyników w poszczególnych badaniach).



Wyniki badania BEGIN Once Long wskazują na istotnie statystycznie **większą** poprawę jakości życia (ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36) w grupie IDeg w porównaniu do IGlár w horyzoncie 52 tyg. dla elementu 'wymiar fizyczny: ogółem' (MD=1,00, 95% CI=(0,10; 2,00), p=0,0394) oraz dla elementu 'wymiar fizyczny: funkcjonowanie fizyczne' (MD=1,40, 95% CI=(0,30; 2,40), p=0,0091). Wyniki badania BEGIN LOW VOLUME wskazują na istotnie statystycznie **większą** poprawę jakości życia w grupie IDeg w porównaniu do IGlár w horyzoncie 26 tyg. dla elementu 'wymiar fizyczny: dolegliwości bólowe' (MD=1,60, 95% CI=(0,10; 3,20), p=0,0436) oraz elementu 'wymiar mentalny: witalność' (MD=1,50, 95% CI=(0,10; 3,00), p=0,0432).

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza oceniającego produktywność w cukrzycy raportowana była w badaniu Zinman 2011. Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie 'life productivity score'. Wyniki dla 'work productivity score' wskazują na istotnie statystycznie **mniejszą** poprawę jakości życia w przypadku terapii insuliną degludec w porównaniu z insuliną glargine:

- wyniki dla IDeg Q.D.: MD=-5,60, 95% CI=(-10,55; -0,65), p=0,0278

Wyniki porównania insuliny degludec z insuliną glargine w zakresie hipoglikemii wskazują na:

- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii nocnej, udokumentowanej o objawowej hipoglikemii nocnej, prawdopodobnie o objawowej hipoglikemii, prawdopodobnie o objawowej hipoglikemii nocnej, bezobjawowej hipoglikemii, bezobjawowej hipoglikemii nocnej, względnej hipoglikemii oraz względnej hipoglikemii nocnej,
- porównywalną lub istotnie statystycznie **mniejszą** częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlár w horyzoncie 26-104 tyg.:
  - o OR=0,28, 95% CI=(0,09; 0,85), p=0,02,
  - o RD=-0,01, 95% CI=(-0,04; 0,02), p=0,59,
- porównywalną lub istotnie statystycznie **mniejszą** liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w grupie IDeg w porównaniu do IGlár dla miary względnej w horyzoncie 26-52 tyg.:
  - o IRD<sub>7x</sub>=-0,0085, 95% CI=(-0,0181; 0,0011), p=0,0831,
  - o IRR<sub>7x</sub>=0,3960, 95% CI=(0,1656; 0,9469), p=0,0373,
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem pomiędzy IDeg a IGlár oraz istotnie statystycznie **mniejszą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg w porównaniu do IGlár w horyzoncie 26-52 tyg.:
  - o IRD<sub>7x</sub>=-0,1449, 95% CI=(-0,2586; -0,0313), p=0,0124,
  - o IRR<sub>7x</sub>=0,9152, 95% CI=(0,8550; 0,9797), p=0,0107,

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlár w zakresie częstości występowania potwierdzonej objawowej hipoglikemii oraz porównywalną lub istotnie statystycznie **mniejszą** liczbę zdarzeń w grupie insuliny degludec (IDeg Q.D.) w porównaniu z grupą IGlár w horyzoncie 16 tyg. (dla miary względnej):
  - o IRD=-0,362, 95% CI=(-0,756; 0,033), p=0,0722,
  - o IRR=0,427, 95% CI=(0,184; 0,988), p=0,0469,
- istotnie statystycznie:
  - o **mniejszy** odsetek potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg stosowanej raz dziennie w porównaniu z grupą IGlár w horyzoncie 26-104 tyg.:
    - OR=0,68, 95% CI=(0,53; 0,89), p=0,004,
    - RD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,02), p=0,005,
  - o **mniejszą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu do IGlár w horyzoncie 26-52 tyg.:
    - IRD<sub>nr</sub>=-0,1322, 95% CI=(-0,1829; -0,0814), p<0,0001,
    - IRR<sub>nr</sub>=0,6469, 95% CI=(0,5538; 0,7557), p<0,0001,
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlár w zakresie częstości występowania udokumentowanej objawowej hipoglikemii oraz istotnie statystycznie **mniejszą** liczbę zdarzeń w grupie IDeg Q.D. w porównaniu z grupą IGlár w horyzoncie 16 tyg.:
  - o IRD=-0,977, 95% CI=(-1,88; -0,074), p=0,0340,
  - o IRR=0,674, 95% CI=(0,478; 0,951), p=0,0249.

W grupie IDeg wykazano zatem istotnie statystycznie mniejszą niż w grupie IGlár liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii, potwierdzonej hipoglikemii ogółem, potwierdzonej objawowej hipoglikemii, potwierdzonej hipoglikemii nocnej oraz udokumentowanej objawowej hipoglikemii.

Analizę bezpieczeństwa oparto na wynikach sześciu badań: BEGIN EASY AM (horyzont 26 tyg., populacja 460 pacjentów), BEGIN EASY PM (horyzont 26 tyg., populacja 467pacjentów), BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long oraz Zinman 2011.

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie występowania zgonów (zgon z dowolnej przyczyny) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych.

Analiza punktów końcowych dot. zdarzeń niepożądanych wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine dla następujących punktów końcowych:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zakażenie górnych dróg oddechowych - w horyzoncie 26 tyg. wykazano **mniejszą** liczbę zdarzeń w grupie IDeg w porównaniu z IGlár:
  - o IRD<sub>nr</sub>=-0,0887, 95% CI=(-0,1581; -0,0192), p=0,0123,
  - o IRR<sub>nr</sub>=0,5635, 95% CI=(0,3654; 0,8693), p=0,0095,

- znaczące sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane - wykazano porównywalną lub **większą** liczbę zdarzeń w grupie IDeg w porównaniu z IGlar w horyzoncie 26-104 tyg. :
  - o  $IRD_{\text{RT}}=0,0372$ , 95% CI= $(-0,0227; 0,0971)$ ,  $p=0,2233$ ,
  - o  $IRR_{\text{RT}}=4,6848$ , 95% CI= $(2,2511; 9,7497)$ ,  $p<0,0001$ ,

Analiza wyników dla pozostałych punktów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi nie wykazała znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała.

Na podstawie analizy powyższych wyników należy sądzić, że insulina degludec ma porównywalny profil bezpieczeństwa co insulina glargine, obie stosowane jako insulina bazowa w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Należy podkreślić przewagę terapii insuliną degludec w zakresie mniejszej częstości występowania i mniejszej liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii oraz potwierdzonej hipoglikemii nocnej.

#### **Porównanie insuliny degludec z insuliną detemir**

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

#### **10.3.3 Dodatkowa analiza bezpieczeństwa**

Porównanie insuliny degludec z placebo stosowanymi w skojarzeniu z liraglutydem i metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (badanie BEGIN: ADD TO GLP-1 odnalezione po dacie przeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych) wykazało większą skuteczność insuliny degludec w zakresie zmiany  $HbA_{1c}$  (p.p.), zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo i odsetka pacjentów osiągających poziom  $HbA_{1c} < 7\%$ , przy braku istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania i liczby zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych ogółem. Stosowanie insuliny degludec związane było z istotnie statystycznie większą częstością występowania oraz istotnie statystycznie większą liczbą zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem, przy braku istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii i potwierdzonej hipoglikemii nocnej.

#### **10.3.4 Opracowania wtórne**

W ramach przeglądu opracowań wtórnych zidentyfikowano jedną pracę spełniającą kryteria włączenia - Monami 2013.

Celem opracowania Monami 2013 było przeprowadzenie porównania skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec z innymi insulinami bazowymi. W ramach

przeprowadzonego przeglądu autorzy ww. pracy zidentyfikowali 5 RCT spełniających kryteria włączenia - cztery badania dla porównania IDeg z IGLar (wszystkie badania włączono również do niniejszego przeglądu) oraz jedno badanie dla porównania mieszanki insulina degludec/insulina aspart z BIAsp (badanie nie włączone do niniejszego przeglądu, ponieważ mieszanka insulina degludec/insulina aspart nie stanowi ocenianej interwencji).

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych przez autorów ww. opracowania dla porównania insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 1 wskazują na istotnie statystycznie **mniejszą** częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGLar: SMD=6,34, 95% CI=(2,32; 10,34), p=0,002. Wyniki uzyskane dla pozostałych punktów końcowych nie uzyskały znamiennej statystycznej.

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 wskazują na istotnie statystycznie:

- **większą** dawkę insuliny bazowej (IU) stosowaną na koniec badania w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGLar: SMD=6,34, 95% CI=(2,32; 10,34), p=0,002,
- **mniejszą** częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii w grupie IDeg w porównaniu z IGLar: MH-OR =0,81, 95% CI=(0,78; 0,85), p<0,001.

Autorzy opracowania Monami 2013 przeprowadzili również metaanalizę wyników dla populacji połączonej, tj. obejmującej chorych z cukrzycą typu 1 i 2. Wyniki uzyskane dla porównania IDeg i IGLar wskazują na istotnie statystycznie:

- **większą** redukcję FPG w grupie IDeg w porównaniu z IGLar: SMD=-0,38, 95% CI=(-0,71; -2,27), p=0,023,
- **mniejszą** częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii w grupie IDeg w porównaniu z IGLar: MH-OR=0,95, 95% CI=(0,93; -0,97) , p<0,001,
- **mniejszą** częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z IGLar: MH-OR=0,70, 95% CI=(0,60; 0,81), p<0,001.

Analiza wyników ze wszystkich badań włączonych do przeglądu Monami 2013 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a komparatorami w zakresie częstości występowania znaczących sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (analogiczne wyniki uzyskano dla porównania IDeg vs IGLar). Również wyniki uzyskane dla częstości występowania raka (porównanie IDeg vs IGLar) wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

### 10.3.5 Podsumowanie wyników

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla insuliny degludec (Tresiba®) [6], lek ten należy stosować raz dziennie, najlepiej o stałej porze. Z tego względu w niniejszej analizie wnioskowanie dot. skuteczności IDeg przeprowadzono w oparciu o wyniki badań, w których insulina degludec stosowana była zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL). Do analizy bezpieczeństwa włączono badania bez względu na

testowanie (lub nie) hipotezy niemniejszej skuteczności oraz stosowany w badaniach schemat dawkowania insuliny degludec (np. trzy razy w tygodniu).

Wyniki porównania insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 1 u dorosłych (schemat 'basal-bolus') wskazują na **niższą dawkę insuliny bazowej oraz bolus** stosowanej na koniec badania w grupie IDeg oraz brak istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności. Analiza wykazała, że stosowanie IDeg wiąże się również z **większym wzrostem jakości życia ocenianym za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie trzech elementów wymiaru mentalnego:** 'ogółem', 'funkcjonowanie społeczne', 'poczucie zdrowia psychicznego'. Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na **porównywalną lub większą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem i **większą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej oraz **mniejszą** liczbę zdarzeń potwierdzonej bezobjawowej hipoglikemii i **porównywalną lub mniejszą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z IGlar.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na brak różnic w zakresie liczby zgonów w porównywanych terapiach. Wyniki analizy dla punktów końcowych związanych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi wskazują na: **porównywalną lub mniejszą** częstość występowania poważnych zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, **porównywalną lub mniejszą** liczbę poważnych zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi ogółem oraz **większą** liczbę poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ogółem w grupie insuliny degludec. Pozostałe wyniki dla punktów końcowych związanych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi nie wykazały różnic pomiędzy IDeg a IGlar. Nie wykazano również różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała. Tym samym profil bezpieczeństwa obu terapii można uznać za porównywalny. Analiza punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi wykazała, że stosowanie IDeg powoduje **mniejszą** częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego ogółem oraz **mniejszą** liczbę zdarzeń dla następujących punktów końcowych: wymioty; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem; zaburzenia układu immunologicznego ogółem. W grupie insuliny degludec obserwowano jednak **porównywalne lub częstsze** występowanie łagodnych zdarzeń niepożądanych oraz nieżytu żołądka i jelit, a także **większą** liczbę zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) oraz zdarzeń związanych z wystąpieniem nieżytu żołądka i jelit. Wyniki porównania dla pozostałych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa nie wykazały znamiennej statystycznej.

Przeprowadzona analiza skuteczności insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w cukrzycy typu 1 u dorosłych (schemat 'basal-bolus') wskazuje na **przewagę IDeg w zakresie redukcji poziomu glukozy w osoczu na czczo** (mmol/l) zarówno w horyzoncie 26 tyg., jak i 52 tyg. oraz na **niższą dawkę insuliny bazowej oraz bolus** (U/kg) stosowanej na koniec badania w horyzoncie 26 tyg. Niższa dawka insuliny bazowej

stosowana w grupie insuliny degludec oznacza, że przy jednakowej wycenie za mg z perspektywy NFZ jej stosowanie wiąże się z mniejszym kosztem substancji czynnej w porównaniu z insuliną glargine. Analiza skuteczności dla pozostałych punktów końcowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na **mniejszą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej i potwierdzonej hipoglikemii ogółem oraz na **większą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej w grupie IDeg.

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że profil bezpieczeństwa obu terapii jest podobny - brak różnic pomiędzy terapią IDeg i IDet w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń dla następujących punktów końcowych: zgony, poważne zdarzenia niepożądane i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki fazy przedłużonej (52 tyg.) wykazały istotnie statystycznie **mniejszą** liczbę poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir. Stosowanie insuliny degludec w ww. populacji wiąże się z **większą** liczbą zdarzeń niepożądanych ogółem, łagodnych zdarzeń niepożądanych oraz bólu głowy. Stosowanie insuliny degludec wiąże się również ze znamienne statystycznie **większym** przyrostem masy ciała. Wyniki porównania dla pozostałych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa nie wykazały znamienności statystycznej.

Wyniki porównania insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 2 u dorosłych (insulina bazowa stosowana w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi) wskazują na porównywalną redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> (p.p.) w grupach IDeg i IGlar. Wyniki porównania wykazały **większą** redukcję poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar. Analiza wyników dla pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności nie wykazała znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami. Analiza wykazała **większą poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 dla trzech elementów wymiaru fizycznego** ('ogółem', 'funkcjonowanie fizyczne', 'dolegliwości bólowe') **oraz jednego elementu wymiaru mentalnego** ('witalność') w grupie IDeg. Wyniki dot. jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza oceniającego produktywność w cukrzycy wykazały **mniejszą poprawę jakości życia** w przypadku terapii insuliną degludec dla 'work productivity score'. Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na **porównywalną lub mniejszą** częstość występowania i **porównywalną lub mniejszą** liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii, a także **mniejszą** częstość występowania i **mniejszą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z IGlar. Stosowanie insuliny degludec wiąże się również z **mniejszą** liczbą zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem i udokumentowanej objawowej hipoglikemii oraz **porównywalną lub mniejszą** liczbą zdarzeń potwierdzonej objawowej hipoglikemii.

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak różnic pomiędzy IDeg a IGlar w zakresie występowania zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała. Tym samym można uznać, że

insulina degludec ma porównywalny profil bezpieczeństwa co insulina glargine. Analiza bezpieczeństwa wykazała również **mniejszą** liczbę zakażeń górnych dróg oddechowych w grupie IDeg w porównaniu z IGlar. Stosowanie insuliny degludec wiąże się z **porównywalną lub większą** liczbą znaczących sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Analiza wyników dla pozostałych punktów związanych z bezpieczeństwem nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną detemir w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2.

## 11 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec w leczeniu cukrzycy. Za ograniczenie można uznać brak badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną NPH i mieszankami insulinowymi oraz założenie, że wyższość kliniczna insuliny degludec nad insuliną glargine wskazuje na dominację również względem insuliny NPH i mieszanek insulinowych. Jednak wyniki dostępne w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT z 2014 roku jednoznacznie wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH i mieszankami insulinowymi [32]. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego insuliny degludec i insuliny NPH/mieszanek insulinowych uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy i wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania insuliny degludec i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH/mieszanek insulinowych.

Ograniczenie analizy stanowi umiarkowana jakość badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z wybranym komparatorem włączonych do przeglądu - średnia ocena w skali Jadad wyniosła 3,0 pkt. Obniżenie oceny wynikało wyłącznie z braku zaślepienia badań. Należy mieć na uwadze fakt, że badania z insuliną często prowadzone są bez zaślepienia ze względów etycznych (unikanie niepotrzebnych dodatkowych wstrzykiwań), jak również z braku dostępności odpowiednich urządzeń do wstrzykiwania placebo, które umożliwiłyby przeprowadzenie badania z zaślepieniem. Dodatkowo, ze względu na potwierdzanie wyników badaniami laboratoryjnymi w punktach końcowych finalnie różnicujących technologie (np. potwierdzona hipoglikemia), ryzyko obciążenia błędem nie wydaje się istotnie wpływać na wyniki.

Ograniczeniem analizy jest brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec z wybranym komparatorem, w których oceniano wpływ stosowanych terapii na przeżycie całkowite chorych w długofalowych obserwacjach. Przy czym należy podkreślić, że zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała (por. Analiza Problemu Decyzyjnego [15]). Oznaczanie hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) jest niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy i poziom HbA<sub>1c</sub> ≤ 7% stanowi kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej według ww. zaleceń. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie, intensyfikuje się leczenie. Odsetek HbA<sub>1c</sub> odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie. Wartości HbA<sub>1c</sub> pozwalają zatem na ocenę skuteczności terapii, a na ich podstawie podejmowane są decyzje kliniczne dotyczące kontynuacji lub zmiany terapii przeciwcukrzycowej u chorego. Zgodnie z wytycznymi ADA/EASD 2012 [30], związek pomiędzy ryzykiem powikłań mikro- i makronaczyniowych a glikemią (mierzoną HbA<sub>1c</sub>) jest udowodniony,



tym samym utrzymanie odpowiedniego poziomu glikemii pozostaje głównym celem terapii.

W badaniach oceniane były inne istotne punkty końcowe takie jak: jakość życia czy zdarzenia niepożądane. Warto podkreślić, że hipoglikemia, która może stanowić element oceny zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa, jest punktem końcowym o jednoznacznej interpretacji klinicznej i może być uznana jako istotny punkt końcowy.

Ograniczeniem są różnice w sposobie definiowania punktów końcowych, w tym epizodów hipoglikemii, co utrudnia kompleksową analizę wszystkich typów zdarzeń i skutkuje analizą tylko najbardziej zbieżnie definiowanych danych. Ograniczeniem są także różnice w sposobie raportowania niektórych wyników, m.in. dotyczących hipoglikemii, w których liczbę epizodów przedstawiono w postaci liczby epizodów/pacjento-lata lub liczby epizodów/100 pacjento-lat. W efekcie, przy wtórnym wyznaczaniu liczby epizodów z tych badań konieczne było przeprowadzenie obliczeń, w wyniku których uzyskiwano liczbę epizodów w zaokrągleniu do najbliższej liczby całkowitej. Przy czym wyniki te prawdopodobnie w większości przypadków nie odzwierciedlają rzeczywistej liczby zdarzeń raportowanych w badaniu z uwagi na niską dokładność parametrów, na podstawie których je wyznaczono. Tym samym dane przedstawione w ramach dodatkowych dowodów naukowych (rozdz. 10.2) uzyskane w metaanalizach danych indywidualnych pacjentów stanowią istotne uzupełnienie niniejszego przeglądu.

Kolejne ograniczenia analizy dotyczą zróżnicowanej metodyki prowadzenia poszczególnych badań włączonych do analizy.

W badaniach z leczeniem ukierunkowanym na cel (ang. *treat-to-target*, TTT) dawka insuliny degludec oraz komparatora jest indywidualnie i ciągle dostosowywana w celu osiągnięcia zbliżonych celów glikemicznych w porównywanych grupach. Metodyka badań ukierunkowanych na cel jest zgodna z wytycznymi FDA, wedle których w badaniach tego typu każda różnica pomiędzy terapiami jest wykrywana za pomocą innych parametrów, np. odsetka hipoglikemii. Uzyskanie podobnego stopnia kontroli glikemii w obu grupach (test na non-inferiority) umożliwia interpretowanie wyników porównania pomiędzy grupami w zakresie częstości i ciężkości hipoglikemii. W przypadku dwóch spośród włączonych badań bezpośrednio oceniających stosowanie insuliny degludec nie testowano (i tym samym nie potwierdzono) hipotezy niemiejszej skuteczności - badanie Birkeland 2011 i Zinman 2011. W dwóch kolejnych badaniach nie uzyskano podobnego poziomu kontroli glikemii w grupie insuliny degludec i komparatora (insuliny glargine) w horyzoncie 26 tyg. - badanie BEGIN EASY AM i BEGIN EASY PM. Tym samym wyników pochodzących z powyższych badań nie uwzględniono w metaanalizie punktów końcowych związanych ze skutecznością oraz hipoglikemią.

Kolejnym ograniczeniem analizy jest zróżnicowanie schematu dawkowania insuliny degludec w ramach włączonych badań. W trzech badaniach (BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, Zinman 2011) IDeg stosowana była trzy razy w tygodniu, a w dwóch badaniach

stosowana była w ustalonych odstępach czasu pomiędzy wstrzyknięciami wynoszącymi minimum 8 a maksimum 40 godzin (BEGIN Flex T1, BEGIN FLEX). W trzech spośród ww. badań, tj. BEGIN Flex T1, BEGIN FLEX, Zinman 2011, insulina degludec stosowana była w więcej niż jednej grupie pacjentów (w tym w grupie, w której IDeg przyjmowano raz dziennie, zgodnie z zaleceniami ChPL). Tym samym jedynie w przypadku wyników z badania BEGIN EASY AM oraz BEGIN EASY PM nie było możliwości uwzględnienia ich w metaanalizie dot. punktów końcowych związanych ze skutecznością i hipoglikemią. W przypadku pozostałych badań analizowano wyniki dla insuliny degludec stosowanej raz dziennie.

Analizę bezpieczeństwa insuliny degludec prowadzono bez względu na sposób dawkowania insuliny degludec oraz metodykę badania - przyjęto podejście, w którym wnioskowanie oparto o wyniki pochodzące z najdłuższego horyzontu czasowego, dla którego dostępne były wyniki (o ile populacja była zgodna lub zbliżona do populacji w pozostałych badaniach). Powyższe podejście pozwala na szerszą ocenę bezpieczeństwa ocenianego leku, tym samym nie wydaje się, aby stanowiło istotne ograniczenie niniejszej analizy.

Ograniczeniem uogólnionych wniosków wyciąganych na podstawie wielu rodzajów parametrów (różne definicje) i typów prezentacji danych (względne i bezwzględne) jest konieczność ostrożnego wnioskowania i wskazywania przewag jednej technologii nad drugą. W przypadkach, w których wyniki niejednoznacznie wskazywały na korzyść kliniczną (np. brak istotności statystycznej dla części parametrów) stosowano interpretację „skuteczność porównywana lub mniejsza/większa”.

## 12 Wnioski

### **Cukrzyca typu 1**

#### *Insulina degludec vs insulina glargina, terapia 'basal-bolus'*

Wyniki porównania bezpośredniego insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 1 (schemat 'basal-bolus') wskazują na brak różnic w skuteczności obu terapii w zakresie zmiany HbA<sub>1c</sub> (p.p.), zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo, odsetka pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% oraz na mniejszą dawkę insuliny bazowej i bolus stosowaną w grupie IDeg. Również wyniki dotyczące jakości życia wskazują na przewagę insuliny degludec (jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36). Analiza wyników dla wszystkich typów hipoglikemii nie umożliwia jednoznacznego wskazania przewagi jednej z terapii, przy czym częstość występowania oraz liczba zdarzeń ciężkiej hipoglikemii i ciężkiej hipoglikemii nocnej są podobne w przypadku terapii IDeg i IGlar. Jednocześnie wyniki analizy wskazują na statystycznie istotną mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie insuliny degludec. Analiza bezpieczeństwa wskazuje na brak różnic w zakresie liczby zgonów pomiędzy porównywanymi terapiami. Analiza poważnych zdarzeń niepożądanych wykazała porównywalną lub mniejszą częstość występowania i liczbę zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem oraz większą liczbę zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem w grupie insuliny degludec. Pozostałe wyniki dla punktów końcowych związanych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi nie wykazały różnic pomiędzy IDeg a IGlar. Nie wykazano również różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała. Tym samym profil bezpieczeństwa obu terapii można uznać za porównywalny. Siła dowodów dla tego porównania jest umiarkowanie wysoka i wynika z dostępności trzech randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących IDeg i IGlar w horyzoncie od 16 do 104 tyg.

#### *Insulina degludec vs insulina detemir, terapia 'basal-bolus'*

Wyniki porównania bezpośredniego wskazują na brak różnic pomiędzy terapią insuliną degludec a insuliną detemir u pacjentów z cukrzycą typu 1 (terapia w schemacie 'basal-bolus') w zakresie zmiany HbA<sub>1c</sub> (p.p.) i odsetka pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% lub ≤6,5%. Jednocześnie analiza skuteczności wykazała większą redukcję poziomu glukozy w osoczu na czczo oraz mniejszą dawkę insuliny bazowej i bolus stosowanej na koniec badania w przypadku terapii IDeg. Uzyskane wyniki analizy nie pozwalają na wskazanie jednoznacznej przewagi jednej z interwencji w zakresie analizy tącznej wszystkich typów hipoglikemii. Wykazano brak różnic w częstości występowania i liczbie zdarzeń ciężkiej hipoglikemii oraz statystycznie istotną mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem i potwierdzonej hipoglikemii nocnej, a także większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej w grupie insuliny degludec. Profil bezpieczeństwa obu terapii jest podobny. Analiza bezpieczeństwa wykazała brak różnic pomiędzy IDeg i IDet w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń dla

następujących punktów końcowych: zgony, poważne zdarzenia niepożądane i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Stosowanie insuliny degludec wiąże się z większym przyrostem masy ciała. Siła dowodów dla tego porównania jest umiarkowana i wynika z dostępności wyłącznie jednego badania bezpośrednio porównującego IDeg i IDet w horyzoncie 26 tyg.

## **Cukrzyca typu 2**

### *Insulina degludec vs insulina glargina, terapia skojarzona z OAD*

W przypadku terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi dla porównania bezpośredniego terapii IDeg i IGLar w cukrzycy typu 2 uzyskane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>. Wykazano przewagę insuliny degludec w zakresie redukcji poziomu glukozy w osoczu na czczo. Nie wykazano różnic pomiędzy IDeg a IGLar w zakresie odsetka pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% oraz w zakresie stosowanej dawki insuliny bazowej. Jednocześnie wyniki wskazują na większą poprawę jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36 w grupie insuliny degludec. Wyniki dotyczące punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na przewagę insuliny degludec. W przypadku terapii IDeg wykazano m.in. mniejszą częstość występowania i mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii oraz potwierdzonej hipoglikemii nocnej. Ponadto, nie wykazano różnic w zakresie częstości występowania i liczby zdarzeń m.in. ciężkiej hipoglikemii nocnej, prawdopodobnie objawowej hipoglikemii nocnej, bezobjawowej hipoglikemii nocnej oraz względnej hipoglikemii nocnej. Analiza bezpieczeństwa wykazała brak różnic pomiędzy IDeg a IGLar w zakresie występowania zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała. Tym samym insulina degludec ma porównywalny profil bezpieczeństwa co insulina glargine, przy czym jej stosowanie wiąże się z lepszym profilem hipoglikemii. Siła dowodów dla tego porównania jest wysoka, i wynika z dostępności 6 randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących IDeg i IGLar w horyzoncie od 16 do 104 tyg.

Wyniki pochodzące z opracowania wtórnego Monami 2013 zidentyfikowanego w ramach przeglądu systematycznego wskazują na przewagę insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w zakresie mniejszej częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej u pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz potwierdzonej hipoglikemii w populacji chorych z cukrzycą typu 2. Jednocześnie wyniki metaanaliz przeprowadzonych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 wskazują na istotnie statystycznie większą dawkę insuliny bazowej (IU) stosowaną na koniec badania w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGLar.

Analiza bezpieczeństwa wykazała porównywalność profili bezpieczeństwa insuliny degludec oraz komparatorów w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak zgony, poważne zdarzenia niepożądane oraz przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Należy podkreślić, że dla porównania z insuliną detemir i insuliną glargine we wszystkich analizowanych podgrupach pacjentów (tj. w cukrzycy typu 1 i typu 2) wykazano mniejszą liczbę zdarzeń lub mniejszą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w przypadku terapii insuliną degludec, a także mniejszą częstość występowania i mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii związanej ze stosowaniem insuliny degludec w przypadku terapii skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2.

W analizie nie przeprowadzono porównań pośrednich insuliny degludec z insuliną NPH i mieszankami insulinowymi, uznając, że wyższość kliniczna insuliny degludec nad insuliną glargine wskazuje na przewagę również względem insuliny NPH oraz przewagę względem mieszanek insulinowych (rekomendacja AOTMiT dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2).

W kontekście hipoglikemii i przewag numerycznych, wnioski z przeglądu systematycznego w odniesieniu do porównania insuliny degludec z insuliną glargine są zgodne z wynikami metaanaliz na danych indywidualnych chorych (metaanaliz planowanych i *post hoc*), w których największe korzyści związane ze stosowaniem insuliny degludec obserwowano w redukcji częstości epizodów nocnej hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii w grupie chorych z cukrzycą typu 2.

Uogólniając wyniki i wnioski, zgodnie z proponowanym wskazaniem refundacyjnym, insulina degludec stanowi alternatywną opcję terapeutyczną dla insulin długodziałających, insuliny NPH oraz mieszanek insulinowych, oferując co najmniej porównywalny lub lepszy profil bezpieczeństwa zdefiniowany mniejszymi częstościami występowania nocnych hipoglikemii.

## **13 Aneks 1. Komunikaty na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące ze stron internetowych**

### **URPL**

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [18] odnaleziono doniesienie z dnia 2 października 2014 roku dotyczące ryzyka pomylenia dwóch stężeń insuliny degludec (Tresiba®) - 100 jednostek/ml i 200 jednostek/ml, co może skutkować przedawkowaniem lub przyjęciem zbyt małej dawki leku [20].

### **FDA/MedWatch**

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów insuliny degludec (Tresiba®) [9].

### **EMA/ Eudra Vigilance**

Informacje na temat bezpieczeństwa insuliny degludec (produkt Tresiba®) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [7]. Na ww. stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym. Zgodnie z danymi do stycznia 2016 roku odnotowano ogółem 340 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Tresiba® oraz 389 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej insuliny degludec. Większość zdarzeń dotyczyła zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zranień, zatruc i komplikacji po zabiegach oraz zaburzeń pracy serca.

### **DrugLib**

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów insuliny degludec (Tresiba®) [5].

## 14 Aneks 2. Przeszukiwanie baz danych

### 14.1 Strategia przeszukiwania baz danych - przeszukiwanie pierwotne

Tab. 179. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed): 28.04.2014 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'insulin degludec' [Supplementary Concept]	41
#2	insulin degludec	90
#3	degludec	98
#4	Tresiba	5
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	99

Tab. 180. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE: 28.04.2014 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'insulin'/syn AND degludec AND [embase]/lim	323
#2	degludec AND [embase]/lim	324
#3	'tresiba'/syn AND [embase]/lim	318
#4	#1 OR #2 OR #3	325

Tab. 181. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane: 28.04.2014 r.

