

**Instytut Arcana**

Ul. Płk. S. Dąbka 8

30-732 Kraków

Tel/Fax. +48 12 26 36 038

[www.inar.pl](http://www.inar.pl)

Analiza efektywności  
klinicznej dla produktu  
lecniczego Abasaglar®  
(insulina glargine)  
w leczeniu cukrzycy typu 2

Kraków, czerwiec 2016



## SPIS TREŚCI

<b>Spis Treści .....</b>	<b>2</b>
<b>Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy .....</b>	<b>8</b>
<b>Indeks skrótów.....</b>	<b>9</b>
<b>Streszczenie .....</b>	<b>13</b>
<b>1. Metodyka .....</b>	<b>22</b>
1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej .....	22
1.2. Pytanie kliniczne.....	23
1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu.....	23
1.4. Metody identyfikacji badań.....	25
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych.....	25
1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych.....	26
1.5. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych .....	28
1.6. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych.....	28
1.7. Ocena jakości danych .....	28
1.7.1. Wiarygodność wewnętrzna .....	28
1.7.2. Wiarygodność zewnętrzna .....	29
1.8. Analiza ilościowa .....	30
1.8.1. Parametry efektywności klinicznej.....	30
1.8.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych .....	30
1.8.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych.....	31
1.8.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (time-to-event) .....	31
1.9. Metaanaliza statystyczna .....	31
1.9.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy .....	31
1.9.2. Analiza heterogeniczności .....	32
1.9.3. Wybór modelu oceny efektu.....	32
1.9.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich.....	33
<b>2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....</b>	<b>34</b>
<b>3. Wynik wyszukiwania przeglądu systematycznego badań pierwotnych .....</b>	<b>37</b>
<b>4. Analiza porównawcza efektywności klinicznej IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus .....</b>	<b>38</b>
4.1. Wyniki wyszukiwania.....	38
4.2. Skuteczność kliniczna .....	38
4.2.1. Redukcja HbA <sub>1c</sub> .....	38
4.2.1. Redukcja FPG .....	39
4.2.1. Hipoglikemia objawowa .....	39
4.2.1. Hipoglikemia nocna objawowa .....	39
4.2.1. Hipoglikemia ciężka .....	40
4.2.2. Hipoglikemie objawowe [na pacjenta/rok] .....	40
4.2.1. Hipoglikemie nocne objawowe [na pacjenta/rok].....	41
4.2.1. Hipoglikemie ciężkie [na pacjenta/rok] .....	41
4.2.2. Końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna [IU].....	42
4.2.1. Przyrost masy ciała.....	42
4.3. Bezpieczeństwo .....	43
4.3.1. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych .....	43

4.3.2.	<i>Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony</i> .....	44
4.3.3.	<i>Poszczególne zdarzenia niepożądane</i> .....	45
<b>5.</b>	<b>Analiza porównawcza efektywności klinicznej IG+bolus±OAD z NPH+bolus±OAD</b> .....	<b>47</b>
5.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji .....	47
5.2.	Heterogeniczność metodologiczna .....	47
5.3.	Heterogeniczność kliniczna .....	47
5.4.	Skuteczność kliniczna .....	49
5.4.1.	<i>Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub></i> .....	49
5.4.2.	<i>Odsetek chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% oraz HbA<sub>1c</sub> &lt;7%</i> .....	50
5.4.3.	<i>Redukcja poziomu FBG</i> .....	50
5.4.4.	<i>Odsetek chorych z poziomem FBG &lt;6,7 mmol/l</i> .....	51
5.4.5.	<i>Hipoglikemie</i> .....	52
5.4.6.	<i>Końcowa dawka dobową insuliny</i> .....	54
5.4.7.	<i>Przyrost masy ciała</i> .....	55
5.5.	Bezpieczeństwo .....	55
5.5.1.	<i>Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych</i> .....	56
5.5.2.	<i>Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony</i> .....	57
5.5.3.	<i>Poszczególne zdarzenia niepożądane</i> .....	58
<b>6.</b>	<b>Analiza porównawcza efektywności klinicznej IG+OAD z NPH+OAD</b> .....	<b>60</b>
6.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji .....	60
6.2.	Heterogeniczność metodologiczna .....	60
6.3.	Heterogeniczność kliniczna .....	61
6.4.	Skuteczność kliniczna .....	65
6.4.1.	<i>Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub></i> .....	65
6.4.2.	<i>Odsetki chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤7%, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii objawowej, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii nocnej, HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% i brakiem hipoglikemii, HbA<sub>1c</sub> ≤7,5%</i> .....	67
6.4.3.	<i>Redukcja poziomu FPG i/lub FBG</i> .....	70
6.4.4.	<i>Odsetek chorych z poziomem FPG ≤5,5 mmol/l, FPG ≤6,5 mmol/l i brakiem hipoglikemii nocnej oraz z poziomem FBG ≤6,7 mmol/l</i> .....	73
6.4.5.	<i>Hipoglikemie</i> .....	75
6.4.6.	<i>Końcowa dawka dobową insuliny</i> .....	83
6.4.7.	<i>Przyrost masy ciała</i> .....	85
6.4.8.	<i>Satysfakcja z leczenia</i> .....	87
6.4.9.	<i>Jakość życia wg DRQoL</i> .....	88
6.4.10.	<i>Jakość życia wg PAID oraz ITEQ</i> .....	89
6.4.11.	<i>Jakość życia wg SF-12</i> .....	89
6.4.12.	<i>Jakość życia wg EQ-5D</i> .....	90
6.5.	Bezpieczeństwo .....	91
6.5.1.	<i>Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych</i> .....	91
6.5.2.	<i>Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony</i> .....	94
6.5.3.	<i>Poszczególne zdarzenia niepożądane</i> .....	97
<b>7.</b>	<b>Analiza porównawcza efektywności klinicznej IG+OAD z ID+OAD</b> .....	<b>100</b>
7.1.	Wyniki wyszukiwania publikacji .....	100
7.2.	Heterogeniczność metodologiczna .....	100
7.3.	Heterogeniczność kliniczna .....	101
7.4.	Skuteczność kliniczna .....	103

7.4.1.	Redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> .....	103
7.4.2.	Odsetek chorych z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤7%, HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii, HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii objawowej, HbA <sub>1c</sub> <6,5% oraz HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% i brakiem hipoglikemii objawowej .....	105
7.4.3.	Redukcja poziomu FPG i/lub FBG .....	108
7.4.4.	Odsetek chorych z poziomem FBG ≤6 mmol/l .....	109
7.4.5.	Hipoglikemie .....	110
7.4.6.	Końcowa dawka dobowo insuliny .....	114
7.4.7.	Przyrost masy ciała .....	116
7.4.8.	Satysfakcja z leczenia .....	117
7.4.9.	Jakość życia wg kwestionariusza DSC-R .....	118
7.4.10.	Jakość życia wg kwestionariusza WHO-5 .....	120
7.4.11.	Jakość życia wg kwestionariusza HFS .....	120
7.5.	Bezpieczeństwo .....	121
7.5.1.	Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych .....	121
7.5.2.	Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony .....	123
7.5.3.	Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	124
<b>8.</b>	<b>Analiza porównawcza efektywności klinicznej IG+bolus±OAD z ID+bolus±OAD .....</b>	<b>128</b>
8.1.	Wyniki wyszukiwania .....	128
8.2.	Heterogeniczność metodologiczna .....	128
8.3.	Heterogeniczność kliniczna .....	128
8.4.	Skuteczność kliniczna .....	129
8.4.1.	Redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> (%) .....	129
8.4.2.	Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> (<7%) .....	129
8.4.1.	Odsetek chorych z docelowym poziomem HbA <sub>1c</sub> (<7%) oraz z brakiem hipoglikemii .....	130
8.4.1.	Redukcja poziomu FPG [mmol/l] .....	131
8.4.1.	Docelowy poziom FPG ≤6,0 [mmol/l] .....	132
8.4.1.	Hipoglikemie .....	132
	Hipoglikemia ogółem .....	132
	Hipoglikemia objawowa .....	133
	Hipoglikemia nocna .....	133
	Hipoglikemia ciężka .....	134
	Hipoglikemia ogółem [na pacjenta/rok] .....	134
	Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok] .....	135
	Hipoglikemia ciężka [na pacjenta/rok] .....	135
8.4.1.	Końcowa dawka dobowo insuliny .....	136
	Końcowa dawka dobowo insuliny: insulina bazalna + bolus [U/kg] .....	136
	Końcowa dawka dobowo insuliny: insulina bazalna [U/kg] .....	137
8.4.1.	Przyrost masy ciała .....	137
8.5.	Bezpieczeństwo .....	138
8.5.1.	Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych .....	138
8.5.2.	Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony .....	139
<b>9.</b>	<b>Analiza porównawcza efektywności klinicznej IG+OAD vs MIX .....</b>	<b>141</b>
9.1.	Wyniki wyszukiwania .....	141
9.2.	Heterogeniczność metodologiczna .....	141
9.3.	Heterogeniczność kliniczna .....	141
9.4.	Skuteczność kliniczna .....	142
9.4.1.	Redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> .....	142
9.4.2.	Odsetek chorych z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤7% oraz HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii nocnych .....	143
	Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> (≤7%) .....	143
	Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> (≤7%) oraz brak hipoglikemii nocnych .....	144
9.4.1.	Redukcja poziomu FBG [mmol/l] .....	144



9.4.1.	<i>Odsetek chorych z poziomem FBG <math>\leq 5,5</math> mmol/l</i>	145
9.4.1.	<i>Hipoglikemie</i>	146
	Hipoglikemia ogółem	146
	Hipoglikemia ogółem (na pacjenta/rok)	146
	Hipoglikemia objawowa (na pacjenta/rok)	147
	Hipoglikemia nocna (na pacjenta/rok)	147
	Hipoglikemia ciężka (na pacjenta/rok)	148
9.4.1.	<i>Końcowa dawka dobowo insuliny</i>	148
9.4.1.	<i>Przyrost masy ciała</i>	149
9.4.1.	<i>Satysfakcja z leczenia</i>	150
9.5.	<i>Bezpieczeństwo</i>	150
9.5.1.	<i>Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych</i>	150
9.5.2.	<i>Zdarzenia niepożądane ogółem i zdarzenia niepożądane możliwie związane z leczeniem</i>	151
<b>10.</b>	<b>Analiza porównawcza efektywności klinicznej IG+OAD z MIX+OAD</b>	<b>153</b>
10.1.	<i>Wyniki wyszukiwania publikacji</i>	153
10.2.	<i>Heterogeniczność metodologiczna</i>	153
10.3.	<i>Heterogeniczność kliniczna</i>	154
10.4.	<i>Skuteczność kliniczna</i>	155
10.4.1.	<i>Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub></i>	155
10.4.1.	<i>Odsetek chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> <math>\leq 7\%</math>, HbA<sub>1c</sub> <math>\leq 7\%</math> i brakiem hipoglikemii, HbA<sub>1c</sub> <math>\leq 7\%</math> i brakiem hipoglikemii nocnej oraz HbA<sub>1c</sub> <math>&lt; 6,5\%</math></i>	156
	Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ( $\leq 7\%$ )	156
	Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ( $\leq 6,5\%$ )	157
	Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ( $< 7\%$ ) oraz brak hipoglikemii	158
	Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ( $< 7\%$ ) oraz brak hipoglikemii nocnych	158
10.4.1.	<i>Redukcja poziomu FPG i FBG</i>	158
	Redukcja poziomu FBG (mmol/l)	158
	Redukcja poziomu FPG (mmol/l)	159
10.4.1.	<i>Odsetek chorych z docelowym poziomem FBG <math>&lt; 6,7</math> mmol/l</i>	160
10.4.1.	<i>Odsetek chorych z docelowym poziomem FPG (4,4-6,1 mmol/l)</i>	160
10.4.2.	<i>Odsetek chorych z docelowym poziomem FBG (<math>&lt; 6,7</math> mmol/l) lub FPG (4,4-6,1 mmol/l)</i>	161
10.4.3.	<i>Hipoglikemie</i>	161
	Hipoglikemia ogółem	162
	Hipoglikemia objawowa	162
	Hipoglikemia nocna	163
	Hipoglikemia ciężka	164
	Hipoglikemia ogółem (na pacjenta/rok)	165
	Hipoglikemia objawowa (na pacjenta/rok)	165
	Hipoglikemia nocna (na pacjenta/rok)	166
	Hipoglikemia ciężka (na pacjenta/rok)	167
10.4.1.	<i>Końcowa dawka dobowo insuliny (U/kg)</i>	167
	Końcowa dobowo dawka insuliny (U/kg)	167
10.4.1.	<i>Przyrost masy ciała</i>	168
10.5.	<i>Bezpieczeństwo</i>	169
10.5.1.	<i>Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych</i>	170
10.5.2.	<i>Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony</i>	171
10.5.3.	<i>Pszczególne zdarzenia niepożądane</i>	174
<b>11.</b>	<b>Analiza porównawcza efektywności klinicznej IG+bolus±OAD z MIX±OAD</b>	<b>175</b>
11.1.	<i>Wyniki wyszukiwania publikacji</i>	175
11.2.	<i>Heterogeniczność metodologiczna</i>	175
11.3.	<i>Heterogeniczność kliniczna</i>	176
11.4.	<i>Skuteczność kliniczna</i>	177

11.4.1. Redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> .....	177
11.4.2. Odsetek chorych z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤7,5%, HbA <sub>1c</sub> ≤7%, HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii, HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii nocnej, HbA <sub>1c</sub> <6,5% oraz HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% i brakiem hipoglikemii nocnej, HbA <sub>1c</sub> ≤6% .....	179
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> (<7,5%) .....	179
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> (≤7%) .....	179
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> (<7%) i brak hipoglikemii .....	181
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> (<7%) i brak hipoglikemii nocnej .....	182
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> (≤6,5%) .....	182
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> (<6,5%) i brak hipoglikemii nocnej .....	184
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> (≤6%) .....	184
11.4.1. Redukcja poziomu FPG i FBG .....	185
Redukcja poziomu FBG [mmol/l] .....	185
Redukcja poziomu FPG [mmol/l] .....	185
11.4.1. Odsetek chorych z poziomem FBG ≤5,5 mmol/l .....	186
11.4.1. Hipoglikemie .....	187
Hipoglikemia ogółem .....	187
Hipoglikemia objawowa .....	188
Hipoglikemia nocna .....	189
Hipoglikemia ciężka .....	190
Hipoglikemia ogółem [na pacjenta/rok] .....	191
Hipoglikemia objawowa [na pacjenta/rok] .....	193
Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok] .....	193
Hipoglikemia ciężka [na pacjenta/rok] .....	195
11.4.1. Końcowa dawka dobową insuliny .....	196
Końcowa dobową dawka insuliny [U] .....	196
Końcowa dobową dawka insuliny [U/kg] .....	196
Końcowa dobową dawka insuliny bazalnej [U] .....	198
Końcowa dobową dawka insuliny posiłkowej [U] .....	198
Zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny [U/ml] .....	198
11.4.1. Przyrost masy ciała .....	199
11.4.1. Satysfakcja z leczenia .....	201
11.5. Bezpieczeństwo .....	201
11.5.1. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych .....	202
11.5.2. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony .....	205
11.5.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane .....	209
<b>12. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa .....</b>	<b>211</b>
12.1. Cel dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	211
12.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	211
12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Abasaglar® .....	212
12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA i URPL .....	216
12.5. Analiza dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych .....	219
12.6. Analiza dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie badania <i>ORIGIN</i> .....	222
<b>13. Wnioski .....</b>	<b>226</b>
13.1. Wnioski z głównej analizy efektywności klinicznej .....	226
13.2. Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	230
15.3. Wiarygodność zewnętrzna .....	234
15.4. Wiarygodność wewnętrzna .....	236
<b>16. Załączniki .....</b>	<b>237</b>
16.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych dla ocenianej interwencji .....	237
16.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji .....	238
16.3. Charakterystyka badań klinicznych .....	245

16.4.	Wykresy przeprowadzonych metaanaliz.....	328
16.5.	Diagram wyszukiwania publikacji.....	385
16.6.	Opis skali Jadad .....	387
16.7.	Formularze ekstrakcji danych.....	408
16.7.1.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2).....	408
16.7.2.	Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2).....	409
16.7.3.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2).....	410
16.7.4.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2).....	410
16.7.5.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2) .....	411
16.7.6.	Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2) .....	411
<b>17.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>413</b>
17.1.	Metodyka .....	413
17.2.	Piśmiennictwo do przeglądów systematycznych .....	413
17.3.	Piśmiennictwo do analizy głównej .....	414
17.4.	Piśmiennictwo do dodatkowej oceny bezpieczeństwa .....	417
17.5.	Piśmiennictwo do dyskusji .....	417
17.6.	Badania wyłączone z analizy .....	418
<b>18.</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>433</b>
<b>19.</b>	<b>Spis wykresów .....</b>	<b>442</b>

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

Autorzy – Instytut Arcana

Imię i nazwisko	Zakres prac
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>• Selekcja badań do analizy</li> <li>• Ekstrakcja danych</li> <li>• Analiza wyników</li> <li>• Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li> <li>• Dyskusja i ograniczenia</li> <li>• Ocena wiarygodności badań</li> <li>• Opracowanie dokumentu</li> <li>• Dodatkowa ocena bezpieczeństwa</li> <li>• Wnioski i streszczenie</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opracowanie strategii wyszukiwania</li> <li>• Selekcja badań do analizy</li> <li>• Ekstrakcja danych</li> <li>• Analiza wyników</li> <li>• Synteza jakościowa i ilościowa wyników</li> <li>• Dyskusja i ograniczenia</li> <li>• Wnioski i streszczenie</li> <li>• Opracowanie dokumentu</li> <li>• Ocena wiarygodności badań</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadzór merytoryczny</li> <li>• Koordynator prac</li> </ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li> </ul>

Data zakończenia analizy: czerwiec 2016 r.

© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

**Dane kontaktowe:**

Instytut Arcana Sp. z o.o.

ul. Płk S. Dąbka 8

30-732 Kraków

tel./fax +48 12 263 60 38

Raport wykonano na zlecenie firmy: *Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.*



## INDEKS SKRÓTÓW

ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. <i>American Diabetes Association</i> )
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
ALT	Aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
bd	Brak danych
BIAsp	Insulina dwufazowa aspart (ang. <i>biphasic insulin aspart</i> )
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
CRD	<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>
DARE	<i>Database of Abstracts of Reviews of Effects</i>
DPP-4	Inhibitory dipeptydylo-peptydazy 4 (ang. <i>dipeptidyl peptidase-4 inhibitors</i> )
DRQoL	Jakość życia związana z cukrzycą (ang. <i>Diabetes Related Quality of Life</i> )
DSC-R	Kwestionariusza do oceny objawów cukrzycy (ang. <i>Diabetes Symptoms Checklist Revised</i> )
DTSQ	Skala do oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy (ang. <i>Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i> )
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EMTREE	<i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i>
EQ-SD	Standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. <i>EuroQol – 5 Dimensions</i> )
FBG	Stężenie glukozy we krwi na czczo (ang. <i>Fasting blood glucose</i> )
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
FPG	Stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i> )
GLP-1	peptyd glukagonopodobny typu 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1 agonist</i> )
GRADE	<i>Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation</i>
HbA <sub>1c</sub>	Hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HDL	Lipoproteiny o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoproteins</i> )
HFS	Skala oceniająca pomiary obaw związanych z hipoglikemią (ang. <i>Hypoglycemia Fear Survey</i> )

HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> )
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
Iasp	Insulina aspart (ang. <i>insulin aspart</i> )
ID	insulina detemir (ang. <i>insulin detemir</i> )
IG	insulina glargine (ang. <i>insulin glargine</i> )
IH	Insulina ludzka (ang. <i>human insulin</i> )
IL	Insulina lispro (ang. <i>insulin lispro</i> )
IS	Istotne statystycznie
ITEQ	<i>Insulin Treatment Experience Questionnaire</i>
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i> )
IVRS	Komputerowy lub telefoniczny interaktywny system głosowy (ang. <i>interactive voice response systems</i> )
kg	Kilogram
l	Litr
LDL	Lipoproteiny o małej gęstości (ang. <i>low density lipoproteins</i> )
LOCF	Metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (ang. <i>last observation carried forward</i> )
LSM	Metoda najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square means</i> )
MD	Różnica średnich zmian (ang. <i>mean change difference, difference in mean change</i> )
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MET	Metformina (ang. <i>metformin</i> )
MIX	Mieszanki insulinowe (ang. <i>premixed insulin</i> )
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (ang. <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i> )
mg	miligram
mmol	milimol
N	Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
nd	Nie dotyczy
NHS	<i>National Health Service</i>
NHS EED	<i>NHS Economic Evaluation Database</i>

NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie (ang. <i>number needed to harm</i> )
NNT	Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie (ang. <i>number needed to treat</i> )
NPH	Insulina o pośrednim czasie działania, ludzka insulina protaminowa, insulina izofanowa (ang. <i>neutral protamine hagedorn</i> )
NPL	Protaminowa insulina lispro (ang. <i>insulin lispro protamine</i> )
NS	Nieistotne statystycznie
OAD	Doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral antidiabetic drugs</i> )
OBS	Obserwacja
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
P	<i>p-value</i>
PAID	<i>Problem Areas in Diabetes</i>
PICOS	Populacja (ang. <i>population</i> ), interwencja (ang. <i>intervention</i> ), komparator (ang. <i>comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>study</i> )
PIO	Pioglitazon (ang. <i>pioglitazone</i> )
PPA	Analiza zgodna z protokołem leczenia (ang. <i>per protocol analysis</i> )
PPG	Glikemia poposiłkowa (ang. <i>postprandial glucose</i> )
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
pts	Pacjenci (ang. <i>patients</i> )
QUOROM	<i>Quality of Reporting of Meta-Analyses</i>
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
r.ż.	Rok życia
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i> )
SF-12	Kwestionariusz skrócony SF-12 (ang. <i>The Short Form 12</i> )
SOC	Klasyfikacja Układów i Narządów (ang. <i>System Organ Class</i> )
SMPG	Stężenie glukozy w osoczu w ocenie chorego (ang. <i>self-monitored plasma glucose</i> )
SU	Pochodne sulfonilomocznika (ang. <i>sulphonylurea</i> )
T1DM	Cukrzyca typu 1 (ang. <i>type 1 diabetes mellitus</i> )
T2DM	Cukrzyca typu 2 (ang. <i>type 2 diabetes mellitus</i> )

<b>TZD</b>	Tiazolidynodiony (ang. <i>thiazolidinediones</i> )
<b>URPLWiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>µg (mcg)</b>	mikrogram (równy 0,000001 g)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnica (ang. <i>weighted mean difference</i> )



## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Abasaglar® (substancja czynna: insulina glargine) stosowanego

- w schemacie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (IG+OAD) w porównaniu z insuliną NPH dodaną do OAD, insuliną detemir (ID) dodaną do OAD, mieszkankami insulinowymi (MIX) ± OAD,
- w schemacie z insuliną bolus i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (IG+bolus±OAD) w porównaniu z insuliną NPH dodaną do insuliny posiłkowej ± OAD, insuliną detemir (ID) dodaną do insuliny posiłkowej ± OAD, mieszkankami insulinowymi (MIX)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 wymagający leczenia z zastosowaniem insuliny. Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji.

Analiza kliniczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego (APD) przedstawioną w osobnym dokumencie.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.*

### Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali Jadad. Analizę i prezentację wyników badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*.

Przeszukano bazy Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library oraz zalecane źródła dodatkowe, poszukując badań opublikowanych do 23 marca 2016 roku.

Przeprowadzono również przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych (omówiono tylko aktualne publikacje z trzech ostatnich lat).

Na stronach [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) oraz [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) przeszukano również rejestry w celu odnalezienia nieopublikowanych badań klinicznych.

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA). Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej (badanie RCT porównujące ocenianą interwencję ze standardową terapią w 6-letnim horyzoncie czasowym). Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także przeglądy systematyczne przeprowadzone na podstawie badań obserwacyjnych oceniających bezpieczeństwo stosowania insuliny glargine w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (najbardziej aktualne przeglądy).

W ramach analizy problemu decyzyjnego dokonano opisu problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Abasaglar®, przeglądu najważniejszych wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji dotyczących finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych. Przedstawiono ponadto dane dotyczące finansowania produktu w innych krajach europejskich i leków finansowanych w Polsce w analizowanym wskazaniu. Na bazie w/w informacji dokonano wyboru komparatorów oraz sformułowano kryteria włączenia badań do analizy klinicznej.

### Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 40 randomizowanych, opublikowanych prób klinicznych (*podtyp II A*), w których porównano efektywność kliniczną stosowania insuliny glargine w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w następujących schematach:

#### ➤ IG vs NPH

- w terapii dodanej do OAD z/bez insuliny posiłkowej: *Rosenstock 2009* (1 badanie);
- w terapii dodanej do insuliny posiłkowej z/bez OAD: *Koivisto 2011* oraz *Rosenstock 2001* (2 badania);
- w terapii dodanej do OAD: *Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003* (13 badań).

#### ➤ IG vs ID

- w terapii dodanej do OAD: *Cander 2014, Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010* oraz *Rosenstock 2008* (5 badań);
- w terapii dodanej do insuliny posiłkowej z/bez OAD: *Raskin 2009* oraz *Hollander 2008* (2 badania).

#### ➤ IG vs MIX

- w terapii dodanej do OAD:
  - o IG+OAD vs MIX: *Al-Shaikh 2006, Janka 2005, Schiel 2007* (3 badania);
  - o IG+OAD vs MIX+OAD: *DURABLE 1, Kann 2006, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005* (5 badań);
- IG+bolus±OAD vs MIX±OAD: *DURABLE 2, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Riddle 2013, Vora 2015* (9 badań).

Warto również mieć na uwadze, że porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Abasaglar® dokonano w oparciu o wybrane i umotywowane w APD komparatory. Okres obserwacji ( $\geq 12$  tygodni) oraz wybór punktów końcowych wydaje się być słuszny i wystarczający, aby w pełni wykazać skuteczność ocenianej interwencji w przedmiotowym wskazaniu.

Czas trwania leczenia w badaniach włączonych do niniejszej analizy wynosił od 12 tygodni do 5 lat. Autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej dla dwóch okresów: 12-36 tygodni (średni okres obserwacji) oraz powyżej 36 tygodni do 5 lat (długi okres obserwacji).

Przyjęty w publikacjach sposób dawkowania insuliny glargine był zgodny z założeniami analizy.

### Wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych

#### Porównanie IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące IG+OAD±bolus z NPH+OAD±bolus: *Rosenstock 2009*. Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Rosenstock 2009* dotyczą 5 lat leczenia. Badanie jest randomizowane, jednak nie zastosowano w nim zaślepienia (*open-label*). Badanie zostało przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej IG+OAD±bolus z NPH+OAD±bolus w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazała, iż w zakresie redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> po 5 latach leczenia oceniana interwencja jest lekiem mniej skutecznym w porównaniu z NPH+OAD±bolus (**MD=0,21 (95% CI: 0,20; 0,22)**). Jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że kontrola glikemii nie stanowiła pierwszorzędowego punktu końcowego dla wykazania różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, w związku z czym protokół badania zezwalał na modyfikowanie terapii (w tym: dodanie insuliny posiłkowej, zwiększanie dawek), przy braku właściwej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Znamienność statystyczna, wykazana dla omawianego punktu końcowego, mogła być osiągnięta ze względu na dużą próbę pacjentów biorących udział w badaniu. Ponadto częstość raportowania [na pacjenta/rok] hipoglikemii objawowej po 5 latach leczenia była istotnie statystycznie mniejsza w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem (**MD=-1,95 (95% CI: -3,77; 0,13)**). IG+OAD±bolus charakteryzowała się wyższą skutecznością od NPH+OAD±bolus w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny bazalnej (**MD=-10,47 (95% CI: -15,84; -5,10)**) oraz w odniesieniu do zmiany masy ciała (**MD=-1,10 (95% CI: -2,202; -0,002)**). Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus) jest zbliżony pod względem większości analizowanych punktów końcowych, za wyjątkiem kaszlu. Obliczony iloraz szans wystąpienia kaszlu jest znamieny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NPH+OAD ± bolus (**OR =1,73 (95% CI: 1,13; 2,65)**).

#### Porównanie IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD

Wszystkie badania (*Koivisto 2011, Rosenstock 2001*) włączone do porównania IG+bolus±OAD z NPH+bolus±OAD są badaniami z randomizacją, w których nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). Badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Włączone do analizy badania cechowały się dużą liczebnością próby. Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Koivisto 2011* dotyczą 24-tygodni leczenia, natomiast w próbie klinicznej *Rosenstock 2001* odnoszą się do 28-tygodni leczenia.

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci z cukrzycą typu 2 poddanych wcześniej insulinoterapii. Ponadto w badaniu *Koivisto 2011* pacjenci otrzymywali wcześniej OAD.

Przeprowadzona została ilościowa metaanaliza wyników w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa zidentyfikowanych badań po 24-28 tygodniach leczenia.

Przeprowadzone porównanie IG+bolus±OAD z NPH+bolus±OAD wykazało, iż w zakresie częstości występowania hipoglikemii nocnej oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z komparatorem po 24-28 tygodniach leczenia. Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans dotyczący wystąpienia hipoglikemii nocnej po 24-28 tygodniach leczenia wynosi **0,68 (95% CI: 0,51; 0,91)**.

Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, iż porównywane opcje terapeutyczne (tj. IG+bolus±OAD z NPH+bolus±OAD) charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa

#### Porównanie IG+ OAD vs NPH+OAD

W procesie wyszukiwania odnaleziono 13 pierwotnych badań z randomizacją, porównujących IG+OAD z NPH+OAD: *Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Riddle 2003, Strojek 2010* oraz *Massi Benedetti 2003*.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Forst 2010* oraz *Oikonomou 2014* dotyczą 12-16 tygodni leczenia, w badaniach *Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Fritsche 2003, Hsia 2011, Riddle 2003*, oraz *Strojek 2010* dotyczą 24-26 tygodni leczenia, w badaniach *Esposito 2008, Home 2015* oraz *LANMET* dotyczą 36 tyg. leczenia, natomiast w próbie klinicznej *Massi Benedetti 2003* odnoszą się do 52-tygodni leczenia.

Czas trwania badania *Hermanns 2015* wynosi 48 tygodni, jednak w niniejszej analizie zostały uwzględnione dane po 24 tyg. leczenia (dane dla fazy przed pierwszą zmianą leczenia).



Wszystkie badania są badaniami z randomizacją, w których nie zastosowano zaślepienia (*open-label*), za wyjątkiem badania *Oikonomou 2014*, w którym zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*) dla analizowanej interwencji.

Większość badań została przeprowadzona w schemacie grup równoległych, za wyjątkiem badania *Hermanns 2015*, które zostało przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennych (*cross-over*).

Liczebności populacji w większości włączonych badaniach były wysokie, przekraczające 150 pacjentów w jednej z analizowanych grup. Natomiast w badaniach *Espósito 2008*, *Forst 2010*, *Hsia 2011* oraz *LANMET* liczebność populacji była niewielka (poniżej 60 pacjentów w jednej z analizowanych grup).

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej OAD. Do większości badań włączono chorych niepoddanych wcześniej insulinoterapii. Wyjątek stanowi badanie *Massi Benedetti 2003*, w którym kryteria włączenia obejmowały wcześniejszą terapię insuliną w kombinacji z SU, natomiast kryteria wykluczenia uwzględniały leczenie insuliną w ostatnich 4 tygodniach przed skринingiem.

Przeprowadzona została ilościowa metaanaliza wyników w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa zidentyfikowanych badań po 12-36 tygodniach leczenia (średni okres obserwacji). W przypadku długiego okresu obserwacji (52 tygodnie) przeprowadzona została analiza statystyczna na podstawie wyników 1 dostępnego badania o długim horyzoncie czasowym (*Massi Benedetti 2003*).

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej IG+OAD z NPH+OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazała, iż w zakresie redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> po 12-36 tygodniach leczenia oraz odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7% przy braku hipoglikemii nocnej po 24-36 tygodniach leczenia, oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z NPH+OAD. Obliczona na podstawie metaanalizy 12 badań WMD poziomu HbA<sub>1c</sub> wynosi **-0,07% (95% CI: -0,14; -0,005)**. Natomiast obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans wystąpienia redukcji HbA<sub>1c</sub> do poziomu ≤7,0% bez hipoglikemii nocnej wynosi **1,36 (95% CI: 1,12; 1,66)**.

Oprócz tego wśród pacjentów leczonych IG+OAD odnotowano znamienne wyższą redukcję poziomu FPG po 24-36 tygodniach leczenia [**WMD=-0,17 mmol/l (95% CI: -0,27; -0,06)**] oraz wyższą redukcję poziomu FPG i FBG ogółem po 12-36 tygodniach leczenia [**WMD=-0,14 mmol/l (95% CI: -0,24; -0,04)**].

Ponadto leczenie schematem IG+OAD jest terapią skuteczniejszą w porównaniu do NPH+OAD w redukcji poziomu FPG do ≤6,5 mmol/l przy braku hipoglikemii nocnej 24 tygodniach leczenia [**OR= 1,44 (95% CI: 1,05; 1,97)**] oraz redukcji FPG ogółem po 24-36 tygodniach leczenia [**OR= 1,19 (95% CI: 1,00; 1,43)**].

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że zarówno po 24-36, jak i po 52 tygodniach leczenia, pacjenci leczeni IG+OAD w porównaniu do NPH+OAD, są istotnie statystycznie mniej narażeni na wystąpienie hipoglikemii nocnych. Obliczony w wyniku metaanalizy 4 badań iloraz szans dotyczący wystąpienia hipoglikemii nocnej po 24-36 tygodniach leczenia wynosi **0,58 (95% CI: 0,38; 0,89)**. Natomiast iloraz szans dotyczący wystąpienia hipoglikemii nocnej po 52 tygodniach leczenia wynosi **0,44 (95% CI: 0,28; 0,69)**.

Częstość raportowania [na pacjenta/rok] hipoglikemii objawowej po 24-36 tygodniach leczenia oraz nocnej po 24-26 tygodniach leczenia była istotnie statystycznie mniejsza w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem. Obliczone na podstawie metaanalizy WMD dla hipoglikemii objawowych oraz nocnych dla porównania IG+OAD vs NPH+OAD wynoszą odpowiednio **-0,41 (95% CI: -0,65; -0,16)** oraz **-1,93 (95% CI: -3,16; -0,69)**.

Natomiast IG+OAD charakteryzowała się niższą skutecznością od NPH+OAD w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny wyrażonej w postaci wartości bezwzględnych po 12-36 tygodniach leczenia oraz w odniesieniu do zmiany masy ciała po 12-36 tygodniach leczenia.

Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (IG+OAD vs NPH+OAD) jest zbliżony pod względem większości analizowanych punktów końcowych, za wyjątkiem utraty pacjentów z badania ogółem oraz wirusowego zapalenia żołądka i jelit. Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem po 52 tygodniach leczenia jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IG+OAD [**OR=0,38 (95% CI: 0,19; 0,75)**].

Z kolei obliczony iloraz szans wystąpienia wirusowego zapalenia żołądka i jelit po 24 tygodniach leczenia jest znamieny statystycznie na korzyść komparatora.



### Porównanie IG+OAD vs ID+OAD

W procesie wyszukiwania odnaleziono cztery pierwotne badania z randomizacją, porównujące IG+OAD z ID+OAD: *Cander 2014*, *Elisha 2016*, *Meneghini 2013*, *Swinnen 2010* oraz *Rosenstock 2008*.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Cander 2014* dotyczą 12-tygodni leczenia, w badaniach *Elisha 2016*, *Meneghini 2013*, *Swinnen 2010* dotyczą 24-26 tygodni leczenia, natomiast w próbie klinicznej *Rosenstock 2008* odnoszą się do 52-tygodni leczenia.

Wszystkie badania są badaniami z randomizacją, w których nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). Wszystkie badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Liczebności populacji w trzech włączonych badaniach (*Meneghini 2013*, *Swinnen 2010*, *Rosenstock 2008*) były wysokie, przekraczające 200 pacjentów w jednej z analizowanych grup. Natomiast w badaniach *Cander 2014* oraz *Elisha 2016* liczebność populacji była niewielka.

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej OAD. Do wszystkich badań włączano chorych niepoddanych wcześniej insulinoterapii.

Przeprowadzona została ilościowa metaanaliza wyników w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa zidentyfikowanych badań po 24-26 tygodniach leczenia (średni okres obserwacji). Ze względu na sposób prezentacji danych w badaniu *Cander 2014* (mediany) wyniki dla 12-tygodni leczenia zostały zaprezentowane osobno (brak możliwości przeprowadzenia metaanalizy). W przypadku długiego okresu obserwacji (52 tygodnie) przeprowadzona została analiza statystyczna na podstawie wyników 1 dostępnego badania o długim horyzoncie czasowym (*Rosenstock 2008*).