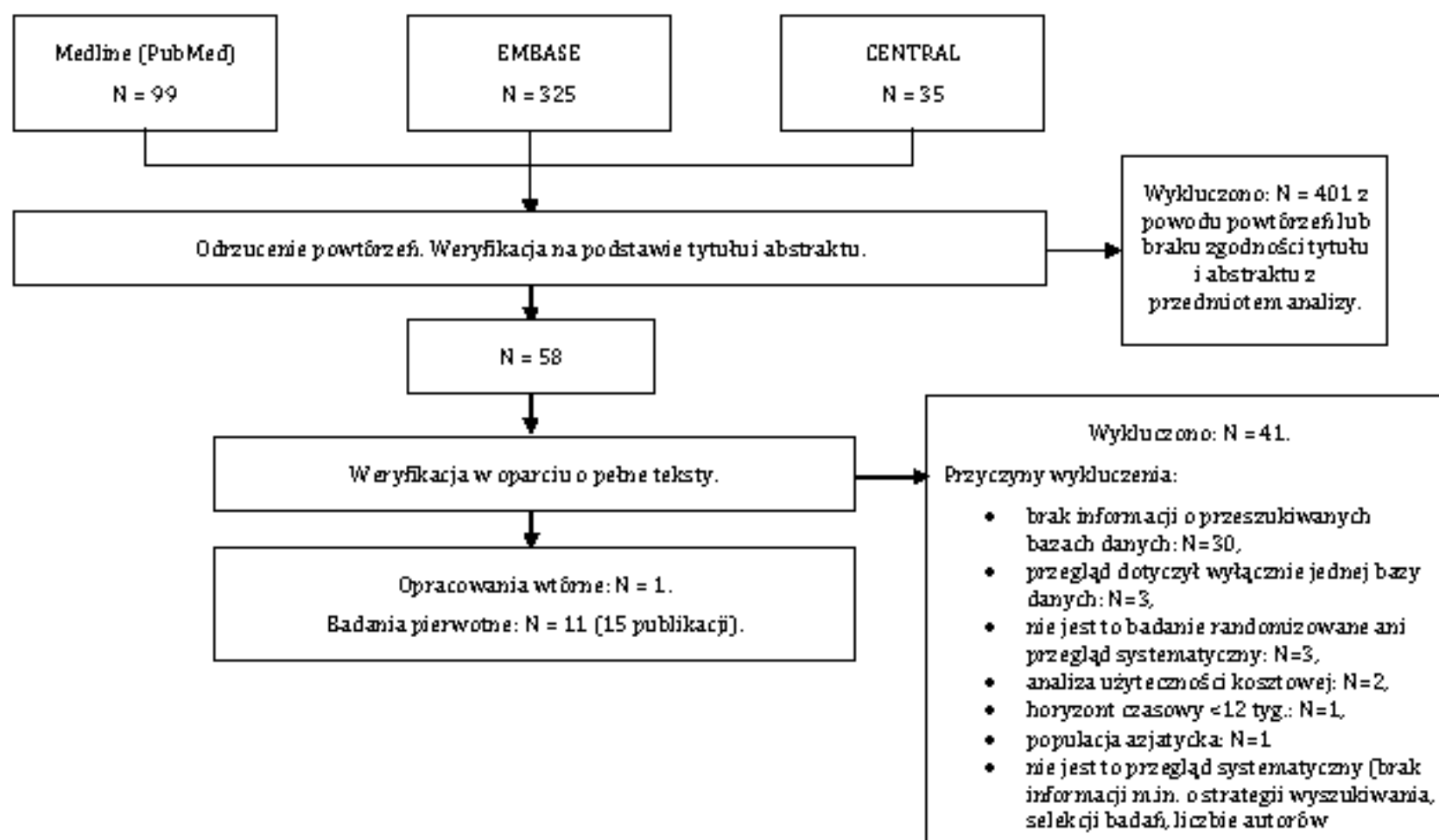
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	insulin degludec	35
#2	degludec	35
#3	Tresiba	0
#4	#1 OR #2 OR #3	35

## **14.2 Wyniki przeszukiwania baz danych - przeszukiwanie pierwotne**

W toku przeszukiwania pierwotnego baz danych oceniono wstępnie 459 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 58 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji prac wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono poniżej (Ryc. 121).



Ryc. 121. Selekcja opracowań wtórnych i badań pierwotnych włączonych do opracowania – przeszukiwanie pierwotne.



### 14.3 Strategia przeszukiwania baz danych - aktualizacja przeszukiwania baz danych

Tab. 1B2. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) - data ostatniego przeszukania: 24.02.2016 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'insulin degludec' [Supplementary Concept]	112
#2	insulin degludec	208
#3	degludec	228
#4	Tresiba	9
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	229
#6*	#5 od 28.10.2013 r.	164

\* w ostatecznym wyniku przyjęto datę odcięcia 28.10.2013 r.

Tab. 1B3. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE - data ostatniego przeszukania: 24.02.2016 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'insulin'/syn AND degludec AND [embase]/lim	689
#2	degludec AND [embase]/lim	690
#3	'tresiba'/syn AND [embase]/lim	679
#4	#1 OR #2 OR #3	693
#5*	#4 od 28.10.2013 r.	477

\* w ostatecznym wyniku przyjęto datę odcięcia 28.10.2013 r.

Tab. 1B4. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library - data ostatniego przeszukania: 24.02.2016 r.

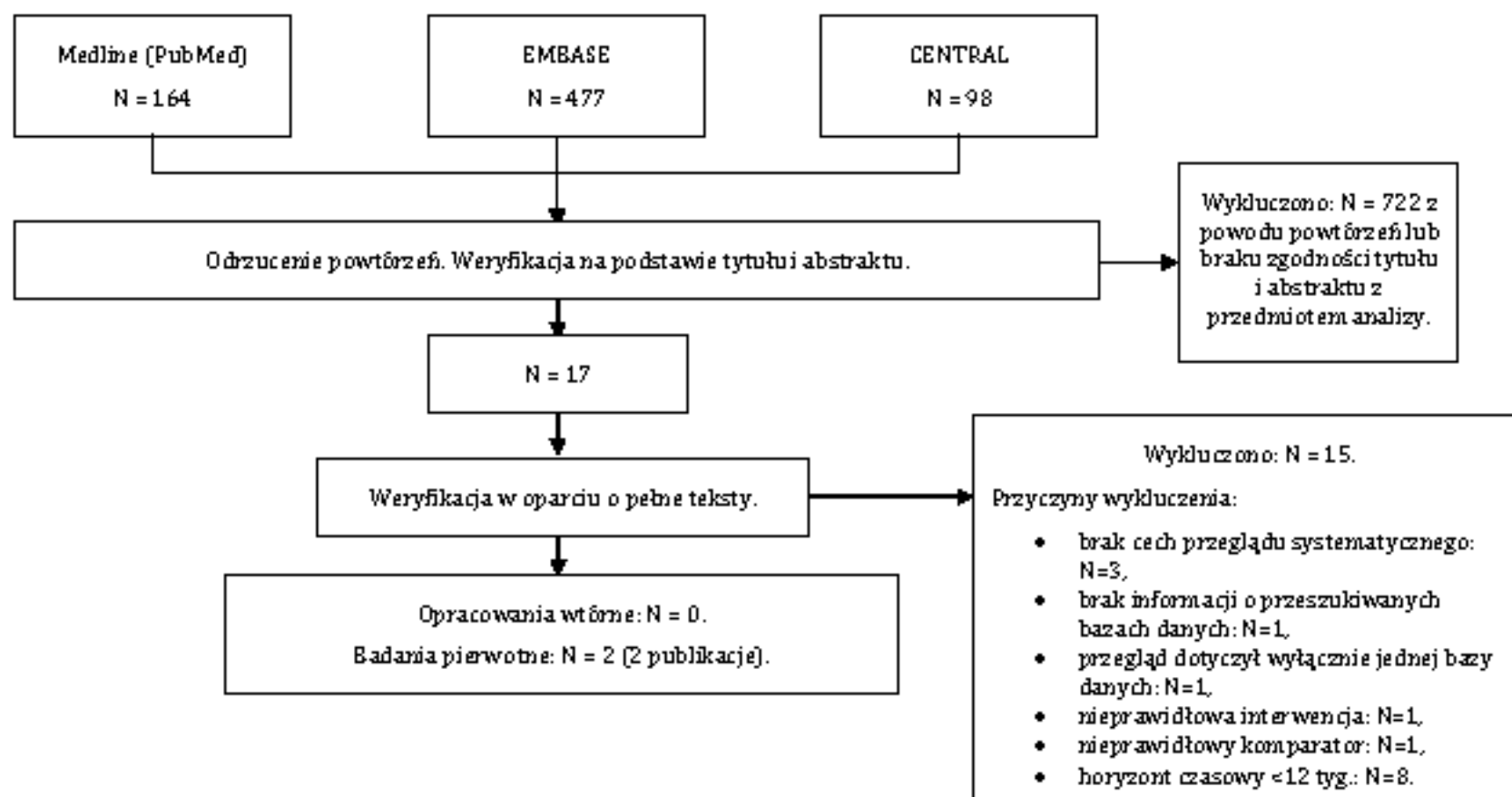
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	insulin degludec	137
#2	degludec	137
#3	Tresiba	0
#4	#1 OR #2 OR #3	137
#5*	#4 od 2013 r.	98

\* przedstawiono liczbę rezultatów opublikowanych w latach 2013-2015.

### 14.4 Wyniki przeszukiwania baz danych - aktualizacja przeszukiwania baz danych

W toku aktualizacji przeszukiwania baz danych oceniono wstępnie 739 artykułów i abstraktów pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z tematem opracowania. Zidentyfikowano 17 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania. Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji prac wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono poniżej (Ryc. 122).

Ryc. 122. Selekcja opracowań wtórnych i badań pierwotnych włączonych do opracowania – aktualizacja przeszukiwania pierwotnego.



## 15 Aneks 3. Prace włączone do opracowania

### 15.1 Opracowania wtórne

Tab. 185. Opracowania wtórne włączone do raportu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Monami 2013	Monami, M., Mannucci, E. (2013). Efficacy and safety of degludec insulin: A meta-analysis of randomised trials. <i>Current Medical Research and Opinion</i> 29(4):339-342.

### 15.2 Badania pierwotne

Tab. 186. Badania pierwotne włączone do raportu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	BEGIN Basal-Bolus Type 1	Heller, S., Buse, J., Fisher, M., et al. (2012). Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with real-time insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): A phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. <i>The Lancet</i> 379(9825):1489-1497.
		Bode, B.W., Buse, J.B., Fisher, M., et al. (2013). Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with real-time insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. <i>Diabetic Medicine</i> 30(11):1293-1297.
2	BEGIN Basal-Bolus Type 2**	Garber, A.J., King, A.B., Del Prato, S., et al. (2012). Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with real-time insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): A phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. <i>The Lancet</i> 379(9825):1498-1507.
		Hollander P, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, Rosenstock J, Hansen CT, Niermeyer M, Garber AJ. (2015) Insulin degludec improves long-term glycaemic control similarly to insulin glargine but with fewer hypoglycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes on basal-bolus insulin therapy. <i>Diabetes Obes Metab</i> 17(2): 202-206.
		* Battise D. (2013). A new basal insulin option: The begin trials in patients with type 2 Diabetes. <i>Clinical Diabetes</i> 31(4):166-170.
3	BEGIN EASY AM	Zinman, B., DeVries, J.H., Bode, B., et al. (2013). Efficacy and safety of insulin degludec three times a week versus insulin glargine once a day in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: Results of two phase 3, 26 week, randomized, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> 1(2):123-131.
4	BEGIN EASY PM	
5	BEGIN FLEX	Meneghini, L., Atkin, S.L., Gough, S.C.L., et al. (2013). The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: A 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 36(4):858-864.
6	BEGIN Flex T1	Mathieu, C., Hollander, P., Miranda-Palao, E., et al. (2013). Efficacy and safety of insulin degludec in a flexible dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): A 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 93(3):1154-1162.
7	BEGIN LDW VOLUME	Gough, S.C.L., Bhargava, A., Jain, R., et al. (2013). Low-volume insulin degludec 200 Units/mL once daily improves glycaemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycaemia in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The begin low volume trial. <i>Diabetes Care</i> 36(9):2536-2542.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
8	BEGIN Once Long	Zinman, E., Philis-Tsimikas, A., Cariou, E., et al (2012). Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). <i>Diabetes Care</i> 35(12):2464-2471.
		Rodbard, H.W., Cariou, E., Zinman, E., et al (2013). Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: A 2-year randomized, treat-to-target trial. <i>Diabetic Medicine</i> 30(11):1298-1304.
		Rodbard, H.W., Cariou, E., Zinman, E., et al (2014). Health status and hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine: A 2-year trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Diabetes Obes Metab.</i> 2014 Sep;16(9):869-72.
		Mathieu, C., Rodbard, H.W., Cariou, E., et al (2014). A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-DN). <i>Diabetes Obes Metab</i> 2014 Jul;16(7):636-44.
		* Battise D. (2013). A new basal insulin option: The begin trials in patients with type 2 Diabetes. <i>Clinical Diabetes</i> 31(4):166-170.
9	Birkeland 2011	Birkeland K.I, Home P.D, Wendisch U, et al (2011). Insulin degludec in type 1 diabetes: A randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. <i>Diabetes Care</i> 34(3):661-665.
		Home P.D, Meneghini L, Wendisch U, et al (2012). Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with Type1 diabetes. <i>Diabetic Medicine</i> 29(6):716-720.
10	Davies 2014	Davies, M.), Gross, J.L, Dna, Y., et al. (2014). Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomized, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014 Oct;16(10):922-30.
		Davies M, Sasaki T, Gross JL, Bantwal G, Dna Y, Nishida T, Tojjar D, Seino H. Comparison of insulin degludec with insulin detemir in type 1 diabetes: a 1-year treat-to-target trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2015 Sep 7. doi: 10.1111/dom.12573. [Epub ahead of print]
11	Zinman 2011	Zinman, E., Fülcher, G., Rao, P.V., et al (2011). Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: A 16-week, randomized, open-label, phase 2 trial <i>The Lancet</i> 377(9769):924-931.
<b>Dodatkowa analiza bezpieczeństwa</b>		
12	BEGIN: ADD TO GLP-1	Aroda VR, Bailey TS, Cariou E, Kumar S, Leiter LA, Raskin P, Zacho J, Andersen TH, Philis-Tsimikas A. Effect of adding insulin degludec to treatment in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and liraglutide: a double-blind randomized controlled trial (BEGIN: ADD TO GLP-1 Study). <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2016 Jul;18(7):663-70.***
* publikacja dotyczy badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 oraz BEGIN Once Long;		
** badanie wykluczone z analizy podstawowej ze względu na stosowanie insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' (wyniki badania opisano w ramach analizy dodatkowej w aneksie);		
*** badanie odnalezione po dacie przeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych.		

## 16 Aneks 4. Prace wykluczone z opracowania

Tab. 187. Prace wykluczone z raportu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badanie pierwotne i opracowania wtórne		
1	[2011]. Insulin degludec, a new ultra-long-acting basal insulin analog, and frequency of hypoglycemia. <i>Diabetic Hypoglycemia</i> 4(2):17-21.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
2	Banah, M.P., S., Kalra [2012]. The novel use of GLP-1 analogue and insulin combination in type 2 diabetes mellitus. <i>Recent Patents on Endocrine, Metabolic and Immune Drug Discovery</i> 6(2):129-135.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
3	Biester T, Blaszig S, Remus K, Aschenseier E, Kordonouri D, Granhall C, Søndergaard F, Kristensen NR, Haahr H, Danne T. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. <i>Pediatr Diabetes</i> 2014 Feb;15(1):27-33.	Horyzont czasowy <12 tyg.
4	Drab, S.R., A., Philis-Tsimikas [2014]. New option for glycaemic control: insulin degludec, a new-generation basal insulin with an ultralong duration of action. <i>Pharmacotherapy</i> 34(3):291-302.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
5	Dzygala K, Galicki D, Kawalka A, Szybowska A. The beneficial effect of insulin degludec on nocturnal hypoglycaemia and insulin dose in type 1 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. <i>Acta Diabetol</i> 52(2): 231-238.	Nieprawidłowa interwencja (do metaanaliz włączono badanie z mieszaną insuliną degludec/insuliną aspart)
6	Einhorn D, Handelsman Y, Eode BW, Endahl LA, Mersebach H, King AB. Patients achieving good glycaemic control (HbA1c <7%) experience a lower rate of hypoglycemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase 3a trials. <i>Endocr Pract</i> 2015 Aug;21(8):917-26.	Brak cech przeglądu systematycznego.
7	Ericsson, A., Pollock, R.F., Hunt, B., et al [2013]. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. <i>Journal of Medical Economics</i> 16(12):1442-1452.	Analiza użyteczności kosztowej
8	Esposito, K., D., Giugliano [2012]. Current insulin analogues in the treatment of diabetes: Emphasis on type 2 diabetes. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> 12(2):209-221.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
9	Evans, M., Walden, M., Gundgaard, J., et al. [2014]. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 16(4):366-375.	Analiza użyteczności kosztowej
10	Feba, F., Molinari, C., P.M., Piatti [2011]. Hypoglycemia and insulin treatment. <i>Journal of Endocrinological Investigation</i> 34(9):698-701.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
11	Freemantle N, Chou E, Fouis C, Zhao D, Lehman W, Vlainic A, Wang H, Chung HW, Zhang Q, Wu E, Gerrits C. Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/ml compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. <i>BMJ Open</i> 2016 Feb 15;6(2):e009421.	Nieprawidłowy komparator (insulina glargine 300 U/ml, brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla porównania z IGar 100 U/ml)
12	Freemantle, N., Meneghini, L., Christensen, T., et al [2013]. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36®) compared with insulin glargine in people with Type 2 diabetes starting on basal insulin: A meta-analysis of phase 3a trials. <i>Diabetic Medicine</i> 30(2):226-232.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
13	Freemantle, N., Evans, M., Christensen, T., et al [2013]. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: A meta-analysis of phase 3 trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 15(6):564-571.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
14	Garg, S.K., J.S., Skyler [2012]. New medications for the treatment of diabetes. <i>International Journal of Clinical Practice</i> 66(SUPPL 175):85-93.	Nie jest to RCT ani przegląd systematyczny.

Nr	Publikacja	Przyczyna wyłączenia
15	Ghannay, S. J., Aisenberg [2014]. Management of pediatric patients with type 1 diabetes. <i>Pediatric Annals</i> 43(3):115-120.	Przegląd dotyczył wyłącznie jednej bazy danych.
16	Goldman-Levine, J.D., Patel, D.K, D.M., Schnee [2013]. Insulin degludec: A novel basal insulin analogue. <i>Annals of Pharmacotherapy</i> 47(2):269-277.	Przegląd dotyczył wyłącznie jednej bazy danych.
17	Gough, S.C.L., Harris, S., Woo, V., et al. [2013]. Insulin degludec: Overview of a novel ultra-long-acting basal insulin. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 15(4):301-309.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
18	Heise T, Bain SC, Bracken RM, Zijlstra E, Nosek L, Stender-Petersen K, Rabgø R, Rowe E, Haahr HL. Similar risk of exercise-related hypoglycaemia for insulin degludec compared with insulin glargine in patients with type 1 diabetes: a randomised cross-over trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2015 Oct 9. doi: 10.1111/dom.12588. [Epub ahead of print]	Horyzont czasowy <12 tyg
19	Heise T, Hövelmann U, Nosek L, Hermanski L, Böttcher SG, Haahr H. Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of insulin degludec and insulin glargine. <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> . 2015;11(8):1193-201.	Horyzont czasowy <12 tyg
20	Heller S, Mathieu C, Kapur R, Walden ML, Zinman B. A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. <i>Diabet Med</i> . 2015 Oct 20. doi: 10.1111/dme.13002. [Epub ahead of print]	Brak cech przeglądu systematycznego.
21	Horro, P.D. [2014]. The vexed question of hypoglycaemia and health economics. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 16(4):289-293.	Nie jest to RCT ani przegląd systematyczny.
22	Hompesch M, Morrow L, Watkins E, Roepstarff 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. <i>Clin Ther</i> . 2014 Apr 1;36(4):507-15.	Horyzont czasowy <12 tyg
23	Hoshima I, Kaku K, Hirao K, Bardtrum L, Haahr H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of insulin degludec in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus reflect similarities with Caucasian patients. <i>Diabetes Invest</i> 2015. DOI: 10.1111/jdi.12399. [Epub ahead of print]	Horyzont czasowy <12 tyg
24	Jendle, J., Martin, S.A, Z, Milicevic [2012]. Insulin and GLP-1 analog combinations in type 2 diabetes mellitus: A critical review. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> 21(10):1463-1474.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
25	Josse, R.G, V., Woo [2013]. Flexibly timed once-daily dosing with degludec: A new ultra-long-acting basal insulin. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 15(12):1077-1084.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
26	Kabra, S, Unnikrishnan, A.G., Baruah, M., et al [2011]. Degludec insulin: A novel basal insulin. <i>Indian Journal of Endocrinology and Metabolism</i> 15(Suppl 1):S12-6.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
27	Kabra, S, Baruah, M.P., A.K, Niazi [2012]. Degludec: A novel basal insulin. <i>Recent Patents on Endocrine, Metabolic and Immune Drug Discovery</i> 6(1):18-23.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
28	Kerlan, V., Gouet, D., Marre, M., et al. [2013]. Use of insulin degludec, a new basal insulin with an ultra-long duration of action, in basal-bolus therapy in type 1 and type 2 diabetes. <i>Annales d'Endocrinologie</i> 74(5-6):487-490.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
29	Khunti, K., Cox, X., G., Rutten [2013]. Insulin degludec - The impact of a new basal insulin on care in type 2 diabetes. <i>Primary Care Diabetes</i> <a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.pod.2013.09.003">http://dx.doi.org/10.1016/j.pod.2013.09.003</a>	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
30	Koehler G, Heller S, Korsatko S, Roepstarff C, Rasmussen S, Haahr H, Pieber TR. Insulin degludec is not associated with a delayed or diminished response to hypoglycaemia compared with insulin glargine in type 1 diabetes: a double-blind <i>Diabetologia</i> . 2014 Jan; 57(1):40-9. <i>randomised crossover study</i> .	Horyzont czasowy <12 tyg
31	Korsatko S, Deller S, Mader J, Glettler K, Koehler G, Treiber G, Urschitz M, Wolf M, Hastrup H, Søndergaard F, Haahr H, Pieber TR. Ultra-long pharmacokinetic properties of insulin degludec are comparable in elderly subjects and younger adults with type 1 diabetes mellitus. <i>Drugs Aging</i> . 2014 Jan; 31(1):47-53.	Horyzont czasowy <12 tyg
32	Kusunoki Y, Katano T, Miyakoshi K, et al. [2013]. Effects of switching from insulin glargine or detemir to insulin degludec in patients with type 1 diabetes mellitus. <i>Diabetes Therapy</i> 4(2):461-72.	Nie jest to RCT ani przegląd systematyczny.

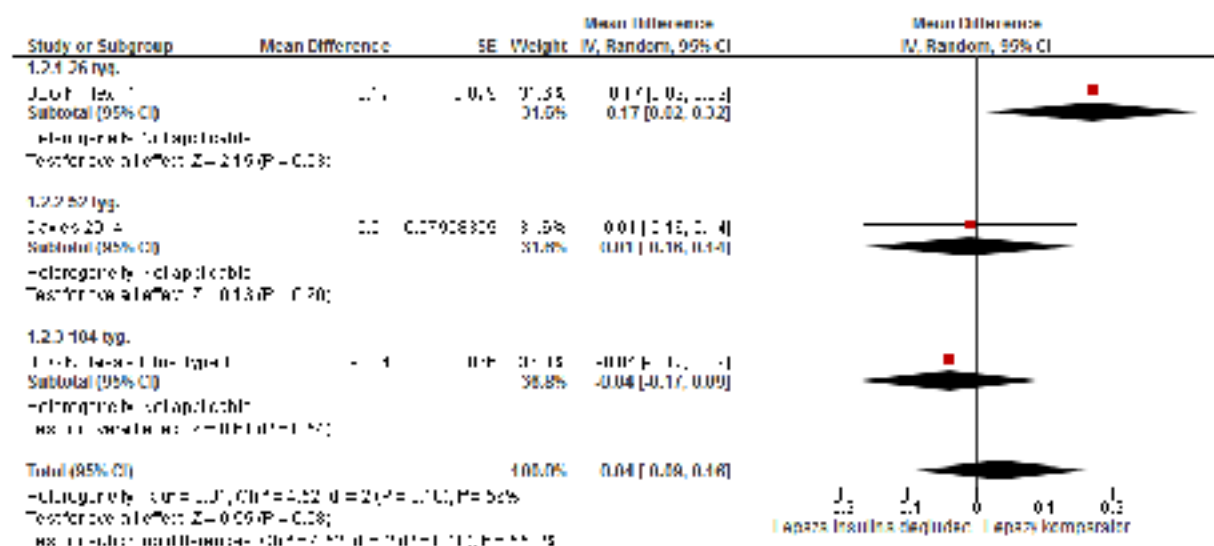
Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
33	Little, S, Shaw, J, P, Home (2011). Hypoglycaemia rates with basal insulin analogs. <i>Diabetes Technology &amp; Therapeutics</i> 13(Suppl 1):S53-64.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
34	Ludemann, J, Merker, L, Mielek, K, et al (2013). Insulin degludec: Reduction of hypoglycaemia during basal-bolus therapy in patients with diabetes mellitus type 1 or 2. <i>Diabetologie und Stoffwechsel</i> 8(1):35-42.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
35	Madhu, S.V., M, Vebouruga (2013). Future of newer basal insulin. <i>Indian Journal of Endocrinology and Metabolism</i> 17(2):249-53.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
36	Merker, L, Wilhelm, B, Kaiser, M, et al. (2013). Insulin degludec in Insulin-Naive type 2 diabetics - Lower nocturnal hypoglycaemia rate. <i>Diabetes, Stoffwechsel und Herz</i> 22(6):377-384.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
37	Moghissi, E, Ismail-Beigi, F, R.C, Devine (2013). Hypoglycemia: Minimizing its impact in type 2 diabetes. <i>Endocrine Practice</i> 19(3):526-535.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
38	Monnier, L, Colette, C, D., Dwens (2013). Basal insulin analogs: from pathophysiology to therapy. What we see, know, and try to comprehend? <i>Diabetes &amp; Metabolism</i> 39(6):469-76.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
39	Nakamura T, Sakaguchi K, So A, Nakajima S, Takabe M, Komada H, Okuno Y, Hirota Y, Nakamura T, Iida K, Kajikawa M, Nagata M, Ugawa W, Seino S. Effects of insulin degludec and insulin glargine on day-to-day fasting plasma glucose variability in individuals with type 1 diabetes: a multicentre, randomised, crossover study. <i>Diabetologia</i> . 2015 Sep;58(9):2013-9.	Horyzont czasowy <12 tyg
40	Nasrallah, S.M., L, Raymond Reynolds (2012). Insulin degludec, the new generation basal insulin or just another basal insulin? <i>Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes</i> 5:31-37.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
41	Onishi Y, Iwamoto, Y, Yoo, S., et al (2013). Insulin degludec compared with insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, Pan-Asian, treat-to-target trial. <i>Journal of Diabetes Investigation</i> 4(6):605-612.	Populacja azjatycka
42	Dwens, D.R, Matfin, G, L, Monnier (2014). Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? <i>Diabetes / Metabolism Research and Reviews</i> 30(2):104-119.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
43	Ratner, R.E, Gough, S.C.L, Mathieu, C, et al. (2013). Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: A pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 15(2):175-184.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
44	Robinson, J.D., Newmiller, J.), R, Keith Campbell (2012). Can a new ultra-long-acting insulin analogue improve patient care? Investigating the potential role of insulin degludec. <i>Drugs</i> 72(18):2319-2325.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
45	Rodbard, H.W, Gough, S., Lane, W., et al. (2014). Reduced risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of basal insulin: A meta-analysis of 5 randomized begin trials. <i>Endocrine Practice</i> 20(4):285-292.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
46	Russell-Jones D, GaII M.A, Niemeier M, Diamant M, Del Prato S. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. <i>Nutr Metab Cardiovasc Dis</i> . 2015 Oct;25(10):898-905.	Brak cech przeglądu systematycznego.
47	Sandoghji, A.D., Altunbas, H.A., Bakı, M.K, et al (2013). Clinical utility of insulin and insulin analogs. <i>Islets</i> 5(2):67-78.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
48	Sorli, C, Warren, M, Dyer, D., et al. (2013). Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: A meta-analysis of phase IIIa trials. <i>Drugs and Aging</i> 30(12):1009-1018.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
49	Vestergaard, P., J, Starup-Linde (2013). Diabetes, cancer and treatment - a mini-review. <i>Current Drug Safety</i> 8(5):292-295.	Przegląd dotyczy wyłącznie jednej bazy danych.



Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
50	Vora J., T. Heise (2013). Variability of glucose-lowering effect as a limiting factor in optimizing basal insulin therapy: a review. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 15(8):701-12.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
51	Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. <i>Diabetes Ther.</i> 2014 Dec;5(2):435-46.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
52	Walsh A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. <i>JAMA</i> . 2014 Jun 11;311(22):2315-25.	Przegląd dotyczył wyłącznie jednej bazy danych.
53	Wang, F, Surrh, J., Kaur, M. (2012). Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: A systematic review. <i>Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy</i> 5:191-204.	Nie jest to przegląd systematyczny (brak informacji m.in. o strategii wyszukiwania, selekcji badań, liczbie autorów dokonujących selekcji)
54	Wakil A, S.L, Atkin (2012). Efficacy and safety of ultra-long-acting insulin degludec. <i>Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism</i> 3(2):55-59.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
55	Wakil A, S.L, Atkin (2012). Insulin degludec - A new-generation basal insulin. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> 12(5):539-542.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych.
56	Yamada, K, Nakayama, H, Sato, S, et al (2014). A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec among patients with type 1 diabetes. <i>Diabetology International</i> 5(1):74-77.	Horizont czasowy <12 tyg



Ryc. 124. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zmiana HbA<sub>1c</sub> (p.p.), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (wariant 2).



### 17.1.1.2 Odssetki pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7%

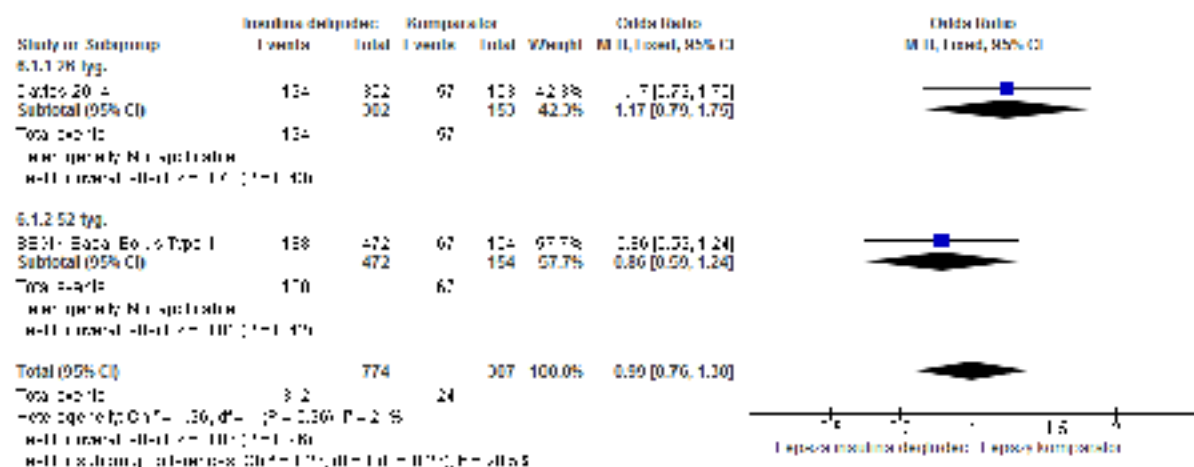
Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg. (faza podstawowa badania), populacja FAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg. (faza podstawowa badania), populacja FAS.

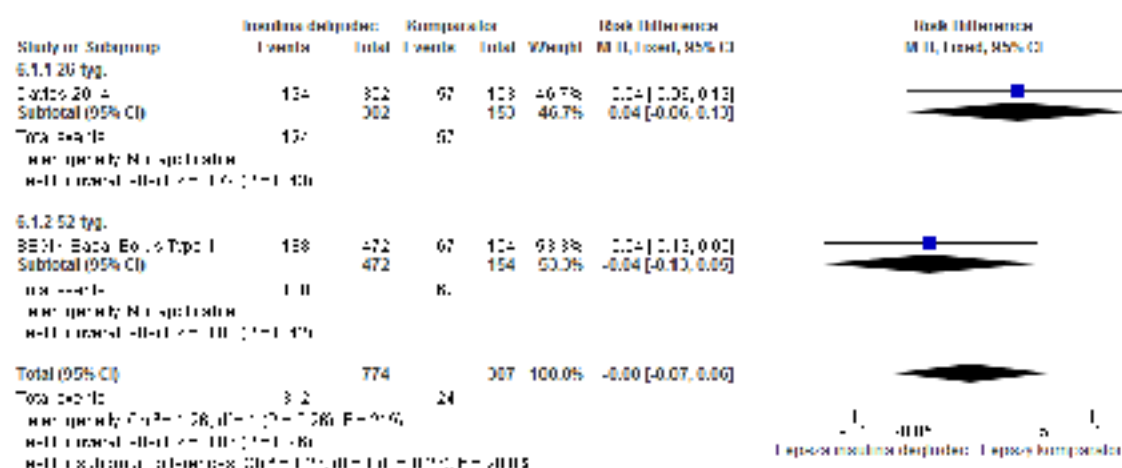
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie odsetka pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7%:

- OR=0,99, 95% CI=(0,76; 1,30), p=0,96,
- RD=-0,001, 95% CI=(-0,07; -0,06), p=0,96.