W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej dla porównania IG+OAD vs ID+OAD wykazano, że oceniana interwencja przyniosła znamienne korzystne efekty w postaci wyższego odsetka pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% przy braku hipoglikemii objawowej po 26 tygodniach leczenia [OR=1,90 (95% CI: 1,03; 3,52)], wyższego odsetka pacjentów, u których wystąpił spadek poziomu FBG ≤6 mmol/l po 52 tygodniach leczenia [OR=1,62 (95% CI: 1,14; 2,30)] oraz mniejszej końcowej dawki dobowej insuliny [WMD=-0,09 U/kg (95% CI: -0,15; -0,03)] po 24-26 tygodniach leczenia. Należy podkreślić, że oceniana interwencja (IG+OAD) jest terapią skuteczniejszą od ID+OAD w zakresie oceny satysfakcji z leczenia wg DTSQ po 24 tygodniach leczenia (p<0,001). Wyniki w poszczególnych domenach kwestionariusza DTSQ wskazują ponadto, że pacjenci leczeni IG+OAD w porównaniu do chorych stosujących ID+OAD istotnie statystycznie lepiej postrzegają terapię w zakresie elastyczności i wygody leczenia (p<0,001), częściej również są skłonni do kontynuowania terapii (p<0,001) oraz zarekomendowania jej innym pacjentom (p=0,030) oraz posiadają wyższą satysfakcję z obecnego leczenia (p=0,034). Oprócz tego wśród pacjentów leczonych IG+OAD odnotowano istotną statystycznie przewagę nad ID+OAD w zakresie oceny jakości życia wg kwestionariusza DSC-R w domenie oceniającej odczuwanie bólu neuropatycznego po 24 tygodniach leczenia (p=0,027). Natomiast IG+OAD charakteryzowała się niższą skutecznością od ID+OAD w odniesieniu do hipoglikemii ogółem w przypadku oceny liczby epizodów u pacjenta/rok po 26 tygodniach leczenia oraz w odniesieniu do zmiany masy ciała zarówno po 24-26, jak i 52 tygodniach leczenia. Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zarówno dla 24-26, jak i 52 tygodni wykazała, iż IG+OAD cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do ID+OAD, za wyjątkiem mniejszej częstości występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz reakcji w miejscu podania podczas 24-26 tygodniowego okresu leczenia. Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wynosi 0,37 (95% CI: 0,18; 0,76). Obliczony iloraz szans wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia ma z kolei wartość 0,30 (95% CI: 0,10; 0,93).

### Porównanie IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD

W procesie wyszukiwania odnaleziono dwa pierwotne badania z randomizacją, porównujące IG+bolus±OAD z ID+bolus±OAD: *Roskin 2009* oraz *Hollander 2008*. We wszystkich badaniach włączonych do analizy porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania IG w kombinacji z insuliną bolusową i z lub bez OAD z NPH

podawaną w kombinacji z insuliną bolusową z/bez OAD w próbie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Raskin 2009* dotyczą 26 tygodni leczenia, natomiast w próbie klinicznej *Hollander 2008* odnoszą się do 52 tygodni leczenia. Ze względu na przyjęty w analizie podział badań na dwie grupy ze względu na czas trwania badań, wyniki badania *Raskin 2009* oraz *Hollander 2008* nie były metaanalizowane.

Oba badania są badaniami z randomizacją, w których nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). Oba badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Liczebności populacji we włączonych badaniach (*Raskin 2009*, *Hollander 2008*) były wysokie, przekraczające 100 pacjentów w jednej z analizowanych grup. Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci z cukrzycą typu 2, większość z nich poddawana była wcześniej insulinoterapii.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej IG+bolus±OAD z ID+bolus±OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazała, iż w zakresie redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> po 26 tygodniach leczenia oraz odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> <7% po 26 tygodniach leczenia, a także którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> <7% i brak hipoglikemii po 26 tygodniach leczenia oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z ID+bolus±OAD (odpowiednio: **MD=-0,31 (95% CI: -0,52; -0,10)**; **OR=1,83 (95% CI: 1,19; 2,81)**; **OR=1,87 (95% CI: 1,21; 2,87)**). Natomiast IG+bolus±OAD charakteryzowała się niższą skutecznością od ID+bolus±OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała zarówno po 26, jak i 52 tygodniach leczenia (odpowiednio: **MD=1,50 (95% CI: 0,67; 2,33)**; **MD=1,04 (95% CI: 0,01; 2,08)**). Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD) jest zbliżony pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych.

#### Porównanie IG+OAD vs MIX

W procesie wyszukiwania odnaleziono trzy pierwotne badania z randomizacją, porównujące IG+OAD z MIX: *Al-Shaikh 2006*, *Janka 2005* oraz *Schiel 2007*. We wszystkich badaniach włączonych do analizy porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania IG w kombinacji z OAD z MIX w próbie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Al-Shaikh 2006* dotyczą 24 tygodni leczenia, w próbie klinicznej *Janka 2005* odnoszą się do 1-4 tygodni skriningu i 24 tygodni leczenia, natomiast w próbie klinicznej *Schiel 2007*: 4 tygodnie fazy *run-in* i 16 tygodni leczenia.

Wszystkie badania są badaniami z randomizacją, w których nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). Wszystkie badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Liczebności populacji we włączonych badaniach *Al-Shaikh 2006* i *Janka 2005* były wysokie, przekraczające 100 pacjentów w jednej z analizowanych grup. Jedynie w badaniu *Schiel 2007* liczebność pacjentów była mała – łączna liczba pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła 52.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej IG+OAD z MIX w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazała, iż w zakresie redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> po 16-24 tygodniach leczenia, odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7% po 24 tygodniach leczenia oraz odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7% oraz brak hipoglikemii nocnych po 24 tygodniach leczenia oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z MIX (odpowiednio: **WMD=-0,36 (95% CI: -0,52; -0,19)**; **OR=2,05 (95% CI: 1,07; 3,93)**; **OR=2,13 (95% CI: 1,38; 3,29)**). Oprócz tego wśród pacjentów leczonych IG+OAD odnotowano znamienne wyższą redukcję poziomu FBG po 16-24 tygodniach leczenia oraz wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali poziom FBG ≤5,5 mmol/l po 24 tygodniach leczenia (odpowiednio: **WMD=-0,87 (95% CI: -1,21; -0,53)**; **OR=2,84 (95% CI: 1,92; 4,21)**). Częstość raportowania [na pacjenta/rok] hipoglikemii ogółem, objawowej i nocnej po 24 tygodniach leczenia była istotnie statystycznie mniejsza w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem (odpowiednio: **MD=-5,80 (95% CI: -8,72; -2,88)**; **MD=-3,11 (95% CI: -4,95; -1,27)**; **MD=-0,53 (95% CI: -1,05; -0,01)**). Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (IG+OAD vs MIX) jest zbliżony pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych.

#### Porównanie IG+OAD vs MIX+OAD



W procesie wyszukiwania odnaleziono 5 pierwotnych badań z randomizacją, porównujących IG+OAD z MIX+OAD: *DURABLE 1*, *Kann 2006*, *Raskin 2005*, *Robbins 2007* oraz *Strojek 2009*. We wszystkich badaniach włączonych do analizy porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania IG w kombinacji z OAD z MIX podawanym w kombinacji z OAD, w próbie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Kann 2006* dotyczą 2 tygodni skringingu i 26 tygodni leczenia, w badaniu *Raskin 2005* – 4 tygodni fazy *run-in* oraz 28 tygodni leczenia, *Robbins 2007* - 6±2 tygodni fazy *run-in* oraz 24 tygodni leczenia, a w badaniu *Strojek 2009* dotyczą 4 tygodni fazy *run-in* oraz 26 tygodni leczenia. Czas trwania badania *DURABLE* wynosi 24 miesiące, jednak w niniejszej analizie zostały uwzględnione dane po 24 tyg. leczenia (dane dla fazy przed pierwszą zmianą leczenia – *DURABLE 1*).

Wszystkie badania są badaniami z randomizacją, w których nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). Wszystkie badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych. Liczebności populacji w większości włączonych badaniach były wysokie: przekraczające 1000 pacjentów w jednej z analizowanych grup w przypadku badania *DURABLE 1*, przekraczające 200 pacjentów w jednej z grup w badaniu *Strojek 2009* oraz przekraczające 100 pacjentów w jednej z analizowanych grup w przypadku badań: *Kann 2006*, *Raskin 2005* i *Robbins 2007*.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej IG+OAD z MIX+OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w zakresie odsetków pacjentów osiągających poszczególne docelowe wartości HbA<sub>1c</sub> oraz w zakresie kontroli hipoglikemii ogółem oraz nocnych (za wyjątkiem odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7% po 24-28 tygodniach leczenia – wykazano znamienność statystyczną na korzyść komparatora: **OR=0,64 (95% CI: 0,46; 0,89)**). W przypadku redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> po 24-28 tygodniach leczenia, oceniana interwencja jest lekiem mniej skutecznym w porównaniu z MIX+OAD (**WMD=0,27(95% CI: 0,13; 0,42)**). Wykazano natomiast, że wśród pacjentów leczonych IG+OAD odnotowano znamienne wyższą redukcję poziomu FBG po 24 tygodniach leczenia (**MD=-1,60 (95% CI: -1,98; -1,22)**). Ponadto leczenie schematem IG+OAD jest terapią skuteczniejszą w porównaniu do MIX+OAD w redukcji poziomu FBG do <6,7 mmol/l po 24 tygodniach leczenia oraz redukcji FPG do docelowego poziomu 4,4-6,1 mmol/l po 28 tygodniach leczenia (odpowiednio: **OR=4,41 (95% CI: 2,71; 7,16)**; **OR=2,36 (95% CI: 1,39; 3,99)**). Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że po 24-28 tygodniach leczenia, pacjenci leczeni IG+OAD w porównaniu do MIX+OAD, częściej osiągają docelowy poziom FBG/FPG (**OR=3,25 (95% CI: 1,76; 6,00)**). IG+OAD charakteryzowała się wyższą skutecznością od MIX+OAD w odniesieniu do odsetka osób, u których zaobserwowano wystąpienie hipoglikemii ogółem oraz objawowej po 24-26 tygodniach leczenia (odpowiednio: **OR=0,77 (95% CI: 0,67; 0,90)**; **OR=0,64 (95% CI: 0,54; 0,75)**), a także w przypadku oceny liczby epizodów (na pacjenta/rok) hipoglikemii ogółem po 24-26 tygodniach leczenia i hipoglikemii objawowej po 24-28 tygodniach leczenia (odpowiednio: **WMD=-4,89 (95% CI: -7,41; -2,36)**; **WMD=-5,58 (95% CI: -8,17; -3,00)**). IG+OAD charakteryzowała się także wyższą skutecznością względem MIX+OAD w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny po 24-28 tygodniach leczenia oraz w odniesieniu do zmiany masy ciała po 24-28 tygodniach leczenia (odpowiednio: **WMD=-0,08 (95% CI: -0,14; -0,03)**; **WMD=-1,27 (95% CI: -1,56; -0,97)**). Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (IG+OAD vs MIX+OAD) jest zbliżony pod względem większości analizowanych punktów końcowych, za wyjątkiem utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich. Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po 24-28 tygodniach leczenia jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IG+OAD (**OR=0,41 (95% CI: 0,21; 0,80)**). Podobnie obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich po 24-26 tygodniach leczenia jest znamieny statystycznie na korzyść komparatora (odpowiednio: **OR=0,73 (95% CI: 0,57; 0,93)**; **OR=0,69 (95% CI: 0,50; 0,97)**).

#### Porównanie IG+bolus±OAD vs MIX+OAD

W procesie wyszukiwania odnaleziono 9 pierwotnych badań z randomizacją, porównujących IG+bolus±OAD z MIX±OAD: *DURABLE 2*, *Jain 2010*, *Rosenstock 2008*, *Tinahones 2014*, *Vora 2015*, *Bowering 2012*, *GINGER*, *Giugliano 2014*, *Riddle 2013*.

We wszystkich badaniach włączonych do analizy porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania IG w kombinacji z insuliną posiłkową i z/bez OAD z MIX podawanym w kombinacji z lub bez OAD, w próbie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu DURABLE 2 i *Rosenstock 2008* dotyczą 24 tygodni, w badaniu *Jain 2010* – 36 tygodni, *Tinahones 2014* – 2 tygodni skriningu i 24 tygodni leczenia, a w badaniu *Vora 2015* dotyczą 8-12 tygodni fazy *run-in* i 24 tygodni leczenia. Ponieważ okresy obserwacji w tych badaniach mieszczą się w granicy do 36 tygodni, zgodnie z założeniami przyjętymi w momencie rozpoczęcia prac nad niniejszym raportem – były metaanlizowane razem. Kolejne 4 badania wchodzące do omawianego porównania były metanalizowane razem (okres trwania badania powyżej 36 tygodni). Ich okresy wynosiły odpowiednio: *Bowering 2012*: 48 tygodni, *GINGER*: 8 tygodni fazy *run-in* i 52 tygodnie leczenia, *Giugliano 2014*: 2 tygodnie skriningu i 48 tygodni leczenia, *Riddle 2013*: 4 tygodnie fazy *run-in* i 60 tygodni leczenia.

Wszystkie badania są badaniami z randomizacją, w których nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). Wszystkie badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Liczebności populacji we włączonych badaniach były wysokie: znacznie przekraczające 100 pacjentów w jednej z analizowanych grup (oscylujące blisko wartości 200 pacjentów na grupę) w przypadku badania *DURABLE 2*, *Jain 2010*, *Rosenstock 2008* i *Vora 2015* oraz przekraczające 200 pacjentów w jednej z grup w badaniu *Tinahones 2014*.

W przypadku badań z okresem trwania powyżej 36 miesięcy, liczebności populacji wynosiły odpowiednio: dla badania *Bowering 2012*: powyżej 200 pacjentów na jedną analizowaną grupę, *GINGER*, *Giugliano 2014* i *Riddle 2013*: powyżej 100 pacjentów/grupę.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej IG+bolus±OAD z MIX±OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazała, iż w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> <7% przy braku hipoglikemii po 60 tygodniach leczenia, oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z MIX±OAD (**OR=1,89 (95% CI: 1,30; 2,74)**). Również w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% po 24-36 tygodniach leczenia, oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z MIX±OAD (**OR=1,34 (95% CI: 1,02; 1,75)**). Oprócz tego wśród pacjentów leczonych IG+bolus±OAD odnotowano znamienne wyższą redukcję poziomu FPG po 52-60 tygodniach leczenia (**WMD=-1,09 (95% CI: -1,57; -0,62)**). Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że po 48-52 tygodniach leczenia, pacjenci leczeni IG+bolus±OAD w porównaniu do MIX±OAD, są istotnie statystycznie mniej narażeni na wystąpienie hipoglikemii nocnych (**OR = 0,71 (95% CI: 0,51; 0,99)**). Natomiast częstość raportowania [na pacjenta/rok] hipoglikemii ogółem po 24-36 tygodniach leczenia była istotnie statystycznie większa w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem (**WMD=3,09 (95% CI: 0,24; 5,95)**). Natomiast IG+bolus±OAD charakteryzowała się wyższą skutecznością od MIX±OAD w odniesieniu do zmiany całkowitej dobowej dawki insuliny po 24 tygodniach leczenia (**WMD=-4,90 (95% CI: -8,46; -1,34)**) oraz w odniesieniu do satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą narzędzia DTSQ, również po 24 tygodniach leczenia (**MD=3,16 (95% CI: 1,51; 4,82)**). Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (IG+bolus±OAD vs MIX±OAD) jest zbliżony pod względem większości analizowanych punktów końcowych, za wyjątkiem utraty pacjentów z badania ogółem oraz w przypadku przypadkowego przedawkowania lub błędu dotyczącego stosowanego leku. Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem po 48-60 tygodniach leczenia jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IG+bolus±OAD (**OR=0,79 (95% CI: 0,63; 0,99)**). Z kolei obliczony iloraz szans wystąpienia przypadkowego przedawkowania lub błędu dotyczącego stosowanego leku po 24 tygodniach leczenia jest znamieny statystycznie na korzyść komparatora (**OR=28,73 (95% CI: 1,65; 499,62)**).

### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Abasaglar® jest lekiem dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.



Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Abasaglar® do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianej interwencji ( $\geq 1/10$  osób) należą hipoglikemie.

Należy podkreślić, iż również w uwzględnionych badaniach notowane zdarzenia niepożądane stanowiły przede wszystkim hipoglikemie.

W 2009 r. na stronie FDA pojawiły się informacje odnośnie możliwości pojawienia się zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów z cukrzycą w związku z używaniem IG (Lantus). Na podstawie dostępnych danych FDA zaleca, aby pacjenci nie przerywali terapii IG bez konsultacji z lekarzem. FDA nie stwierdziła związku IG ze zwiększeniem ryzyka nowotworu ze względu na niejednoznaczność wyników badań.

Na stronie EMA również odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa terapii insuliny glargine. W 2009 r. EMA na podstawie dostępnych danych nie potwierdziła ani nie wykluczyła możliwości zwiększonego ryzyka występowania nowotworu u pacjentów z cukrzycą leczonych IG, i zaleciła dalszą analizę dostępnych wyników badań. Potwierdza to stanowiskiem z 2013 r., gdzie na podstawie wszystkich dostępnych danych EMA nie stwierdziła związku IG ze zwiększeniem ryzyka nowotworu, zaznaczając, że badania laboratoryjne również nie wykazały takiej zależności. Zaleca dalszą analizę wszystkich nowych wyników badań, jako część rutynowej kontroli leków. Alerty zidentyfikowane na stronie MHRA były zbieżne z agencją EMA.

Na stronie URPLWMIpB nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji jaką jest insulina glargine.

Na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (*Chen 2013, Karlstad 2013*) nie odnotowano związku terapii IG ze wzrostem ryzyka raka prostaty oraz nowotworów ogółem w porównaniu z innymi typami insuliny.

W oparciu o wyniki randomizowanego badania *ORIGIN* można stwierdzić, stosowanie IG w porównaniu ze standardową terapią u pacjentów z cukrzycą typu 2 z zaburzeniami metabolizmu glukozy w 6-letnim horyzoncie czasowym nie wiązało się ze wzrostem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, nowotworów oraz powikłań mikronaczyniowych. Należy podkreślić, iż wyniki badania *ORIGIN* wykazały, że przez średnio 6,3 roku stosowania IG nie zaobserwowano wzrostu ryzyka nowotworów względem braku leczenia insulinowego, wykluczając możliwość związku przyczynowo-skutkowego, a częstość zdarzeń nowotworowych w tym czasie była porównywalna w obu grupach pacjentów.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Abasaglar® u pacjentów z cukrzycą typu 2 jest lekiem dobrze tolerowanym przez większość chorych, a jego profil bezpieczeństwa uznany jest jako akceptowalny.

## Wnioski

Cukrzyca typu 2 jest wieloczynnikową chorobą przewlekłą, która w zdecydowanej większości dotyczy osób dorosłych, głównie powyżej 30 r.ż. Ze względu na związane z nią przewlekłe powikłania makroangiopatyczne i mikroangiopatyczne, często powoduje niezdolność do pracy zawodowej oraz prowadzi do inwalidztwa fizycznego. Sprawia ona wiele trudności i znacznie obniża jakość życia pacjentów.

Produkt leczniczy Abasaglar® (insulina glargine) jest długo działającym analogiem insuliny. Jest terapią o udowodnionej efektywności klinicznej u chorych z cukrzycą typu 2, którzy wymagają leczenia z zastosowaniem insuliny. Ocenę efektywności klinicznej przeprowadzono na podstawie wiarygodnych badań z randomizacją.

Wprowadzenie preparatu Abasaglar® na wykaz leków refundowanych zwiększy liczbę dostępnych farmakoterapii stosowanych w cukrzycy typu 2, czego następstwem może być uzyskanie dodatkowych korzyści zdrowotnych.