Ryc. 125. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: odsetek pacjentów w osiagających poziom HbA1c <7%, cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 126. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: odsetek pacjentów osiagających poziom HbA1c <7%. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



### 17.1.1.3 Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

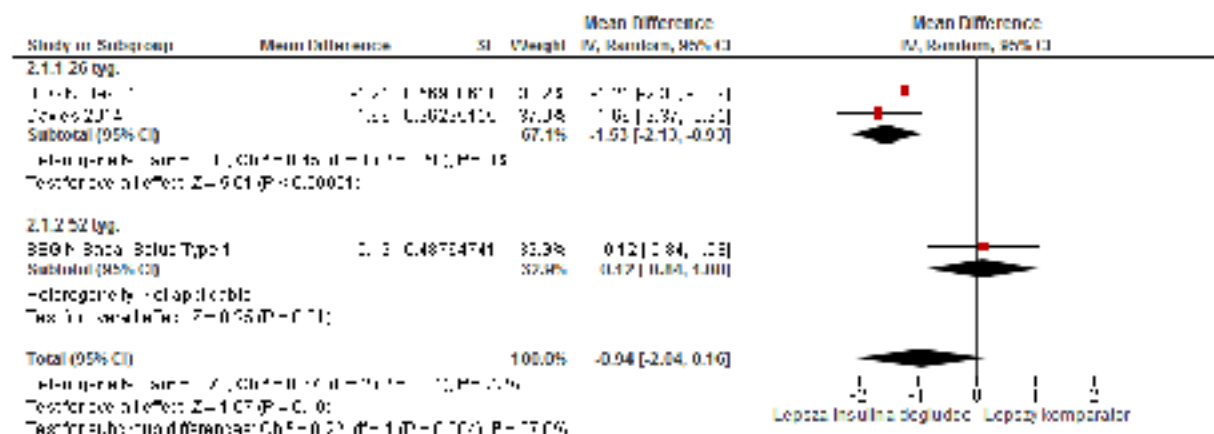
- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja FAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg., populacja FAS, wyniki dla grupy IDeg,
- Davies 2014:
  - o wariant 1: horyzont 26 tyg (faza podstawowa badania), populacja FAS,
  - o wariant 2: horyzont 52 tyg (faza przedłużona badania), populacja FAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na większą redukcję poziomu glukozy na czczo (mmol/l) w grupie insuliny degludec, jednak wyniki nie osiagnęły istotności statystycznej:

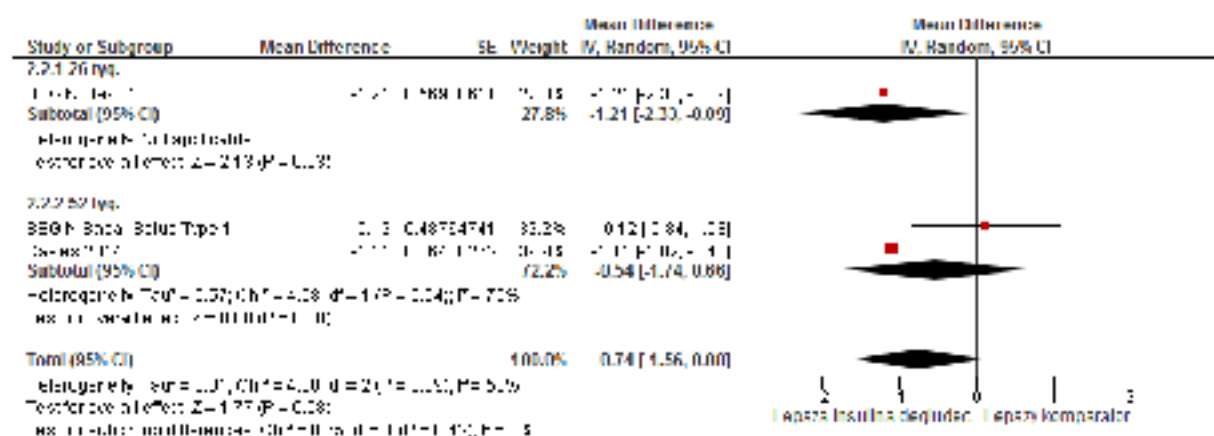
brak istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji poziomu glukozy na czczo (mmol/l) pomiędzy porównywanymi terapiami:

- WMD=-0,94, 95% CI=[- 2,14; 0,16], p=0,10,
- WMD=-0,74, 95% CI=[- 1,56; 0,08], p=0,08

Ryc. 127. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (wariant 1).



Ryc. 128. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (wariant 2).



### 17.1.1.4 Dawka insuliny

#### 17.1.1.4.1 Insulina bazowa

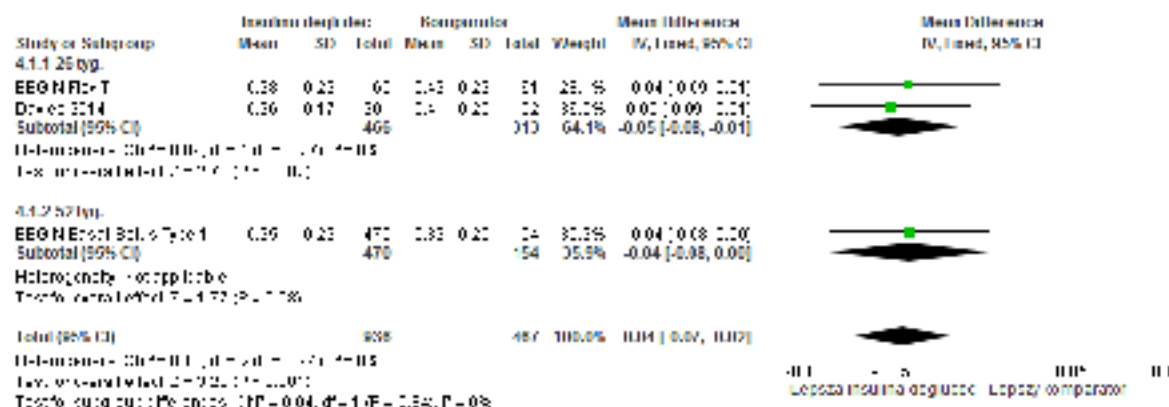
Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki dla grupy IDeg,
- Davies 2014:
  - o wariant 1: horyzont 26 tyg (faza podstawowa badania), populacja FAS,
  - o wariant 2: horyzont 52 tyg (faza przedłużona badania), populacja FAS.

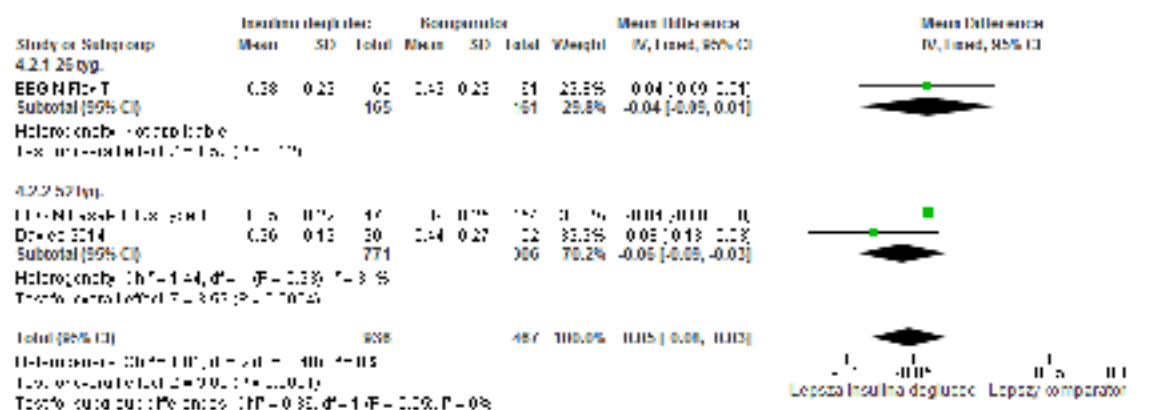
Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie niższą dawkę na koniec badania (U/kg) insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny stosowanymi w horyzoncie 26-52 tyg.:

- WMD=-0,04, 95% CI=(-0,07; -0,02), p=0,001,
- WMD=-0,05, 95% CI=(-0,08; -0,03), p=0,0001.

Ryc. 129. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: dawka insuliny bazowej (U/kg), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (wariant 1).



Ryc. 130. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: dawka insuliny bazowej (U/kg), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (wariant 2).



#### 17.1.1.4.2 Insulina bolus

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

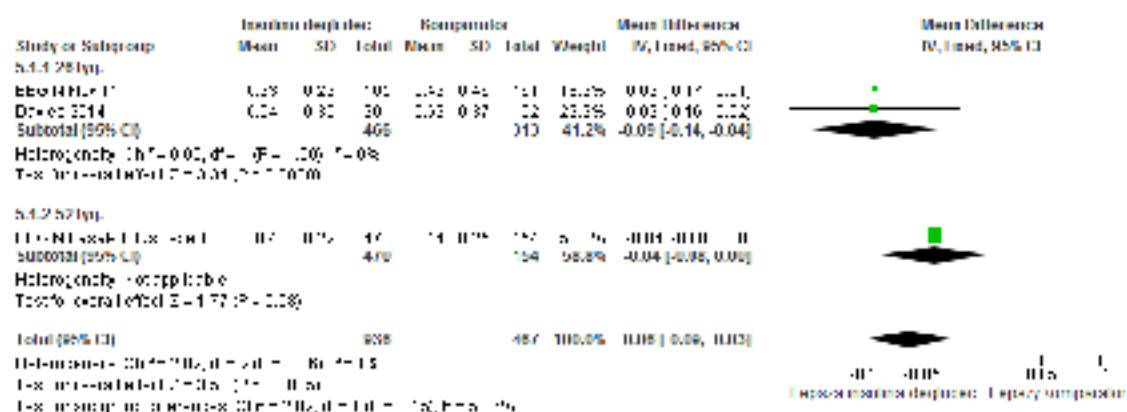
- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki dla grupy IDeg,
- Davies 2014:
  - o wariant 1: horyzont 26 tyg (faza podstawowa badania), populacja FAS,

- o wariant 2: horyzont 52 tyg (faza przedłużona badania), populacja FAS.

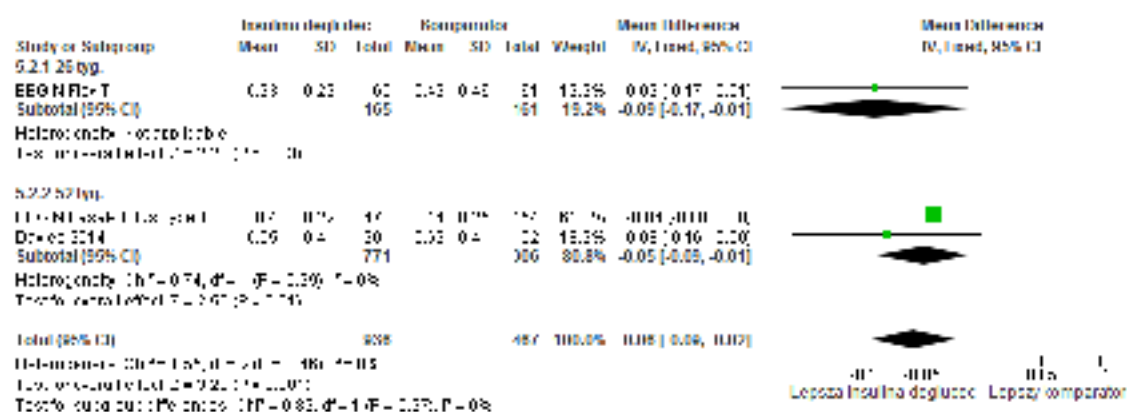
Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie niższą dawkę insuliny bolus stosowanej w grupie IDeg w porównaniu do grupy innych długodziałających analogów insuliny w horyzoncie 26-52 tyg.:

- WMD=-0,06, 95% CI=[- 0,09; -0,03], p=0,0005,
- WMD=-0,06, 95% CI=[- 0,09; -0,02], p=0,001

Ryc. 131. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: dawka insuliny bolus (U/kg), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (wariant 1).



Ryc. 132. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: dawka insuliny bolus (U/kg), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (wariant 2).



### 17.1.1.5 Hipoglikemia

#### 17.1.1.5.1 Ciężka hipoglikemia

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1:
  - o odsetek pacjentów: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
  - o liczba zdarzeń: horyzont 104 tyg., populacja SAS,

- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki dla grupy IDeg,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja FAS.

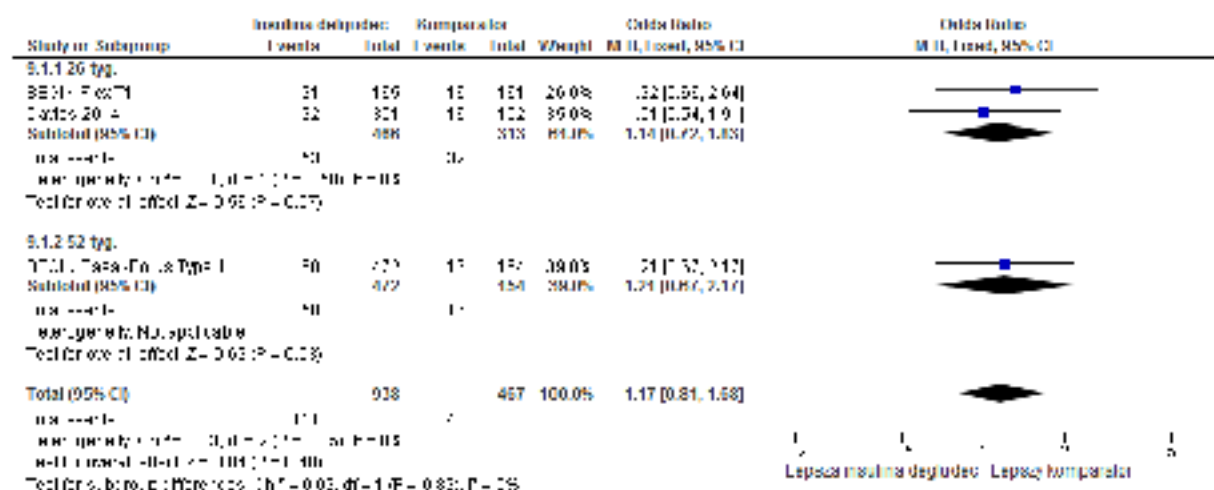
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ciężkiej hipoglikemii pomiędzy porównywanymi interwencjami:

- OR=1,17, 95% CI={0,81; 1,68}, p=0,40,
- RD=0,02, 95% CI={-0,02; 0,05}, p=0,39.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy liczbą zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy innych długodziałających analogów insuliny, zarówno dla miary względnej (IRR<sub>TX</sub>) jak i bezwzględnej (IRD<sub>TX</sub>) w horyzoncie 26-104 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

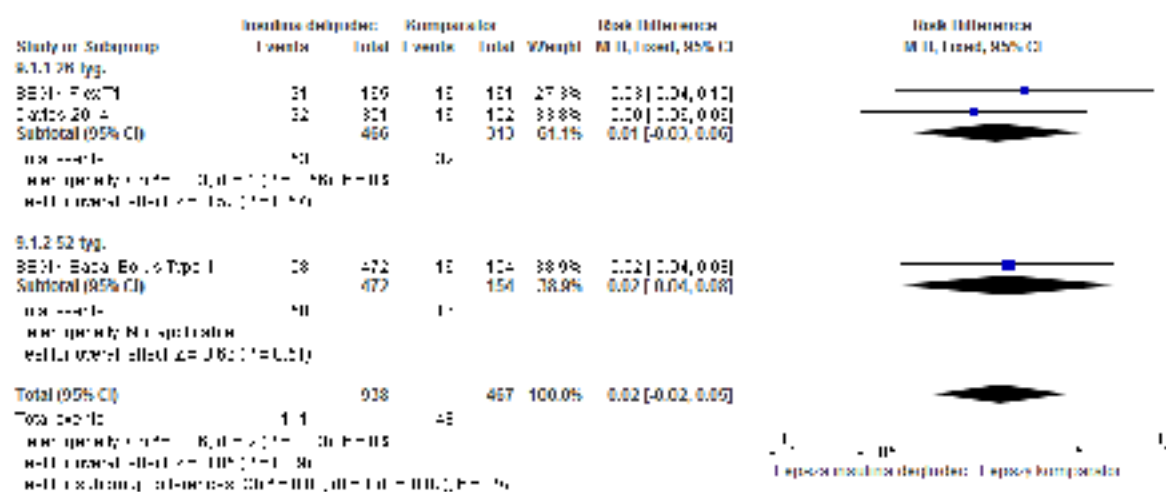
- IRD<sub>TX</sub>= -0,0086, 95% CI={-0,0600; 0,0428}, p=0,7427,
- IRR<sub>TX</sub>=0,9622, 95% CI={0,7632; 1,2132}, p=0,7448.

**Ryc. 133. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.**

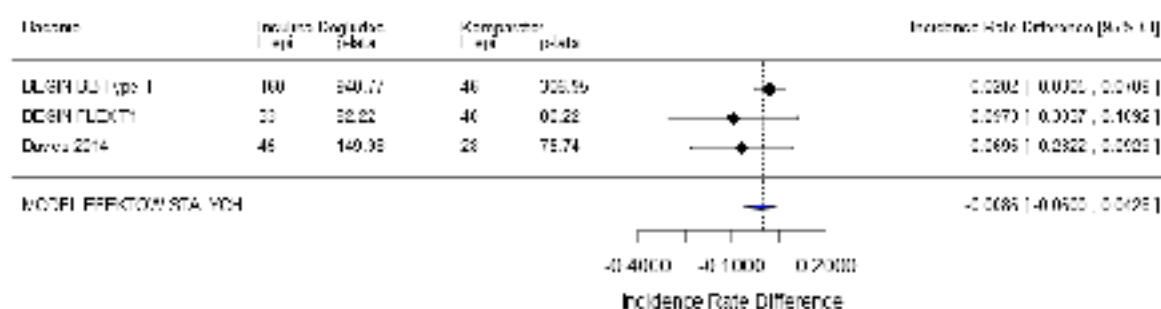




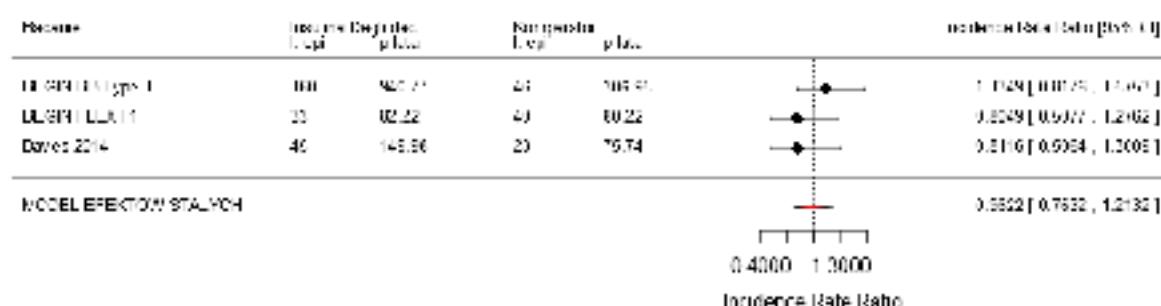
Ryc. 134. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



Ryc. 135. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń.



Ryc. 136. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń.



### 17.1.1.5.2 Potwierdzona hipoglikemia ogółem

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki dla grupy IDeg,
- Davies 2014: horyzont 52 tyg. (faza przedłużona badania), populacja FAS.

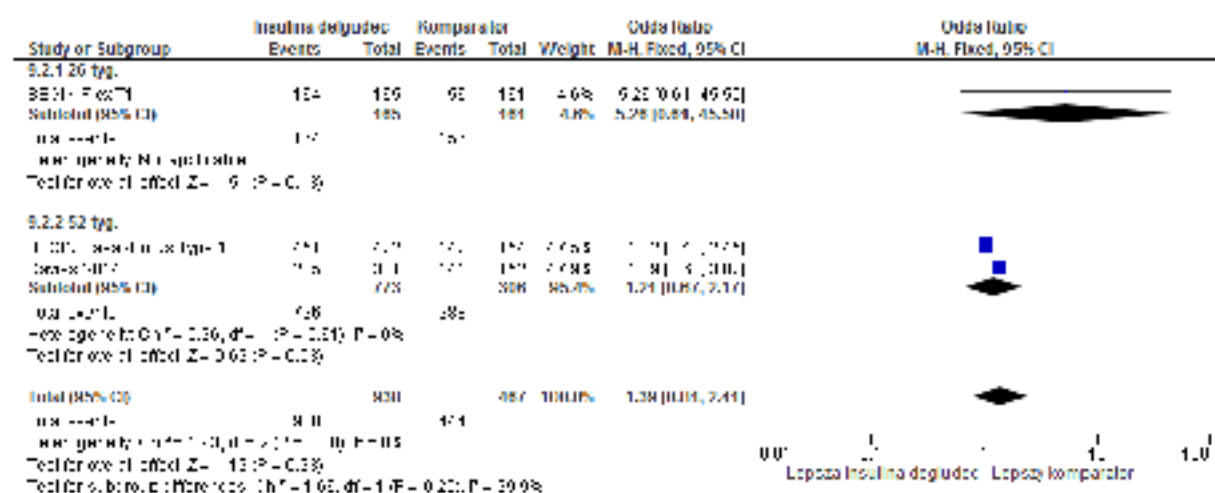
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem pomiędzy IDeg i innymi długodziałającymi analogami insuliny:

- OR=1,39, 95% CI=[0,81; 2,41], p=0,23,
- RD=0,01, 95% CI=[-0,01; 0,04], p=0,25.

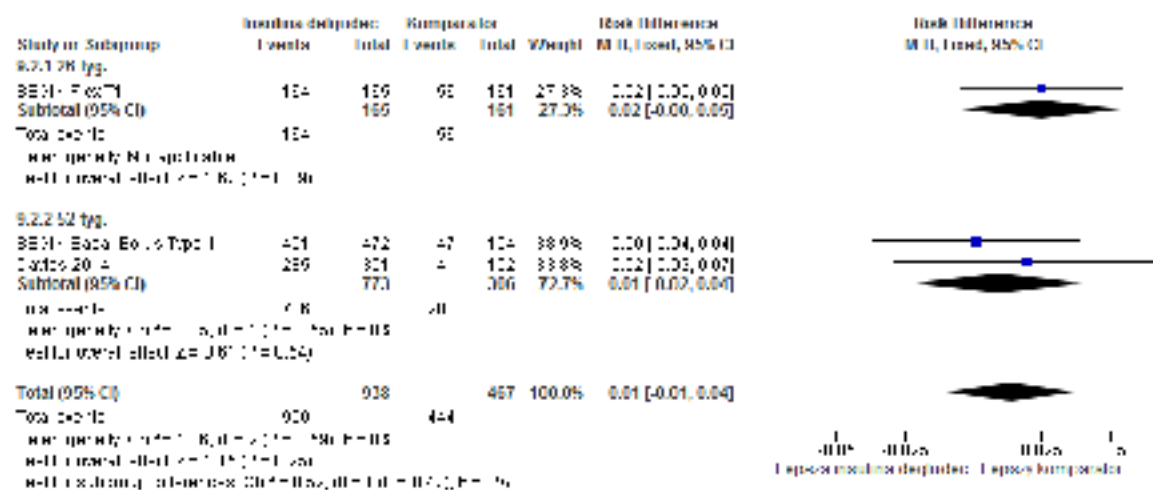
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie miary względnej (IRR<sub>RR</sub>) i miary bezwzględnej (IRD<sub>RR</sub>) w horyzoncie 26-52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD<sub>RR</sub>=2,6281, 95% CI=[-2,0304; 7,2867], p=0,2689,
- IRR<sub>RR</sub>=1,0331, 95% CI=[0,9687; 1,1019], p=0,3216

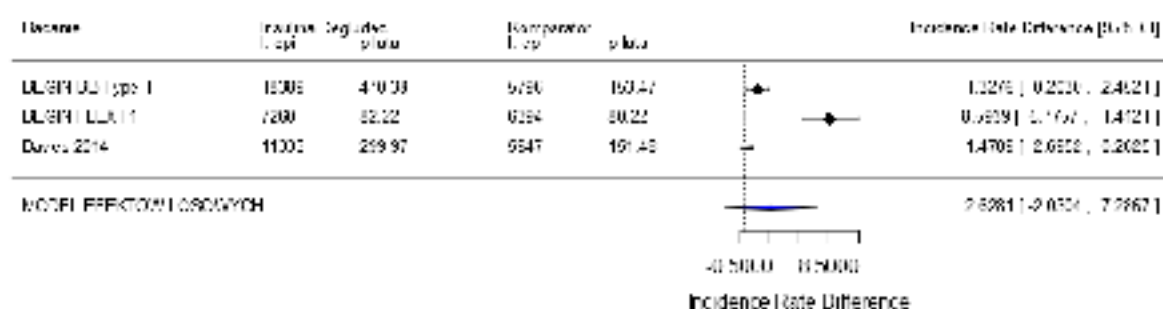
Ryc. 137. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



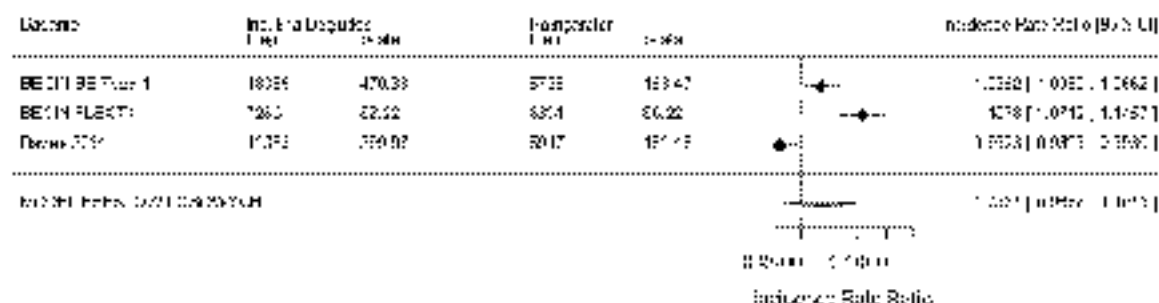
Ryc. 138. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.



Ryc. 139. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów losowych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń.



Ryc. 140. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. etaaanaliza wyników (model efektów losowych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń.



### 17.1.1.5.3 Potwierdzona hipoglikemia nocna

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1:
  - o odsetek pacjentów: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
  - o liczba zdarzeń: horyzont 104 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg., populacja SAS, wyniki dla grupy IDeg,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja FAS.

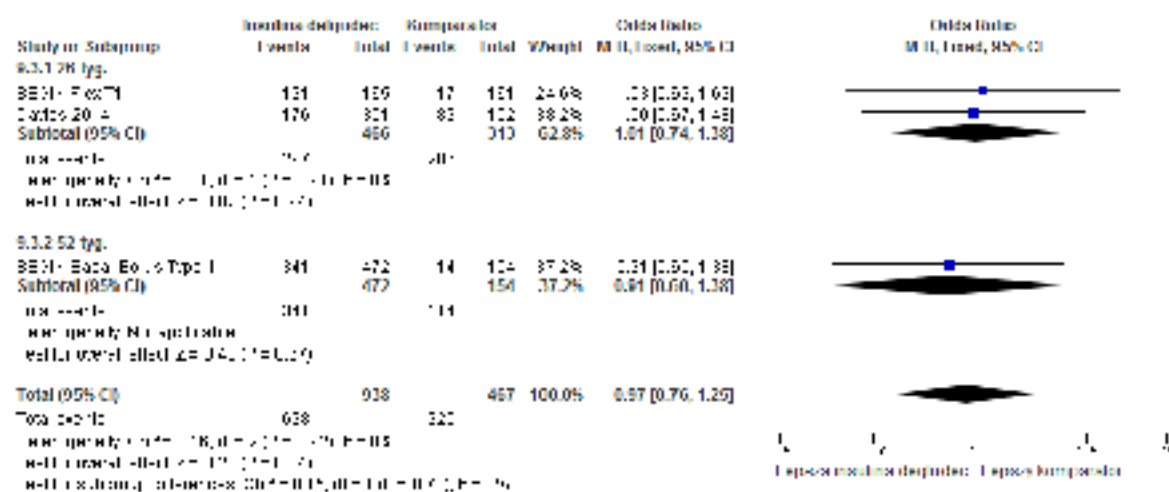
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej pomiędzy porównywanymi interwencjami:

- OR=0,97, 95% CI=(0,76; 1,25), p=0,84,
- RD=-0,01, 95% CI=(-0,06; 0,05), p=0,84.

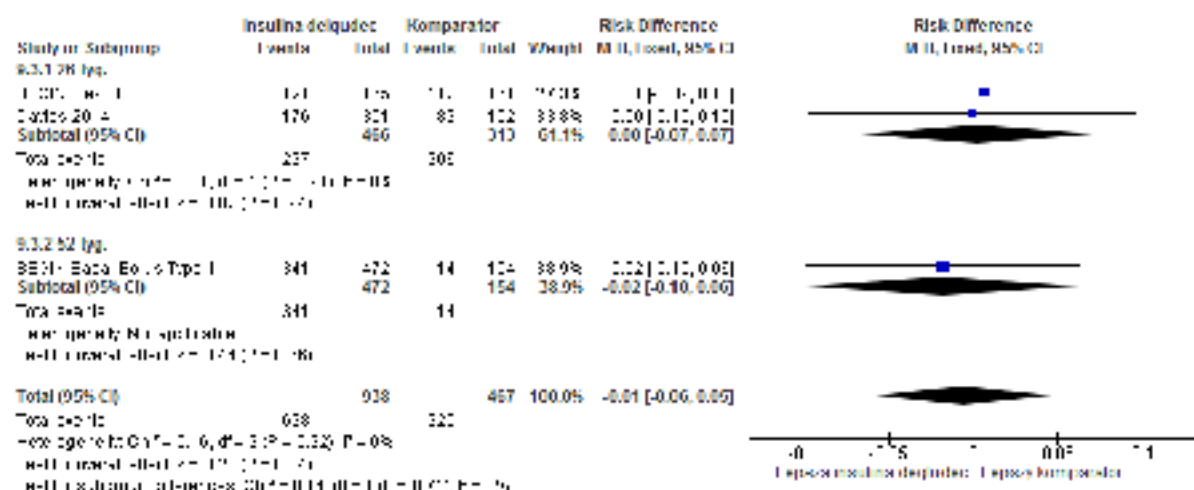
Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg w porównaniu z grupą innych długodziałających analogów insuliny w zakresie miary bezwzględnej (IRD<sub>rx</sub>) i miary względnej (IRR<sub>rx</sub>) w horyzoncie 26-104 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD<sub>rx</sub>=-1,3106, 95% CI=(-1,5686; -1,0525), p<0,0001,
- IRR<sub>rx</sub>=0,7952, 95% CI=(0,6850; 0,9232), p=0,0026.

Ryc. 141. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 142. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.

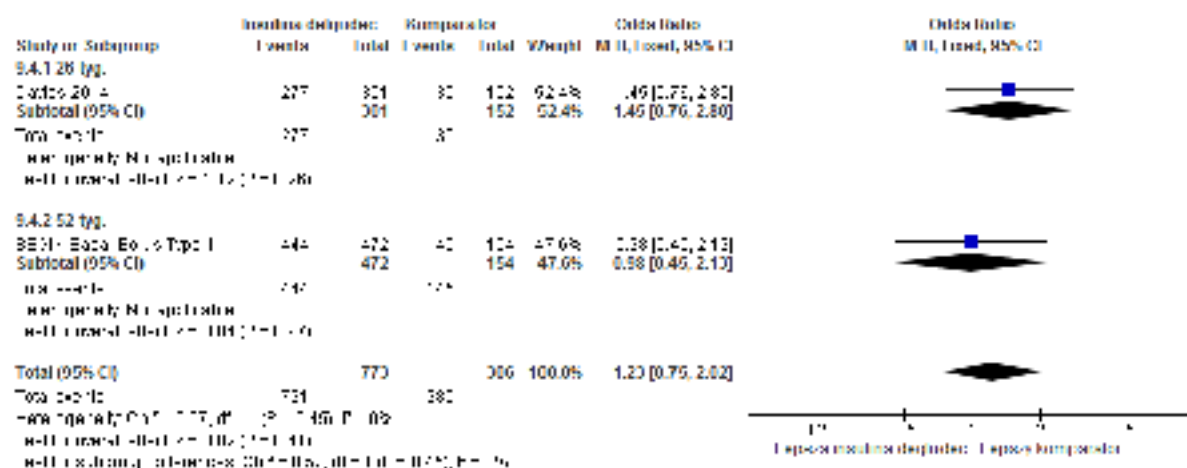




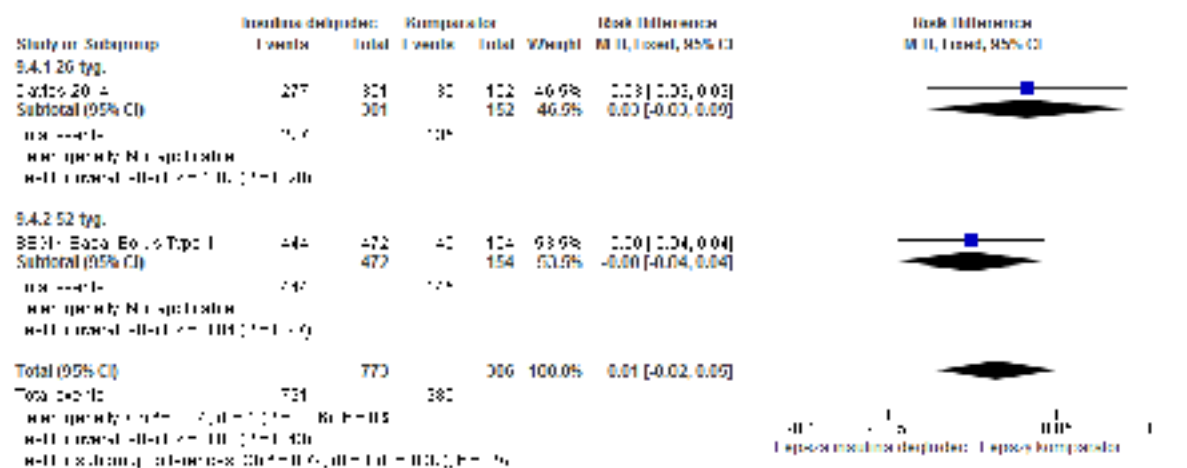
długodziałających analogów insuliny w zakresie miary bezwzględnej (IRD<sub>TX</sub>) i miary względnej (IRR<sub>TX</sub>) w horyzoncie 26-104 tyg, w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD<sub>TX</sub>=2,4601, 95% CI=(1,5731; 3,3470), p<0,0001,
- IRR<sub>TX</sub>=1,0738, 95% CI=(1,0462; 1,1022), p<0,0001.

Ryc. 145. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia dzienna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.



Ryc. 146. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia dzienna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.







## 17.1.2 Analiza bezpieczeństwa

### 17.1.2.1 Zgony

#### 17.1.2.1.1 Zgon z dowolnej przyczyny

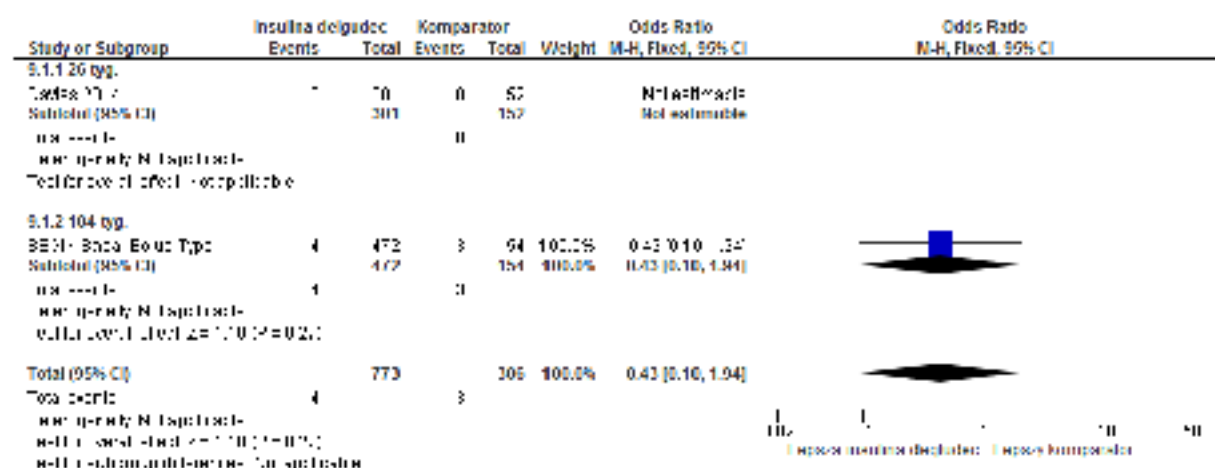
Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 104 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

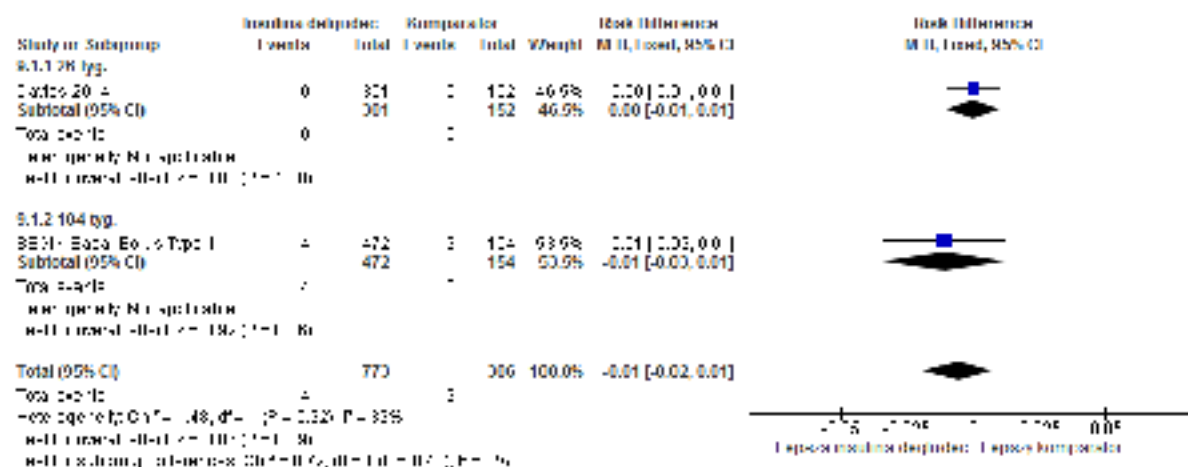
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zgonu z dowolnej przyczyny pomiędzy porównywanymi interwencjami:

- OR=0,43, 95% CI={0,10; 1,94}, p=0,27,
- RD=-0,01, 95% CI={-0,02; 0,01}, p=0,39.

**Ryc. 149. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zgon z dowolnej przyczyny, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



Ryc. 150. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zgon z dowolnej przyczyny, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



### 17.1.2.1.2 Zgon związany z zastosowanym leczeniem

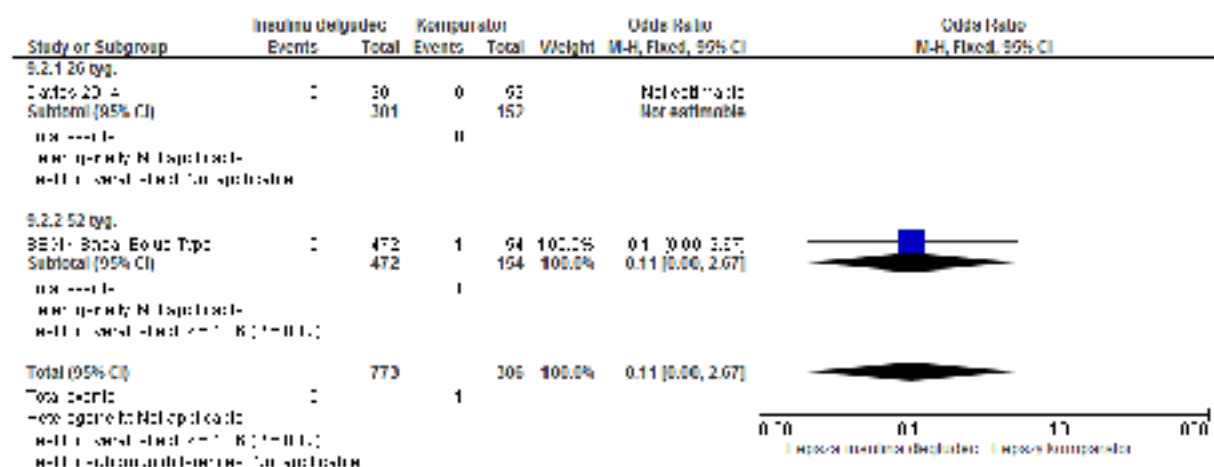
Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

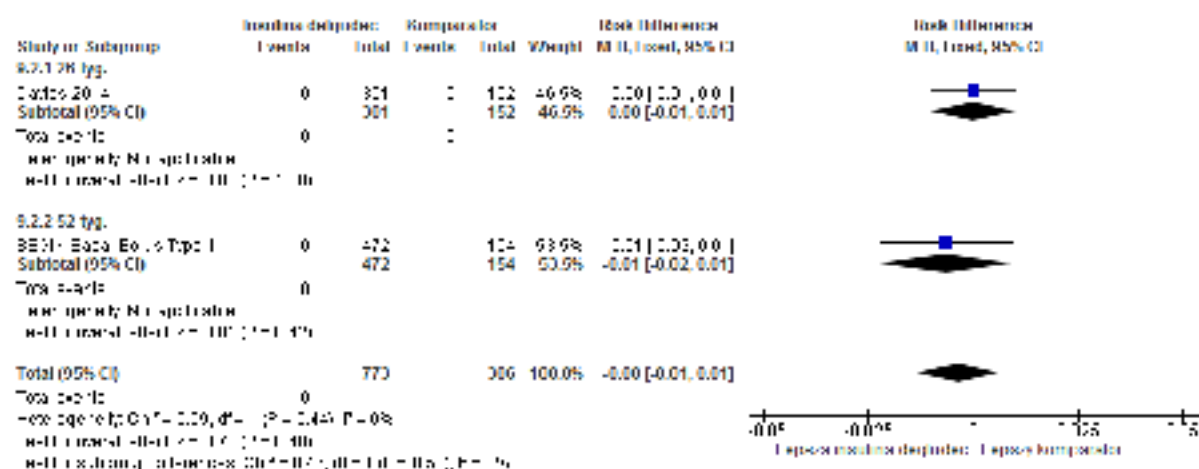
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zgonu związanego z zastosowanym leczeniem pomiędzy porównywanymi interwencjami:

- OR=0,11, 95% CI=(0,004; 2,67}, p=0,17,
- RD=-0,02, 95% CI=(-0,01; 0,01}, p=0,48.

Ryc. 151. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zgon związany z zastosowanym leczeniem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 152. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zgon związany z zastosowanym leczeniem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



### 17.1.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane

#### 17.1.2.2.1 Poważne zdarzenia niepożądane ogółem

Do metaanalizy odsetka pacjentów wtączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 104 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Birkeland 2011: horyzont 16 tyg., populacja SAS, wyniki potączone dla IDeg,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych:

- OR=0,95, 95% CI=(0,67; 1,35), p=0,78,
- RD=-0,004, 95% CI=(-0,03; 0,03), p=0,79.

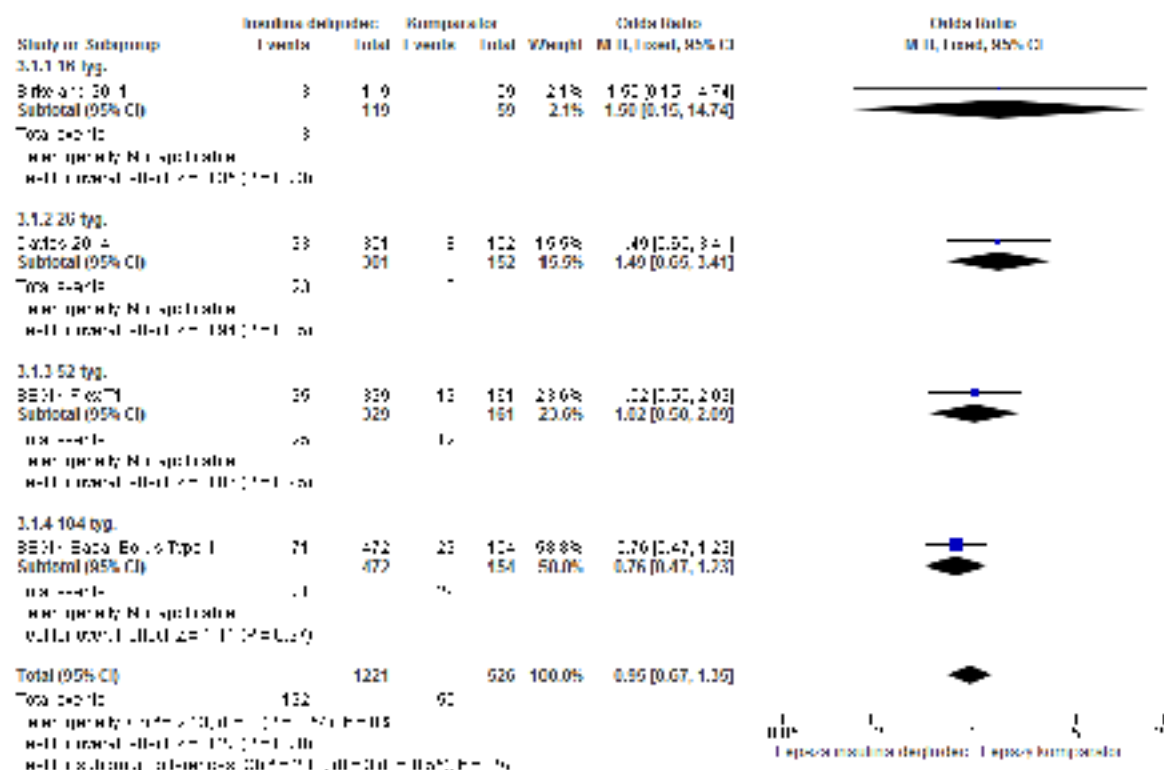
Do metaanalizy liczby zdarzeń wtączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 104 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 52 tyg., populacja SAS.

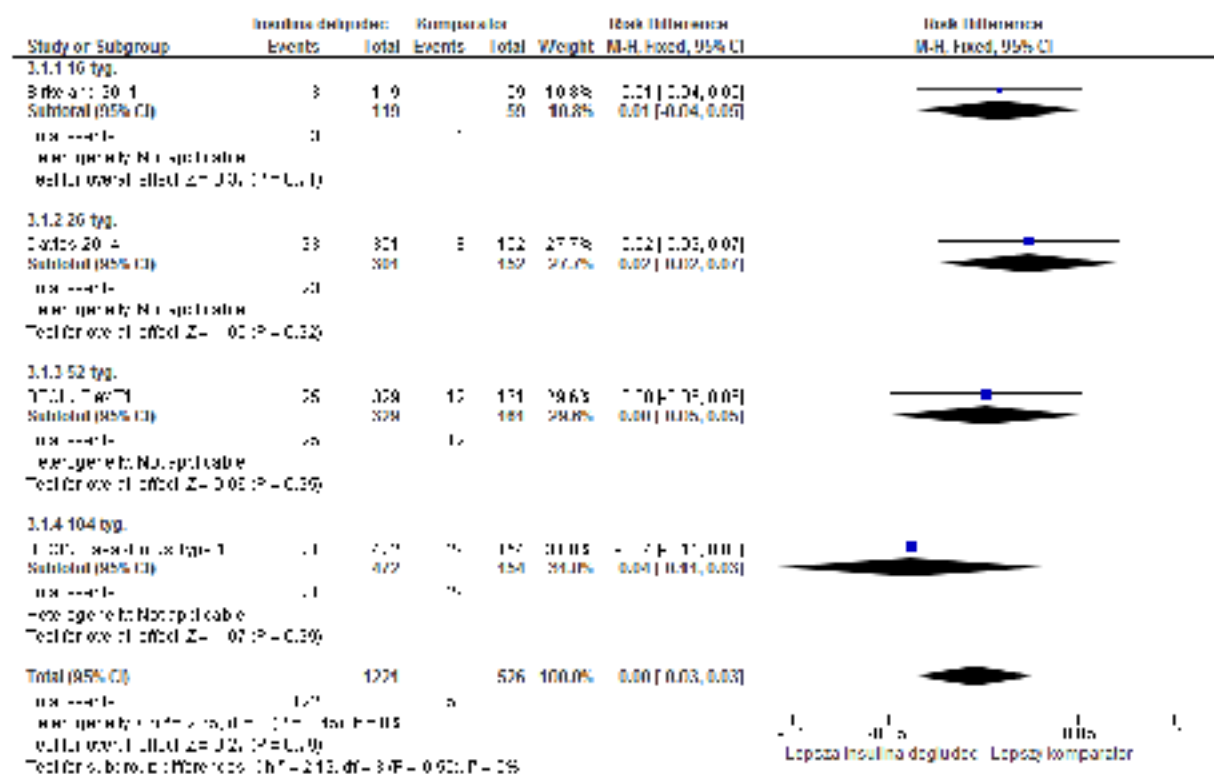
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy liczbą zdarzeń poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy innych długodziałających analogów insuliny, zarówno dla miary względnej (IRR<sub>IR</sub>) jak i bezwzględnej (IRD<sub>IR</sub>) w horyzoncie 16-104 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD<sub>IR</sub>=-0,0232, 95% CI=(-0,0721; 0,0258), p=0,3541,
- IRR<sub>IR</sub>=0,8825, 95% CI=(0,6804; 1,1448), p=0,3465.

Ryc. 153. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny; poważne zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 154. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny; poważne zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



### 17.1.2.3 Zdarzenia niepożądane

#### 17.1.2.3.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

Do metaanalizy dla odsetka pacjentów włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 104 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 52 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy porównywanymi interwencjami:

- $OR=1,03$ , 95% CI=(0,77; 1,38),  $p=0,86$ ,
- $RD=0,0003$ , 95% CI=(-0,04; 0,04),  $p=0,86$

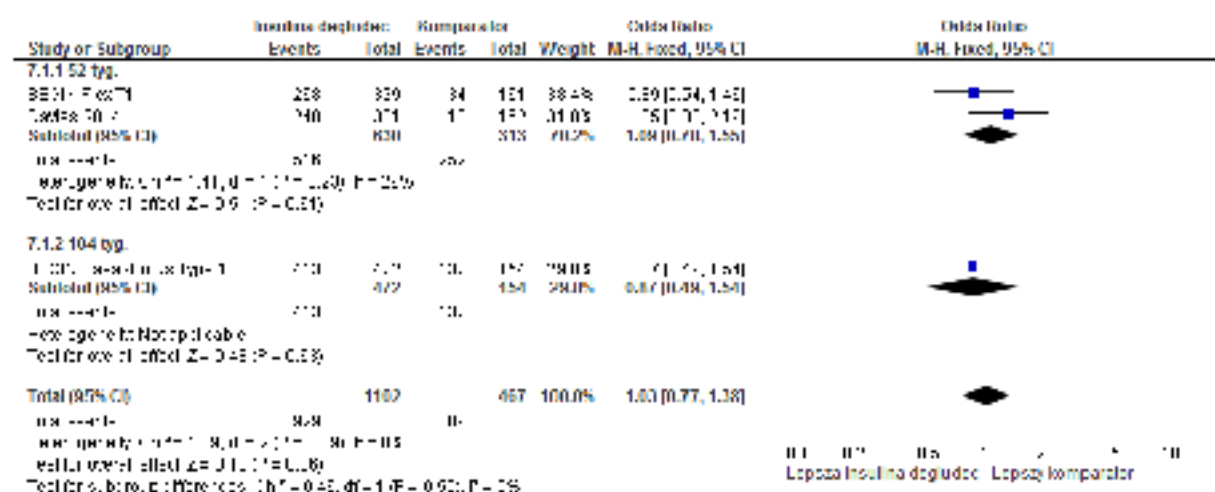
Do metaanalizy liczby zdarzeń włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Birkeland 2011: horyzont 16 tyg., populacja ITT,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

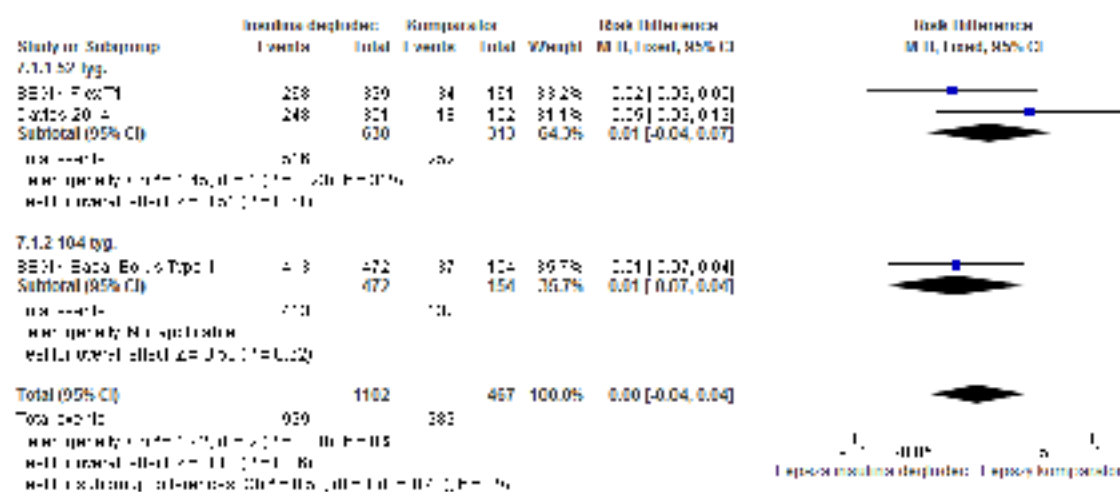
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a innymi długodziałającymi analogami insuliny w zakresie liczby zdarzeń niepożądanych ogółem w horyzontcie 16-52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- $IRD_{RX}=0,0987$ , 95% CI=(-0,4391; 0,6364),  $p=0,7192$ ,
- $IRR_{RX}=1,0029$ , 95% CI=(0,8846; 1,1370),  $p=0,9637$ .

**Ryc. 155. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



Ryc. 156. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



### 17.1.2.3.2 Łagodne zdarzenia niepożądane

Do metaanalizy częstości występowania łagodnych zdarzeń niepożądanych włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania łagodnych zdarzeń niepożądanych:

- $OR=0,93$ , 95%  $CI=(0,73; 1,19)$ ,  $p=0,59$ ,
- $RD=-0,01$ , 95%  $CI=(-0,06; 0,04)$ ,  $p=0,59$ .

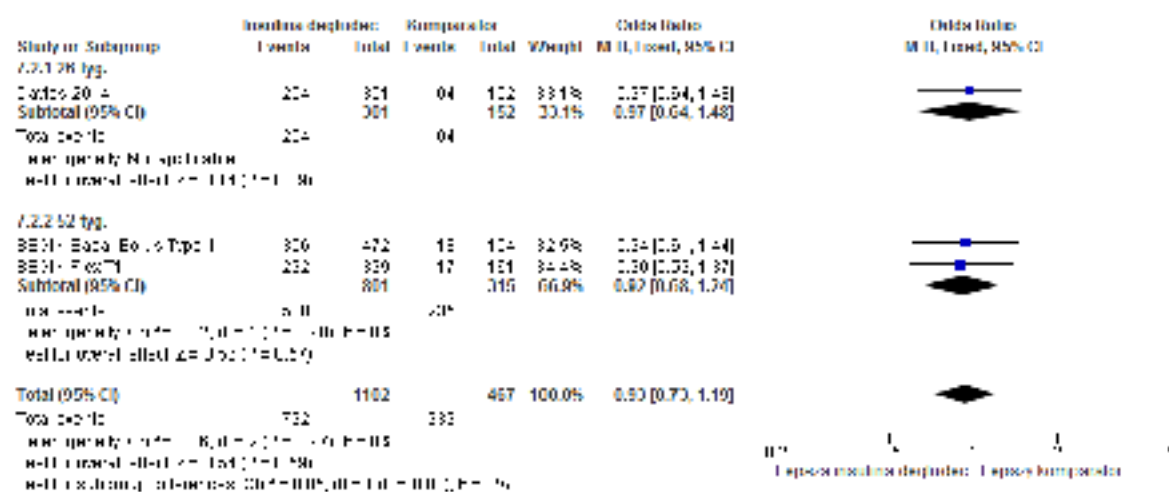
Do metaanalizy liczby łagodnych zdarzeń niepożądanych włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

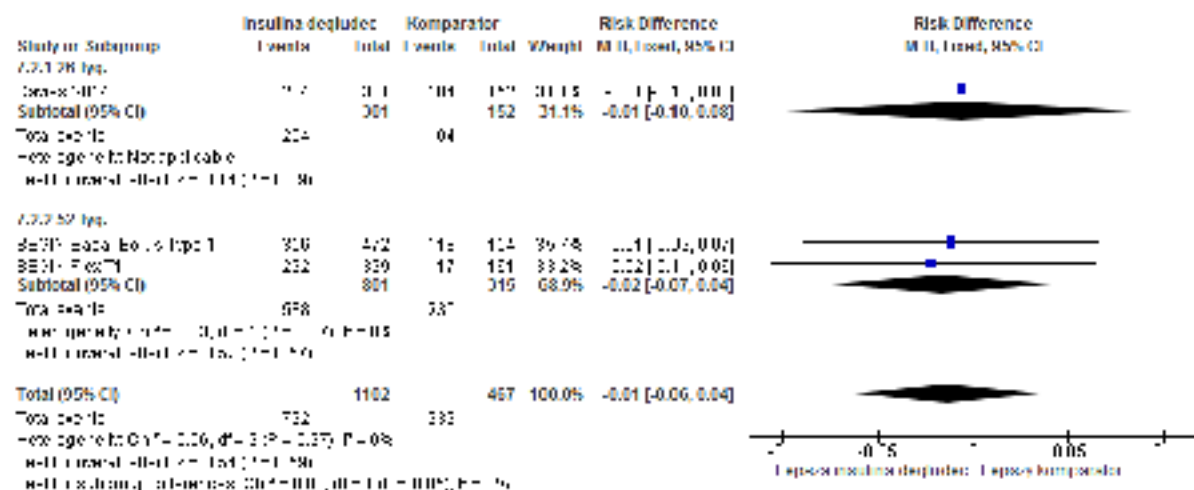
Metaanaliza liczby zdarzeń wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i innymi długodziałającymi analogami insuliny w zakresie liczby łagodnych zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 26-52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- $IRD_{RX}=0,2145$ , 95%  $CI=(-0,2637; 0,6927)$ ,  $p=0,3794$ ,
- $IRR_{RX}=1,0584$ , 95%  $CI=(0,9378; 1,1946)$ ,  $p=0,3578$

Ryc. 157. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: łagodne zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 158. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: łagodne zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



### 17.1.2.3.3 Umiarkowane zdarzenia niepożądane

Do metaanalizy częstości występowania umiarkowanych zdarzeń niepożądanych włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania umiarkowanych zdarzeń niepożądanych:

- OR=1,06, 95% CI=(0,84; 1,35), p=0,62,



- RD=0,01, 95% CI=(-0,04; 0,06}, p=0,62.

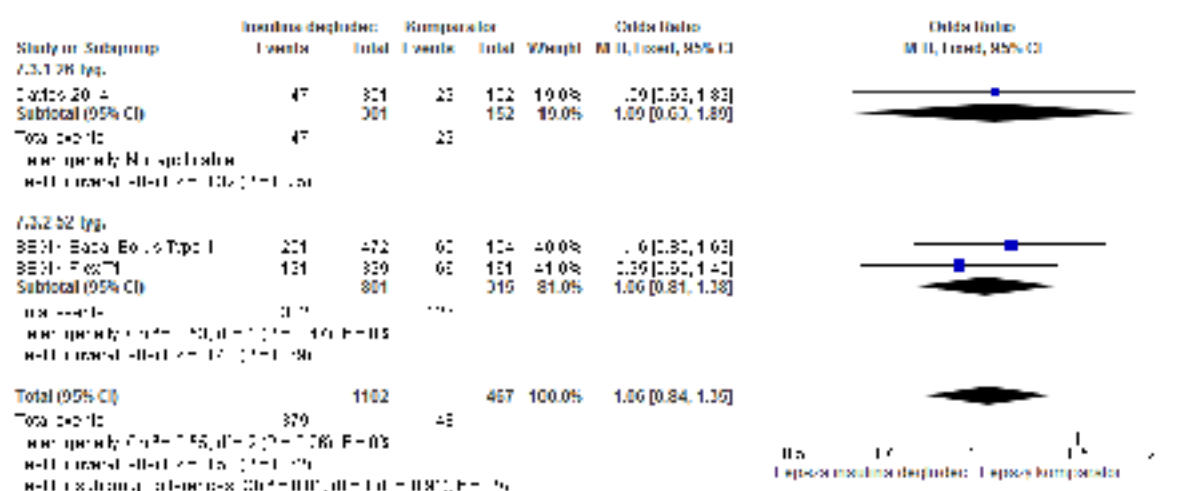
Do metaanalizy liczby umiarkowanych zdarzeń niepożądanych włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

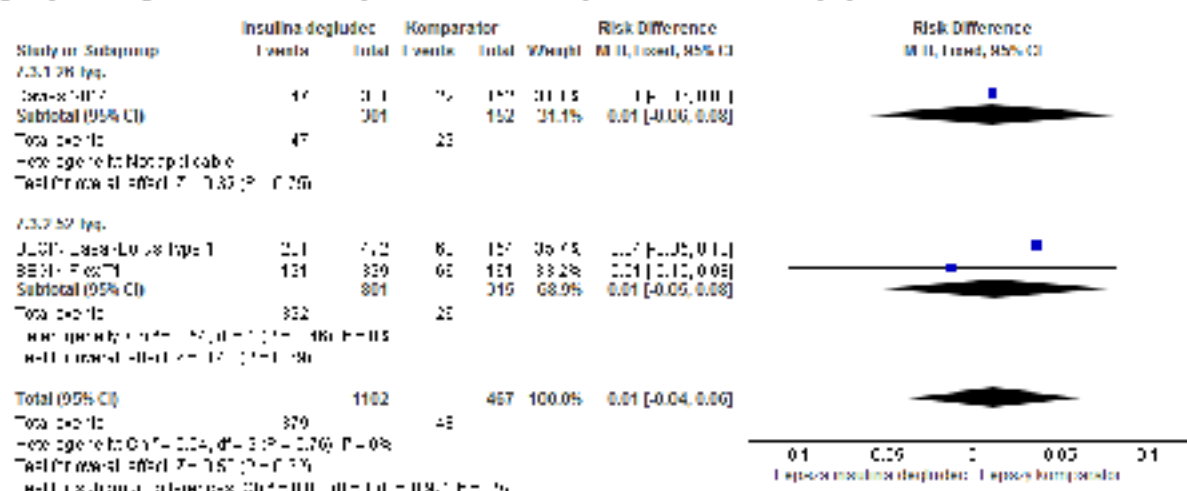
Metaanaliza liczby zdarzeń wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i innymi długodziałającymi analogami insuliny w zakresie liczby umiarkowanych zdarzeń niepożądanych w horyzoncie 26-52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD<sub>IT</sub>=0,0674, 95% CI=(-0,0739; 0,2087}, p=0,3498,
- IRR<sub>IT</sub>=1,0800, 95% CI=(0,9168; 1,2723}, p=0,3571.

Ryc. 159. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: umiarkowane zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 160. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: umiarkowane zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.





### 17.1.2.3.4 Ciężkie zdarzenia niepożądane

Do metaanalizy częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych:

- OR=0,99, 95% CI={0,73; 1,36}, p=0,97,
- RD=-0,001, 95% CI={-0,04; 0,04}, p=0,97.

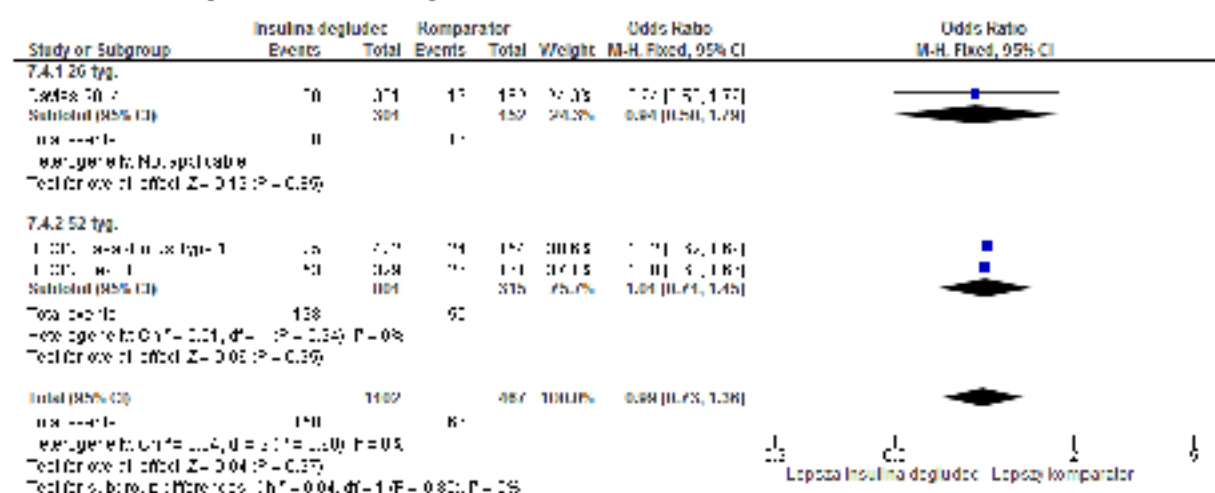
Do metaanalizy liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

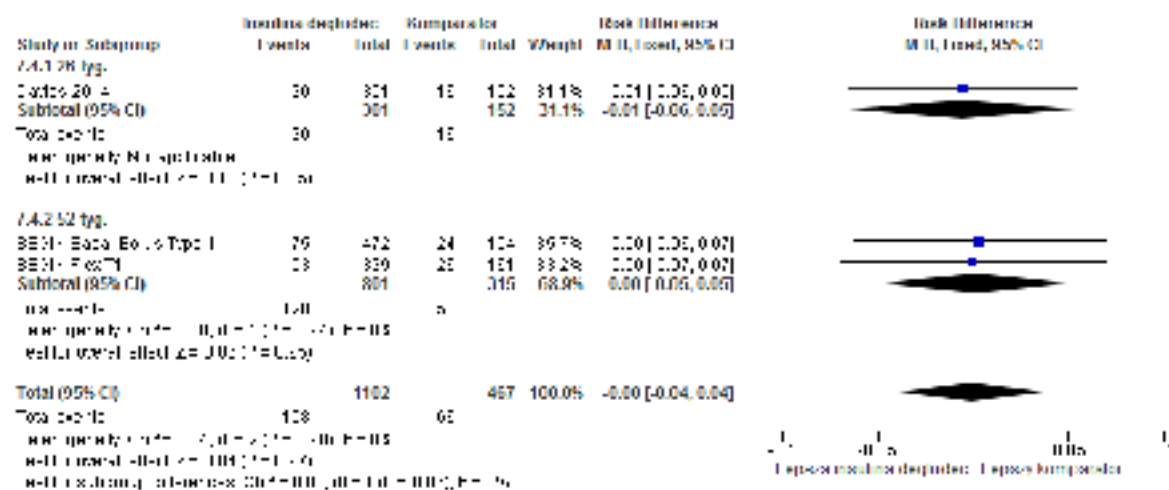
Metaanaliza liczby zdarzeń wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i innymi długodziałającymi analogami insuliny w zakresie liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych w horyzontcie 26-52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD<sub>IT</sub> = -0,0330, 95% CI = {-0,1122; 0,0462}, p=0,4143,
- IRR<sub>IT</sub> = 0,8832, 95% CI = {0,6591; 1,1836}, p=0,4057.