Dodatkowo należy wskazać, że najnowsze wytyczne PTD [2016] podkreślają przewagę długodziałających analogów insuliny nad insuliną izofanową jako insuliną bazową (podstawową). Podkreślono, że leczenie oparte na długodziałających analogach insuliny wiąże się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii nocnych i ciężkich.

## 1. METODYKA

### 1.1. Sposób przeprowadzenia analizy efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi HTA [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [2, 3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

1. Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
  1. (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
  2. (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
  3. (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
  4. (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
  5. (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwi uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji.

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [6].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
  - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
  - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
  - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
  - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
  - narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;

- wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
7. Analiza ilościowa:
    - ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach;
    - w uzasadnionych przypadkach: ilościowa synteza wyników badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna);
  8. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [10];
  9. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
  10. Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

## 1.2. Pytanie kliniczne

Celem analizy jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Abasaglar® (substancja czynna: insulina glargine) stosowanego

- w schemacie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (IG+OAD) w porównaniu z insuliną NPH dodaną do OAD, insuliną detemir (ID) dodaną do OAD, mieszkankami insulinowymi (MIX) ± OAD,
- w schemacie z insuliną bolus i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (IG+bolus±OAD) w porównaniu z insuliną NPH dodaną do insuliny posiłkowej ± OAD, insuliną detemir (ID) dodaną do insuliny posiłkowej ± OAD, mieszkankami insulinowymi (MIX)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 wymagający leczenia z zastosowaniem insuliny. Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Eli Lilly Polska Sp.z.o.o.*

## 1.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań klinicznych do analizy głównej zostały sformułowane w oparciu o schemat PICOS:

**Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS)**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
----------	--------------------	---------------------



Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Populacja</b>	Populację docelową stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 wymagający insulinoterapii	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Populacja inna niż cukrzyca typu 2, czyli np. populacja pacjentów z cukrzycą typu 1 lub populacja mieszana (o ile w badaniach nie przedstawiono wyników z uwzględnieniem podziału na grupy)</li> <li>➤ Populacja azjatycka (badania przeprowadzone wyłącznie na populacji azjatyckiej)</li> </ul>
<b>Interwencja</b>	<p>Inasulina glargine w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych lub do insuliny posiłkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ IG+OAD</li> <li>➤ IG+bolus</li> </ul>	Inna substancja czynna, inny schemat podawania
<b>Komparatory</b>	<p>Komparatory:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Insulina ludzka (NPH) w terapii dodanej do OAD i/lub insuliny posiłkowej</li> <li>➤ Insulina detemir (ID) w terapii dodanej do OAD i/lub insuliny posiłkowej</li> <li>➤ Mieszanki insulin lub analogów insulin ludzkich (MIX) stosowane w monoterapii lub terapii dodanej do OAD</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej; inna substancja czynna, inny schemat podawania, brak grupy kontrolnej).
<b>Punkty końcowe</b>	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ kontrola glikemiczna mierzona HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glikowana);</li> <li>➤ kontrola glikemiczna mierzona FPG lub FBG (poziom glukozy na czczo);</li> <li>➤ końcowa dobową dawką insuliny;</li> <li>➤ satysfakcja z leczenia;</li> <li>➤ zmiany masy ciała;</li> <li>➤ epizody hipoglikemii.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ zgony;</li> <li>➤ utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);</li> <li>➤ zdarzenia niepożądane ogółem;</li> <li>➤ ciężkie oraz poważne zdarzenia niepożądane;</li> <li>➤ zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>➤ poszczególne zdarzenia niepożądane;</li> <li>➤ sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (działania niepożądane CCV).</li> </ul>	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Pierwotne badania z randomizacją (RCT) bezpośrednio porównujące IG względem komparatorów, w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych pod warunkiem, że przedstawiono w nich dane z fazy przed pierwszą zmianą terapii;</li> <li>➤ Badania, w których grupę kontrolną stanowiła insulina NPL o właściwościach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych nieróżniących się od insuliny NPH;</li> <li>➤ Okres obserwacji: ≥12 tygodni</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Okres leczenia &lt;12 tygodni;</li> <li>➤ Badania wtórne,</li> <li>➤ Badania bez randomizacji,</li> <li>➤ Badania przedkliniczne.</li> </ul>
<b>Status publikacji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Badania opublikowane;</li> <li>➤ Publikacja pełnotekstowa;</li> <li>➤ Publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Badania nieopublikowane;</li> <li>➤ Dostępne wyłącznie doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz.</li> </ul>

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej:

- Przegląd badań wtórnych: opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO(S) dla populacji i porównywanych interwencji (najbardziej aktualne);
- Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:
  - profil bezpieczeństwa wg ChPL;
  - informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLW MiPB, MHRA, EMA, FDA;
  - opublikowane badania RCT - bez adekwatnej grupy, trwające powyżej 5 lat, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym;
  - przeglądy systematyczne na podstawie badań o charakterze badań obserwacyjnych (najbardziej aktualne);

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku.

## 1.4. Metody identyfikacji badań

### 1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi HTA [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano insulinę glarginę.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz



wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby (data ostatniego wyszukiwania: 22.03.2016):

- elektroniczne bazy danych:
  - Medline przez PubMed;
  - EMBASE;
  - Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
  - CRD (*Center for Reviews and Dissemination*), złożoną z: DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS EED (*NHS Economic Evaluation Database*) i *Health Technology Assessment (HTA) Database*.

Wyszukiwanie w bazie Cochrane zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki Cochrane:

- przeglądy systematyczne Cochrane (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*, *Other Reviews*).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach CRD, Medline (przez PubMed), EMBASE oraz Cochrane zamieszczono w załączniku 16.

W celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej strategia wyszukiwania została zawężona do jednostki chorobowej: „cukrzyca typu 2”.

Data ostatniego wyszukiwania w bazach medycznych: 22.03.2016. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■■■■■), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (■■■■). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

#### 1.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
- Medline przez PubMed;
- Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
- EMBASE;
- serwisy internetowe:
  - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*);
  - SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*);
  - NCCHTA (*The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment*);
  - CADTH (*The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*);
  - INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*);
- rejestry badań klinicznych:
- <http://www.clinicaltrials.gov>;
- <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■■■■■), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej: ■■■■■■).

W celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej strategia wyszukiwania została zawężona do jednostki chorobowej: „cukrzyca typu 2”. Nie zastosowano natomiast zawężenia co do rodzaju badań, komparatora, poszukiwanych punktów końcowych oraz statusu publikacji.

Data ostatniego wyszukiwania artykułów w bazach medycznych: 23.03.2016. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem hasel zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku 16.

### Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (■■■■■■■■■■), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensusu (■■■■■■■■■■).

Na etapie selekcji publikacji na etapie abstraktów nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych.

Podczas selekcji badań klinicznych na podstawie pełnych tekstów zastosowano ograniczenia dotyczące interwencji alternatywnej oraz języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne HTA).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramów zgodnych z zaleceniami QUOROM [6].

## 1.5. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) oraz <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Do okna dialogowego na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) wpisano słowo kluczowe: insulin glargine.

W wyniku przeszukiwania rejestru badań klinicznych *Clinicaltrials.gov* odnaleziono 110 rekordów posiadających status badań zakończonych (*completed, has results*), spośród których te spełniające kryteria włączenia do analizy pokrywały się z wcześniej odnalezionymi rekordami podczas wyszukiwania w bazach PubMed, Cochrane oraz Embase.

## 1.6. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
  - kryteria włączenia pacjentów do badania i ich charakterystyka wyjściowa;
  - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
  - przyjęta definicja punktu końcowego;
  - metoda oceny punktu końcowego;
  - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
  - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów OR/HR;
  - dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

## 1.7. Ocena jakości danych

### 1.7.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [4]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.



Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (*selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (*performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (*attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (*detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (*reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie nieistotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Według aktualnych standardów, badania eksperymentalne poddaje się ocenie w skali Jadad [8]. Natomiast ocena jakości danych dla ocenianych interwencji przeprowadzana jest zgodnie z systemem GRADE [7].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0–5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

### 1.7.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);



- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

## 1.8. Analiza ilościowa

### 1.8.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2013*. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami w [4, 12, 13, 14]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [4, 12]. Przy czym w przypadku proporcji procedurę meta-analizy oparto o transformację Freemana-Tukeya [15].

Poprawność uzyskiwanych wyników potwierdza przeprowadzona weryfikacja porównawcza z wynikami otrzymywanymi w programach *R* wersja 3.2.2 oraz *StatsDirect* wersja 2.6.8. (w przypadku metaanaliz uzyskiwanych dla porównań bezpośrednich).

### 1.8.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (OR – z ang. odds ratio). Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [4] lub metodę Peto [12]. Przyjęto następujące kryteria wyboru sposobu kalkulacji parametru:

- jeśli odsetek pacjentów, u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił,  $\leq 1\%$ , przy względnie małym efekcie interwencji, tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$  oraz zrównoważonych liczebnościach grup, to za podstawową uznawano wartość obliczoną metodą Peto;
- w pozostałych przypadkach zastosowano metodę Mantela-Haenszla.

W przypadku, gdy w jednej z grup nie wystąpiło żadne zdarzenie lub zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów, a procedura wyboru metody obliczania OR wskazywała na metodę Mantela-Haenszla, zastosowano proporcjonalną do wielkości grup korektę pól zerowych [13]. Odstąpiono od przeprowadzenia analizy statystycznej w przypadku gdy zdarzenie nie wystąpiło w żadnej z grup terapeutycznych. Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [1]. Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

### 1.8.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, dla której opublikowano wartość średniej i odchylenia lub błędu standardowego (lub wartości te były możliwe do obliczenia na podstawie danych zawartych w publikacjach), prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (MD – *mean difference; difference in means*) – dla średnich końcowych lub średnich zmian względem wartości wyjściowej.

W przypadku, gdy różnica średnich w ocenie poszczególnych punktów końcowych została obliczona przez autorów badania i przedstawiona w publikacji autorzy niniejszej analizy zaniechali przeprowadzenia własnych obliczeń opierając wnioskowanie na opublikowanych danych.

### 1.8.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia” (*time-to-event*)

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (HR – *hazard ratio*). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny (HR – *hazard ratio*) jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane "z poziomu pacjenta", tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość p). W przypadku gdy nie możliwe było obliczenie hazardu względnego pośrednimi metodami, prezentowano dane dotyczące czasu obserwowania zdarzenia dla danego percentyla.

## 1.9. Metaanaliza statystyczna

### 1.9.1. Ocena zasadności wykonania metaanalizy

Ilościowa synteza rezultatów badań pierwotnych (metaanaliza statystyczna) dokonywana jest w celu oceny efektu interwencji przy zwiększonej mocy statystycznej i precyzji oszacowania [4]. Wiarygodna ocena efektu interwencji, poprzez dokonanie syntezy wyników badań pierwotnych na drodze metaanalizy statystycznej, jest uzasadniona tylko w sytuacji, gdy różnice pomiędzy badaniami (pod względem metodyki, charakterystyki prób i interwencji, definicji punktów końcowych, itp.) nie są na tyle znaczące, aby uniemożliwić uogólnienie uśrednionego wyniku na rzeczywistą populację pacjentów, adekwatną do badanego problemu zdrowotnego. W celu podjęcia decyzji, co do zasadności wykonania metaanalizy przeprowadzana jest wszechstronna ocena heterogeniczności badań. Na podstawie skali oraz rodzaju różnic stwierdzonych pomiędzy badaniami podejmowana jest decyzja o (1) wykonaniu lub niepodjęciu metaanalizy wyników oraz, jeżeli jednorodność badań jest wystarczająca do wykonania metaanalizy (2) wybór metody oceny efektu interwencji.

Ocenę efektu można przeprowadzić w oparciu o modele efektów stałych (*fixed effect*) lub model efektów losowych (*random effect*).

W modelu efektów stałych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy dokładnie ten sam efekt interwencji, a ewentualna rozbieżność wyników jest związana wyłącznie z elementem losowości. Z kolei w modelu efektów losowych przyjmuje się założenie, że każde z badań mierzy w gruncie rzeczy nieco inny efekt



(drobne różnice w metodologii, czy przedmiocie badania) i szacowany jest średni efekt interwencji.

### 1.9.2. Analiza heterogeniczności

Zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration [4] rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności, wyróżnione z uwagi na źródło obserwowanego zróżnicowania wyników:

- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych;
- heterogeniczność metodologiczna, spowodowana różnicami pod względem schematu badawczego i innych czynników wpływających na ryzyko wypaczenia wyników;
- heterogeniczność statystyczna, tj. zróżnicowanie pod względem wyników leczenia, badane metodami statystycznymi; wynika z heterogeniczności klinicznej lub metodologicznej badań.

Ocena heterogeniczności wyników (tj. heterogeniczności statystycznej) dokonywana jest w oparciu o wyniki testów statystycznych. Parametrami najlepiej informującymi o heterogeniczności badań są statystyki Q Cochran oraz  $I^2$  [4, 10]. Statystyka Q pozwala ocenić czy obserwowane różnice pomiędzy efektami uzyskanymi w poszczególnych badaniach można przypisać wyłącznie zmienności losowej. Przyjmuje się, że różnica pomiędzy zmiennością oczekiwaną (tj. wynikającą z działania przypadku) a obserwowaną, wskazuje na występowanie heterogeniczności przy wartości  $p < 0,1$ . Niemniej jednak, z uwagi na niską moc testu Q, w przypadku niskiej liczebności prób włączonych do metaanalizy i/lub małej liczby badań, brak statystycznej istotności wyniku testu Q nie stanowi wystarczającego uzasadnienia dla wykonania metaanalizy. Podobnie (rzadziej) w przypadku bardzo wysokiej liczby badań włączonych do metaanalizy wykazywana przez test heterogeniczności może nie mieć znaczenia klinicznego. Z tego względu, zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration, kluczowe decyzje dotyczące wykonania metaanalizy oraz wyboru metody statystycznej (modelu) dokonywane są przede wszystkim w oparciu o ocenę zróżnicowania klinicznego i metodologicznego badań pierwotnych, a w dalszej kolejności – w zależności od wyników testów heterogeniczności.

### 1.9.3. Wybór modelu oceny efektu

Za podstawową metodę oceny efektu w łącznej populacji badań przyjmuje się model efektów stałych (fixed effect) Mantela-Haenszela, ponieważ wartość uzyskiwaną w wyniku zastosowania tej metody uważana jest za najlepsze przybliżenie rzeczywistego efektu interwencji [3]. Uzyskanie wiarygodnych oszacowań w modelu efektów stałych (zwłaszcza wartości granic przedziału ufności) ograniczone jest do sytuacji, w której badania (1) nie wykazują znaczącego zróżnicowania klinicznego i/lub metodologicznego, jak również (2) nie stwierdza się istotnej heterogeniczności statystycznej (za wyjątkiem rzadkich sytuacji, w których liczba badań włączonych do metaanalizy jest bardzo wysoka). Dla takiego modelu w przypadku danych dychotomicznych metaanalizę przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela, a dla danych typu ciągłego metodą *Inverse Variance*. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności statystycznej, pomimo braku znaczących różnic pod względem metodologicznej i klinicznej charakterystyki badań (zatem w sytuacji, w której źródło heterogeniczności pozostaje trudne do wyjaśnienia), rozważane jest zastosowanie modelu efektów losowych DerSimoniana-Lairda (*random effect*) [4, 11].

Omawiany typ metaanalizy pozwala na oszacowanie wielkości uśrednionego efektu interwencji. Istotnym warunkiem ograniczającym zastosowanie modelu efektów losowych jest konieczność wykluczenia sytuacji, w której obserwowane różnice efektów pomiędzy badaniami mogą wynikać z obciążenia wyników jednego lub większej liczby z włączonych badań błędem systematycznym.

Odrębnie rozważane były sytuacje, w których wykonywana jest metaanaliza zdarzeń rzadkich.

#### 1.9.4. Metaanaliza wyników dla zdarzeń rzadkich

Metoda Peto funkcjonuje poprawnie dla małej (dużej) liczby zdarzeń, przy niewielkim skutku interwencji oraz przy zrównoważonych liczebnie grupach w większości badań. W pozostałych przypadkach wartość oczekiwana OR jest wyraźnie zaburzana (zbliżana ku wartości 1).

W związku z powyższym przeprowadzono meta-analizę metodą Peto, gdy spełnione były następujące warunki:

- w każdym badaniu odsetek pacjentów u których dany punkt końcowy wystąpił/nie wystąpił, nie przekroczył 1%;
- można było mówić o względnie małym efekcie interwencji tj.  $0,5 \leq OR \leq 2$ ;
- została zachowana równowaga grup zarówno w obrębie większości pojedynczych badań jak i ich łącznych (zsumowanych) wielkości,

Wartości pozostałych parametrów efektywności (tj. ryzyka względnego oraz parametrów bezwzględnych) obliczono z zastosowaniem metody Mantela-Haenszela (ponieważ metoda Peto służy wyłącznie do kalkulacji OR).



## 2. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (bazy Cochrane Reviews, Other Reviews, Technology Assessment);*
- *NICE (ang. National Institute for Health and Clinical Excellence);*
- *CRD (ang. Center for Reviews and Dissemination);*
- *AHRQ (ang. Agency for Healthcare Research and Quality),*

jak również przeszukano bazy PubMed i EMBASE pod kątem identyfikacji tego rodzaju publikacji.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dn. 23 marca 2016 r.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale należy wskazać opublikowane badania wtórne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych.

W związku ze zidentyfikowaniem i uwzględnieniem w niniejszej analizie klinicznej randomizowanych badań klinicznych pochodzących również z ostatnich lat (m.in. lata 2014-2016) odnoszenie się do wyników opracowań wtórnych pochodzących sprzed roku 2014 jest bezzasadne (mała liczba włączonych badań, zbyt duża rozbieżność pomiędzy zakresem czasowym przeprowadzonego wyszukiwania).

W związku z powyższym, poniżej zostaną przedstawione rezultaty najbardziej aktualnych analiz (trzy ostatnie lata tj. 2014 r. - 2016 r.) w zakresie analizowanego problemu decyzyjnego określonego kryteriami PICO.

Dla określonego przedziału czasowego (2014-2016) odnaleziono 2 przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną (skuteczność i bezpieczeństwo) IG podawanej w różnych schematach u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 zgodnie z PICO: *Rys 2014 [1], Rys 2015 [2]*.

Poniżej znajduje się tabelaryczne zestawienie najważniejszych wyników zidentyfikowanych przeglądów systematycznych.