**Ryc. 161. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: ciężkie zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



Ryc. 162. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: ciężkie zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



### 17.1.2.3.5 Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa)

Do metaanalizy częstości występowania zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1:horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa):

- OR=1,28, 95% CI=(0,97; 1,69), p=0,08,
- RD=0,04, 95% CI=(-0,004; 0,08), p=0,07.

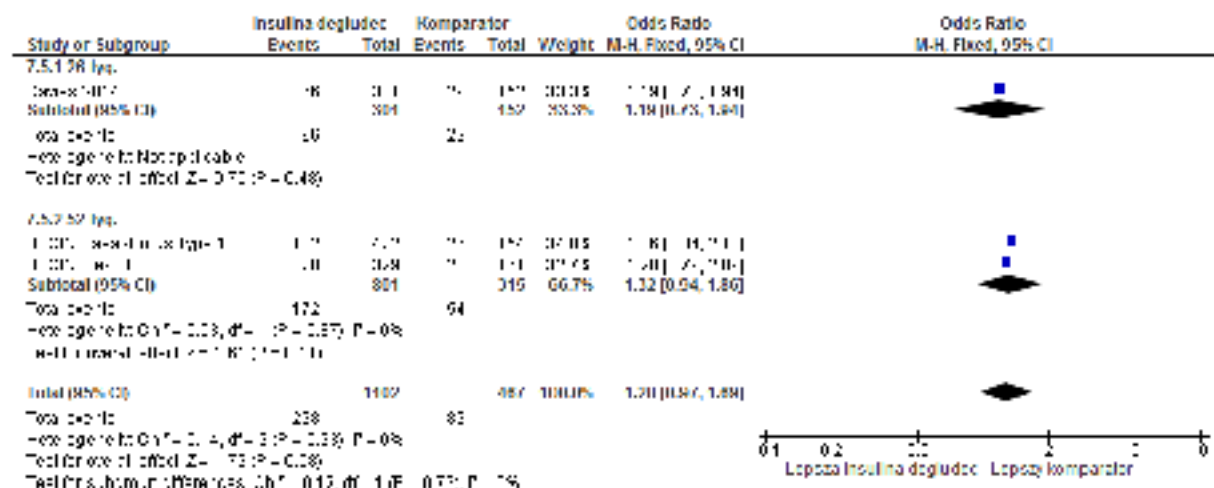
Do metaanalizy częstości występowania zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1:horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

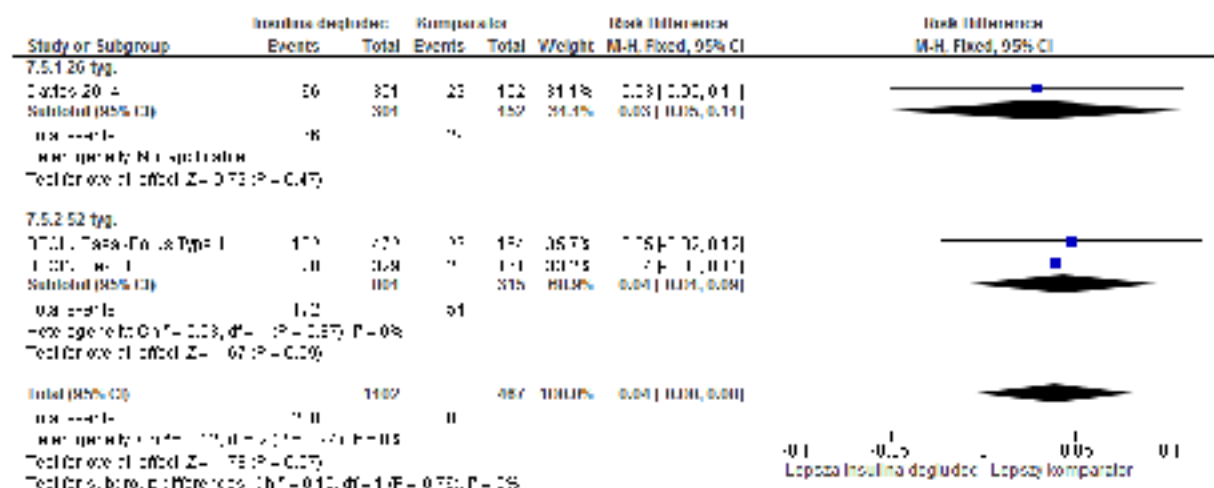
Metaanaliza liczby zdarzeń wykazała istotne statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą innych długodziałających analogów insuliny w horyzoncie 26-52 tyg. w przeliczeniu na pacjentolata:

- $IRD_{rx}=0,1102$ , 95% CI=(0,0180; 0,2025),  $p=0,0192$ ,
- $IRR_{rx}=1,3257$ , 95% CI=(1,0296; 1,7068),  $p=0,0288$ .

Ryc. 163. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: ilorzaz szans.



Ryc. 164. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



### 17.1.2.3.6 Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Do metaanalizy częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia włączono wyniki z badań:

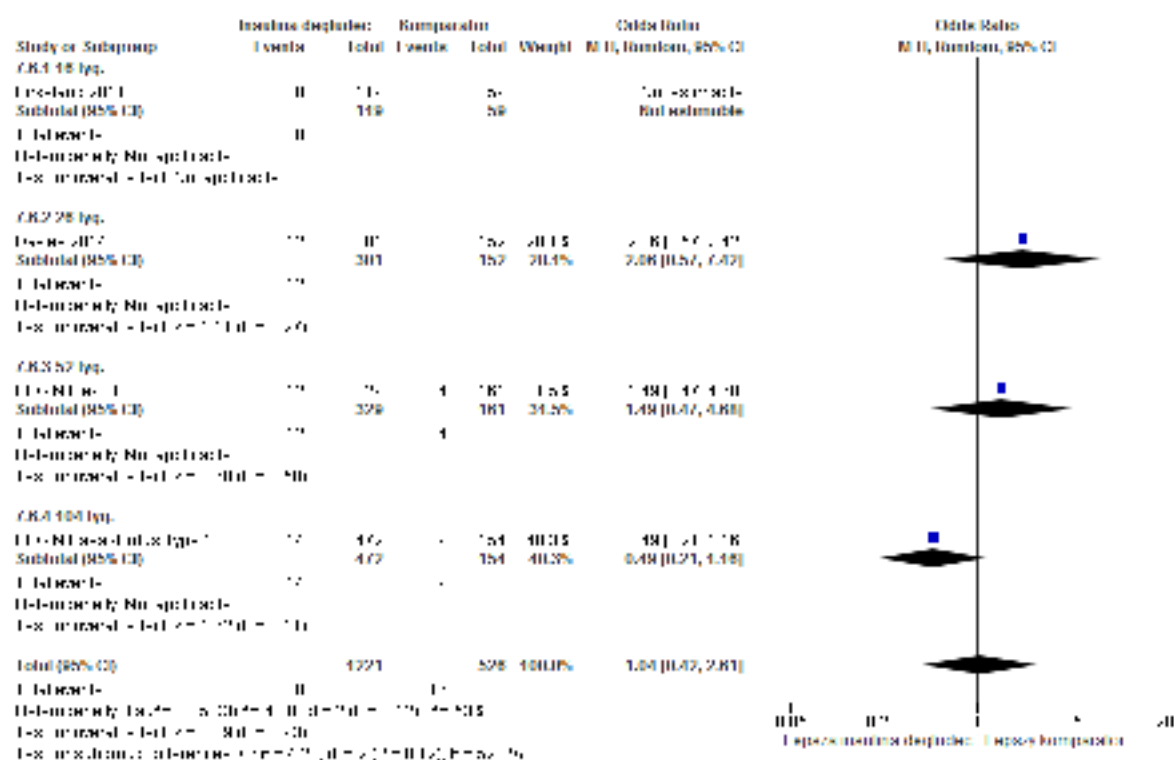
- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 104 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Birkeland 2011: horyzont 16 tyg., populacja ITT, wyniki połączone dla IDeg,

- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

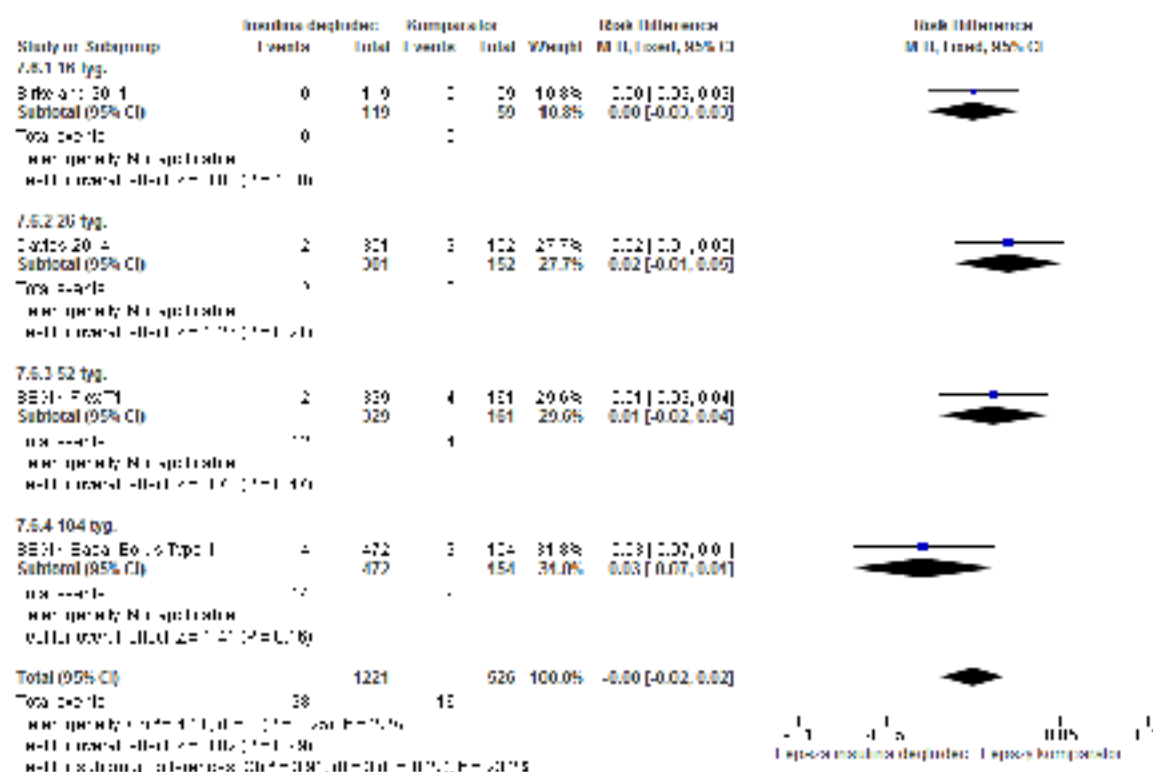
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia:

- OR=1,04, 95% CI=(0,42; 2,61), p=0,93,
- RD=-0,003, 95% CI=(-0,02; 0,02), p=0,99.

**Ryc. 165. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**



Ryc. 166. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



### 17.1.2.3.7 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanaliz wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania:

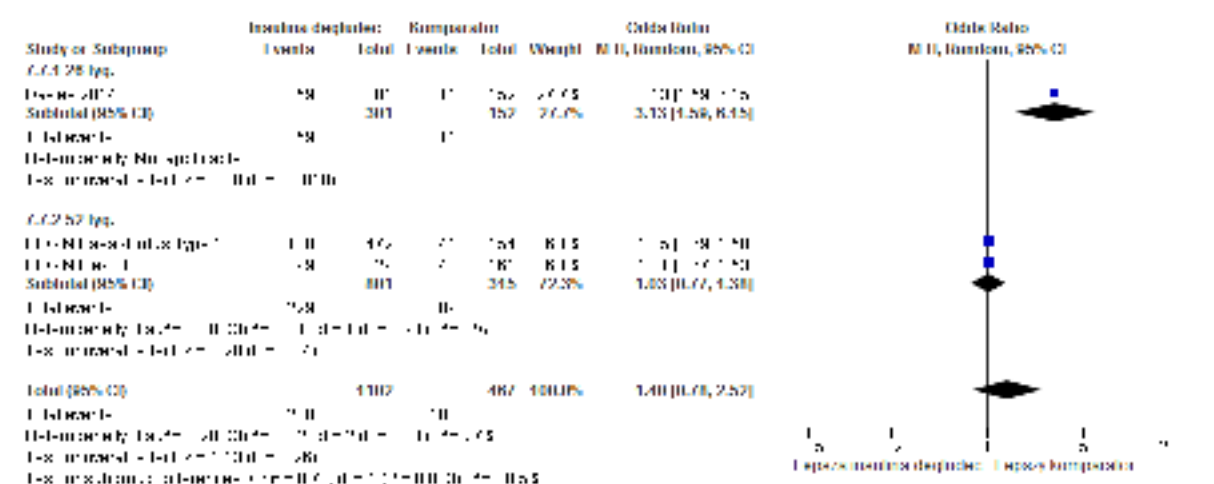
- zapalenia nosogardła:
  - o OR=1,40, 95% CI=(0,78; 2,52), p=0,26,
  - o RD=0,05, 95% CI=(-0,04; 0,14), p=0,28,
- zakażenia górnych dróg oddechowych:
  - o OR=0,98, 95% CI=(0,58; 1,64), p=0,94,
  - o RD=0,0001, 95% CI=(-0,05; 0,05), p=1,00

Metaanaliza liczb zdarzeń w horyzoncie 26-52 tyg. wykazała:

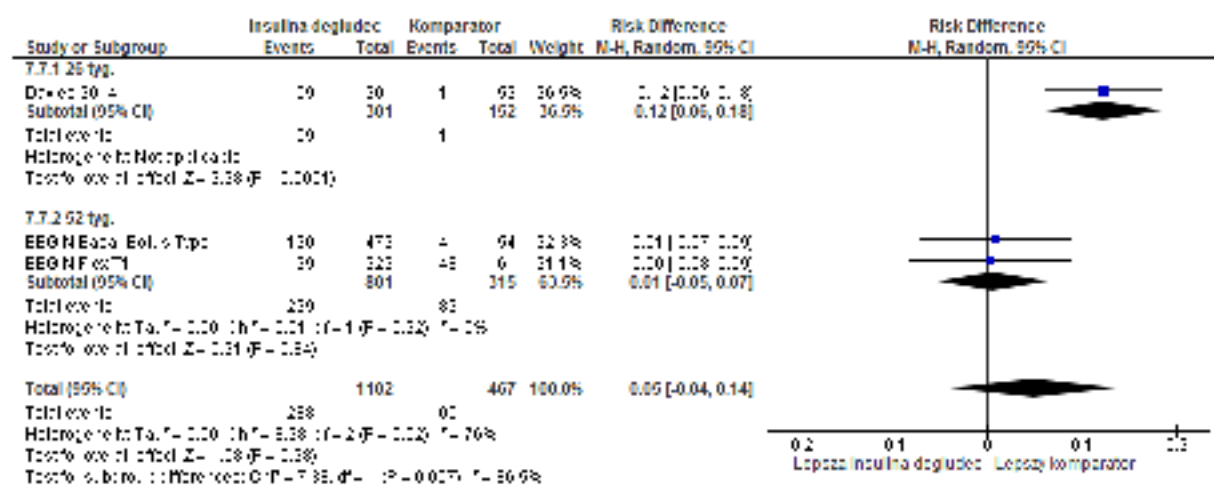
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i innymi długodziałającymi analogami insuliny w zakresie liczby zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi - zapalenie nosogardła, w przeliczeniu na pacjentolata:

- o  $IRD_{\text{RX}} = -0,0154$ , 95% CI =  $(-0,0979; 0,0672)$ ,  $p = 0,7152$ ,
- o  $IRR_{\text{RX}} = 0,9687$ , 95% CI =  $(0,8173; 1,1482)$ ,  $p = 0,7137$ ,
- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i innymi długodziałającymi analogami insuliny w zakresie liczby zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi - zakażenie górnych dróg oddechowych, w przeliczeniu na pacjenta-lata:
  - o  $IRD_{\text{RX}} = 0,0003$ , 95% CI =  $(-0,0831; 0,0838)$ ,  $p = 0,9937$ ,
  - o  $IRR_{\text{RX}} = 0,9706$ , 95% CI =  $(0,6402; 1,4717)$ ,  $p = 0,8885$ ,

**Ryc. 167. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie nosogardła), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.**

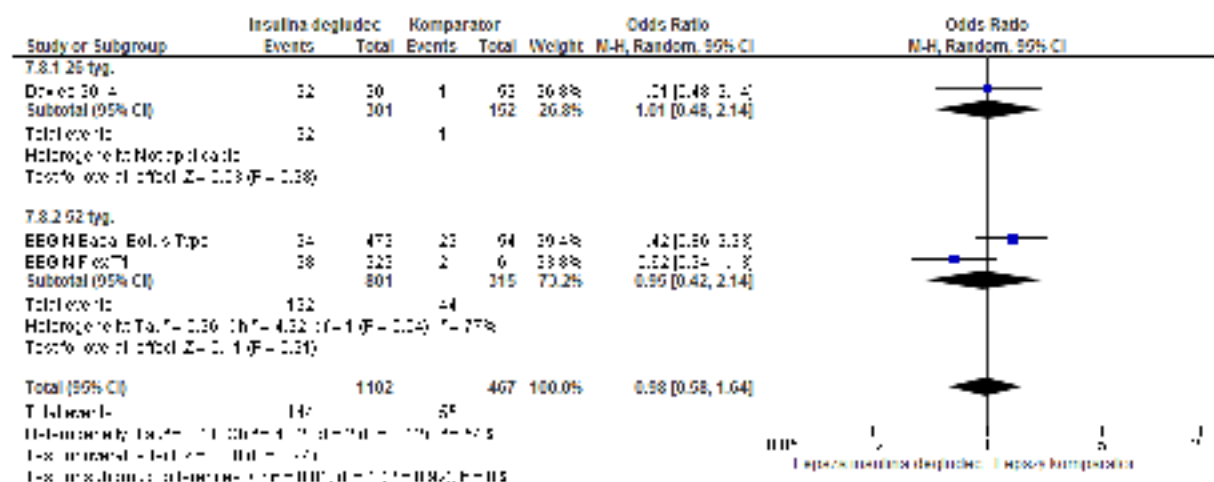


**Ryc. 168. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie nosogardła), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.**

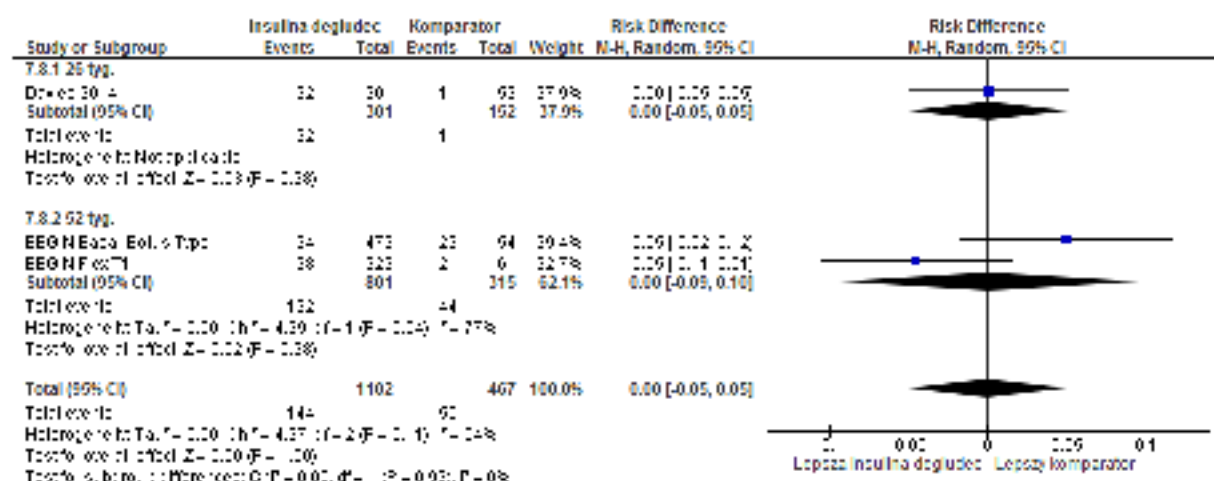




Ryc. 169. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie górnych dróg oddechowych), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 170. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie górnych dróg oddechowych), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



### 17.1.2.3.8 Zaburzenia układu nerwowego

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania bólu głowy:

- OR=1,05, 95% CI=(0,59; 1,89), p=0,86,
- RD=0,01, 95% CI=(-0,05; 0,07), p=0,84.





- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

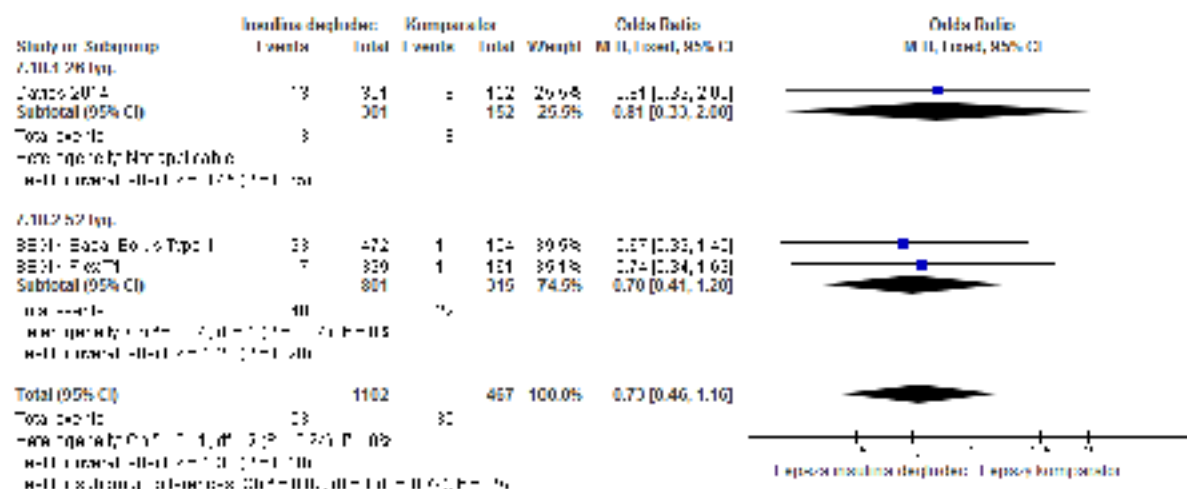
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a innymi długodziałającymi analogami insuliny w zakresie częstości występowania kaszlu:

- OR=0,73, 95% CI={0,46; 1,16}, p=0,18,
- RD=-0,02, 95% CI={-0,04; 0,01}, p=0,21.

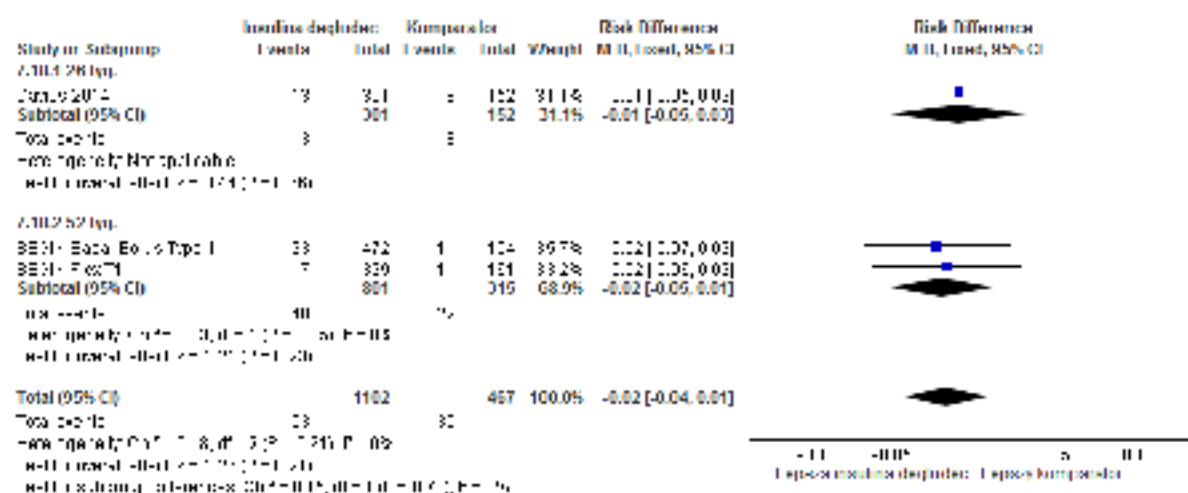
Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 26-52 tyg. wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a innymi długodziałającymi analogami insuliny w zakresie liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia - kaszel, w przeliczeniu na pacjento-lata:

- o IRD<sub>rx</sub>= -0,0289, 95% CI={-0,0630; 0,0052}, p=0,0970,
- o IRR<sub>rx</sub>= 0,6846, 95% CI={0,4510; 1,0391}, p=0,0751.

**Ryc. 173. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (kaszel), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: ilorzaz szans.**



Ryc. 174. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (kaszel), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



### 17.1.2.3.10 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- BEGIN Flex T1: horyzont 52 tyg., populacja SAS,
- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja SAS.

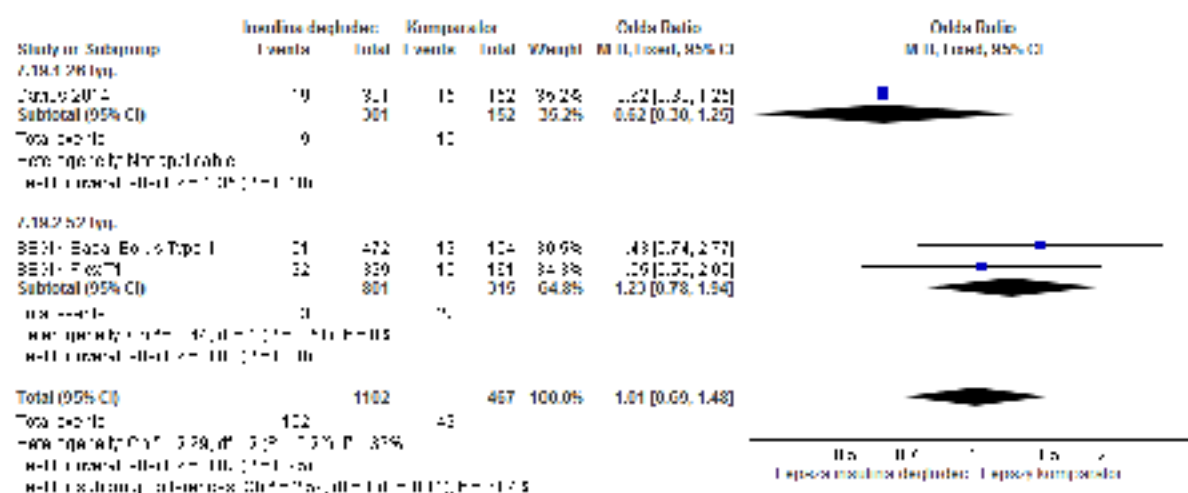
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a innymi długodziałającymi analogami insuliny w zakresie częstości występowania zdarzeń związanych z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania - hipoglikemia:

- OR=1,01, 95% CI=(0,69; 1,48), p=0,95,
- RD=0,001, 95% CI=(-0,03; 0,03), p=0,95.

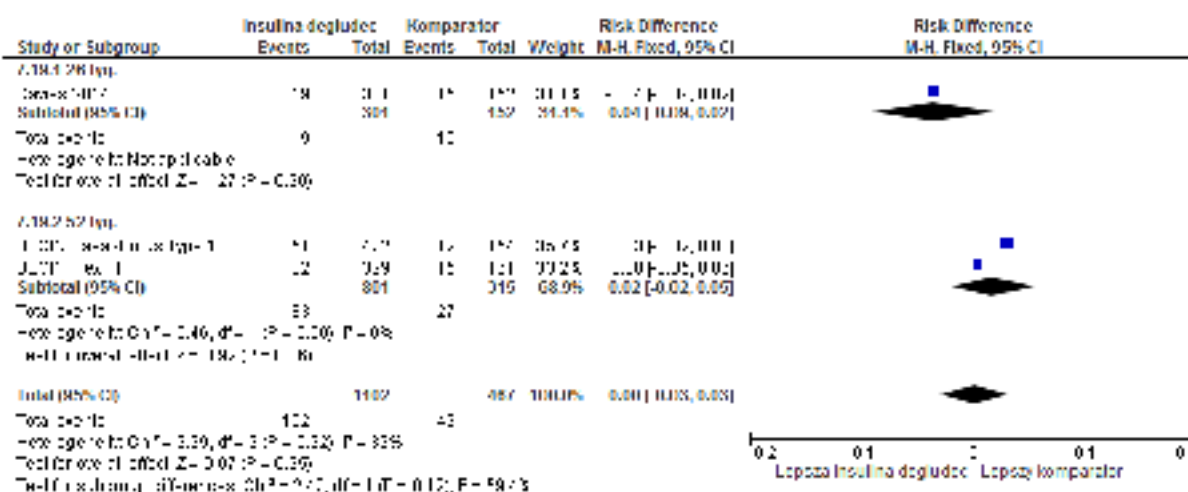
Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 52 tyg. wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a innymi długodziałającymi analogami insuliny w zakresie liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania - hipoglikemia, zarówno dla miary względnej (IRR<sub>RD</sub>) i bezwzględnej (IRD<sub>RD</sub>) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD<sub>RD</sub>=0,0297, 95% CI=(-0,1255; 0,0660), p=0,5428,
- IRR<sub>RD</sub>=0,8700, 95% CI=(0,5328; 1,4206), p=0,5778

Ryc. 175. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipoglikemia), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: ilorzaz szans.



Ryc. 176. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipoglikemia), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



### 17.1.2.4 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

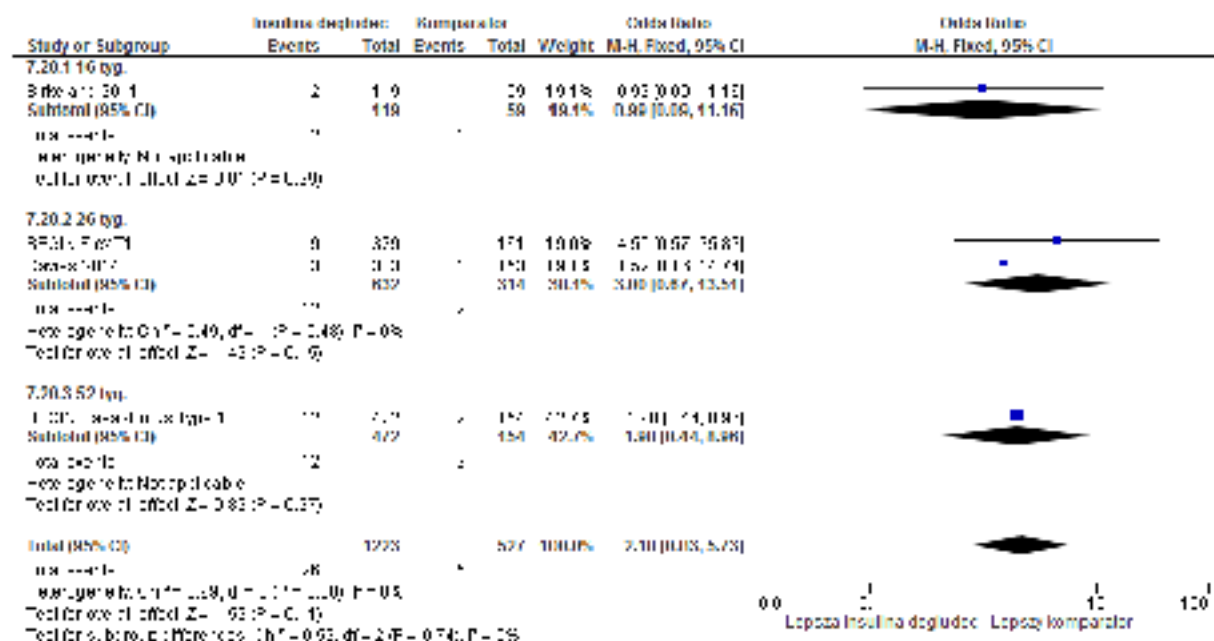
- BEGIN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów,
- BEGIN Flex T1: horyzont 26 tyg., populacja obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów, wyniki połączone dla IDeg,
- Birkeland 2011: horyzont 16 tyg., populacja obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów, wyniki połączone dla IDeg,

- Davies 2014: horyzont 26 tyg., populacja obejmująca wszystkich randomizowanych pacjentów.

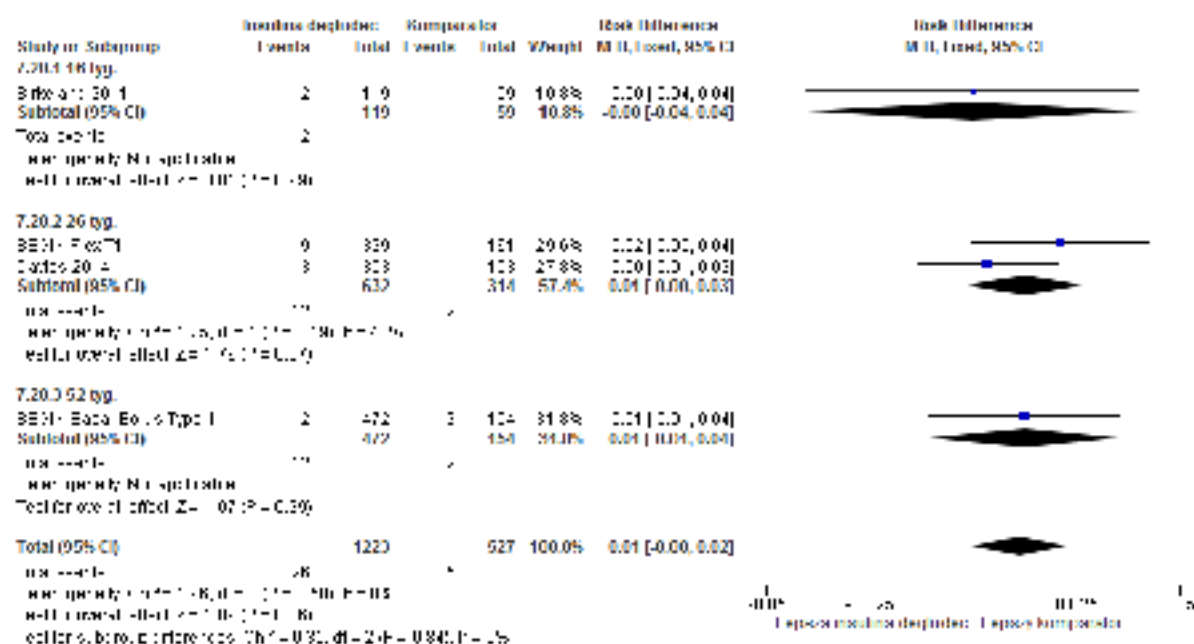
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami insuliny degludec i innych długodziałających analogów insuliny:

- OR=2,18, 95% CI={0,83; 5,73}, p=0,11,
- RD=0,01, 95% CI={-0,0004; 0,02}, p=0,06

Ryc. 177. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.



Ryc. 17B. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.



### 17.1.2.5 Zmiana masy ciała

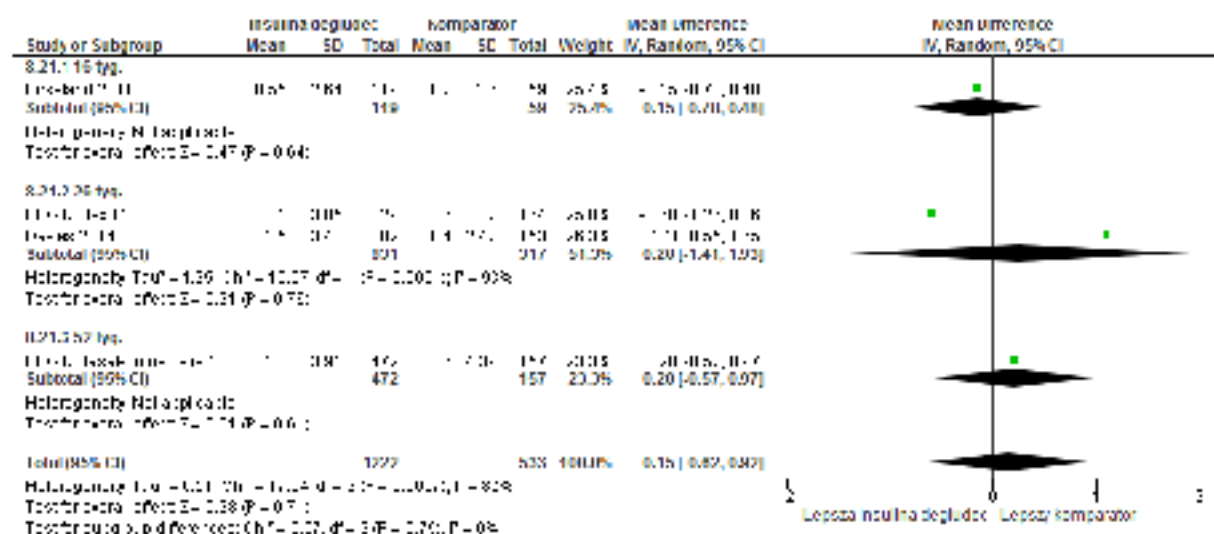
Do metaanalizy włączono wyniki z badań:

- BEGN Basal-Bolus Type 1: horyzont 52 tyg., populacja FAS,
- BEGN Flex T1:
  - o wariant 1: horyzont 26 tyg. (faza podstawowa badania), populacja FAS, wyniki połączone dla IDeg,
  - o wariant 2: horyzont 52 tyg. (faza przedłużona badania), populacja FAS,
- Birkeland 2011: horyzont 16 tyg., populacja ITT, wyniki połączone dla IDeg,
- Davies 2014:
  - o wariant 1: horyzont 26 tyg. (faza podstawowa badania), populacja FAS,
  - o wariant 2: horyzont 52 tyg. (faza przedłużona badania), populacja FAS.

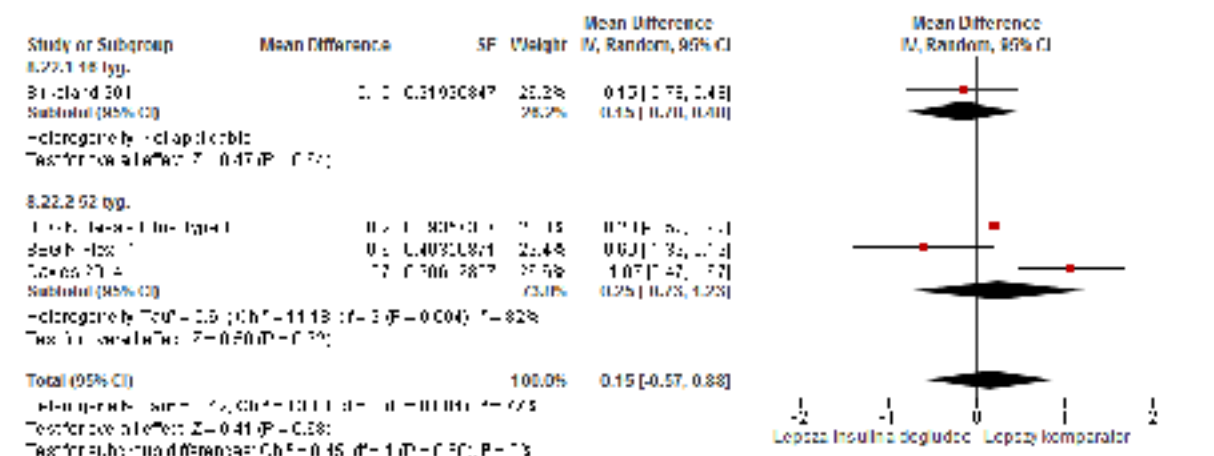
Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie zmiany masy ciała [kg]:

- WMD=0,15, 95% CI=(-0,62; 0,92), p=0,71,
- WMD=0,15, 95% CI=(-0,57; 0,88), p=0,68

Ryc. 179. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zmiana masy ciała (kg), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 1).



Ryc. 180. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zmiana masy ciała (kg), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 2).



## 18 Aneks 6. Wyniki dla IDeg stosowanej w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus'

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus'.

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa dla insuliny degludec stosowanej w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 przedstawiono w rozdz. 7.2 i 8.2

### 18.1 Analiza skuteczności

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla cukrzycy typu 2 nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną detemir stosowanych w schemacie 'basal-bolus'.

Analizę skuteczności insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' oparto na wynikach badania BEGIN Basal-Bolus Type 2.

Analiza ilościowa skuteczności dla insuliny degludec stosowanej w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- zmiana HbA<sub>1c</sub>
- odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> < 7%,
- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo,
- dawka insuliny (bazowa, bolus) stosowana w badaniu,
- jakość życia,
- hipoglikemia.

#### 18.1.1.1 Zmiana HbA<sub>1c</sub>

Dla terapii w schemacie 'basal-bolus' wyniki dla porównania IDeg i IGlar wskazują na istotnie statystycznie mniejszą redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> (p.p.) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine (wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 2, horyzont 78 tyg.):

- WMD=0,16, 95% CI=(0,02; 0,30), p=0,0220.

Górna granica przedziału ufności nie przekracza jednak marginesu *non-inferiority* zdefiniowanego przy projektowaniu badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 (horyzont 52 tyg.). Dodatkowo wyniki uzyskane dla fazy właściwej badania (52 tygodnie) nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Tab. 188. Zmiana HbA<sub>1c</sub> (p.p.) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glikozylowana			M.D. (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir											
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	FAS	IDeg	744	-	-	248	-	-	0,08 (-0,05; 0,21)	0,2281
		PPAS		694	-	-	233	-	-	0,05 (-0,08; 0,18)	0,4511
	78 tyg.	FAS		744	-1,0	-	248	-1,2	-	0,16 (0,02; 0,30)	<b>0,0220</b>
		BTS		566	-1,0	-	191	-1,2	-	0,14 (-0,01; 0,3)	0,0771



#### **18.1.1.2 Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> < 7%**

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami IDeg i IGLar w zakresie odsetka pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> < 7%.

Tab. 189. Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	FAS	IDeg	369/744 (49,5%)	124/248 (50,0%)	0,98 (0,73; 1,30)	0,9834	-0,54 (-7,72; 6,65)	0,9834	186,00 NNH (12,95 NNH; 15,04 NNT)

### **18.1.1.3 Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo**

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami IDeg i IGlar w zakresie zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l).

Tab. 190. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glazynine			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar											
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	FAS	IDeg	744	-	-	248	-	-	-0,29 (-0,65; 0,06)	0,1097
	78 tyg.	BTS	IDeg	566	-2,4	-	191	-2,2	-	-0,19 (-0,59; 0,21)	0,3522

#### **18.1.1.4 Dawka insuliny**

Porównywano dawkę insuliny bazowej oraz insuliny bolus stosowanej na koniec badania w grupie interwencji i komparatora.

##### **18.1.1.4.1 Insulina bazowa**

Wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują na istotnie statystycznie wyższą średnią dobową dawkę insuliny bazowej (U/kg) stosowaną w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg.: MD=0,06, 95% CI=(0,00; 0,12}, p=0,0437.

Tab. 191. Dawka insuliny bazowej (U/kg): koniec badania – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horizont	Populacja	Jednostka	Grupa	Insulina degludec			Insulina glargine			MD (95% CI)	p	Stosunek dawki IDeg/IGlar
					N	średnia	SD	N	średnia	SD			
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar													
dawka dobową													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	753	0,75	0,43	251	0,69	0,40	0,06 (0,00; 0,12)	0,0437	1,09
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	753	0,76	-	251	0,71	-	-	-	1,07

#### 18.1.1.4.2 Insulina bolus

Wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 dla średniej dawki insuliny bolus (U/kg) stosowanej w trakcie badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą IDeg a IGLar w horyzoncie 52 tyg.

Tab. 192. Dawka insuliny bolus (U/kg): koniec badania – cukrzyca typu 2, schemat ‘basal-bolus’.

Badanie	Horyzont	Populacja	Jednostka	Grupa	Insulina degludec			Insulina glargine			MD (95% CI)	p	Stosunek dawki IDeg/I GLar
					N	Średnia	SD	N	Średnia	SD			
Terapia ‘basal-bolus’, IDeg vs IGLar													
dawka dobową													
BEGIN Basal-Bolus Type2	52 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	753	0,72	0,58	251	0,74	0,58	-0,02 (-0,10; 0,06)	0,6362	0,97
BEGIN Basal-Bolus Type2	79 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	753	0,75	-	251	0,79	-	-	-	0,95

#### 18.1.1.5 Jakość życia (HRQoL)

Jakość życia w badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 2 oceniano w oparciu o kwestionariusz SF-36.

##### 18.1.1.5.1 Kwestionariusz SF-36

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują, że stosowanie insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg wiąże się z istotnie statystycznie większą poprawą jakości życia dla elementu ‘wymiar fizyczny: dolegliwości bólowe’: MD=1,40, 95% CI=(0,10; 2,70), p=0,0350.

Tab. 193. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlir											
Wymiar fizyczny: dolegliwości bólowe											
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	FAS	IDeg	744	-	-	248	-	-	1,40 (0,10; 2,70)	<b>0,0350</b>



### **18.1.1.6 Hipoglikemia**

#### **18.1.1.6.1 Ciężka hipoglikemia**

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 nie uzyskały znamienności statystycznej.

Tab. 194. Ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	34/753 (4,5%)	11/251 (4,4%)	1,03 (0,51; 2,07)	0,9298	0,13 (-2,80; 3,07)	0,9293	753,00 NNH (32,60 NNH; 35,69 NNT)
	78 tyg.	SAS	IDeg	39/753 (5,2%)	16/251 (6,4%)	0,80 (0,44; 1,46)	0,4719	-1,20 (-4,61; 2,22)	0,4923	83,67 NNT (45,12 NNH; 21,71 NNT)
	78 tyg.	ETS	IDeg	30/566 (5,3%)	14/191 (7,3%)	0,71 (0,37; 1,36)	0,3020	-2,03 (-6,16; 2,10)	0,3356	49,27 NNT (47,57 NNH; 16,23 NNT)

Tab. 195. Ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina głargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento- lata	N	liczba zdarzeń	pacjento- lata	Insulina degludec	Insulina głargine
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar											
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	753	41	750,42	251	12	250,14	5,46	4,80
	78 tyg.	SAS	IDeg	753	51	1 125,63	251	19	375,21	4,53	5,06
	78 tyg.	ETS	IDeg	566	40	846,09	191	17	285,52	4,73	5,95

Tab. 196. Ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina głargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento- lata	liczba zdarzeń	pacjento- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	SAS (52 tyg.)	IDeg	41	750,42	12	250,14	0,007 (-0,025; 0,039)	0,6921	1,139 (0,599; 2,167)	0,6919
	SAS (78 tyg.)	IDeg	51	1 125,63	19	375,21	-0,005 (-0,031; 0,021)	0,6972	0,895 (0,528; 1,515)	0,6790
	ETS (78 tyg.)	IDeg	40	846,09	17	285,52	-0,012 (-0,044; 0,02)	0,4507	0,794 (0,45; 1,4)	0,4256

#### **18.1.1.6.2 Ciężka hipoglikemia nocna**

W badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 2 nie raportowano ciężkiej hipoglikemii nocnej.

#### **18.1.1.6.3 Potwierdzona hipoglikemia ogółem**

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 dotyczące odsetka pacjentów nie uzyskały znamiennej statystycznej.

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie:

- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o w horyzoncie 52 tyg., w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar (populacja SAS):
    - IRD=-2,563, 95% CI=(-3,055; -2,070), p<0,0001,
    - IRR=0,795, 95% CI=(0,762; 0,828), p<0,0001,
  - o w horyzoncie 78 tyg.:
    - w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar (populacja SAS):
      - IRD=-2,174, 95% CI=(-2,55; -1,797), p<0,0001,
      - IRD=0,801, 95% CI=(0,772; 0,831), p<0,0001,
    - w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar (populacja ETS):
      - IRD=-2,907, 95% CI=(-3,372; -2,443), p<0,0001,
      - IRD=0,771, 95% CI=(0,742; 0,802), p<0,0001.

Tab. 197. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat ‘basal-bolus’.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia ‘basal-bolus’, IDeg vs IGLar										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	609/753 (80,9%)	206/251 (82,1%)	0,92 (0,64; 1,34)	0,6749	-1,20 (-6,71; 4,32)	0,6710	83,67 NNT (23,15 NNH; 14,90 NNT)
	78 tyg.	SAS	IDeg	617/753 (81,9%)	208/251 (82,9%)	0,94 (0,64; 1,37)	0,7390	-0,93 (-6,34; 4,48)	0,7363	107,57 NNT (22,31 NNH; 15,77 NNT)
	78 tyg.	ETS	IDeg	487/566 (86,0%)	165/191 (86,4%)	0,97 (0,60; 1,57)	0,9050	-0,35 (-5,98; 5,29)	0,9045	289,83 NNT (18,89 NNH; 16,71 NNT)

Tab. 198. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat ‘basal-bolus’. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina glargine
Terapia ‘basal-bolus’, IDeg vs IGLar											
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	753	7 437	750,42	251	3 120	250,14	991,04	1 247,30
	78 tyg.	SAS	IDeg	753	9 847	1 125,63	251	4 098	375,21	874,80	1 092,18
	78 tyg.	ETS	IDeg	566	8 300	846,09	191	3 631	285,52	980,98	1 271,72

Tab. 199. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat ‘basal-bolus’. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia ‘basal-bolus’, IDeg vs IGLar										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	SAS (52 tyg.)	IDeg	7 437	750,42	3 120	250,14	-2,563 (-3,055; -2,070)	<0,0001	0,795 (0,762; 0,828)	<0,0001
	SAS (78 tyg.)	IDeg	9 847	1 125,63	4 098	375,21	-2,174 (-2,55; - 1,797)	<0,0001	0,801 (0,772; 0,831)	<0,0001
	ETS (78 tyg.)	IDeg	8 300	846,09	3 631	285,52	-2,907 (-3,372; - 2,443)	<0,0001	0,771 (0,742; 0,802)	<0,0001

#### 18.1.1.6.4 Potwierdzona objawowa hipoglikemia

W badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 2 nie raportowano potwierdzonej objawowej hipoglikemii.

#### 18.1.1.6.5 Potwierdzona hipoglikemia nocna

Wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine:

- w horyzoncie 52 tyg., populacja SAS:
  - o OR=0,73, 95% CI={0,54; 0,97}, p=0,0294,
  - o RD=-7,84, 95% CI={-14,93; -0,74}, p=0,0305,
- w horyzoncie 78 tyg.:
  - o populacja SAS:
    - OR=0,65, 95% CI={0,49; 0,87}, p=0,0035,
    - RD=-10,62, 95% CI={-17,74; -3,51}, p=0,0034,
  - o populacja ETS:
    - OR=0,59, 95% CI={0,42; 0,82}, p=0,0019,
    - RD=-13,06, 95% CI={-21,17; -4,95}, p=0,0016.

Analiza liczby zdarzeń (por. Tab 74) wskazuje na istotnie statystycznie:

- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar (wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 2) w przeliczeniu na pacjenta·lata:
  - o w horyzoncie 52 tyg., populacja SAS:
    - IRD=-0,448, 95% CI={-0,627; -0,268}, p<0,0001,
    - IRR=0,735, 95% CI={0,655; 0,824}, p<0,0001,
  - o w horyzoncie 78 tyg.:
    - populacja SAS:
      - IRD=-0,386, 95% CI={-0,525; -0,247}, p<0,0001,
      - IRR=0,744, 95% CI={0,674; 0,822}, p<0,0001,
    - populacja ETS:
      - IRD=-0,506, 95% CI={-0,678; -0,335}, p<0,0001,
      - IRR=0,714, 95% CI={0,642; 0,793}, p<0,0001.

Tab. 200. Potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat ‘basal-bolus’.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia ‘basal-bolus’, IDeg vs IGlar										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	298/753 (39,6%)	119/251 (47,4%)	0,73 (0,54; 0,97)	0,0294	-7,84 (-14,93; -0,74)	0,0305	12,76 NNT (6,70; 135,35) NNT
	78 tyg.	SAS	IDeg	316/753 (42,0%)	132/251 (52,6%)	0,65 (0,49; 0,87)	0,0035	-10,62 (-17,74; -3,51)	0,0034	9,41 NNT (5,64; 28,48) NNT
	78 tyg.	ETS	IDeg	255/566 (45,1%)	111/191 (58,1%)	0,59 (0,42; 0,82)	0,0019	-13,06 (-21,17; -4,95)	0,0016	7,66 NNT (4,72; 20,19) NNT

Tab. 201. Potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat ‘basal-bolus’. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	Insulina degludec	Insulina glargine
Terapia ‘basal-bolus’, IDeg vs IGlar											
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	753	930	750,42	251	422	250,14	123,93	168,70
	78 tyg.	SAS	IDeg	753	1 266	1 125,63	251	567	375,21	112,47	151,11
	78 tyg.	ETS	IDeg	566	1 068	846,09	191	505	285,52	126,23	176,87

Tab. 202. Potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat ‘basal-bolus’. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia ‘basal-bolus’, IDeg vs IGlar										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	SAS (52 tyg.)	IDeg	930	750,42	422	250,14	-0,448 (-0,627; -0,269)	<0,0001	0,735 (0,655; 0,824)	<0,0001
	SAS (78 tyg.)	IDeg	1 266	1 125,63	567	375,21	-0,386 (-0,525; -0,247)	<0,0001	0,744 (0,674; 0,822)	<0,0001
	ETS (78 tyg.)	IDeg	1 068	846,09	505	285,52	-0,506 (-0,678; -0,335)	<0,0001	0,714 (0,642; 0,793)	<0,0001

**18.1.1.6.6 Potwierdzona hipoglikemia dzienna**

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania hipoglikemii dziennej pomiędzy grupą insuliny degludec a grupą insuliną glargine.

Tab. 203. Potwierdzona hipoglikemia dzienna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Koryzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	586/753 (77,8%)	198/251 (78,9%)	0,94 (0,66; 1,33)	0,7246	-1,06 (-6,92; 4,79)	0,7222	94,13 NNT (20,86 NNT); 14,45 NNT)

**18.1.1.6.7 Udokumentowana objawowa hipoglikemia**

W badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 2 nie raportowano udokumentowanej objawowej hipoglikemii.

**18.1.1.6.8 Udokumentowana objawowa hipoglikemia nocna**

W badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 2 nie raportowano udokumentowanej objawowej hipoglikemii nocnej.

**18.1.1.6.9 Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia**

W badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 2 nie raportowano prawdopodobnie objawowej hipoglikemii.

**18.1.1.6.10 Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia nocna**

W badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 2 nie raportowano prawdopodobnie objawowej hipoglikemii nocnej.

**18.1.1.6.11 Bezobjawowa hipoglikemia**

W badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 2 nie raportowano bezobjawowej hipoglikemii.

**18.1.1.6.12 Bezobjawowa hipoglikemia nocna**

W badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 2 nie raportowano bezobjawowej hipoglikemii nocnej.

**18.1.1.6.13 Względna hipoglikemia**

W badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 2 nie raportowano względnej hipoglikemii.

#### **18.1.1.6.14 Względna hipoglikemia nocna**

W badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 2 nie raportowano względnej hipoglikemii nocnej.



## 18.2 Analiza bezpieczeństwa

Analizę bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' oparto na wynikach badania BEGIN Basal-Bolus Type 2.

Ocena bezpieczeństwa dot. porównania insuliny degludec i insuliny glargine została przedstawiona w oparciu o:

- zgony,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zmianę masy ciała.

### 18.2.1.1 Zgony

#### 18.2.1.1.1 Zgon z dowolnej przyczyny

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania zgonu z dowolnej przyczyny.

Tab. 204. Zgon z dowolnej przyczyny – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
BEGIN Basal- Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	8/753 (1,1%)	2/251 (0,8%)	1,34 [0,28; 6,34]	0,7146	0,27 [- 1,06; 1,59]	0,6936	376,50 NNH (63,01 NNH; 94,72 NNT)
	78 tyg.	SAS	IDeg	11/753 (1,5%)	2/251 (0,8%)	1,85 [0,41; 8,38]	0,4274	0,66 [- 0,73; 2,06]	0,3506	150,60 NNH (48,58 NNH; 136,92 NNT)

#### 18.2.1.1.2 Zgon mający możliwy związek z zastosowanym leczeniem

Uzyskane wyniki wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze IDeg lub IGlar w zakresie częstości występowania zgonu mającego możliwy związek z zastosowanym leczeniem.

Tab. 205. Zgon mający możliwy związek z zastosowanym leczeniem – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	P	RD, 95% CI (w P-P)	P	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlax										
BEGIN Basal- Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	0/753 (0,0%)	1/251 (0,4%)	0,11 (0,00; 2,73)	0,1794	-0,40 (- 1,37; 0,57)	0,4195	251,00 NNT (175,76 NNH; 73,22 NNT)
	78 tyg	SAS	IDeg	0/753 (0,0%)	1/251 (0,4%)	0,11 (0,00; 2,73)	0,1794	-0,40 (- 1,37; 0,57)	0,4195	251,00 NNT (175,76 NNH; 73,22 NNT)

### 18.2.1.2 Poważne zdarzenia niepożądane

#### 18.2.1.2.1 Poważne zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Tab. 206. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	112/753 (14,9%)	40/251 (15,9%)	0,92 (0,62; 1,37)	0,6843	-1,06 (-6,26; 4,13)	0,6894	9,413 NNT (24,21 NNH; 15,99 NNT)
	78 tyg.	SAS	IDeg	139/753 (18,5%)	53/251 (21,1%)	0,85 (0,59; 1,21)	0,3545	-2,66 (-8,42; 3,10)	0,3661	3,765 NNT (32,22 NNH; 11,88 NNT)

Tab. 207. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	753	140	750,42	251	46	250,14	0,003 (-0,059; 0,064)	0,9323	1,014 (0,727; 1,415)	0,9325
	78 tyg.	SAS	IDeg	753	194	1 125,63	251	63	375,21	0,004 (-0,044; 0,052)	0,8562	1,026 (0,773; 1,364)	0,8571

**18.2.1.2.2 Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem**

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania analizowanych punktów końcowych.

Również analiza liczby zdarzeń nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Tab. 208. Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p,p)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar										
Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	19/753 (2,5%)	3/251 (1,2%)	2,14 (0,63; 7,29)	0,2240	1,33 (-0,42; 3,09)	0,1389	75,30 NNH (32,49 NNH; 237,02 MNT)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
Hipoglikemia										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	10/753 (1,3%)	1/251 (0,4%)	3,36 (0,43; 26,42)	0,2485	0,93 (-0,20; 2,06)	0,1067	107,57 NNH (48,56 NNH; 500,19 MNT)
Hipoglikemia z utratą przytomności										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	6/753 (0,8%)	1/251 (0,4%)	2,01 (0,24; 16,76)	0,5196	0,40 (-0,61; 1,40)	0,4373	251,00 NNH (71,24 NNH; 164,78 MNT)
Cukrzyca niewystarczająco kontrolowana										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	1/753 (0,1%)	0/251 (0,0%)	1,00 (0,04; 24,69)	0,9987	0,13 (-0,50; 0,77)	0,6818	753,00 NNH (130,27 NNH; 199,19 MNT)
Nieświadomość hipoglikemii										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	1/753 (0,1%)	0/251 (0,0%)	1,00 (0,04; 24,69)	0,9987	0,13 (-0,50; 0,77)	0,6818	753,00 NNH (130,27 NNH; 199,19 MNT)
Zaburzenia serca										
Niewydolność serca										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	1/753 (0,1%)	0/251 (0,0%)	1,00 (0,04; 24,69)	0,9987	0,13 (-0,50; 0,77)	0,6818	753,00 NNH (130,27 NNH; 199,19 MNT)
Zastoinowa niewydolność serca										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	1/753 (0,1%)	0/251 (0,0%)	1,00 (0,04; 24,69)	0,9987	0,13 (-0,50; 0,77)	0,6818	753,00 NNH (130,27 NNH; 199,19 MNT)
Zawał mięśnia sercowego										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	0/753 (0,0%)	1/251 (0,4%)	0,11 (0,00; 2,73)	0,1784	-0,40 (-1,37; 0,57)	0,4195	251,00 MNT (175,76 NNH; 73,22 MNT)

Tab. 209. Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina głazymine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar													
Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: ogółem													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	21	1 125,63	251	3	375,21	0,011 (-0,001; 0,023)	0,0933	2,333 (0,696; 7,923)	0,1699
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania													
Hipoglikemia													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	10	1 125,63	251	1	375,21	0,006 (-0,001; 0,014)	0,1093	3,333 (0,427; 26,039)	0,2510
Hipoglikemia z utratą przytomności													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	7	1 125,63	251	1	375,21	0,004 (-0,003; 0,011)	0,3173	2,333 (0,297; 18,965)	0,4290
Cukrzyca niewyszarzająca kontrolowana													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	1	1 125,63	251	0	375,21	0,001 (-0,001; 0,003)	0,3173	-	-
Nieświadomość hipoglikemii													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	1	1 125,63	251	0	375,21	0,001 (-0,001; 0,003)	0,3173	-	-
Zaburzenia serca													
Niewydolność serca													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	1	1 125,63	251	0	375,21	0,001 (-0,001; 0,003)	0,3173	-	-
Zastoinowa niewydolność serca													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	1	1 125,63	251	0	375,21	0,001 (-0,001; 0,003)	0,3173	-	-
Zawał mięśnia sercowego													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	0	1 125,63	251	1	375,21	-0,003 (-0,008; 0,003)	0,3173	-	-

### **18.2.1.2.3 Inne poważne zdarzenia niepożądane**

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w częstości występowania analizowanych punktów końcowych.

Tab. 210. Inne poważne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	P	RD, 95% CI [w p.p.]	P	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar										
Poważne zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem urządzenia do wstrzykiwania insuliny										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	0/753 (0,0%)	0/251 (0,0%)	-	-	0,00 (-0,58; 0,58)	1,0000	N.A. NNH (172,61 NNH; 172,61 MNT)
Zaburzenia serca										
Niewydolność serca (zastoinowa)										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	2/753 (0,3%)	3/251 (1,2%)	0,22 (0,04; 1,33)	0,0984	-0,93 (-2,32; 0,46)	0,1911	107,57 MNT (215,45 NNH; 43,04 MNT)
Choroba niedokrwienna serca										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	8/753 (1,1%)	3/251 (1,2%)	0,89 (0,23; 3,37)	0,8611	-0,13 (-1,66; 1,40)	0,8650	753,00 MNT (71,53 NNH; 60,11 MNT)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
Hipoglikemia										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	13/753 (1,7%)	2/251 (0,8%)	2,19 (0,49; 9,76)	0,3051	0,93 (-0,51; 2,37)	0,2060	107,57 MNT (42,19 NNH; 195,69 MNT)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
Przewlekła obturacyjna choroba płuc										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	2/753 (0,3%)	3/251 (1,2%)	0,22 (0,04; 1,33)	0,0984	-0,93 (-2,32; 0,46)	0,1911	107,57 MNT (43,04 NNH; 215,45 MNT)



### **18.2.1.3 Zdarzenia niepożądane**

#### **18.2.1.3.1 Zdarzenia niepożądane ogółem**

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń niepożądanych ogółem.

Tab. 2.11. Zdarzenia niepożądane ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat ‘basal-bolus’.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia ‘basal-bolus’, IDeg vs IGLar										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	610/753 (81,0%)	199/251 (79,3%)	1,11 (0,78; 1,59)	0,5495	1,73 (-4,02; 7,47)	0,5558	57,92 NNH (13,39 NNH; 24,89 NNT)
	78 tyg.	SAS	IDeg	630/753 (83,7%)	208/251 (82,9%)	1,06 (0,72; 1,55)	0,7686	0,80 (-4,56; 6,15)	0,7707	125,50 NNH (16,25 NNH; 21,93 NNT)

Tab. 2.12. Zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat ‘basal-bolus’. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia ‘basal-bolus’, IDeg vs IGLar													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	753	2 937	750,42	251	987	250,14	-0,032 (-0,316; 0,252)	0,8253	0,992 (0,923; 1,066)	0,8249
	78 tyg.	SAS	IDeg	753	3 895	1 125,63	251	1 300	375,21	-0,004 (-0,222; 0,213)	0,9681	0,999 (0,938; 1,063)	0,9681

### 18.2.1.3.2 Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa)

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa).

Analiza liczby zdarzeń wskazuje na istotnie statystycznie większą liczbę:

- zdarzeń niepożądanych mających możliwy związek z zastosowanym leczeniem (insuliną bazową) ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine (wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 2, horyzont 52 tyg.) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD=0,064, 95% CI=(0,013; 0,115), p=0,0143,
  - o IRR=1,571, 95% CI=(1,045; 2,363), p=0,0298,
- zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insuliną bazową) ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine (wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 2, horyzont 78 tyg.) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD=0,056, 95% CI=(0,009; 0,103), p=0,0191,
  - o IRR=1,382, 95% CI=(1,029; 1,855), p=0,0313.