Tabela 2. Tabełaryczne zestawienie wyników przeglądów systematycznych (Rys 2014, Rys 2015)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Rys 2014 [1]</b> <b>Podtyp badania: IA</b></p>	<p>Cel: porównanie kontroli glikemicznej oraz innych, wybranych punktów końcowych u pacjentów z cukrzycą typu 2, z nieskuteczną kontrolą glikemii za pomocą OADs, u których zintensyfikowano leczenie poprzez dodanie BIAsp 30 lub IG</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: <i>Medline, Embase, Cochrane</i>, rejestry badań klinicznych, abstrakty prezentowane na międzynarodowych konferencjach w celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych badań, referencje zidentyfikowanych badań</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do marca 2013</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencja: BIAsp 30 dodany do OAD</p> <p>Komparatory: IG dodana do OAD</p> <p>Metodyka: badania RCT, w których porównywano MIX z IG podawane w schemacie z co najmniej jednym OAD (dopuszczone było stosowanie różnych OAD)</p> <p>Punkty końcowe: poziom HbA<sub>1c</sub>, FPG, PG, epizody hipoglikemii, zmiana masy ciała, bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, utrata pacjentów z badania)</p>	<p>Włączone badania: 5 badań (w tym badania <i>Kann 2006, Raskin 2005, Strojek 2009</i>) obejmujących łącznie 1758 pacjentów, trwających od 24 do 28 tygodni.</p> <p>Wyniki: Na podstawie przeprowadzonej analizy ilościowej wykazano, że MIX jest bardziej skuteczny w redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do IG (metaanaliza z 5 badań RCT: WMD = -0,21% [95% CI: -0,35; -0,08]). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy BIAsp a IUG w zmianie poziomu FPG (metaanaliza z 3 badań: WMD = 7,09 mg/dl [95% CI: -15,76; 29,94]).</p> <p>Nie odnotowano wyższego ryzyka wystąpienia hipoglikemii ogółem (metaanaliza z 2 badań RCT: OR=1,77 [95% CI: 0,91; 3,44]) oraz ciężkiej hipoglikemii (metaanaliza z 4 badań RCT: OR=0,88 [95% CI: 0,31; 2,53]) w grupie leczonej BIAsp w porównaniu do grupy otrzymującej IG.</p> <p>Wnioski: BIAsp podawana w skojarzeniu z OAD prowadzi do lepszej kontroli glikemii w porównaniu z insuliną glarginę u pacjentów z cukrzycą typu 2, przy czym BIAsp podawana dwa razy dziennie prowadzi do znaczącego wzrostu masy ciała w porównaniu do terapii IG. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania epizodów hipoglikemii, przy czym BIAsp w porównaniu do IG w znamiennej statystycznie sposób zwiększał ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem.</p>
<p><b>Rys 2015 [2]</b> <b>Podtyp badania: IA</b></p>	<p>Cel: porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania IG i innych insulin w cukrzycy typu 2</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: <i>Medline (via PubMed), Embase, Cochrane</i>, przeszukano rejestry badań</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencja: IG dodana do OAD lub/i w kombinacji z insuliną positkową</p> <p>Komparatory: ID oraz NPH dodane do OAD lub/i w kombinacji z insuliną positkową, MIX</p> <p>Metodyka: badania RCT z czasem</p>	<p>Włączone badania: 29 RCT z czasem trwania leczenia 12-52 tygodni, w tym: 9 porównujących IG+OAD vs NPH+OAD (<i>Hsia 2010, Forst 2010, Esposito 2008, Eliaschewitz 2006, Fritsche 2006, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010</i>), 2 porównujące IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (<i>Koivisto 2011, Rosenstock 2001</i>), 1 porównujące IG+OAD±bolus vs NPH+ OAD±bolus (<i>Rosenstock 2009</i>), 2 porównujące IG+OAD vs ID+OAD (<i>Hollander 2008, Raskin 2009</i>), 2 porównujące IG+OAD vs ID+OAD (<i>Rosenstock 2008, Swinnen 2010</i>), 3 porównujące IG+OAD vs MIX (<i>Al-Shaikh 2006,</i></p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>(<a href="http://clinicaltrials.gov">clinicaltrials.gov</a>, <a href="http://ISRCTN.org">ISRCTN.org</a>)                      oraz abstrakty prezentowane na międzynarodowych konferencjach w celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych badań, przeszukano strony FDA, EMA, MHRA</p> <p>Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: do grudnia 2012</p>	<p>trwania <math>\geq 12</math> tyg., z grupami równoległymi lub w grupach naprzemiennych pod warunkiem, że przedstawiono w nich dane z fazy przed pierwszą zmianą terapii</p> <p>Punkty końcowe: udział pacjentów z poziomem HbA1c <math>&lt; 7\%</math> (I-rzędowy punkt końcowy)</p>	<p><i>Janča 2005, Schiel 2007</i>), 5 porównujących IG+OAD vs MIX+OAD (<i>DURABLE 1, Kann 2006, Raskin 2005, Robbins 2007, Strojek 2009</i>), 5 porównujących IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (<i>Bowering 2012, DURABLE 2, GINGER, Jain 2010, Rosenstock 2008</i>)</p>	<p>Wyniki: Stosowanie IG+OAD było związane z wyższym prawdopodobieństwem uzyskania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> przy braku hipoglikemii w porównaniu z NPH+OAD (RR=1,32 [95% CI: 1,09; 1,59]) oraz z MIX bez OAD (RR=1,61 [95% CI: 1,22; 2,13]). Prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> przy braku hipoglikemii było zbliżone w przypadku porównania IG+OAD z ID+OAD (RR=1,07 [95% CI: 0,87; 1,33]) oraz z MIX+OAD (RR=1,09 [95% CI: 0,86; 1,38]). Stosowanie IG+OAD było związane ze statystycznie niższym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii objawowej w porównaniu z NPH+OAD (RR=0,89 [95% CI: 0,83; 0,96]), z MIX+OAD (RR=0,75 [95% CI: 0,68; 0,83]) oraz z MIX bez OAD (RR=0,75 [95% CI: 0,68; 0,83]), IS nie uzyskano w porównaniu z ID+OAD (RR=0,99 [95% CI: 0,90; 1,08]). W porównaniach, w których IG podawana była w kombinacji z insuliną posiłkową odnotowano zbliżone odsetki pacjentów osiągniętych docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> w porównaniu z NPH (RR=1,14 [95% CI: 0,91; 1,44]), ale wyższe i IS na korzyść IG w porównaniu z MIX (RR=1,26 [95% CI: 1,12; 1,42]) oraz z ID (RR=1,38 [95% CI: 1,11; 1,72]). Ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii było niższe w grupie IG w porównaniu z NPH (RR= 0,77 [95% CI: 0,63; 0,94]), natomiast było zbliżone w przypadku porównania z MIX (RR= 0,74 [95% CI=0,46; 1,20]) oraz z ID (RR=1,10 [95% CI: 0,54; 2,25]). Profil bezpieczeństwa IG+OAD był zbliżony do NPH, natomiast w grupie IG odnotowano niższą częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z leczenia w porównaniu z MIX+OAD (RR=0,41 [95% CI: 0,22; 0,76]) oraz z ID+OAD (RR=0,40 [0,24; 0,69]). Również poważne reakcje w miejscu wstrzyknięcia występowały rzadziej w grupie IG+OAD względem grupy MIX+OAD (RR=0,71 [95% CI: 0,52; 0,98]).</p>
			<p>Wnioski: Dla większości analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności oraz bezpieczeństwa, IG stosowana u pacjentów z cukrzycą typu 2 stanowiła lepszą bądź nie gorszą opcję w porównaniu do innych insulin.</p>



### 3. WYNIK WYSZUKIWANIA PRZEGLĄDU SYSTEMATYCZNEGO BADAŃ PIERWOTNYCH

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 40 randomizowanych, opublikowanych prób klinicznych (*podtyp II A*), w których porównano efektywność kliniczną stosowania insuliny glargine w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w następujących schematach:

#### ➤ IG vs NPH

- w terapii dodanej do OAD z/bez insuliny posiłkowej: *Rosenstock 2009* [1].
- w terapii dodanej do insuliny posiłkowej z/bez OAD: *Koivisto 2011* [2] oraz *Rosenstock 2001* [3];
- w terapii dodanej do OAD: *Arakaki 2014* [4], *Eliaschewitz 2006* [5], *Esposito 2008* [6], *Forst 2010* [7], *Fritsche 2003* [8], *Hermanns 2015* [9], *Home 2015* [10], *Hsia 2011* [11], *Massi Benedetti 2003* [13], *Oikonomou 2014* [15], *Riddle 2003* [16], *Strojek 2010* [17];

#### ➤ IG vs ID

- w terapii dodanej do OAD: *Cander 2014* [18], *Elisha 2016* [19], *Meneghini 2013* [20], *Swinnen 2010* [21, 22] oraz *Rosenstock 2008* [23];
- w terapii dodanej do insuliny posiłkowej z/bez OAD: *Raskin 2009* [24] oraz *Hollander 2008* [25].

#### ➤ IG vs MIX

- w terapii dodanej do OAD:
  - IG+OAD vs MIX: *Al-Shaikh 2006* [27], *Janka 2005* [28], *Schiel 2007* [26];
  - IG+OAD vs MIX+OAD: *DURABLE 1* [29], *Kann 2006* [30], *Robbins 2007* [32], *Strojek 2009* [33], *Raskin 2005* [31];
- IG+bolus±OAD vs MIX±OAD: *DURABLE 2* [35], *Bowering 2012* [34], *GINGER* [36], *Giugliano 2014* [37], *Jain 2010* [38], *Rosenstock 2008* [40], *Tinahones 2014* [41], *Riddle 2013* [39], *Vora 2015* [42].

Podsumowując w ramach analizy klinicznej przeprowadzone zostaną następujące porównania terapii skojarzonych:

- IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus;
- IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD;
- IG+OAD vs NPH+OAD;
- IG+OAD vs ID+OAD;
- IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD;
- IG+OAD vs MIX,
- IG+OAD vs MIX+OAD,
- IG+bolus±OAD vs MIX+OAD.

Czas trwania leczenia w badaniach włączonych do niniejszej analizy wynosił od 12 tygodni do 5 lat. Autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej dla dwóch okresów: 12-36 tygodni (średni okres obserwacji) oraz powyżej 36 tygodni do 5 lat (długi okres obserwacji).

## 4. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IG+OAD±BOLUS VS NPH+OAD±BOLUS

### 4.1. Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania odnaleziono jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące IG+OAD±bolus z NPH+OAD±bolus: *Rosenstock 2009* [23].

W badaniu porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania IG w kombinacji z OAD i z lub bez insuliny bolusowej z NPH podawaną w kombinacji z OAD i z lub bez insuliny bolusowej w próbie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Rosenstock 2009* dotyczą 5 lat leczenia.

Badanie jest randomizowane, jednak nie zastosowano w nim zaślepienia (*open-label*). Badanie zostało przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Szczegółowa charakterystyka badania *Rosenstock 2009* włączonego do porównania IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus, szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniu klinicznym znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 16.3).

### 4.2. Skuteczność kliniczna

#### 4.2.1. Redukcja HbA<sub>1c</sub>

Ocena powyższego punktu końcowego została przeprowadzona w badaniu *Rosenstock 2009*.

Szczegółowe dane dotyczące redukcji HbA<sub>1c</sub> (%) zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 3. Redukcja HbA<sub>1c</sub> (%); IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (*Rosenstock 2009*)**

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>5 lat</b>					
<b><i>Rosenstock 2009</i></b>	<b>IG + OAD ± bolus</b>	513	-0,55 (0,06)	<b>0,21 (0,20; 0,22)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<b>NPH + OAD ± bolus</b>	504	-0,76 (0,06)		
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na niekorzyść ocenianej interwencji. Obliczona na podstawie wyników badania *Rosenstock 2009* różnica średnich zmian dla porównania IG + OAD ± bolus vs NPH + OAD ± bolus dla 5 lat okresu obserwacji wynosi 0,21 (95% CI: 0,20; 0,22). Jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że kontrola glikemii nie stanowiła pierwszorzędowego punktu końcowego dla wykazania różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, w związku z czym protokół badania zezwalał na modyfikowanie terapii (w tym: dodanie insuliny posiłkowej, zwiększanie dawek), przy braku właściwej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Znamienność statystyczna, wykazana dla omawianego punktu końcowego, mogła być osiągnięta ze względu na dużą próbę pacjentów biorących udział w badaniu.

#### 4.2.1. Redukcja FPG

Ocena powyższego punktu końcowego została przeprowadzona w badaniu *Rosenstock 2009*.

Szczegółowe dane dotyczące redukcji FPG (mmol/l) zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 4. Redukcja FPG (mmol/l); IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (*Rosenstock 2009*)**

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>5 lat</b>					
<b>Rosenstock 2009</b>	<b>IG + OAD ± bolus</b>	513	-2,5 (0,2)	0,00 (-0,02; 0,02)	1,000
	<b>NPH + OAD ± bolus</b>	504	-2,5 (0,2)		
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Dla analizowanego punktu końcowego obliczona na podstawie wyników badania *Rosenstock 2009* różnica średnich zmian dla porównania IG + OAD ± bolus vs NPH + OAD ± bolus wynosi 0,00 (95% CI: -0,02; 0,02). Wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 4.2.1. Hipoglikemia objawowa

Ocena powyższego punktu końcowego została przeprowadzona w badaniu *Rosenstock 2009*.

Szczegółowe dane dotyczące hipoglikemii objawowej zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 5. Hipoglikemia objawowa; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (*Rosenstock 2009*)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>5 lat</b>						
<b>Rosenstock 2009</b>	<b>IG + OAD ± bolus</b>	513	370 (73,9)	0,80 (0,60; 1,06)	-	0,120
	<b>NPH + OAD ± bolus</b>	504	385 (77,9)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie hipoglikemii objawowej jest podobny w obu grupach. Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 0,80 (95% CI: 0,60; 1,06). Wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 4.2.1. Hipoglikemia nocna objawowa

Ocena powyższego punktu końcowego została przeprowadzona w badaniu *Rosenstock 2009*.

Szczegółowe dane dotyczące hipoglikemii nocnej objawowej zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.



**Tabela 6. Hipoglikemia nocna objawowa; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>5 lat</b>						
<b>Rosenstock 2009</b>	<b>IG + OAD ± bolus</b>	513	281 (56,1)	0,85 (0,66; 1,09)	-	0,203
	<b>NPH + OAD ± bolus</b>	504	296 (59,9)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie hipoglikemii nocnej objawowej jest podobny w obu grupach. Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 0,85 (95% CI: 0,66; 1,09). Wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 4.2.1. Hipoglikemia ciężka

Ocena powyższego punktu końcowego została przeprowadzona w badaniu *Rosenstock 2009*.

Szczegółowe dane dotyczące hipoglikemii ciężkiej zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 7. Hipoglikemia ciężka; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>5 lat</b>						
<b>Rosenstock 2009</b>	<b>IG+OAD±bolus</b>	513	38 (7,6)	0,65 (0,42; 1,01)	-	0,054
	<b>NPH+OAD ±bolus</b>	504	55 (11,1)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie hipoglikemii ciężkiej jest wyższy w grupie NPH+OAD ±bolus względem grupy z ocenianą interwencją. Wynik nie wykazuje jednak znamienności statystycznej - obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 0,65 (95% CI: 0,42; 1,01).

#### 4.2.2. Hipoglikemie objawowe [na pacjenta/rok]

Ocena powyższego punktu końcowego została przeprowadzona w badaniu *Rosenstock 2009*.

Szczegółowe dane dotyczące hipoglikemii objawowych [na pacjenta/rok] zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 8. Hipoglikemie objawowe; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009)**

Badania	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>5 lat</b>					

Badania	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>Rosenstock 2009</b>	<b>IG + OAD ± bolus</b>	513	5,13 (12,79)	<b>-1,95 (-3,77; -0,13)</b>	<b>0,035</b>
	<b>NPH + OAD ± bolus</b>	504	7,08 (16,49)		
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona różnica średnich w przypadku analizy ilości epizodów hipoglikemii objawowych (na pacjenta/rocznie) w grupie otrzymującej IG + OAD ± bolus względem ramienia NPH + OAD ± bolus wynosi -1,95 (95% CI: -3,77; -0,13). Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (IG + OAD ± bolus) (p=0,035).

#### 4.2.1. Hipoglikemie nocne objawowe [na pacjenta/rok]

Ocena powyższego punktu końcowego została przeprowadzona w badaniu *Rosenstock 2009*.

Szczegółowe dane dotyczące hipoglikemii objawowych [na pacjenta/rok] zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 9. Hipoglikemie objawowe; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009)**

Badania	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>5 lat</b>					
<b>Rosenstock 2009</b>	<b>IG + OAD ± bolus</b>	513	1,66 (4,25)	<b>-0,45 (-1,01; 0,11)</b>	<b>0,117</b>
	<b>NPH + OAD ± bolus</b>	504	2,11 (4,88)		
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona dla analizowanego punktu końcowego różnica średnich w grupie otrzymującej IG + OAD ± bolus względem ramienia NPH + OAD ± bolus wynosi -0,45 (95% CI: -1,01; 0,11). Otrzymany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 4.2.1. Hipoglikemie ciężkie [na pacjenta/rok]

Ocena powyższego punktu końcowego została przeprowadzona w badaniu *Rosenstock 2009*.

Szczegółowe dane dotyczące hipoglikemii objawowych [na pacjenta/rok] zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 10. Hipoglikemie objawowe; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009)**

Badania	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>5 lat</b>					
<b>Rosenstock 2009</b>	<b>IG + OAD ± bolus</b>	513	0,04 (0,23)	<b>-0,02 (-0,05; 0,01)</b>	<b>0,233</b>
	<b>NPH + OAD ± bolus</b>	504	0,06 (0,30)		

Badania	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
---------	-------------	---	----------------------	--------------	------------

**GRADE** Wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona dla analizowanego punktu końcowego różnica średnich w grupie otrzymującej IG + OAD ± bolus względem ramienia NPH + OAD ± bolus wynosi -0,02 (95% CI: -0,05; 0,01). Otrzymany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 4.2.2. Końcowa dawka dobową insulin: insulin bazalna [IU]

Ocena powyższego punktu końcowego została przeprowadzona w badaniu *Rosenstock 2009*.

Szczegółowe dane dotyczące końcowej dawki dobowej insuliny zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 11. Końcowa dawka dobową insulin: insulin bazalna [IU]; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (*Rosenstock 2009*)**

Badania	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>5 lat</b>					
<b>Rosenstock 2009</b>	<b>IG + OAD ± bolus</b>	513	61,84 (39,41)	<b>-10,47 (-15,84; -5,10)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<b>NPH + OAD ± bolus</b>	504	72,31 (47,52)		

**GRADE** Wysoka

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona różnica średnich końcowych dawek dobowych insuliny bazalnej w grupie otrzymującej IG + OAD ± bolus względem ramienia NPH + OAD ± bolus wynosi -10,47 (95% CI: -15,84; -5,10). Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

#### 4.2.1. Przyrost masy ciała

Ocena powyższego punktu końcowego została przeprowadzona w badaniu *Rosenstock 2009*.