Tab. 2.13. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar										
Zdarzenia niepożądane mające prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	55/753 (7,3%)	17/251 (6,8%)	1,08 (0,62; 1,91)	0,7776	0,53 (-3,09; 4,15)	0,7738	188,25 NNH (24,08 NNH; 32,36 NNT)
Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z zastosowanym leczeniem: ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	88/753 (11,7%)	23/251 (9,2%)	1,31 (0,81; 2,13)	0,2708	2,52 (-1,72; 6,77)	0,2438	39,63 NNH (14,78 NNH; 58,14 NNT)
Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	135/753 (17,9%)	40/251 (15,9%)	1,15 (0,78; 1,69)	0,4715	1,99 (-3,30; 7,28)	0,4607	50,20 NNH (13,73 NNH; 30,30 NNT)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
Hipoglikemia										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	20/753 (2,7%)	7/251 (2,8%)	0,95 (0,40; 2,28)	0,9103	-0,13 (-2,47; 2,21)	0,9114	753,00 NNT (45,34 NNH; 40,47 NNT)

Tab. 2.14. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar													
Zdarzenia niepożądane mające prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: ogółem													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	753	76	750,42	251	17	250,14	0,033 (-0,006; 0,073)	0,0985	1,49 (0,881; 2,521)	0,1371
Zdarzenia niepożądane mające możliwy związek z zastosowanym leczeniem: ogółem													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	753	132	750,42	251	28	250,14	0,064 (0,013; 0,115)	<b>0,0143</b>	1,571 (1,045; 2,363)	<b>0,0298</b>
Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: ogółem													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	753	228	1 125,63	251	55	375,21	0,056 (0,009; 0,103)	<b>0,0191</b>	1,382 (1,029; 1,855)	<b>0,0313</b>

### **18.2.1.3.3 Reakcje w miejscu wstrzyknięcia**

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie analizowanego punktu końcowego (zarówno dla odsetka pacjentów jak i liczby zdarzeń).

Tab. 215. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	27/753 (3,6%)	7/251 (2,8%)	1,30 (0,56; 3,01)	0,5466	0,80 (-1,63; 3,23)	0,5207	125,50 NNH (30,97 NNH; 61,17 NNT)
	78 tyg.	SAS	IDeg	32/753 (4,2%)	8/251 (3,2%)	1,35 (0,61; 2,97)	0,4576	1,06 (-1,54; 3,67)	0,4245	94,13 NNH (27,25 NNH; 64,73 NNT)

Tab. 216. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento- lata	N	liczba zdarzeń	pacjento- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar													
BEGIN Basal Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	753	44	1 125,63	251	8	3 75,21	0,018 (-0,001; 0,037)	0,0633	1,833 (0,863; 3,894)	0,1148

#### **18.2.1.3.4 Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Tab. 2.17. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
Zapalenie nosogardła										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	107/753 (14,2%)	35/251 (13,9%)	1,02 (0,68; 1,54)	0,9167	0,27 (-4,69; 5,22)	0,9164	376,50 NNT (19,14 NNT; 21,31 NNT)
Zakażenie górnych dróg oddechowych										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	107/753 (14,2%)	32/251 (12,7%)	1,13 (0,74; 1,73)	0,5619	1,46 (-3,36; 6,28)	0,5526	68,45 NNT (15,92 NNT; 29,76 NNT)
Grypa										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	42/753 (5,6%)	15/251 (6,0%)	0,93 (0,51; 1,71)	0,8133	-0,40 (-3,76; 2,96)	0,8162	251,00 NNT (33,77 NNT; 26,61 NNT)

Tab. 2.18. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar													
Zapalenie nosogardła													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	753	146	750,42	251	49	250,14	-0,001 (-0,065; 0,062)	0,9671	0,993 (0,719; 1,373)	0,9670
Zakażenie górnych dróg oddechowych													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	753	156	750,42	251	49	250,14	0,012 (-0,052; 0,076)	0,7126	1,061 (0,77; 1,463)	0,7167
Grypa													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	753	45	750,42	251	18	250,14	-0,012 (-0,050; 0,026)	0,5316	0,833 (0,482; 1,439)	0,5133



### 18.2.1.3.5 Zaburzenia układu nerwowego

Wyniki z badania BEGIN Basal Bolus Type 2 wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie udaru mózgu w grupie IDeg w porównaniu z IGlar w horyzoncie 78 tyg.:

- RD=0,93, 95% CI=(0,03; 1,83), p=0,0421

Częstości występowania udaru mózgu były jednak niewielkie w obu grupach (0 i <1%).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie:

- większą liczbę zdarzeń związanych z wystąpieniem udaru mózgu w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 78 tyg. (wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 2) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD=0,007, 95% CI=(0,002; 0,012), p=0,0047.
- większą liczbę zdarzeń związanych z wystąpieniem bólu głowy w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg. (wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 2) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD=0,064, 95% CI=(0,014; 0,114), p=0,0128,
  - o IRR=1,593, 95% CI=(1,052; 2,411), p=0,0279.

Tab. 219. Zaburzenia układu nerwowego (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat ‘basal-bolus’.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
Terapia ‘basal-bolus’, IDeg vs IGLar										
Ból głowy										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	65/753 (8,6%)	18/251 (7,2%)	1,22 (0,71; 2,10)	0,4674	1,46 (-2,31; 5,23)	0,4476	68,45 MMH (19,12 MMH; 43,31 NNT)
Udar mózgu										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	7/753 (0,9%)	0/251 (0,0%)	5,05 (0,29; 88,80)	0,2679	0,93 (0,03; 1,83)	0,0421	107,57 MMH (54,76; 3015,16) MMH

Tab. 220. Zaburzenia układu nerwowego (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat ‘basal-bolus’. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia ‘basal-bolus’, IDeg vs IGLar													
Ból głowy													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	753	129	750,42	251	27	250,14	0,064 (0,014; 0,114)	0,0128	1,593 (1,052; 2,411)	0,0279
Udar mózgu													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IDeg	753	8	1 125,63	251	0	375,21	0,007 (0,002; 0,012)	0,0047	-	-

#### **18.2.1.3.6 Zaburzenia żołądkowo-jelitowe**

Wyniki z badania BEGIN Basal Bolus Type 2 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanego zdarzenia pomiędzy porównywanymi interwencjami. Również analiza liczby zdarzeń nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Tab. 221. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat ‘basal-bolus’.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		MNT (95% CI)
						DR, 95% CI	P	RD, 95% CI [w p.p.]	P	
Terapia ‘basal-bolus’, IDeg vs IGlar										
Biegunka										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	46/753 (6,1%)	20/251 (8,0%)	0,75 (0,44; 1,30)	0,3047	-1,86 (-5,62; 1,90)	0,3327	53,79 MNT (52,57 NNT; 17,79 MNT)

Tab. 222. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat ‘basal-bolus’. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento- lata	N	liczba zdarzeń	pacjento- lata	IRD (95% CI)	P	IRR (95% CI)	P
Terapia ‘basal-bolus’, IDeg vs IGlar													
Biegunka													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IDeg	753	54	750,42	251	22	250,14	-0,016 (-0,057; 0,025)	0,4497	0,818 (0,498; 1,343)	0,4276

### 18.2.1.3.7 Inne zdarzenia niepożądane

Wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania umiarkowanych zdarzeń niepożądanych w grupie pacjentów stosujących insulinę degludec w porównaniu z grupą stosującą insulinę glargine:

- OR=0,75, 95% CI=(0,56; 0,99), p=0,0452,
- RR=-7,30, 95% CI=(-14,43; -0,18), p=0,0444

Wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują jednak na istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzenia niepożądanego związanego z urazami, zatruciami i powikłaniami zabiegów - podanie niewłaściwego leku, w grupie pacjentów stosujących insulinę degludec w porównaniu z grupą stosującą insulinę glargine:

- OR=2,44, 95% CI=(1,15; 5,19), p=0,0206,
- RD=4,25, 95% CI=(1,38; 7,12), p=0,0037.

Wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują również na istotnie statystycznie częstsze występowanie zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej - bóle stawów, w grupie pacjentów stosujących insulinę degludec w porównaniu z grupą stosującą insulinę glargine:

- OR=0,51, 95% CI=(0,29; 0,91), p=0,0235,
- RD=-3,72, 95% CI=(-7,37; -0,07), p=0,0457.

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie:

- większą liczbę zdarzeń związaną z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych mających prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bolus) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 52 tyg. (wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD=0,051, 95% CI=(0,01; 0,091), p=0,0146,
  - o IRR=1,745, 95% CI=(1,039; 2,932), p=0,0354,
- większą liczbę zdarzeń związaną z podaniem niewłaściwego leku w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 52 tyg. (wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD=0,049, 95% CI=(0,019; 0,079), p=0,0013,
  - o IRR=2,542, 95% CI=(1,216; 5,311), p=0,0131,
- mniejszą liczbę zdarzeń związaną z wystąpieniem bólu stawów w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 52 tyg. (wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2) w przeliczeniu na pacjento-lata:
  - o IRD=-0,065, 95% CI=(-0,110; -0,020), p=0,0046,
  - o IRR=0,437, 95% CI=(0,269; 0,708), p=0,0008.

Tab. 2.23. Inne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa I Deg	n/N (I Deg)	n/N (IGlar)	OR		RD		MNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI [w p.p.]	p	
<b>Terapia 'basal-bolus', I Deg vs I Glar</b>										
<b>Łagodne zdarzenia niepożądane</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	I Deg	532/753 (70,7%)	172/251 (68,5%)	1,11 (0,81; 1,51)	0,5243	2,12 (-4,48; 8,73)	0,5282	47,06 NNH (11,46 NNH; 22,33 NNT)
	78 tyg.	SAS	I Deg	555/753 (73,7%)	181/251 (72,1%)	1,08 (0,79; 1,49)	0,6212	1,59 (-4,78; 7,97)	0,6243	62,75 NNH (12,55 NNH; 20,91 NNT)
<b>Umiarłowione zdarzenia niepożądane</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	I Deg	322/753 (42,8%)	116/251 (46,2%)	0,87 (0,65; 1,16)	0,3396	-3,45 (-10,56; 3,66)	0,3411	28,96 NNT (27,35 NNH; 9,47 NNT)
	78 tyg.	SAS	I Deg	350/753 (46,5%)	135/251 (53,8%)	0,75 (0,56; 0,99)	0,0452	-7,30 (-14,43; -0,18)	0,0444	13,69 NNT (6,93; 551,64) NNT
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	I Deg	112/753 (14,9%)	33/251 (13,1%)	1,15 (0,76; 1,75)	0,5007	1,73 (-3,17; 6,62)	0,4892	57,92 NNH (15,11 NNH; 31,59 NNT)
	78 tyg.	SAS	I Deg	146/753 (19,4%)	49/251 (19,5%)	0,99 (0,69; 1,42)	0,9633	-0,13 (-5,79; 5,53)	0,9633	753,00 NNT (18,10 NNH; 17,27 NNT)
<b>Zdarzenia niepożądane najgorzej prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bolus</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	I Deg	68/753 (9,0%)	17/251 (6,8%)	1,37 (0,79; 2,37)	0,2675	2,26 (-1,46; 5,98)	0,2345	44,29 NNH (16,72 NNH; 68,28 NNT)
<b>Zdarzenia niepożądane najgorzej możliwy związek z zastosowanym leczeniem: insulina bolus</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	I Deg	33/753 (11,0%)	23/251 (9,2%)	1,23 (0,76; 2,00)	0,4071	1,86 (-2,35; 6,07)	0,3870	53,79 NNH (16,47 NNH; 42,50 NNT)
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>										
<b>Obrzęki obwodowe</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	I Deg	45/753 (6,0%)	14/251 (5,6%)	1,08 (0,58; 2,00)	0,8162	0,40 (-2,91; 3,70)	0,8133	251,00 NNH (27,00 NNH; 34,40 NNT)
<b>Urazy, zatrucia i powikłania zabiegów</b>										
<b>Podanie niewłaściwego leku</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	I Deg	56/753 (7,4%)	8/251 (3,2%)	2,44 (1,15; 5,19)	0,0206	4,25 (1,38; 7,12)	0,0037	23,53 NNH (14,05; 72,46) NNH
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>										
<b>Kaszel</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	I Deg	44/753 (5,8%)	16/251 (6,4%)	0,91 (0,50; 1,65)	0,7586	-0,53 (-3,99; 2,92)	0,7632	188,25 NNT (34,19 NNH; 25,08 NNT)

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IOeg	n/N (IOeg)	n/N (IGbr)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>										
<b>Nadciśnienie</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IOeg	41/753 (5,4%)	13/251 (5,2%)	1,05 (0,56; 2,00)	0,8717	0,27 (-2,92; 3,45)	0,8702	376,50 NNT (28,98 NNH; 34,26 NNT)
<b>Zaburzenia sercowo-naczyniowe</b>										
<b>Poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IOeg	29/753 (3,9%)	7/251 (2,8%)	1,40 (0,60; 3,23)	0,4350	1,06 (-1,39; 3,52)	0,3968	94,13 NNH (28,41 NNH; 71,69 NNT)
<b>Dotry zespół wienicowy</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IOeg	17/753 (2,3%)	6/251 (2,4%)	0,94 (0,37; 2,42)	0,9031	-0,13 (-2,30; 2,03)	0,9044	753,00 NNT (49,15 NNH; 43,48 NNT)
<b>Niestabilna dławica piersiowa</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IOeg	9/753 (1,2%)	4/251 (1,6%)	0,75 (0,23; 2,45)	0,6299	-0,40 (-2,13; 1,33)	0,6523	251,00 NNT (74,94 NNH; 46,92 NNT)
<b>Zawał mięśnia sercowego</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IOeg	8/753 (1,1%)	3/251 (1,2%)	0,89 (0,23; 3,37)	0,8611	-0,13 (-1,66; 1,40)	0,8650	753,00 NNT (71,53 NNH; 60,11 NNT)
<b>STEMI (ST elevation myocardial infarction)</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IOeg	1/753 (0,1%)	0/251 (0,0%)	1,00 (0,04; 24,69)	0,9987	0,13 (-0,50; 0,77)	0,6818	753,00 NNH (130,27 NNH; 199,19 NNT)
<b>NSTEMI (non ST elevation myocardial infarction)</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IOeg	7/753 (0,9%)	3/251 (1,2%)	0,78 (0,20; 3,02)	0,7143	-0,27 (-1,77; 1,24)	0,7301	376,50 NNT (80,42 NNH; 56,35 NNT)
<b>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	78 tyg.	SAS	IOeg	5/753 (0,7%)	1/251 (0,4%)	1,67 (0,19; 14,37)	0,6400	0,27 (-0,71; 1,24)	0,5921	376,50 NNT (80,83 NNH; 141,66 NNT)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>										
<b>Bóle stawów</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IOeg	32/753 (4,2%)	20/251 (8,0%)	0,51 (0,29; 0,91)	0,0235	-3,72 (-7,37; -0,07)	0,0457	26,89 NNT (13,58; 1396,55) NNT
<b>Ból pleców</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IOeg	41/753 (5,4%)	18/251 (7,2%)	0,75 (0,42; 1,32)	0,3153	-1,73 (-5,31; 1,85)	0,3445	57,92 NNT (53,95 NNH; 18,85 NNT)
<b>Ból kończyn</b>										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	SAS	IOeg	38/753 (5,0%)	14/251 (5,6%)	0,90 (0,48; 1,69)	0,7423	-0,53 (-3,77; 2,71)	0,7480	188,25 NNT (36,90 NNH; 26,51 NNT)

Tab. 224. Inne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar													
Łagodne zdarzenia niepożądane													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	753	1 981	750,42	251	660	250,14	0,001 (-0,231; 0,234)	0,9910	1,001 (0,916; 1,093)	0,9910
	78 tyg	SAS	IDeg	753	2 599	1 125,63	251	857	375,21	0,025 (-0,152; 0,202)	0,7828	1,011 (0,936; 1,092)	0,7833
Umiarkowane zdarzenia niepożądane													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	753	796	750,42	251	281	250,14	-0,063 (-0,213; 0,088)	0,4150	0,944 (0,824; 1,082)	0,4084
	78 tyg	SAS	IDeg	753	1 069	1 125,63	251	379	375,21	-0,06 (-0,177; 0,056)	0,3097	0,94 (0,836; 1,057)	0,3023
Ciężkie zdarzenia niepożądane													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	753	159	750,42	251	45	250,14	0,032 (-0,03; 0,094)	0,3122	1,178 (0,846; 1,64)	0,3325
	78 tyg	SAS	IDeg	753	226	1 125,63	251	63	375,21	0,033 (-0,016; 0,082)	0,1889	1,196 (0,904; 1,581)	0,2095
Zdarzenia niepożądane najgorzej prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bolus													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	753	89	750,42	251	17	250,14	0,051 (0,01; 0,091)	<b>0,0146</b>	1,745 (1,039; 2,932)	<b>0,0354</b>
Zdarzenia niepożądane najgorzej możliwy związek z zastosowanym leczeniem: insulina bolus													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	753	114	750,42	251	29	250,14	0,036 (-0,015; 0,087)	0,1632	1,310 (0,872; 1,970)	0,1937
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania													
Drażnienie obwodowe													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	753	54	750,42	251	16	250,14	0,008 (-0,029; 0,045)	0,6698	1,125 (0,644; 1,965)	0,6790
Urazy, zatrucia i powikłania zabiegów													
Podanie niewłaściwego leku													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	753	61	750,42	251	8	250,14	0,049 (0,019; 0,079)	<b>0,0013</b>	2,542 (1,216; 5,311)	<b>0,0131</b>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia													
Kaszel													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	753	46	750,42	251	21	250,14	-0,023 (-0,063; 0,017)	0,2674	0,730 (0,436; 1,223)	0,2324
Zaburzenia naczyniowe													



Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
<b>Ogółem</b>													
BEGIN Once Long	52 tyg	SAS	IDeg	766	63	763,38	257	13	256,12	0,032 (-0,003; 0,066)	0,0695	1,626 (0,895; 2,954)	0,1106
<b>Nadciśnienie</b>													
BEGIN Basal- Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	753	45	750,42	251	13	250,14	0,008 (-0,025; 0,041)	0,6374	1,154 (0,622; 2,139)	0,6495
<b>Nadciśnienie lub hipotensja</b>													
BEGIN Once Long	52 tyg	SAS	IDeg	766	36	763,38	257	6	256,12	0,024 (-0,001; 0,048)	0,0552	2,013 (0,848; 4,777)	0,1126
<b>Zdarzenia sercowo-naczyniowe</b>													
<b>Zaburzenia sercowo-naczyniowe: ogółem</b>													
BEGIN Basal- Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	753	23	750,42	251	5	250,14	0,011 (-0,011; 0,032)	0,3320	1,533 (0,583; 4,033)	0,3863
<b>Poważne zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe</b>													
BEGIN Basal- Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	31	1 125,63	251	9	375,21	0,006 (-0,011; 0,024)	0,4904	1,292 (0,594; 2,81)	0,5187
<b>Disty zespół włośniowy</b>													
BEGIN Basal- Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	18	1 125,63	251	7	375,21	-0,003 (-0,018; 0,013)	0,7389	0,857 (0,358; 2,052)	0,7293
<b>Niestabilna dławica piersiowa</b>													
BEGIN Basal- Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	9	1 125,63	251	4	375,21	-0,003 (-0,014; 0,009)	0,6547	0,75 (0,231; 2,435)	0,6321
<b>Zawał mięśnia sercowego</b>													
BEGIN Basal- Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	9	1 125,63	251	3	375,21	0 (-0,01; 0,01)	1,0000	1 (0,271; 3,694)	1,0000
<b>STEMI (ST elevation myocardial infarction)</b>													
BEGIN Basal- Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	1	1 125,63	251	0	375,21	0,001 (-0,001; 0,003)	0,3173	-	-
<b>NSTEMI (non ST elevation myocardial infarction)</b>													
BEGIN Basal- Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	8	1 125,63	251	3	375,21	-0,001 (-0,011; 0,009)	0,8658	0,899 (0,236; 3,351)	0,8619
<b>Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych</b>													
BEGIN Basal- Bolus Type 2	78 tyg	SAS	IDeg	753	5	1 125,63	251	1	375,21	0,002 (-0,005; 0,008)	0,5930	1,667 (0,195; 14,266)	0,6410
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>													
<b>Bóle stawów</b>													

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	N	liczba zdarzeń	pacjenta- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	753	38	750,42	251	29	250,14	-0,065 (-0,110; -0,020)	<b>0,0046</b>	0,437 (0,269; 0,703)	<b>0,0008</b>
Ból pleców													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	753	47	750,42	251	20	250,14	-0,017 (-0,057; 0,022)	0,3992	0,793 (0,464; 1,322)	0,3604
Ból kończyn													
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg	SAS	IDeg	753	43	750,42	251	14	250,14	0,001 (-0,033; 0,035)	0,9397	1,024 (0,560; 1,871)	0,9390

#### **18.2.1.4 Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych**

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Tab. 225. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horyzon t	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	DR		RD		NNT (95% CI)
						DR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlax										
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	wszyscy randomizowani	IDeg	31/755 (4,1%)	9/251 (3,6%)	1,15 (0,54; 2,45)	0,7150	0,52 (-2,18; 3,22)	0,7057	192,20 NNH (31,04 NNH; 45,86 NNT)
	78 tyg.	SAS	IDeg	35/753 (4,6%)	9/251 (3,6%)	1,31 (0,62; 2,77)	0,4776	1,06 (-1,69; 3,81)	0,4486	94,13 NNH (26,24 NNH; 59,32 NNT)

#### **18.2.1.5 Zmiana masy ciała**

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie zmiany masy ciała.

Tab. 2.26. Zmiana masy ciała (kg) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.

Badanie	Horizont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargina			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGl											
BEGIN Basal-Bolus Type 2	52 tyg.	FAS	IDeg	744	3,60	4,90	248	4,00	4,60	-0,40 [-1,07; 0,27]	0,2437
	78 tyg.	FAS*	IDeg	744	4,0	-	248	4,4	-	-0,34 [-1,05; 0,38]	ns

\* nie podano w publikacji, przyjęta populacja z fazy podstawowej badania.

### 18.3 Podsumowanie wyników

Analizę skuteczności insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine stosowaną jako insulina bazowa w ramach terapii w schemacie 'basal-bolus' oparto na wynikach jednego badania - BEGIN Basal-Bolus Type 2 (horyzont 52 tyg., populacja 1 006 pacjentów).

Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie zmiany HbA<sub>1c</sub> (p.p.), odsetka pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <7% oraz zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) w horyzoncie 52 tyg. Wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 w horyzoncie 78 tyg. wykazały istotnie statystycznie **mniejszą** redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> (p.p.) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: WMD=0,16, 95% CI=(0,02; 0,30), p=0,0220. Górna granica przedziału ufności nie przekracza jednak marginesu *non-inferiority* zdefiniowanego przy projektowaniu badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 (horyzont 52 tyg.), co wskazuje na równoważność terapii względem tego punktu końcowego.

Analiza wyników dla dawki insuliny bazowej (U/kg) stosowanej na koniec badania wskazuje na istotnie statystycznie **wyższą** dawkę stosowaną w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg.: MD=0,06, 95% CI=(0,00; 0,12), p=0,0437. Stosunek dawki insuliny degludec do dawki insuliny glargine wyniósł 1,09. Wyniki analizy dla dawki insuliny bolus stosowanej na koniec badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, przy numerycznie niższej dawce w grupie insuliny degludec. Stosunek dawki bolus w grupie insuliny degludec do dawki w grupie insuliny glargine wyniósł 0,97.

Wyniki analizy wskazują, że stosowanie insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg. wiąże się z istotnie statystycznie **większą** poprawą jakości życia (ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36) dla elementu 'wymiar fizyczny: dolegliwości bólowe': MD=1,40, 95% CI=(0,10; 2,70), p=0,0350.

Wyniki porównania insuliny degludec z insuliną glargine w zakresie hipoglikemii wskazują na:

- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii oraz potwierdzonej hipoglikemii dziennej,
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem oraz na istotnie statystycznie **mniejszą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg. (zbliżone wyniki uzyskano dla horyzontu 78 tyg.):
  - o IRD=-2,563, 95% CI=(-3,055; -2,070), p<0,0001,
  - o IRR=0,795, 95% CI=(0,762; 0,828), p<0,0001,
- istotnie statystycznie:

- o **mniejszą** częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z IGlar w horyzoncie 52 tyg. (zbliżone wyniki uzyskano dla horyzontu 78 tyg.):
  - OR=0,73, 95% CI={0,54; 0,97}, p=0,0294,
  - RD=-7,84, 95% CI={-14,93; -0,74}, p=0,0305,
- o **mniejszą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg. (zbliżone wyniki uzyskano dla horyzontu 78 tyg.):
  - IRD=-0,448, 95% CI={-0,627; -0,268}, p<0,0001,
  - IRR=0,735, 95% CI={0,655; 0,824}, p<0,0001.

W grupie IDeg wykazano zatem istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem oraz potwierdzonej hipoglikemii nocnej niż w grupie IGlar.

Analizę bezpieczeństwa oparto na wynikach badania BEGIN Basal-Bolus Type 2.

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie występowania zgonów oraz poważnych zdarzeń niepożądanych.

Analiza punktów końcowych dot. zdarzeń niepożądanych wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) - wykazano **częstsze** występowanie zdarzeń niepożądanych mających możliwy związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg.:
  - o IRR=0,064, 95% CI={0,013; 0,115}, p=0,0143,
  - o IRD=1,571, 95% CI={1,045; 2,363}, p=0,0298,
- zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insuliną bazową) - wykazano **częstsze** występowanie zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 78 tyg.:
  - o IRD=0,056, 95% CI={0,009; 0,103}, p=0,0191,
  - o IRR=1,382, 95% CI={1,029; 1,855}, p=0,0313,



- zaburzenia układu nerwowego, ból głowy - wykazano **większą** liczbę zdarzeń bólu głowy w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg.:
  - o IRD=0,064, 95% CI=(0,014; 0,114), p=0,0128,
  - o IRR=1,593, 95% CI=(1,052; 2,411), p=0,0279,
- urazy, zatrucia i powiktania zabiegów, podanie niewłaściwego leku - wykazano w horyzoncie 52 tyg.:
  - o **częstsze** występowanie analizowanego zdarzenia niepożądanego w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar:
    - OR=2,44, 95% CI=(1,15; 5,19), p=0,0206,
    - RD=4,25, 95% CI=(1,38; 7,12), p=0,0037,
  - o **większą** liczbę zdarzeń w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg.:
    - IRD=0,049, 95% CI=(0,019; 0,079), p=0,0013,
    - IRR= 2,542, 95% CI=(1,216; 5,311), p=0,0131,
- zaburzenia mięśniowo -szkieletowe i tkanki łącznej, ból stawów - w horyzoncie 52 tyg. wykazano:
  - o **mniejszą** częstość występowania ww. punktu końcowego w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg.:
    - OR=0,51, 95% CI=(0,29; 0,91), p=0,0235,
    - RD=-3,72, 95% CI=(-7,37; -0,07), p=0,0457,
  - o **mniejszą** liczbę zdarzeń w grupie IDeg w porównaniu z IGlar
    - IRD=-0,065, 95% CI=(-0,110; -0,020), p=0,0046,
    - IRR=0,437, 95% CI=(0,269; 0,708), p=0,0008.
- zdarzenia niepożądane mające prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bolus) - wykazano **większą** liczbę zdarzeń w grupie IDeg w porównaniu z IGlar w horyzoncie 52 tyg.:
  - o IRD=0,051, 95% CI=(0,01; 0,091), p=0,0146,
  - o IRR=1,745, 95% CI=(1,039; 2,932), p=0,0354,

Analiza wyników dla pozostałych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała.

Analiza powyższych wyników wskazuje, że insulina degludec ma porównywalny profil bezpieczeństwa do profilu insuliny glargine, w przypadku stosowania jako insulina bazowa w schemacie 'basal-bolus'.

## 19 Aneks 7. Charakterystyka badania BEGIN: ADD TO GLP-1

Tab. 227. Charakterystyka badania BEGIN: ADD TO GLP-1.

Badanie	Metoda badania	Liczba ośrodków i ich lokalizacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje, n
<b>BEGIN: ADD TO GLP-1</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	129 ośrodków w 11 krajach	346†	okres po randomizacji: 26 tyg.*	chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni metforminą w skojarzeniu z liraglutylem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• insulina degludec q.d., N=174**</li> <li>• placebo q.d., N=172**</li> </ul>

† 534 chorych włączonych do fazy wstępnej badania (stosowanie liraglutylu dodanego do terapii metforminą), 346 chorych włączonych do fazy randomizowanej; \* 15 tygodni fazy wstępnej poprzedzającej fazę randomizowaną; \*\* terapia dodana do liraglutylu 1,8 mg i metforminy.

Tab. 22B. Charakterystyka badania BEGIN: ADD TO GLP-1 - cd.

Badanie	Sponsor badania	Kryteria włączenia i wykluczenia	Punkty końcowe	Proces przypisania osób badanych do technologii	Hipoteza	Charakterystyka populacji	Pacjenci, którzy nie ukończyli badania
<b>BEGIN: ADD TO GLP-1</b>	Novo Nordisk A/S	<p><u>Kryteria włączenia:</u> dorośli (<math>\geq 18</math> lat); cukrzyca typu 2 nie leczona wcześniej insuliną; BMI <math>\leq 45</math> kg/m<sup>2</sup>; stosowanie metforminy ± sulfonilomocznik/glinidyl/inhibitor DPP-4/eksenatyd; HbA<sub>1c</sub> 7,5-10,0% u chorych leczonych metforminą w monoterapii lub HbA<sub>1c</sub> 7,0-9,0% u chorych leczonych terapią skojarzoną*</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> poziom kalcytoniny <math>\geq 50</math> ng/l; przebyte przewlekłe zapalenie trzustki lub idiopatyczne ostre zapalenie trzustki; przebyte lub obecny nowotwór złośliwy (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego).</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> po 26 tyg. leczenia;</p> <p><u>W badaniu oceniano również:</u> poziom glukozy w osoczu na czczo (FPG); odsetek pacjentów osiągających poziom HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 7\%</math>;</p> <p>8-punktowy profil samokontroli poziomu glukozy w osoczu; zmiana masy ciała; jakość życia; dawka insuliny/placebo; zdarzenia niepożądane; epizody hipoglikemii.</p>	Schemat randomizacji generowany komputerowo	Superiority	<p><u>IDeg:</u> % mężczyzn: 56,3%; wiek, średnia: 57,0 lat; masa ciała, średnia: 90,7 kg; czas trwania cukrzycy, średnia: 9,7 lat; HbA<sub>1c</sub>, średnia: 7,6%;</p> <p><u>PLA:</u> % mężczyzn: 60,5%; wiek, średnia: 57,3 lat; masa ciała, średnia: 94,0 kg; czas trwania cukrzycy, średnia: 9,3 lat; HbA<sub>1c</sub>, średnia: 7,6%;</p>	<p><u>Przerwanie leczenia w grupie IDeg – 14 (8%):</u> zdarzenia niepożądane – 5 (3%); nieprzestrzeżenie zaleceń – 3 (2%); spełnienie kryteriów wykluczenia – 1 (1%); inne – 5 (3%)</p> <p><u>Przerwanie leczenia w grupie PLA – 41 (24%):</u> zdarzenia niepożądane – 3 (2%); nieprzestrzeżenie zaleceń – 5 (3%); spełnienie kryteriów wykluczenia – 4 (2%); inne – 29 (17%)</p>

\* wszystkie poprzednie terapie przeciwhiperglikemiczne zostały przerwane przed włączeniem chorych do fazy wstępnej badania.

## 20 Aneks 8. Skala Jadad

Po przeczytaniu artykułu należy odpowiedzieć na następujące pytania:

- Pytanie 1: Czy praca opisana jest jako randomizowana?
- Pytanie 2: Czy praca opisana jest jako badanie z podwójnie ślepa próbą?
- Pytanie 3: Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?

Za odpowiedź „tak” na poszczególne pytania dodać 1 punkt.

Za odpowiedź „nie” na poszczególne pytania dodać 0 punktów.

Nie ma po średnich ocen.

Dodać 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji i była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: opisano metodę zaślepienia badania i była ona właściwa.

Odjąć 1 punkt, jeśli:

- Dla pytania 1: opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa i/lub
- Dla pytania 2: badanie było określone jako badanie z podwójnie ślepa próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa.

Opracowano na podstawie: Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996 Feb;17(1):1-12.