Szczegółowe dane dotyczące przyrostu masy ciała zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 12. Przyrost masy ciała; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (*Rosenstock 2009*)**

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>5 lat</b>					
<b>Rosenstock 2009</b>	<b>IG + OAD ± bolus</b>	513	3,7 (0,46)	<b>-1,10 (-2,202; -0,002)</b>	<b>0,0505</b>
	<b>NPH + OAD ± bolus</b>	504	4,8 (0,46)		

**GRADE** Wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych



Obliczona różnica średnich zmian masy ciała w grupie otrzymującej IG + OAD ± bolus względem ramienia NPH + OAD ± bolus wynosi -1,10 kg (95% CI: -2,202; -0,002). Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

### 4.3. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania IG+bolus±OAD względem NPH+OAD±bolus w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 analizowane będą następujące punkty końcowe:

- utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);
- zgony;
- zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);
- ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs);
- poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *drug/treatment-related*) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent*);
- poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u >2% pacjentów w jednej z analizowanych grup terapeutycznych.

#### 4.3.1. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniu *Rosenstock 2009* analizowano odsetki utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (*Rosenstock 2009*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>5 lat</b>							
Utrata pacjentów z badania ogółem	<i>Rosenstock 2009</i>	IG + OAD ± bolus	515	139 (27*)	0,93 (0,71; 1,22)	-	0,593
		NPH+OAD ±bolus	509	145 (28,49*)			
GRADE		Wysoka					
<b>5 lat</b>							
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>Rosenstock 2009</i>	IG + OAD ± bolus	515	17 (3,3*)	1,41 (0,67; 2,99)	-	0,365
		NPH+OAD ±bolus	509	12 (2,36*)			
GRADE		Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W wyniku przeprowadzonej analizy nie wykazano znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami: IG+bolus±OAD i NPH+OAD±bolus zarówno w przypadku utraty pacjentów z badania ogółem, jak i w przypadku utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

#### 4.3.2. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów.

Tabela 14. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>5 lat</b>							
Zdarzenia niepożądane ogółem**	Rosenstock 2009	IG+OAD ± bolus	514	490 (95,3)	1,02 (0,57; 1,83)	-	0,939
		NPH+OAD ±bolus	503	479 (95,2)			
GRADE		Wysoka					
<b>Okres obserwacji: 5 lat</b>							
Ciężkie zdarzenia niepożądane **	Rosenstock 2009	IG + OAD ± bolus	514	211 (41,1)	0,93 (0,73; 1,20)	-	0,584
		NPH+OAD ±bolus	503	215 (42,7)			
GRADE		Wysoka					
<b>Okres obserwacji: 5 lat</b>							
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonuA**	Rosenstock 2009	IG + OAD ± bolus	514	14 (2,7)	1,25 (0,56; 2,79)	-	0,581
		NPH+OAD ±bolus	503	11 (2,2)			
GRADE		Wysoka					

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

^Dane pochodzą z suplementu dostępnego online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2723680/>

\*\*Zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia

W oparciu o przeprowadzone agregacje danych w zakresie porównania ocenianej interwencji z NPH+OAD±bolus obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń

niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu nie wykazują znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami).

#### 4.3.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W badaniu *Rosenstock 2009* zostały podane informacje na temat poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

**Tabela 15. Poszczególne zdarzenia niepożądane; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (*Rosenstock 2009*)**

Zdarzenie niepożądane	IG+OAD ± bolus [N=514]	NPH+OAD ±bolus [N=503]	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	n (%)	n (%)			
<b>5 lat</b>					
Zaćma <sup>^</sup>	93 (18.1)	80 (15.9)	1,17 (0,84; 1,62)	-	0,353
Zapalenie oskrzeli <sup>^</sup>	78 (15.2)	71 (14.1)	1,09 (0,77; 1,54)	-	0,633
Kaszel <sup>^</sup>	62 (12.1)	37 (7.4)	<b>1,73 (1,13; 2,65)</b>	<b>22 (12; 95)</b>	<b>0,012</b>
Skurcze mięśni <sup>^</sup>	47 (9.1)	35 (7.0)	1,35 (0,85; 2,12)	-	0,202
Nudności <sup>^</sup>	44 (8.6)	34 (6.8)	1,29 (0,81; 2,06)	-	0,282
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit <sup>^</sup>	41 (8.0)	30 (6.0)	1,37 (0,84; 2,23)	-	0,209
Choroba refluksowa przełyku <sup>^</sup>	41 (8.0)	34 (6.8)	1,20 (0,75; 1,92)	-	0,458
Zmęczenie <sup>^</sup>	41 (8.0)	30 (6.0)	1,37 (0,84; 2,23)	-	0,209
Zawroty głowy <sup>^</sup>	38 (7.4)	29 (5.8)	1,30 (0,79; 2,15)	-	0,297
Hiperlipidemia <sup>^</sup>	37 (7.2)	22 (4.4)	1,70 (0,99; 2,92)	-	0,056
Zaburzenia czucia <sup>^</sup>	27 (5.3)	17 (3.4)	1,58 (0,85; 2,95)	-	0,145
Niepokój <sup>^</sup>	26 (5.1)	18 (3.6)	1,44 (0,78; 2,65)	-	0,248
Zakażenia górnych dróg oddechowych <sup>^</sup>	149 (29.0)	169 (33.6)	0,81 (0,62; 1,05)	-	0,113
Obrzęk obwodowy <sup>^</sup>	103 (20.0)	114 (22.7)	0,86 (0,63; 1,15)	-	0,307



Zdarzenie niepożądane	IG+OAD ± bolus [N=514] n (%)	NPH+OAD ±bolus [N=503] n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Ból stawów <sup>^</sup>	73 (14.2)	81 (16.1)	0,86 (0,61; 1,22)	-	0,398
Ból mięśniowo-szkieletowy <sup>^</sup>	44 (8.6)	51 (10.1)	0,83 (0,54; 1,27)	-	0,388
Ból w klatce piersiowej <sup>^</sup>	32 (6.2)	41 (8.2)	0,75 (0,46; 1,21)	-	0,236
Zapalenie płuc <sup>^</sup>	30 (5.8)	36 (7.2)	0,80 (0,49; 1,33)	-	0,394
Ból gardła i krtani <sup>^</sup>	29 (5.6)	35 (7.0)	0,80 (0,48; 1,33)	-	0,388
Zapalenie kości i stawów <sup>^</sup>	29 (5.6)	37 (7.4)	0,75 (0,46; 1,24)	-	0,269
Duszność <sup>^</sup>	27 (5.3)	33 (6.6)	0,79 (0,47; 1,33)	-	0,377
Nowotwory <sup>^</sup>	57 (11.1)	62 (12.3)	0,89 (0,61; 1,30)	-	0,540
<b>GRADE</b>	Wysoka (dotyczy wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych)				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>Dane pochodzą z suplementu dostępnego online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2723680/>

Analizując powyższą tabelę można stwierdzić, iż częstość występowania powyższych zdarzeń niepożądanych jest zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami IG+bolus±OAD i NPH+OAD±bolus.

Jedynie w przypadku zdarzenia niepożądanego jakim jest kaszel uzyskano statystycznie znamiennej różnicę pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi, wskazującą na niekorzyść ocenianej interwencji (OR (95% CI)=1,73 (1,13; 2,65); p=0,012).

## 5. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IG+BOLUS±OAD Z NPH+BOLUS±OAD

### 5.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono dwa pierwotne badania z randomizacją, porównujące IG+bolus±OAD z NPH+bolus±OAD: *Koivisto 2011* [2] oraz *Rosenstock 2001* [3].

We wszystkich badaniach włączonych do analizy porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania IG w kombinacji z insuliną bolusową z NPH podawaną w kombinacji z insuliną bolusową w próbie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Dodatkowo w badaniu *Koivisto 2011* pacjenci przyjmowali OAD.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Koivisto 2011* dotyczą 24-tygodni leczenia, natomiast w próbie klinicznej *Rosenstock 2001* odnoszą się do 28-tygodni leczenia.

Wszystkie badania są badaniami z randomizacją, w których nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). Wszystkie badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD, szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 16.3).

### 5.2. Heterogeniczność metodologiczna

Oba badania zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W badaniu *Koivisto 2011* kody randomizacyjne wygenerowano centralnie z zastosowaniem systemu odpowiedzi głosowych (*interactive voice response system*) zapewniających utajnienie randomizacji (*allocation concealment*). Natomiast w badaniu *Rosenstock 2001* nie przedstawiono informacji na temat ukrycia kodu alokacji. Rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał maskowaniu, nie podano również informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki. Informację z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu obserwacji wraz z przyczynami utraty z badania przedstawiono w sposób wyczerpujący zarówno w pracy *Rosenstock 2001*, jak również *Koivisto 2011*. Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy skali Jadad. Maksymalna możliwa liczba punktów do uzyskania wynosiła 5. Jakość badania *Koivisto 2011* została oceniona na umiarkowaną (3/5 punktów w skali Jadad). Badanie *Rosenstock 2001* uzyskało niską liczbę punktów (2/5).

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

### 5.3. Heterogeniczność kliniczna

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania IG+OAD z ID+OAD.

Tabela 16. Zestawienie najważniejszych parametrów charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001)

Badanie	Interwencja	Wcześniejsze leczenie insuliną	Liczebność	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup>	Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach	HbA <sub>1c</sub> , średnia w %	FPG, średnia w mmol/l	FBG, średnia w mmol/l
<b>Koivisto 2011</b>	IG+bolus±OAD	TAK	187	60,3	46	33,3	11,0*	8,8	bd	bd
	NPL+bolus±OAD		187	59,3	40,6	33,3	11,0*	8,8	bd	bd
<b>Rosenstock 2001</b>	IG+bolus±OAD	TAK	259	59,5	57,9	30,7	13,4	8,6	10,6	9,1
	NPH+bolus±OAD		259	59,2	62,2	30,4	14,1	8,5	11,1	9,2

\*Mediana



Liczebności populacji we włączonych badaniach (*Koivisto 2011*, *Rosenstock 2001*) były wysokie, przekraczające 100 pacjentów w jednej z analizowanych grup.

Okres leczenia w badaniu *Koivisto 2011* wynosił: 24 tygodnie, natomiast w badaniu *Rosenstock 2001* – 28 tygodni.

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci z cukrzycą typu 2 poddanych wcześniej insulinoterapii. Ponadto w badaniu *Koivisto 2011* pacjenci otrzymywali wcześniej OAD.

Średnia wieku w analizowanych badaniach była podobna i wynosiła 59,2-60,3 lat. W badaniu *Rosenstock 2001* większość analizowanej populacji stanowili mężczyźni (57,9-62,2%), natomiast w badaniu *Koivisto 2011* odsetek mężczyzn był niższy i wynosił 40,6-46%.

Średnia wartość BMI we wszystkich włączonych badaniach była zbliżona i wynosiła 30,4-33,3 kg/m<sup>2</sup>. Czas trwania choroby wynosił 11,0-14,1 lat. Średni poziom HbA<sub>1c</sub> wynosił 8,5-8,8%, natomiast średni poziom FPG wynosił 10,6-11,1 mmol/l.

Nie stwierdzono istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną.

## 5.4. Skuteczność kliniczna

### 5.4.1. Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono w obu włączonych badaniach.

Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do wartości wyjściowej zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 17. Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (*Koivisto 2011*, *Rosenstock 2001*)

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana HbA <sub>1c</sub> względem wartości wyjściowej, % (SD)*	Różnica średnich zmian* MD (95% CI)	Wartość p*
<b>24-28 tygodni</b>					
<i>Koivisto 2011</i> [24 tygodnie]	IG+bolus±OAD	180	-1,20 (1,16)**	-0,15 (-0,38; 0,08)	0,199
	NPH+bolus±OAD	179	-1,05 (1,05)**		
<i>Rosenstock 2001</i> [28 tygodni]	IG+bolus±OAD	259	-0,41& (0,10)	<b>0,18</b> <b>(0,16; 0,20)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	NPH+bolus±OAD	259	-0,59& (0,10)		
Wynik metaanalizy	DerSimonian-Laird random effects model WMD = 0,04 (-0,29; 0,36)				
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=7,94(df=1) p=0,005 I <sup>2</sup> (inconsistency)=87,41%				
GRADE	Średnia§				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

&IŚ względem wartości wyjściowych

\*\*LS

§Stwierdzono heterogeniczność wyników

Na podstawie dostępnych danych wykonano metaanalizę różnicy średnich zmian zawartości HbA<sub>1c</sub> dla 24-28 tyg. leczenia. Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian w poziomie HbA<sub>1c</sub> w grupie otrzymującej

IG+bolus±OAD względem ramienia NPH+bolus±OAD wynosi 0,04 (95% CI: -0,29; 0,36). Otrzymany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników. Przyczyną heterogeniczności są różnice w stosowaniu OAD, a także w wielkości stosowanych dawek insuliny pomiędzy badaniami. W pracy *Koivisto 2011* pacjenci oprócz insulinoterapii otrzymywali MET, a średnia dobową dawką insuliny bazalnej wynosiła 33 i 30 jednostek w grupie IG i NPH odpowiednio. W drugim badaniu (*Rosenstock 2001*) nie stosowano OAD, natomiast mediana dobowej dawki insuliny bazalnej wynosiła odpowiednio 40 i 47 U w grupie IG oraz NPH.

Wynik istotny statystycznie na korzyść NPH+bolus±OAD odnotowano w badaniu *Rosenstock 2001*.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### 5.4.2. Odsetek chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% oraz HbA<sub>1c</sub> <7%

Informacje o częstości uzyskiwania HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% oraz częstości uzyskiwania HbA<sub>1c</sub> <7% przedstawiono szczegółowo w badaniu *Koivisto 2011*.

Uzyskane dane z badania *Koivisto 2011* prezentuje poniższa tabela.

**Tabela 18. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% oraz poziomem HbA<sub>1c</sub> <7%; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (*Koivisto 2011*)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>							
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%	<i>Koivisto 2011</i> [24 tygodnie]	IG+bolus±O AD	180	25* (14)	1,90 (0,95; 3,79)	-	0,068
		NPL+bolus± OAD	179	14* (8)			
<b>GRADE</b>			Wysoka				
<b>24 tygodnie</b>							
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> <7%	<i>Koivisto 2011</i> [24 tygodnie]	IG+bolus±O AD	180	52* (29)	1,46 (0,90; 2,36)	-	0,123
		NPL+bolus± OAD	179	39* (22)			
<b>GRADE</b>			Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentów osiągających docelowe wartości HbA<sub>1c</sub> nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

#### 5.4.3. Redukcja poziomu FBG

W badaniu *Rosenstock 2001* ocenianym punktem końcowym była zmiana poziomu glukozy we krwi na czczo (FBG) po 28 tyg. leczenia. Autorzy badania *Koivisto 2011* przedstawili średnie wartości końcowe FBG po 24 tyg leczenia.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 19. Poziom FBG; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001)**

Badania	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa FBG, mmol/l (SD)	Średnia zmiana FBG względem wartości wyjściowej, mmol/l (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-28 tygodni</b>						
<i>Koivisto</i> 2011 [24 tygodnie]	IG+bolus±OAD	136	8,26 (2,55)*	bd	-0,37 (-1,17; 0,43)	0,366
	NPH+bolus±OAD	124	8,63 (3,85)*	bd		
GRADE	Wysoka					
<i>Rosenstock</i> 2001 [28 tygodni]	IG+bolus±OAD	259	bd	-1,30&	-	NS <sup>^</sup>
	NPH+bolus±OAD	259	bd	-1,18&		
GRADE	Średnia					

&IS względem wartości wyjściowych, dane odczytane w wykresu za pomocą programu *TechDig*

<sup>^</sup>Podane przez autorów badania

\*LSM

Kontrola glikemii mierzona redukcją FBG nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

#### 5.4.4. Odsetek chorych z poziomem FBG <6,7 mmol/l

Autorzy badania *Rosenstock 2001* oceniali liczby oraz odsetki pacjentów, u których zanotowano spadek poziomu FBG do <6,7 mmol/l.

Szczegółowe dane dotyczące odsetków pacjentów, u których zanotowano spadek poziomu FBG do <6,7 mmol/l w badaniu *Rosenstock 2001* zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 20. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił spadek poziomu FBG <6,7 mmol/l po 28 tyg. leczenia; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Rosenstock 2001)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>28 tygodni</b>						
<i>Rosenstock</i> 2001 [28 tyg.]	IG+bolus±OAD	259	77* (29,6)	1,14 (0,78; 1,67)	-	0,495
	NPH+bolus±OAD	259	70* (27,1)			
GRADE						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych



Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których zanotowano spadek poziomu FBG do <6,7 mmol/l jest bardzo podobny w obu grupach. Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 1,14 (95% CI: 0,78; 1,67). Wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

#### 5.4.5. Hipoglikemie

W poniższej tabeli przedstawiono liczby oraz odsetki pacjentów a także obliczone ilorazy szans częstości występowania hipoglikemii ogółem, hipoglikemii objawowej, hipoglikemii nocnej oraz hipoglikemii ciężkiej. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 21. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem, hipoglikemia objawowa, hipoglikemia nocna, hipoglikemia ciężka; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>							
Hipoglikemia ogółem	<i>Koivisto 2011</i> [24 tygodnie]	IG+bolus±OAD	187	119* (63,6)	1,37 (0,90; 2,07)	-	0,140
		NPL+bolus±OAD	187	105* (56,1)			
GRADE			Wysoka				
<b>28 tygodni</b>							
Hipoglikemia objawowa	<i>Rosenstock 2001</i> [28 tygodni]	IG+bolus±OAD	259	159 (61,4)	0,79 (0,55; 1,13)	-	0,200
		NPH+bolus±OAD	259	173 (66,8)			
GRADE			Wysoka				
<b>24-28 tygodni</b>							
Hipoglikemia nocna	<i>Koivisto 2011</i> [24 tygodnie]	IG+bolus±OAD	187	36* (19,3)	0,69 (0,42; 1,13)	-	0,138
		NPL+bolus±OAD	187	48* (25,7)			
Hipoglikemia nocna	<i>Rosenstock 2001</i> [28 tygodni]	IG+bolus±OAD	259	81 (31,3)	<b>0,68</b> <b>(0,47; 0,97)</b>	<b>12</b> <b>(6; 160)</b>	<b>0,035</b>
		NPH+bolus±OAD	259	104 (40,2)			
Wynik metaanalizy			Mantel-Haenszel fixed effects model <b>OR= 0,68 (0,51; 0,91)</b> <b>NNT=13 (8; 53)</b>				
Ocena heterogeniczności			Cochran Q=0,00(df=1) p=0,954 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
GRADE			Wysoka				
<b>24-28 tygodni</b>							
Hipoglikemia ciężka	<i>Koivisto 2011</i> [24 tygodnie]	IG+bolus±OAD	187	1* (0,5)	0,33 (0,03; 3,20)	-	0,339
		NPL+bolus±OAD	187	3* (1,6)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
	<i>Rosenstock 2001</i> [28 tygodni]	IG+bolus±OAD	259	1 (0,4)	0,16 (0,02; 1,37)	-	0,095
		NPH+bolus±OAD	259	6 (2,3)			
Wynik metaanalizy			Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,22 (0,05; 1,02)				
Ocena heterogeniczności			Cochran Q=0,20(df=1) p=0,657 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
GRADE			Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans dotyczący wystąpienia hipoglikemii nocnej po 24-28 tygodniach leczenia wynosi 0,68 (95% CI: 0,51; 0,91). Oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie IG+bolus±OAD stanowi 68% tej szansy w grupie NPH+bolus±OAD. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Wartość parametru NNT wynosi 13 (95% CI: 8; 53). Oznacza to, że lecząc 13 pacjentów IG+bolus±OAD zamiast NPH+bolus±OAD przez okres 24-28 tygodni, można uniknąć 1 dodatkowego przypadku hipoglikemii nocnej.

Dla pozostałych punktów końcowych: hipoglikemia ogółem, hipoglikemia objawowa oraz hipoglikemia ciężka nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W przypadku metaanaliz przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono dane na temat liczby epizodów hipoglikemii ogółem oraz nocnej u pacjenta na rok, które zaraportowano w badaniu *Koivisto 2011*.

Tabela 22. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem oraz nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs NPL+bolus±OAD (*Koivisto 2011*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa, (SD) [na pacjenta/rok]	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>						
Hipoglikemia ogółem [na pacjenta/rok]	<i>Koivisto 2011</i> [24 tygodnie]	IG+bolus±OAD	187	14,11 (28,23)*	3,40 (-1,69; 8,49)	0,190
		NPL+bolus±OAD	187	10,71 (21,54)*		
GRADE			Wysoka			
<b>24 tygodnie</b>						
Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok]	<i>Koivisto 2011</i> [24 tygodnie]	IG+bolus±OAD	187	1,10*	-0,48 (-1,21; 0,25)	0,2 <sup>^</sup>
		NPL+bolus±OAD	187	1,58*		
GRADE			Średnia			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Podane przez autorów badania

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że różnice liczby epizodów hipoglikemii ogółem oraz hipoglikemii nocnej między analizowanymi interwencjami były nieistotne statystycznie.

#### 5.4.6. Końcowa dawka dobową insuliny

Końcowa dawka dobową insuliny była wyrażona za pomocą wartości bezwzględnych (U) lub w przeliczeniu na kg masy ciała (U/kg). Dane dotyczące końcowych wartości dawek poszczególnych insulin przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Końcowa dawka dobową insuliny [U/kg] oraz [U]; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001)

Punkt końcowy	Badania	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>28 tygodni</b>						
Końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna + bolus [U/kg]	Rosenstock 2001 [28 tygodni]	IG+bolus±OAD	259	0,75 <sup>^</sup>	-	NS
		NPH+bolus±OAD	259	0,75 <sup>^</sup>		
GRADE		Średni				
<b>24 tygodnie</b>						
Końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna + bolus [U]	Koivisto 2011 [24 tygodnie]	IG+bolus±OAD	180	75* <sup>&amp;</sup>	2,18	0,7 <sup>^^</sup>
		NPL+bolus±OAD	179	65,8* <sup>&amp;</sup>	12,68) <sup>^^&amp;</sup>	
GRADE		Wysoka				
<b>24-28 tygodni</b>						
Końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna [U]	Koivisto 2011 [24 tygodnie]	IG+bolus±OAD	180	32,8 <sup>&amp;</sup>	-	bd
		NPL+bolus±OAD	179	29,6 <sup>&amp;</sup>		
GRAD		Niska				
Końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna [U]	Rosenstock 2001 [28 tygodni]	IG+bolus±OAD	259	40 <sup>^</sup>	-	bd
		NPH+bolus±OAD	259	47 <sup>^</sup>		
GRADE		Niska				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Mediana

<sup>^^</sup>Podane przez autorów badania

<sup>&</sup>LSM (least squares mean)

Ze względu na sposób przedstawienia danych w badaniach agregacja danych była niemożliwa do przeprowadzenia. Na podstawie analizy danych z pojedynczych badań nie odnotowano istotnych różnic między grupami w średnich dawkach końcowych stosowanych insulin.



### 5.4.7. Przyrost masy ciała

Dane odnośnie analizy zmiany masy ciała w badaniach *Koivisto 2011* oraz *Rosenstock 2001* zawiera poniższa tabela. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 24. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (*Koivisto 2011*, *Rosenstock 2001*)**

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-28 tygodni</b>					
<b><i>Koivisto 2011</i></b> <b>[24 tygodnie]</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	180	0,75& (3,35)*	0,09 (-0,63; 0,81)	0,807
	<b>NPL+bolus±OAD</b>	179	0,66& (3,61)^		
<b><i>Rosenstock 2001</i></b> <b>[28 tygodni]</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	259	0,40	<b>-1,00</b> <b>(-1,58; -0,42)</b>	<b>&lt;0,001</b> <b>0,0007^</b>
	<b>NPL+bolus±OAD</b>	259	1,40		
<b>Wynik metaanalizy</b>	DerSimonian-Laird random effects model WMD=-0,48(-1,54; 0,59)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=5,35(df=1) p=0,021 I <sup>2</sup> (inconsistency)=81,30%				
<b>GRADE</b>	Średnia§				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych  
&LSM (least squares mean)  
§Stwierdzono heterogeniczność wyników

W badaniu *Rosenstock 2001* przyrost masy ciała w trakcie leczenia był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu NPH+bolus±OAD w porównaniu z IG+bolus±OAD. W pracy *Koivisto 2011* nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Obliczona na podstawie metaanalizy wartość WMD wynosi -0,48 (95% CI: -1,54; 0,59) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Jednakże uzyskany wynik cechuje się wysoką heterogenicznością i tym samym obarczony jest niepewnością. Przyczyną heterogeniczności są różnice w stosowaniu OAD, a także w wielkości stosowanych dawek insuliny pomiędzy badaniami. W pracy *Koivisto 2011* pacjenci oprócz insulinoterapii otrzymywali MET, a średnia dobowa dawka insuliny bazalnej wynosiła 33 i 30 jednostek w grupie IG i NPH odpowiednio. W drugim badaniu (*Rosenstock 2001*) nie stosowano OAD, natomiast mediana dobowej dawki insuliny bazalnej wynosiła odpowiednio 40 i 47 U w grupie IG oraz NPH.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

## 5.5. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania IG+bolus±OAD względem NPH+bolus±OAD w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 analizowane będą następujące punkty końcowe:

- utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);
- zgony;
- zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);

- ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs);
- poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *drug/treatment-related*) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent*);
- poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u >2% pacjentów w jednej z analizowanych grup terapeutycznych.

### 5.5.1. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniach *Koivisto 2011* oraz *Rosenstock 2001* analizowano odsetki utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (*Koivisto 2011*, *Rosenstock 2001*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	
<b>24-28 tygodni</b>								
Utrata pacjentów z badania ogółem	<i>Koivisto 2011</i> [24 tygodnie]	IG+bolus±O AD	187	12 (6,4)*	0,64 (0,30; 1,38)	-	0,256	
		NPH+bolus±OAD	187	18 (9,6)*				
	<i>Rosenstock 2001</i> [28 tygodni]^	IG+bolus±O AD	259	28 (10,8)*	1,37 (0,76; 2,49)	-	0,295	
		NPH+bolus±OAD	259	21 (8,1)*				
	<b>Wynik metaanalizy</b>		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,03 (0,65; 1,63)					
	<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cachran Q=2,37(df=1) p=0,124 I <sup>2</sup> (inconsistency)=57,80%					
	<b>GRADE</b>		Wysoka					
	<b>24-28 tygodni</b>							
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	<i>Koivisto 2011</i> [24 tygodnie]	IG+bolus±O AD	187	0 (0)	0,33 (0,01; 8,19)	-	0,500	
		NPH+bolus±OAD	187	1 (<1)*				
	<i>Rosenstock 2001</i> [28 tygodni]	IG+bolus±O AD	259	9 (3,5)*	1,30 (0,48; 3,53)	-	0,612	
		NPH+bolus±OAD	259	7 (2,7)*				

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	<b>Wynik metaanalizy</b>		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,12 (0,44; 2,87)				
	<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q=0,63(df=1) p=0,426 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
	<b>GRADE</b>		Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W oparciu o przeprowadzone agregacje danych w zakresie porównania ocenianej interwencji z NPH+bolus±OAD obliczone ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem oraz utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych nie wykazują znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 5.5.2. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony

W badaniu *Koivisto 2011* analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów. Natomiast w badaniu *Rosenstock 2001* analizowano jedynie częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 26. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (*Koivisto 2011, Rosenstock 2001*)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>							
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>Koivisto 2011</i> [24 tygodnie]	IG+bolus±O AD	187	81 (43,3)	1,22 (0,81; 1,84)	-	0,344
		NPL+bolus± OAD	187	72 (38,5)			
	<b>GRADE</b>		Wysoka				
<b>24-28 tygodni</b>							
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	<i>Koivisto 2011</i> [24 tygodnie]	IG+bolus±O AD	187	0	0,14 (0,01; 2,74)	-	0,195
		NPL+bolus± OAD	187	3 (1,6*)			
	<i>Rosenstock 2001</i> [28 tygodni]^	IG+bolus±O AD	259	27 (10,4)	1,39 (0,76; 2,55)	-	0,286
NPH+bolus± OAD	259	20 (7,7)					



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>Wynik metaanalizy</b>			Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,19 (0,67; 2,11)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>			Cochran Q=2,24(df=1) p=0,134 I <sup>2</sup> (inconsistency)=55,45%				
<b>GRADE</b>			Wysoka				
<b>24 tygodnie</b>							
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Koivisto 2011 [24 tygodnie]	IG+bolus± OAD	187	9* (4,8)	0,62 (0,26; 1,48)	-	0,286
		NPL+bolus ±OAD	187	14* (7,5)			
<b>GRADE</b>		Wysoka					
<b>24 tygodnie</b>							
Zgony	Koivisto 2011 [24 tygodnie]	IG+bolus± OAD	187	1 (0)	3,02 (0,12; 74,52)	-	0,500
		NPL+bolus ±OAD	187	0			
<b>GRADE</b>		Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W oparciu o przeprowadzone agregacje danych w zakresie porównania ocenianej interwencji z NPH+bolus±OAD obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie wykazuje znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

Również obliczone ilorazy szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów nie wykazują istotności statystycznej uzyskanych wyników.

### 5.5.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Jedynie w badaniu Koivisto 2011 zostały podane informacje na temat zdarzeń niepożądanych.

Tabela 27. Poszczególne zdarzenia niepożądane; IG+bolus±OAD vs NPL+bolus±OAD (Koivisto 2011)

Zdarzenie niepożądane	IG+bolus±OAD [N=187]	NPL+bolus±OAD [N=187]	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
	n (%)	n (%)			
Bóle głowy	12 (6,4)	9 (4,8)	1,36 (0,56; 3,30)	-	0,502
Biegunka	8 (4,3)	4 (2,1)	2,04	-	0,250

Zdarzenie niepożądane	IG+bolus±OAD [N=187]	NPL+bolus±OAD [N=187]	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
	n (%)	n (%)			
			(0,60; 6,91)		
Infekcje wirusowe	5 (2,7)	7 (3,7)	0,71 (0,22; 2,27)	-	0,559
Kaszel	7 (3,7)	4 (2,1)	1,78 (0,51; 6,18)	-	0,365
Bóle pleców	6 (3,2)	3 (1,6)	2,03 (0,50; 8,25)	-	0,321
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	1 (<1)*	0	3,02 (0,12; 74,52)	-	0,500
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizując powyższą tabelę można stwierdzić, iż częstość występowania powyższych zdarzeń niepożądanych jest zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami.

W przypadku wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych nie uzyskano statystycznie znamiennych wyników między porównywanymi grupami terapeutycznymi.

## 6. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IG+OAD Z NPH+OAD

### 6.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono 13 pierwotnych badań z randomizacją, porównujących IG+OAD z NPH+OAD: *Arakaki 2014* [4], *Eliaszewitz 2006* [5], *Esposito 2008* [6], *Forst 2010* [7], *Fritsche 2003* [8], *Hermanns 2015* [9], *Home 2015* [10], *Hsia 2011* [11], *LANMET* [12], *Massi Benedetti 2003* [13, 14], *Oikonomou 2014* [15], *Riddle 2003* [16], *Strojek 2010* [17].

We wszystkich badaniach włączonych do analizy porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania IG w kombinacji z OAD z NPH podawaną w kombinacji z OAD w próbie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Forst 2010* oraz *Oikonomou 2014* dotyczą 12-16 tygodni leczenia, w badaniach *Arakaki 2014*, *Eliaszewitz 2006*, *Fritsche 2003*, *Hsia 2011*, *Riddle 2003*, oraz *Strojek 2010* dotyczą 24-26 tygodni leczenia, w badaniach *Esposito 2008*, *Home 2015* oraz *LANMET* dotyczą 36 tyg. leczenia, natomiast w próbie klinicznej *Massi Benedetti 2003* odnoszą się do 52-tygodni leczenia.

Czas trwania badania *Hermanns 2015* wynosi 48 tygodni, jednak w niniejszej analizie zostały uwzględnione dane po 24 tyg. leczenia (dane dla fazy przed pierwszą zmianą leczenia).

Wszystkie badania są badaniami z randomizacją, w których nie zastosowano zaślepienia (*open-label*), za wyjątkiem badania *Oikonomou 2014*, w którym zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*) dla analizowanej interwencji.

Większość badań została przeprowadzona w schemacie grup równoległych, za wyjątkiem badania *Hermanns 2015*, które zostało przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennych (*cross-over*).

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania IG+OAD vs ID+OA, szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 16.3).

### 6.2. Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie zakwalifikowane prace były randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT). Większość badań została przeprowadzona w schemacie grup równoległych, za wyjątkiem badania *Hermanns 2015*, które zostało przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennych (*cross-over*).

Większość badań, z wyjątkiem 3 (*Hsia 2011*, *Forst 2010* oraz *Oikonomou 2014*), to wieloośrodkowe próby kliniczne.

W 5 badaniach nie podano informacji pozwalającej ocenić poprawność metody wygenerowania kodu randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji (*Arakaki 2013*, *Eliaszewitz 2005*, *Forst 2010*, *Hsia 2011*, *Strojek 2010*). W pozostałych badaniach listy randomizacyjne generowane były na drodze komputerowej lub telefonicznej, a informacje zawarte w 6 publikacjach wskazują na poprawne ukrycie kodu alokacji (*Home 2014*, *Riddle 2003*, *Massi Bendetti 2003*, *Esposito 2008*, *Oikonomou 2014*, *Hermanns 2015*).

W większości prac rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu, nie podano również informacji o zaślepieniu osób odpowiedzialnych za ocenę wyników, za wyjątkiem badania *Oikonomou 2014*, w którym zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*) dla analizowanej interwencji. We wszystkich pracach



raportowano pełną informację o utracie pacjentów z okresu obserwacji wraz z podaniem przyczyn tej utraty. Jakość metodologiczną badań oceniano na 2 do 4 punktów w skali Jadad.

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

### **6.3. Heterogeniczność kliniczna**

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania IG+OAD z NPH+OAD.

Tabela 28. Zestawienie najważniejszych parametrów charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Riddle 2003, Strajek 2010, Massi Benedetti 2003)

Badanie	Interwencja	Wcześniejsze leczenie insuliną	Liczebność	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	Masa ciała, średnia w kg	Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach	HbA <sub>1c</sub> , średnia w %	FPG, średnia w mmol/l	FBG, średnia w mmol/l
Arakaki 2014	IG+OAD	NIE	168	56,2	55,4	102,3	10,3	8,22	bd	bd
	NPL+OAD		171	56,5	44,4	101,6	9,5	8,21	bd	bd
Eliaschewitz 2006	IG+OAD	NIE	231	56,1	42,9	bd	10,3	9,1	bd	11,4
	NPH+OAD		250	57,1	38,0	bd	10,8	9,2	bd	10,7
Esposito 2008	IG+OAD	NIE	55	54,9	53	84,1	8,2	8,7	10,7	bd
	NPL+OAD		55	53,8	51	84,8	7,8	8,8	10,6	bd
Forst 2010	IG+OAD	NIE	14	66,9	86	bd	11,6	7,1	bd	bd
	NPH+OAD		14	58,0	71	bd	8,6	7,1	bd	bd
Fritsche 2003	IG (rano)+OAD		236	61	52	80,7	9,0 <sup>^</sup>	9,1	bd	bd
	IG (przed snem)+OAD	NIE	227	60	58	82,1	8,2 <sup>^</sup>	9,1	bd	bd
Hermanns 2015	NPH+OAD		232	62	51	81,0	9,3 <sup>^</sup>	9,1	bd	bd
	IG+OAD		175	61,9	61,7	90,1	9,6	8,17	bd	9,24
	NPH+OAD	NIE	164	62,7	59,1	91,1	9,6	8,13	bd	9,50

**Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2**

Badanie	Interwencja	Wcześniejsze leczenie insuliną	Liczebność	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	Masa ciała, średnia w kg	Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach	HbA <sub>1c</sub> , średnia w %	FPG, średnia w mmol/l	FBG, średnia w mmol/l
<b>Hame 2015</b>	IG+OAD	NIE	352	57,3	44	81,2	9,1	8,2	9,2	bd
	NPH+OAD		349	57,2	44	82,7	9,4	8,2	9,0	bd
<b>Hsia 2011</b>	IG (rano)+OAD		25	53,0	48	82,7	9,5	9,6	9,67	bd
	IG (przed snem)+OAD	NIE	30	50,3	50	85,0	9,0	9,2	10,5	bd
<b>LANMET</b>	NPH+OAD		30	53,2	30	82,6	7,8	9,3	9,72	bd
	IG+OAD		61	56	62	92	9	9,5	13,0	bd
<b>Massi Benedetti 2003</b>	NPH+OAD	NIE	49	57	65	94,4	9	9,6	12,9	bd
	IG+OAD	TAK/NIE*	289	59,6	53,3	bd	10,2	9,0	12,5	9,8
<b>Oikonomou 2014</b>	NPH+OAD		281	59,4	54,1	bd	10,5	8,9	12,3	9,9
	IG+OAD	NIE	20	60,1	65	bd	8,7	7,3	bd	bd
<b>Riddle 2003</b>	NPH+OAD		22	61,6	59	bd	9,8	7,5	bd	bd
	IG+OAD	NIE	367	55	55	bd	8,4	8,61	11,0	bd
<b>Strojek 2010</b>	NPH+OAD		389	56	56	bd	9,0	8,56	10,8	bd
	IG+OAD	NIE	236	57,3	49,3	86,05	9,9	8,67	bd	bd



**Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2**

Badanie	Interwencja	Wcześniejse leczenie insuliną	Liczebność	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	Masa ciała, średnia w kg	Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach	HbA <sub>1c</sub> , średnia w %	FPG, średnia w mmol/l	FBG, średnia w mmol/l
	<b>NPL+OAD</b>		<b>235</b>	<b>58,05</b>	<b>53,3</b>	<b>84,23</b>	<b>9,8</b>	<b>8,67</b>	<b>bd</b>	<b>bd</b>

<sup>^</sup>Mediana

\*W badaniu *Massi/Benedetti 2003* kryteria włączenia obejmowały wcześniejszą terapię insuliną w kombinacji z SU, natomiast kryteria wykluczenia uwzględniały leczenie insuliną w ostatnich 4 tygodniach przed skrótniem

Liczebności populacji w większości włączonych badaniach były wysokie, przekraczające 150 pacjentów w jednej z analizowanych grup. Natomiast w badaniach *Esposito 2008*, *Forst 2010*, *Hsia 2011* oraz *LANMET* liczebność populacji była niewielka (poniżej 60 pacjentów w jednej z analizowanych grup).