## 21 Aneks 9. Minimalne wymagania dotyczące raportów HTA

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	Epidemiologia, rozdz. 2	
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	Tehnologie opcjonalne, rozdz. 3	
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	Przegląd badań pierwotnych, rozdz. 4.2	Wyniki przeglądu przedstawiono w rozdz. 5.2
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji	Tak, rozdz. 5.2.1	
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach		
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, metodyki badań?		
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	Tak, rozdz. 5.1	
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	Tak. Przegląd systematyczny przeprowadzono dla pacjentów z cukrzycą.	
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?		Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną jeżeli nie istnieje refundowana technologia opcjonalna,	Rozdz. 7, 8	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	Rozdz. 15.2	Tak
	opis literatury przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	Rozdz. 14	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	Rozdz. 5, 14	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:		
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej	Rozdz. 5.2.1.7	Tak
kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	Rozdz. 5.2.1.1	Tak	
opisu procedury przypisania osób badanych do technologii	Rozdz. 5.2.1.6	Tak	

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	charakterystyki grupy osób badanych,	Rozdz. 5.2.1.2	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	Rozdz. 5.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	Rozdz. 5.2.1.4	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	Rozdz. 5.2.1.3	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	Rozdz. 5.2.1.8	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	Rozdz. 7 i 8	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	Rozdz. 13	Tak
g	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?		Nie dotyczy
<b>Ogólne adnotacje</b>			
	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
g	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiające jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Rozdz. 15 Piśmiennictwa	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Piśmiennictwa	Tak

## Spis tabel

Tab. 1. Schemat PICO przyjęty w analizie skuteczności klinicznej.....	15
Tab. 2. Zestawienie komparatorów dla insuliny degludec (Tresiba®).....	19
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg. wytycznych AOTMiT [1].....	28
Tab. 4. Charakterystyka opracowania wtórnego włączonego do przeglądu.....	32
Tab. 5. Wiarygodność opracowania wtórnego włączonego do przeglądu.....	32
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. I).....	38
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego (cz. II).....	42
Tab. 8. Porównanie podstawowych kryteriów kwalifikacji i wykluczenia w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	44
Tab. 9. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego – cukrzyca typu 1, badanie: BEGIN Basal-Bolus Type 1 i BEGIN Flex T1.....	51
Tab. 10. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego – cukrzyca typu 1, badanie: Birkeland 2011 i Davies 2014.....	51
Tab. 11. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego – cukrzyca typu 2, badanie: BEGIN Basal-Bolus Type 2* i BEGIN-EASY AM.....	52
Tab. 12. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego – cukrzyca typu 2, badanie: BEGIN-EASY PM i BEGIN FLEX.....	53
Tab. 13. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego – cukrzyca typu 2, badanie: BEGIN LOW VOLUME i BEGIN Once Long.....	54
Tab. 14. Charakterystyka populacji w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego – cukrzyca typu 2, badanie: Zinman 2011.....	55
Tab. 15. Przyczyny wykluczenia z obserwacji – cukrzyca typu 1, badanie: BEGIN Basal-Bolus Type 1 i BEGIN Flex T1.....	57
Tab. 16. Przyczyny wykluczenia z obserwacji – cukrzyca typu 1, badanie: Birkeland 2011 i Davies 2014.....	58
Tab. 17. Przyczyny wykluczenia z obserwacji – cukrzyca typu 2, badanie: BEGIN Basal-Bolus Type 2* i BEGIN-EASY AM.....	59
Tab. 18. Przyczyny wykluczenia z obserwacji – cukrzyca typu 2, badanie: BEGIN-EASY PM i BEGIN FLEX.....	59
Tab. 19. Przyczyny wykluczenia z obserwacji – cukrzyca typu 2, badanie: BEGIN LOW VOLUME i BEGIN Once Long.....	60
Tab. 20. Przyczyny wykluczenia z obserwacji – cukrzyca typu 2, badanie: Zinman 2011.....	61
Tab. 21. Punkty końcowe oceniane w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	62
Tab. 22. Definicja oraz klasyfikacja hipoglikemii w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	65
Tab. 23. Randomizacja oraz zaślepienie w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	67
Tab. 24. Hipoteza zerowa i typ analizy w badaniach pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego.....	70

Tab. 25. Ocena jakości badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów .....	76
Tab. 26. Zmiana HbA <sub>1c</sub> (p.p.) – cukrzyca typu 1 .....	87
Tab. 27. Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA <sub>1c</sub> <7% – cukrzyca typu 1 .....	88
Tab. 28. Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% – cukrzyca typu 1 .....	89
Tab. 29. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) – cukrzyca typu 1 .....	91
Tab. 30. Dawka insuliny bazowej (U/kg): koniec badania – cukrzyca typu 1 .....	94
Tab. 31. Dawka insuliny bolus (U/kg): koniec badania – cukrzyca typu 1 .....	97
Tab. 32. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – cukrzyca typu 1 .....	99
Tab. 33. Ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1 .....	103
Tab. 34. Ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat .....	103
Tab. 35. Ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR .....	104
Tab. 36. Ciężka hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1 .....	106
Tab. 37. Ciężka hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat .....	106
Tab. 38. Ciężka hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR .....	107
Tab. 39. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1 .....	112
Tab. 40. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat .....	112
Tab. 41. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR .....	113
Tab. 42. Potwierdzona objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat .....	114
Tab. 43. Potwierdzona objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR .....	114
Tab. 44. Potwierdzona bezobjawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat .....	115
Tab. 45. Potwierdzona bezobjawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR .....	115
Tab. 46. Potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1 .....	120
Tab. 47. Potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat .....	120
Tab. 48. Potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR .....	121
Tab. 49. Potwierdzona hipoglikemia dzienna – cukrzyca typu 1 .....	123
Tab. 50. Potwierdzona hipoglikemia dzienna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat .....	123
Tab. 51. Potwierdzona hipoglikemia dzienna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR .....	123
Tab. 52. Zmiana HbA <sub>1c</sub> (p.p.) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi .....	127
Tab. 53. Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA <sub>1c</sub> <7% – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi .....	130



Tab. 54. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	133
Tab. 55. Dawka insuliny bazowej (U/kg): koniec badania – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	135
Tab. 56. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	137
Tab. 57. Satysfakcja z leczenia oceniana za pomocą kwestionariusza DTSQ – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	139
Tab. 58. Wyniki kwestionariusza oceniającego produktywność w cukrzycy – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	139
Tab. 59. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza oceniającego stosowanie się do leczenia w cukrzycy – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	140
Tab. 60. Ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	144
Tab. 61. Ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	145
Tab. 62. Ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	146
Tab. 63. Ciężka hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	147
Tab. 64. Ciężka hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	147
Tab. 65. Ciężka hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	147
Tab. 66. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	152
Tab. 67. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	153
Tab. 68. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	154
Tab. 69. Potwierdzona objawowa hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	155
Tab. 70. Potwierdzona objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	155
Tab. 71. Potwierdzona objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	156
Tab. 72. Potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	160
Tab. 73. Potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	161

Tab. 74. Potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	162
Tab. 75. Udokumentowana objawowa hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. ....	163
Tab. 76. Udokumentowana objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	164
Tab. 77. Udokumentowana objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	164
Tab. 78. Udokumentowana objawowa hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. ....	164
Tab. 79. Udokumentowana objawowa hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	165
Tab. 80. Udokumentowana objawowa hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	165
Tab. 81. Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. ....	166
Tab. 82. Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	166
Tab. 83. Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	167
Tab. 84. Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. ....	167
Tab. 85. Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	168
Tab. 86. Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	168
Tab. 87. Bezobjawowa hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	169
Tab. 88. Bezobjawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	169
Tab. 89. Bezobjawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	169
Tab. 90. Bezobjawowa hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	170
Tab. 91. Bezobjawowa hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	170

Tab. 92. Bezobjawowa hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	170
Tab. 93. Względna hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	171
Tab. 94. Względna hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	172
Tab. 95. Względna hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	172
Tab. 96. Względna hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	172
Tab. 97. Względna hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	173
Tab. 98. Względna hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	173
Tab. 99. Zgon z dowolnej przyczyny – cukrzyca typu 1.....	175
Tab. 100. Zgon związany z zastosowanym leczeniem – cukrzyca typu 1.....	176
Tab. 101. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	179
Tab. 102. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	180
Tab. 103. Poważne zdarzenia niepożądane: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	183
Tab. 104. Poważne zdarzenia niepożądane: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	184
Tab. 105. Poważne zdarzenia niepożądane: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	187
Tab. 106. Poważne zdarzenia niepożądane: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	187
Tab. 107. Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	193
Tab. 108. Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	196
Tab. 109. Inne poważne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	200
Tab. 110. Inne poważne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	201
Tab. 111. Zdarzenia niepożądane ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	206
Tab. 112. Zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	207
Tab. 113. Łagodne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	210
Tab. 114. Łagodne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	210
Tab. 115. Umiarkowane zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	213
Tab. 116. Umiarkowane zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	213
Tab. 117. Ciężkie zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	216

Tab. 118. Ciężkie zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	216
Tab. 119. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	219
Tab. 120. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	219
Tab. 121. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	222
Tab. 122. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	222
Tab. 123. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	229
Tab. 124. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	231
Tab. 125. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	237
Tab. 126. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	238
Tab. 127. Zaburzenia układu nerwowego (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	241
Tab. 128. Zaburzenia układu nerwowego (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	241
Tab. 129. Urazy, zatrucia i powikłania zabiegów (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	244
Tab. 130. Urazy, zatrucia i powikłania zabiegów (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	244
Tab. 131. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	248
Tab. 132. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	249
Tab. 133. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	252
Tab. 134. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	252
Tab. 135. Inne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.....	254
Tab. 136. Inne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.....	256
Tab. 137. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – cukrzyca typu 1.....	261
Tab. 138. Zmiana masy ciała (kg) – cukrzyca typu 1.....	264
Tab. 139. Zgon z dowolnej przyczyny – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	268
Tab. 140. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	271
Tab. 141. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	272
Tab. 142. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	275
Tab. 143. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	275

Tab. 144. Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.....	277
Tab. 145. Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	278
Tab. 146. Inne poważne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.....	280
Tab. 147. Inne poważne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	281
Tab. 148. Zdarzenia niepożądane ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.....	286
Tab. 149. Zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	287
Tab. 150. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.....	291
Tab. 151. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	296
Tab. 152. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.....	303
Tab. 153. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	304
Tab. 154. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.....	308
Tab. 155. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	309
Tab. 156. Zaburzenia układu nerwowego (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.....	312
Tab. 157. Zaburzenia układu nerwowego (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	313
Tab. 158. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.....	316
Tab. 159. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	316
Tab. 160. Inne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.....	318
Tab. 161. Inne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.....	319

Tab. 162. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	322
Tab. 163. Zmiana masy ciała [kg] – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.....	325
Tab. 164. Zmiana HbA <sub>1c</sub> (p.p.) (Deg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.....	328
Tab. 165. Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA <sub>1c</sub> <7% (Deg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.....	328
Tab. 166. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) (Deg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.....	328
Tab. 167. Dawka insuliny bazowej (U/kg): koniec badania (Deg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.....	328
Tab. 168. Hipoglikemia (odsetek pacjentów) (Deg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.....	329
Tab. 169. Hipoglikemia (liczba zdarzeń) (Deg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	329
Tab. 170. Hipoglikemia (liczba zdarzeń) (Deg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1i. Miara efektu: IRD, IRR.....	329
Tab. 171. Zgony (Deg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.....	330
Tab. 172. Zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) (Deg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.....	330
Tab. 173. Zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) (Deg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	331
Tab. 174. Zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) (Deg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1i. Miara efektu: IRD, IRR.....	331
Tab. 175. Zmiana masy ciała [kg] (Deg vs PLA – badanie BEGIN: ADD TO GLP-1.....	332
Tab. 176. Porównanie liczby epizodów nieciężkiej hipoglikemii w przeliczeniu na pacjento-lata w grupach (Deg i (Glar na podstawie opracowania wtórnego Vora 2014.....	337
Tab. 177. Porównanie liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii w przeliczeniu na pacjento-lata w grupach (Deg i (Glar na podstawie opracowania wtórnego Ratner 2013.....	338
Tab. 178. Porównanie częstości występowania epizodów nieciężkiej i ciężkiej hipoglikemii w grupach (Deg i (Glar na podstawie metaanalizy przedłużonych obserwacji badań (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).....	338
Tab. 179. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed): 28.04.2014 r.....	359
Tab. 180. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE: 28.04.2014 r.....	359
Tab. 181. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane: 28.04.2014 r.....	359
Tab. 182. Strategia przeszukiwania bazy Medline (PubMed) – data ostatniego przeszukania: 24.02.2016 r.....	362
Tab. 183. Strategia przeszukiwania bazy EMBASE – data ostatniego przeszukania: 24.02.2016 r.....	362
Tab. 184. Strategia przeszukiwania bazy The Cochrane Library – data ostatniego przeszukania: 24.02.2016 r.....	362
Tab. 185. Opracowania wtórne włączone do raportu.....	364
Tab. 186. Badania pierwotne włączone do raportu.....	364
Tab. 187. Prace wykluczone z raportu.....	366
Tab. 188. Zmiana HbA <sub>1c</sub> (p.p.) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	408
Tab. 189. Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA <sub>1c</sub> <7% – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	410

Tab. 190. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	412
Tab. 191. Dawka insuliny bazowej (U/kg): koniec badania – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	414
Tab. 192. Dawka insuliny bolus (U/kg): koniec badania – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	415
Tab. 193. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	416
Tab. 194. Ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	418
Tab. 195. Ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	418
Tab. 196. Ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: IRD, IRR.....	418
Tab. 197. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	420
Tab. 198. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	420
Tab. 199. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: IRD, IRR.....	420
Tab. 200. Potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	422
Tab. 201. Potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: liczba zdarzeń/100 pacjento-lat.....	422
Tab. 202. Potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: IRD, IRR.....	422
Tab. 203. Potwierdzona hipoglikemia dzienna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	423
Tab. 204. Zgon z dowolnej przyczyny – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	425
Tab. 205. Zgon mający możliwy związek z zastosowanym leczeniem – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	426
Tab. 206. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	427
Tab. 207. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: IRD, IRR.....	427
Tab. 208. Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	429
Tab. 209. Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: IRD, IRR.....	430
Tab. 210. Inne poważne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	432
Tab. 211. Zdarzenia niepożądane ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	434
Tab. 212. Zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: IRD, IRR.....	434

Tab. 213. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	436
Tab. 214. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: (RD, IRR).....	436
Tab. 215. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	438
Tab. 216. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: (RD, IRR).....	438
Tab. 217. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (odsetek pacjentów)– cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. .....	440
Tab. 218. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: (RD, IRR).....	440
Tab. 219. Zaburzenia układu nerwowego (odsetek pacjentów)– cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	442
Tab. 220. Zaburzenia układu nerwowego (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: (RD, IRR).....	442
Tab. 221. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	444
Tab. 222. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: (RD, IRR).....	444
Tab. 223. Inne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów)– cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	446
Tab. 224. Inne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'. Miara efektu: (RD, IRR).....	448
Tab. 225. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	452
Tab. 226. Zmiana masy ciała (kg) – cukrzyca typu 2, schemat 'basal-bolus'.....	454
Tab. 227. Charakterystyka badania BEGIN: ADD TO GLP-1.....	458
Tab. 228. Charakterystyka badania BEGIN: ADD TO GLP-1 - cd. ....	459



## Spis rycin

Ryc. 1. Selekcja opracowań wtórnych i badań pierwotnych włączonych do opracowania. ....	31
Ryc. 2. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana HbA <sub>1c</sub> (p.p.), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (wariant 1) .....	86
Ryc. 3. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana HbA <sub>1c</sub> (p.p.), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (wariant 2) .....	86
Ryc. 4. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników .....	90
Ryc. 5. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: dawka insuliny bazowej (U/kg), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. ....	93
Ryc. 6. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: dawka insuliny bolus (U/kg), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. ....	96
Ryc. 7. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	101
Ryc. 8. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	101
Ryc. 9. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń. ....	102
Ryc. 10. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń. ....	102
Ryc. 11. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	110
Ryc. 12. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	110
Ryc. 13. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów losowych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń. ....	111
Ryc. 14. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów losowych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń. ....	111
Ryc. 15. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans. ....	117
Ryc. 16. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka. ....	118
Ryc. 17. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów losowych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń. ....	118

Ryc. 18. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów losowych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń.....	119
Ryc. 19. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana HbA <sub>1c</sub> (p.p.), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (wariant 1).....	125
Ryc. 20. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana HbA <sub>1c</sub> (p.p.), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (wariant 2).....	126
Ryc. 21. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: odsetek pacjentów osiągających poziom HbA <sub>1c</sub> <7%, cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	129
Ryc. 22. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: odsetek pacjentów osiągających poziom HbA <sub>1c</sub> <7%, cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	129
Ryc. 23. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (wariant 1). ....	132
Ryc. 24. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (wariant 2). ....	132
Ryc. 25. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	142
Ryc. 26. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	142
Ryc. 27. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń.....	143
Ryc. 28. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń.....	143
Ryc. 29. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	150
Ryc. 30. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	150
Ryc. 31. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń.....	151
Ryc. 32. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (model efektów stałych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń.....	151
Ryc. 33. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	158
Ryc. 34. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	158

Ryc. 35. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (model efektów statycznych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń.....	159
Ryc. 36. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 2. Metaanaliza wyników (model efektów statycznych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń.....	159
Ryc. 37. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	177
Ryc. 38. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	178
Ryc. 39. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem – zaburzenia metabolizmu i odżywiania (ogółem), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	181
Ryc. 40. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (ogółem), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	182
Ryc. 41. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ogółem), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	185
Ryc. 42. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ogółem), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	186
Ryc. 43. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	189
Ryc. 44. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	189
Ryc. 45. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipoglikemia), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	189
Ryc. 46. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipoglikemia), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	190
Ryc. 47. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (utrata przytomności spowodowana hipoglikemią), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	190
Ryc. 48. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (utrata przytomności spowodowana	

hipoglikemią], cukrzyca typu 1 [odsetek pacjentów]. Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	190
Ryc. 49. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (drgawki spowodowane hipoglikemią), cukrzyca typu 1 [odsetek pacjentów]. Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	191
Ryc. 50. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: zaburzenia metabolizmu i odżywiania (drgawki spowodowane hipoglikemią), cukrzyca typu 1 [odsetek pacjentów]. Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	191
Ryc. 51. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: zaburzenia układu nerwowego (śpiączka hipoglikemiczna), cukrzyca typu 1 [odsetek pacjentów]. Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	191
Ryc. 52. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane mający możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: zaburzenia układu nerwowego (śpiączka hipoglikemiczna), cukrzyca typu 1 [odsetek pacjentów]. Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	192
Ryc. 53. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 [odsetek pacjentów]. Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	204
Ryc. 54. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 [odsetek pacjentów]. Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	205
Ryc. 55. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: łagodne zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 [odsetek pacjentów]. Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	208
Ryc. 56. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: łagodne zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 [odsetek pacjentów]. Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	209
Ryc. 57. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: umiarkowane zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 [odsetek pacjentów]. Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	211
Ryc. 58. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: umiarkowane zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 [odsetek pacjentów]. Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	212
Ryc. 59. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężkie zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 [odsetek pacjentów]. Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	214
Ryc. 60. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: ciężkie zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 [odsetek pacjentów]. Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	215
Ryc. 61. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), cukrzyca typu 1 [odsetek pacjentów]. Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	218
Ryc. 62. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem	

(insulina bazowa), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	218
Ryc. 63. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	220
Ryc. 64. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	221
Ryc. 65. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie nosogardła), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	225
Ryc. 66. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie nosogardła), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	225
Ryc. 67. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie górnych dróg oddechowych), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	225
Ryc. 68. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie górnych dróg oddechowych), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	225
Ryc. 69. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie zatok), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	226
Ryc. 70. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie zatok), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	226
Ryc. 71. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (nieżyt żołądka i jelit), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	227
Ryc. 72. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (nieżyt żołądka i jelit), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	227
Ryc. 73. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (wirusowe zapalenie żołądka i jelit), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	227
Ryc. 74. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (wirusowe zapalenie żołądka i jelit), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	227
Ryc. 75. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	234
Ryc. 76. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	234
Ryc. 77. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	235

Ryc. 78. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	235
Ryc. 79. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	235
Ryc. 80. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	236
Ryc. 81. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	240
Ryc. 82. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	240
Ryc. 83. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – urazy, zatrucia i powikłania zabiegów (podanie niewłaściwego leku), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	242
Ryc. 84. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – urazy, zatrucia i powikłania zabiegów (podanie niewłaściwego leku), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	242
Ryc. 85. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ból jamy ustnej i gardła), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	246
Ryc. 86. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (ból jamy ustnej i gardła), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	246
Ryc. 87. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (kaszel), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	246
Ryc. 88. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (kaszel), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	247
Ryc. 89. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipoglikemia), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	251
Ryc. 90. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipoglikemia), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	251
Ryc. 91. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	260
Ryc. 92. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	260

Ryc. 93. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana masy ciała (kg), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 1).....	263
Ryc. 94. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana masy ciała (kg), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 2).....	263
Ryc. 95. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zgon z dowolnej przyczyny, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: iloraz szans.....	266
Ryc. 96. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zgon z dowolnej przyczyny, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 1). Miara wyników: różnica ryzyka.....	266
Ryc. 97. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zgon z dowolnej przyczyny, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: iloraz szans.....	267
Ryc. 98. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zgon z dowolnej przyczyny, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 2). Miara wyników: różnica ryzyka.....	267
Ryc. 99. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	270
Ryc. 100. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	270
Ryc. 101. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem – nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (ogółem), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	273
Ryc. 102. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: poważne zdarzenia niepożądane ogółem – nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (ogółem), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	273
Ryc. 103. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	285
Ryc. 104. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	285
Ryc. 105. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	289
Ryc. 106. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	290
Ryc. 107. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	302
Ryc. 108. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	302

Ryc. 109. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie nosogardła), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	306
Ryc. 110. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie nosogardła), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	306
Ryc. 111. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie górnych dróg oddechowych), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	306
Ryc. 112. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie górnych dróg oddechowych), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	306
Ryc. 113. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	311
Ryc. 114. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	311
Ryc. 115. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	314
Ryc. 116. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zdarzenia niepożądane – zaburzenia żołądkowo-jelitowe (biegunka), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	315
Ryc. 117. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	321
Ryc. 118. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	321
Ryc. 119. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana masy ciała (kg), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 1).....	324
Ryc. 120. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: zmiana masy ciała (kg), cukrzyca typu 2 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników (wariant 2).....	324
Ryc. 121. Selekcja opracowań wtórnych i badań pierwotnych włączonych do opracowania – przeszukiwanie pierwotne.....	361
Ryc. 122. Selekcja opracowań wtórnych i badań pierwotnych włączonych do opracowania – aktualizacja przeszukiwania pierwotnego.....	363
Ryc. 123. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zmiana HbA <sub>1c</sub> (p.p.), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (wariant 1).....	370
Ryc. 124. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zmiana HbA <sub>1c</sub> (p.p.), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (wariant 2).....	371
Ryc. 125. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: odsetek pacjentów osiągających poziom HbA <sub>1c</sub> <7%, cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	372



Ryc. 126. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c <7%. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	372
Ryc. 127. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników [wariant 1].....	373
Ryc. 128. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników [wariant 2].....	373
Ryc. 129. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: dawka insuliny bazowej (U/kg), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników [wariant 1].....	374
Ryc. 130. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: dawka insuliny bazowej (U/kg), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników [wariant 2].....	374
Ryc. 131. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: dawka insuliny bolus (U/kg), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników [wariant 1].....	375
Ryc. 132. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: dawka insuliny bolus (U/kg), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników [wariant 2].....	375
Ryc. 133. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	376
Ryc. 134. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	377
Ryc. 135. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów statycznych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń.....	377
Ryc. 136. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów statycznych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń.....	377
Ryc. 137. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	378
Ryc. 138. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	379
Ryc. 139. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów losowych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń.....	379
Ryc. 140. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów losowych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń.....	380
Ryc. 141. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	381

Ryc. 142. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	381
Ryc. 143. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów statycznych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń... ..	382
Ryc. 144. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów losowych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń. ....	382
Ryc. 145. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia dzienna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: iloraz szans.....	383
Ryc. 146. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia dzienna (odsetek pacjentów), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników. Miara efektu: różnica ryzyka.....	383
Ryc. 147. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia dzienna (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów statycznych). Miara efektu: bezwzględna częstość zdarzeń... ..	384
Ryc. 148. Skuteczność insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: potwierdzona hipoglikemia dzienna (liczba zdarzeń), cukrzyca typu 1. Metaanaliza wyników (model efektów statycznych). Miara efektu: względna częstość zdarzeń. ....	384
Ryc. 149. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zgon z dowolnej przyczyny, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	385
Ryc. 150. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zgon z dowolnej przyczyny, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	386
Ryc. 151. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zgon związany z zastosowanym leczeniem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	386
Ryc. 152. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zgon związany z zastosowanym leczeniem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	387
Ryc. 153. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: poważne zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	388
Ryc. 154. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: poważne zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	388
Ryc. 155. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	389
Ryc. 156. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane ogółem, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	390
Ryc. 157. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: łagodne zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	391

Ryc. 158. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: łagodne zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	391
Ryc. 159. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: umiarkowane zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	392
Ryc. 160. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: umiarkowane zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	392
Ryc. 161. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: ciężkie zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	393
Ryc. 162. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: ciężkie zdarzenia niepożądane, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	394
Ryc. 163. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	395
Ryc. 164. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	395
Ryc. 165. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	396
Ryc. 166. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	397
Ryc. 167. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie nosogardła), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	398
Ryc. 168. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zapalenie nosogardła), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	398
Ryc. 169. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie górnych dróg oddechowych), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	399
Ryc. 170. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zakażenia i zarażenia pasożytnicze (zakażenie górnych dróg oddechowych), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	399
Ryc. 171. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	400

Ryc. 172. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	400
Ryc. 173. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (kaszel), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	401
Ryc. 174. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (kaszel), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	402
Ryc. 175. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipoglikemia), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	403
Ryc. 176. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zdarzenia niepożądane – zaburzenia metabolizmu i odżywiania (hipoglikemia), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	403
Ryc. 177. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: iloraz szans.....	404
Ryc. 178. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników. Miara wyników: różnica ryzyka.....	405
Ryc. 179. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zmiana masy ciała (kg), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników [wariant 1].....	406
Ryc. 180. Bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z innymi długodziałającymi analogami insuliny: zmiana masy ciała (kg), cukrzyca typu 1 (odsetek pacjentów). Metaanaliza wyników [wariant 2].....	406

## **Piśmiennictwo**

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytoczne Oceny Technologii Medycznych (HTA), Warszawa, kwiecień 2009;
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wydział Oceny Technologii Medycznych. Analiza weryfikacyjna nr AOTM-OT-4350-1/2013, [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/014/AWA/014\\_AWA\\_OT\\_4350\\_1\\_LANTUS\\_2013\\_03.07.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AWA/014_AWA_OT_4350_1_LANTUS_2013_03.07.pdf); ostatni dostęp: 2016.02.25;
3. Altman D.G. (1998). Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal* 317(7168):1309-1312;
4. Diabetologia. Wybrane zagadnienia. Praca zbiorowa pod kierownictwem: Karnafel W. Dział Wydawnictw Akademii Medycznej, Warszawa, 2000;
5. DrugLib, <http://www.druglib.com/>; ostatni dostęp: 2016.02.25;
6. European Medicines Agency, Tresiba®, Charakterystyka produktu leczniczego, [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002498/WC500138940.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf); ostatni dostęp: 2016.02.25;
7. Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, Tresiba®, <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>; ostatni dostęp: 2016.02.25;
8. Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Diabetes mellitus: Developing drugs and therapeutic biologics for treatment and prevention - Draft Guidance. February 2008 <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071624.pdf>; ostatni dostęp: 2016.02.25;
9. Food and Drug Administration, <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>; ostatni dostęp: 2016.02.25;
10. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2013;
11. International Diabetes Federation (2013). IDF Diabetes Atlas. Sixth edition. [http://www.idf.org/sites/default/files/EN\\_6E\\_Atlas\\_Full\\_0.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/EN_6E_Atlas_Full_0.pdf), ostatni dostęp: 2016.02.25;
12. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL, Informacje o wielkości kwoty refundacji i liczbie zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych, <http://www.nfz.gov.pl>, ostatni dostęp: 2015.12.17;
13. Pakiet 'metafor', <http://cran.r-project.org/web/packages/metafor/metafor.pdf>, ostatni dostęp: 2016.02.25;

14. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę, 2013. Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, supl. A.  
[http://www.cukrzyca.info.pl/zalecenia\\_kliniczne/zalecenie\\_kliniczne\\_dotyczące\\_postępowania\\_u\\_chorych\\_na\\_cukrzyce\\_2013](http://www.cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/zalecenie_kliniczne_dotyczące_postępowania_u_chorych_na_cukrzyce_2013); ostatni dostęp 2014.03.31;
15. ██████████ ██████████ Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa 2016;
16. 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 medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu;
17. Śląski Urząd Wojewódzki w Katowicach Wydział Nadzoru nad Systemem Opieki Zdrowotnej Oddział Analiz i Statystyki Medycznej. Cukrzyca Epidemia XXI wieku. P. red. A. Cembrzyńska-Paca. Katowice 2012 r.,  
<http://www.katowice.uw.gov.pl/download/22924.pdf>, ostatni dostęp: 2015.12.07;
18. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Komunikaty bezpieczeństwa dla produktów leczniczych,  
<http://www.urpl.gov.pl/pl-komunikaty-bezp>, ostatni dostęp: 2016.02.25.
19. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683-91.
20. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka pomylenia dwóch stężeń insuliny degludec (Tresiba®) z dn. 2 października 2014 r.  
[http://www.urpl.gov.pl/system/article\\_attachments/attachments/6429/original/Tresiba\\_Insulina\\_degludec\\_DHCP.pdf?1416411075](http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/6429/original/Tresiba_Insulina_degludec_DHCP.pdf?1416411075), ostatni dostęp: 2016.02.25.
21. Leclercq E, Leeftang MM, van Dalen EC, Kremer LC. Validation of search filters for identifying pediatric studies in PubMed. *J Pediatr*. 2013 Mar;162(3):629-634.
22. Freemantle N, Meneghini L, Christensen T, Wolden ML, Jendle J, Ratner R. Insulin degludec improves health-related quality of life (SF-36®) compared with insulin glargine in people with Type 2 diabetes starting on basal insulin: a meta-analysis of phase 3a trials. *Diabet Med*. 2013 Feb;30(2):226-32.
23. Freemantle N, Evans M, Christensen T, Wolden ML, Bjorner JB. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin

- glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013 Jun;15(6):564-71.
- 24 Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Ther*. 2014 Dec;5(2):435-46.
- 25 Russell-Jones D, Gall MA, Niemeier M, Diamant M, Del Prato S. Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 Oct;25(10):898-905.
- 26 Heller S, Mathieu C, Kapur R, Wolden ML, Zinman B. A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. *Diabet Med*. 2015 Oct 20.
- 27 Einhorn D, Handelsman Y, Bode BW, Endahl LA, Mersebach H, King AB. Patients achieving good glycemic control (HbA1c <7%) experience a lower rate of hypoglycemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase 3a trials. *Endocr Pract*. 2015 Aug;21(8):917-26.
- 28 Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, Endahl L, Zinman B. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013 Feb;15(2):175-84.
- 29 Sorli C, Warren M, Oyer D, Mersebach H, Johansen T, Gough SC. Elderly patients with diabetes experience a lower rate of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec than with insulin glargine: a meta-analysis of phase IIIa trials. *Drugs Aging*. 2013 Dec;30(12):1009-18.
- 30 Inzucchi, S.E., Bergenstal, R.M., Buse, J.B., et al. (2012). Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 35:1364-1379.
- 31 Polonski L, Gasior M, Gierlotka M, Osadnik T, Kalarus Z, Trusz-Gluzka M, Zembala M, Wilczek K, Lekston A, Zdrojewski T, Tendera M; PL-ACS Registry Pilot Group. A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: are non-ST myocardial infarctions associated with worse long-term prognoses? *Int J Cardiol* 2011 Oct 6;152(1):70-7.
- 32 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulina glargine) we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna.  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/144/AWA/144\\_A](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/AWA/144_A)

- WA\_OT\_4350\_22\_Lantus\_cukrzyca\_typ2\_2014 09.01.pdf ostatni dostęp: 2016.01.07.
- 33 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir (insulina detemir} we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. Analiza weryfikacyjna.  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/176/AWA/176\\_A\\_WA\\_OT\\_4350\\_28\\_Levemir\\_isulina\\_detemir\\_cukrzyca\\_2\\_BIP.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/176/AWA/176_A_WA_OT_4350_28_Levemir_isulina_detemir_cukrzyca_2_BIP.pdf) ostatni dostęp: 2016.01.07.
- 34 Agencja Oceny Technologii Medycznych. Rekomendacja nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Lantus, Insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy Opti-Pen/ClickStar}, kod EAN: 5909990895717 oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz zHbA<sub>1c</sub> ≥8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Marzec 2013 r.  
[http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/014/REK/RP\\_32\\_2013\\_Lantus\\_06.pdf](http://aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf) ostatni dostęp: 2016.02.05
- 35 A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, Both With Insulin Aspartas Mealtime Insulin in Subjects With Type 1 Diabetes (SWITCH 1).  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02034513?intr=degludec&titles=switch&rank=2> ostatni dostęp: 2016.02.05.
- 36 A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, With or Without OADs in Subjects With Type 2 Diabetes (SWITCH 2).  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02030600?intr=degludec&titles=switch&rank=1> ostatni dostęp: 2016.02.05.
- 37 Tresiba® demonstrates significantly lower rate of hypoglycaemia than insulin glargine in blinded phase 3b trial in people with type 2 diabetes.  
<https://globenewswire.com/news-release/2016/01/29/805995/0/en/Tresiba-demonstrates-significantly-lower-rate-of-hypoglycaemia-than-insulin-glargine-in-blinded-phase-3b-trial-in-people-with-type-2-diabetes.html> ostatni dostęp: 2016.02.05.