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Forst 2010* oraz *Oikonomou 2014* dotyczą 12-16 tygodni leczenia, w badaniach *Arakaki 2014*, *Eliaschewitz 2006*, *Fritsche 2003*, *Hsia 2011*, *Riddle 2003*, oraz *Strojek 2010* dotyczą 24-26 tygodni leczenia, w badaniach *Esposito 2008*, *Home 2015* oraz *LANMET* dotyczą 36 tyg. leczenia, natomiast w próbie klinicznej *Massi Benedetti 2003* odnoszą się do 52-tygodni leczenia.

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej OAD. Do większości badań włączono chorych niepoddanych wcześniej insulinoterapii. Wyjątek stanowi badanie *Massi Benedetti 2003*, w którym kryteria włączenia obejmowały wcześniejszą terapię insuliną w kombinacji z SU, natomiast kryteria wykluczenia uwzględniały leczenie insuliną w ostatnich 4 tygodniach przed skринingiem.

Na podstawie danych zawartych w powyższej tabeli nie stwierdzono istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną.

## 6.4. Skuteczność kliniczna

### 6.4.1. Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono we wszystkich włączonych badaniach.

Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany/średnich wartości końcowych HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do wartości wyjściowej zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 29. Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>; IG+OAD vs NPH+OAD (*Arakaki 2014*, *Eliaschewitz 2006*, *Esposito 2008*, *Forst 2010*, *Fritsche 2003*, *Hsia 2011*, *Hermanns 2015*, *Home 2015*, *LANMET*, *Oikonomou 2014*, *Riddle 2003*, *Strojek 2010*, *Massi Benedetti 2003*)**

Badania	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa HbA <sub>1c</sub> , % (SD)	Średnia wartość końcowa HbA <sub>1c</sub> , % (SD)	Średnia zmiana HbA <sub>1c</sub> względem wartości wyjściowej, % (SD)*	MD* (95% CI)	Wartość p*
<b>12-36 tygodni</b>							
<b>Arakaki 2014 [24 tyg.]</b>	<b>IG+OAD</b>	168	-	-	-1,40 (0,97)	<b>-0,24 (-0,43; -0,05)</b>	<b>0,015</b>
	<b>NPL+OAD</b>	171	-	-	-1,16 (0,84)		
<b>Eliaschewitz z 2006 [24 tyg.]</b>	<b>IG+OAD</b>	231	9,03 (1,09)	7,65 (1,30)	-1,38 (1,32)	0,06 (-0,18; 0,30)	0,620
	<b>NPH+OAD</b>	250	9,21 (0,99)	7,78 (1,29)	-1,44 (1,33)		
<b>Esposito 2008 [36 tyg.]</b>	<b>IG+OAD</b>	55	-	-	-1,89 (3,48)*	-0,06 (-1,35; 1,23)	0,927
	<b>NPL+OAD</b>	55	-	-	-1,83 (3,43)*		

Badania	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa HbA <sub>1c</sub> % (SD)	Średnia wartość końcowa HbA <sub>1c</sub> % (SD)	Średnia zmiana HbA <sub>1c</sub> względem wartości wyjściowej, % (SD)*	MD* (95% CI)	Wartość p*
<i>Forst 2010</i> [12 tyg.]	IG+OAD	14	7,1 (0,6)	6,9 (0,6)	-	0,10 (-0,35; 0,55)	0,661
	NPH+OAD	14	7,1 (0,4)	6,8 (0,7)	-		
<i>Fritsche 2003</i> [24 tyg.]	IG+OAD	463	-	-	-1,10** (1,33)**	<b>-0,26</b> (-0,47; -0,05)	<b>0,016</b>
	NPH+OAD	232	-	-	-0,84 (1,34)*		
<i>Hsia 2011</i> [26 tyg.]	IG+OAD	55	-	-	-1,57** (1,32)**	-0,17 (-0,87; 0,53)	0,635
	NPH+OAD	30	-	-	-1,40 (1,7)		
<i>Hermanns 2015</i> [24 tyg.]	IG+OAD	175#	-	-	-1,17 (1,05)	0,00 (-0,21; 0,21)	1,000
	NPH+OAD	164#	-	-	-1,17 (0,93)		
<i>Home 2015</i> [36 tyg.]	IG+OAD	352	8,2 (0,8)	7,1 (0,9)	-1,07 (0,94)*	-0,10 (-0,24; 0,04)	0,157
	NPH+OAD	349	8,2 (0,9)	7,2 (1,0)	-0,97 (0,93)*		
<i>LANMET (Yki-Järvinen 2006)</i> [36 tyg.]	IG+OAD	61	9,13 (1,2)*	7,14 (0,94)*	-1,99* (0,85)*	0,11 (-0,18; 0,40)	0,457
	NPH+OAD	49	9,26 (1,05)*	7,16 (0,98)*	-2,1* (0,70)*		
<i>Oikonomou 2014</i> [16 tyg.]	IG+OAD	20	7,3 (0,9)	6,6 (0,7)	-	0,10 (-0,35; 0,55)	0,664
	NPH+OAD	22	7,5 (0,7)	6,7 (0,6)	-		
<i>Riddle 2003</i> [24 tyg.]	IG+OAD	367	8,61 (0,9)	6,96	-1,65 (1,49)##	-0,06 (-0,28; 0,16)	0,585
	NPH+OAD	389	8,56 (0,9)	6,97	-1,59 (1,53)##		
<i>Strojek 2010</i> [24 tyg.]	IG+OAD	229	-	-	-1,41 (1,06)*	0,05 (-0,14; 0,24)	0,614
	NPL+OAD	228	-	-	-1,46 (1,06)*		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Inverse variance fixed effects model <b>WMD= -0,07 (-0,14; -0,005); p=0,036</b>						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=11,98(df=11) p=0,365 I <sup>2</sup> (inconsistency)=8,20%						
<b>GRADE</b>	Wysoka						
<b>S2 tygodnie</b>							

Badania	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa HbA <sub>1c</sub> % (SD)	Średnia wartość końcowa HbA <sub>1c</sub> % (SD)	Średnia zmiana HbA <sub>1c</sub> względem wartości wyjściowej, % (SD)*	MD* (95% CI)	Wartość p*
<i>Massi Benedetti 2003</i> [52 tyg.]	IG+OAD	289	-	-	-0,46	-0,08 (-0,27; 0,11)	0,415
	NPH+OAD	281	-	-	-0,38		
GRADE		Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Podane przez autorów badania

\*\*W badaniu *Fritsche 2004* oraz *Hsia 2011* średnią i SD oszacowano dla połączonych dwóch grup (w badaniu *Fritsche 2004* oraz w badaniu *Hsia 2011* dla grupy otrzymującej IG w porze snu oraz dla grupy otrzymującej IG rano), zgodnie z wytycznymi *Cochrane*

#Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.) dla analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT

##Wartość SE odczytana z wykresu za pomocą programu *TechDig* a następnie przeliczona na SD

Na podstawie danych przeprowadzono agregację dla punktu końcowego: średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> dla 12-36 tyg. leczenia. Obliczona na podstawie metaanalizy 12 badań WMD dla porównania IG+OAD vs NPH+OAD wynosi -0,07 (95% CI: -0,14; -0,005). Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

Natomiast obliczona na podstawie wyników badania *Massi Benedetti 2003* różnica średnich zmian dla porównania IG+OAD vs NPH+OAD dla 52 tyg. leczenia wynosi -0,08 (95% CI: -0,27; 0,11). Wynik nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 6.4.2. Odsetki chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤7%, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii objawowej, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii nocnej, HbA<sub>1c</sub> <6,5%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% i brakiem hipoglikemii, HbA<sub>1c</sub> ≤7,5%

W badaniach włączonych do porównania ID+OAD vs NPH+OAD analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> do zdefiniowanych wartości. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤7%, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii objawowej, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii nocnej, HbA<sub>1c</sub> <6,5%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% i brakiem hipoglikemii oraz HbA<sub>1c</sub> ≤7,5%; IG+OAD vs NPH+OAD (*Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Fritsche 2003, Hsia 2011, Home 2015, Riddle 2003, Strojek 2010*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤7%	24-36 tygodni						
	<i>Arakaki 2014</i> [24 tyg.]	IG+OAD	168	100 (61,7)	1,42 (0,92; 2,18)	-	0,110
		NPH+OAD	171	87 (61,7)			



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
	<i>Esposito 2008</i> [36 tyg.]	IG+OAD	58	37 (64)	1,08 (0,51; 2,29)	-	0,848
		NPL+OAD	58	36 (62)			
	<i>Home 2015</i> [36 tyg.]	IG+OAD	352	177* (50,3)	1,27 (0,94; 1,70)	-	0,120
		NPH+OAD	349	155* (44,3)			
	<i>Hsia 2011</i> [26 tyg.]	IG+OAD	55	14* (25,7)*	1,12 (0,40; 3,18)	-	0,828
		NPH+OAD	30	7* (23,3)#			
	<i>Riddle 2003</i> [24 tyg.]	IG+OAD	367	213* (58,0)	1,03 (0,77; 1,37)	-	0,843
		NPH+OAD	389	223* (57,3)			
	<i>Strojek 2010</i> [24 tyg.]	IG+OAD	229	93* (41)**	0,87 (0,60; 1,26)	-	0,449
		NPL+OAD	229	101* (44)**			
Wynik metaanalizy			Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,11 (0,95; 1,31)				
Ocena heterogeniczności			Cochran Q=3,99(df=5) p=0,551 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
GRADE			Wysoka				
<b>24 tygodnie</b>							
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii ogółem	<i>Arakaki 2014</i> [24 tyg.]	IG+OAD	168	17 (10)	0,90 (0,45; 1,80)	-	0,767
		NPL+OAD	171	19 (11,4)			
GRADE			Wysoka				
<b>36 tygodni</b>							
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii objawowej	<i>Home 2015</i> [36 tyg.]	IG+OAD	354	93* (26,3)	1,00 (0,71; 1,40)	-	0,997
		<i>LANCELOT</i> NPH+OAD	350	92* (26,3)			
GRADE			Wysoka				
<b>24-36 tygodni</b>							
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii nocnej	<i>Eliaschewitz 2006</i> [24 tyg.]	IG+OAD	227	57 (26,8)	1,68 (1,07; 2,64)	12 (7; 84)	0,023
		NPH+OAD	247	41 (17,3)			
<i>Home 2015</i>	IG+OAD	354	143* (40,5)	1,24	-	0,175	

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
	[36 tyg.] <b>LANCELOT</b>	<b>NPH+OAD</b>	350	124* (35,3)	(0,91; 1,68)		
	<i>Riddle 2003</i> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	367	122* (33,2)	1,36 (1,00; 1,86)	-	0,051
		<b>NPH+OAD</b>	389	104* (26,7)			
	<b>Wynik metaanalizy</b>		Mantel-Haenszel fixed effects model <b>OR=1,36 (1,12; 1,66)</b> <b>NNT=16 (10; 43)</b>				
	<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q=1,25(df=2) p=0,535 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
	<b>GRADE</b>		Wysoka				
<b>24-36 tygodni</b>							
<b>Docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> &lt;6,5%</b>	<i>Arakaki 2014</i> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	168	63 (38,9)	1,63 (1,03; 2,58)	10 (5; 153)	0,037
		<b>NPL+OAD</b>	171	46 (28,4)			
	<i>Home 2015</i> [36 tyg.] <b>LANCELOT</b>	<b>IG+OAD</b>	352	78* (22,1)	0,94 (0,66; 1,34)	-	0,740
		<b>NPH+OAD</b>	349	81* (23,3)			
	<i>Strojek 2010</i> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	229	50* (22)**	0,84 (0,55; 1,30)	-	0,440
		<b>NPL+OAD</b>	229	57* (25)**			
	<b>Wynik metaanalizy</b>		DerSimonian-Laird random effects model <b>OR=1,07 (0,74; 1,56)</b>				
	<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q=4,86(df=2) p=0,088 I <sup>2</sup> (inconsistency)=58,86%				
	<b>GRADE</b>		Wysoka				
<b>24 tygodnie</b>							
<b>Docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% i brak hipoglikemii</b>	<i>Arakaki 2014</i> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	168	12 (7,2)	1,02 (0,44; 2,34)	-	0,964
		<b>NPL+OAD</b>	171	12 (7,1)			
	<b>GRADE</b>		Wysoka				
<b>24 tygodnie</b>							
<b>Docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7,5%</b>	<i>Eliaschewitz 2006</i> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	231	115 (50,4)	1,11 (0,78; 1,59)	-	0,571
		<b>NPH+OAD</b>	250	118 (48,0)			
	<i>Fritsche 2003</i> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	463#	177* (38,2)#	1,32 (0,95; 1,84)	-	0,102
		<b>NPH+OAD</b>	232	74 (32,5)			
	<b>Wynik metaanalizy</b>		Mantel-Haenszel fixed effects model				

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
					OR=1,22 (0,96; 1,56)		
	<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q=0,49(df=1) p=0,483 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
	<b>GRADE</b>		Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*Dane odczytane z wykresu za pomocą programu TechDig

#W badaniu Hsia 2011 oraz badaniu Fritsche 2003 wyniki przedstawiono łącznie dla dwóch grup (w dla grupy otrzymującej IG w porze snu oraz dla grupy otrzymującej IG rano)

&Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.) dla analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT

Szansa wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7% była zbliżone w grupach IG+OAD i NPH+OAD. Na podstatwie przeprowadzonej metaanaliz nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Szansę wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7% przy braku hipoglikemii ogółem oraz hipoglikemii objawowej również były porównywalne pomiędzy analizowanymi interwencjami.

Natomiast na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7,0% bez hipoglikemii nocnej po 24-36 tyg. leczenia były znacznie wyższe w grupie otrzymującej ocenianą interwencję w porównaniu do grupy NPH+OAD. Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans wynosi 1,36 (95% CI: 1,12; 1,66), oznacza to, że szansa wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7,0% bez hipoglikemii nocnej u osób leczonych IG+OAD jest 1,36 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych NPH+OAD. Wartość parametru NNT wynosi 16 (95% CI: 10; 43). Oznacza to, że lecząc 16 pacjentów IG+OAD zamiast NPH+OAD przez okres 24-36 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7,0% bez hipoglikemii nocnej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Szansę wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> <6,5%, HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% przy braku hipoglikemii ogółem oraz HbA<sub>1c</sub> ≤7,5% również były porównywalne pomiędzy analizowanymi interwencjami. W przypadku punktu końcowego: redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> <6,5% przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczności wyników. Prawdopodobną przyczyną zaistniałej heterogeniczności były badanie Strojek 2010, które jako jedyne dopuszczało stosowanie NPL 2 x dziennie. Natomiast w przypadku punktu końcowego: redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7,5% przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 6.4.3. Redukcja poziomu FPG i/lub FBG

Analizę tej zmiennej glikemicznej przedstawiono w większości badań włączonych do porównania IG+OAD z NPH+OAD. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 31. Zmiana stężenia FPG oraz FBG; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Riddle 2003, Massi Benedetti 2003)

Punkt końcowy	Badania	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	MD* (95% CI)	Wartość p*

Punkt końcowy	Badania	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	MD* (95% CI)	Wartość p*
<b>24-36 tygodni</b>								
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]	<i>Arakaki 2014</i> [24 tyg.]	IG+OAD	168	-	7,05 (1,61)	-	-0,15 (-0,37; 0,07)	0,179
		NPL+OAD	171	-	7,20 (1,75)	-		
	<i>Esposito 2008</i> [36 tyg.]	IG+OAD	55	-	5,8 (0,7)	-	-0,10 (-0,31; 0,11)	0,340
		NPL+OAD	55	-	5,9 (0,6)	-		
	<i>Hsia 2011</i> [24 tyg.]	IG+OAD	55	-	-	-2,24** (2,22)**	-0,42 (-1,39; 0,55)	0,395
		NPH+OAD	30	-	-	-1,82 (2,15)		
	<i>Home 2015</i> [36 tyg.]	IG+OAD	352	9,2 (2,1)	6,2 (1,2)	-2,85 (1,13)*	-0,17 (-0,34; 0,00)	0,045
		NPH+OAD	349	8,9 (1,9)	6,4 (1,2)	-2,68 (1,12)*		
	<i>LANMET (Yki-Järvinen 2006)</i>	IG+OAD	61	13 (2,34)*	5,75 (0,16)*	-7,25* (2,26)*	-0,31 (-1,11; 0,49)	0,449
		NPH+OAD	49	12,9 (2,10)*	5,96 (0,21)*	-6,94* (2,03)*		
	<i>Riddle 2003</i> [24 tyg.]	IG+OAD	367	11,0 (2,71)	6,5	-4,5* (2,93)##	-0,40 (-0,81; 0,01)	0,058
		NPH+OAD	389	10,8 (2,61)	6,7	-4,1* (2,86)##		
<b>Wynik metaanalizy</b>			Inverse variance fixed effects model WMD=-0,17(-0,27; -0,06)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>			Cochran Q=2,04(df=5) p=0,844 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
<b>GRADE</b>			Wysoka					
<b>52 tygodnie</b>								
<i>Massi Benedetti 2003</i> [52 tyg.]	IG+OAD	289	12,6 (3,4)*	-	-2,8 (3,4)*	-0,10 (-0,66; 0,46)	0,726	
	NPH+OAD	281	12,3 (3,4)*	-	-2,7			



Punkt końcowy	Badania	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	MD* (95% CI)	Wartość p*
						(3,4)*		
	<b>GRADE</b>		Wysoka					
	<b>12-24 tygodni</b>							
Redukcja poziomu FBG [mmol/l]	<i>Eliashewitz 2006</i> [24 tyg.]	IG+OAD	231	11,2 (3,3)	6,4 (2,0)	-4,8 (3,70)	<b>-0,70</b> (-1,36; -0,04)	<b>0,038</b>
		NPH+OAD	250	10,8 (3,1)	6,6 (2,5)	-4,10 (3,70)		
	<i>Forst 2010</i> [12 tyg.]	IG+OAD	14	8,78* (1,06)*	6,72* (1,28)*	-2,06* (1,20)*	0,00 (-1,11; 1,11)	1,000
		NPH+OAD	14	8,67* (1,89)*	6,61* (1,61)*	-2,06* (1,76)*		
	<i>Fritsche 2003</i> [24 tyg.]	IG+OAD	463	12,05** (2,95)**	6,9** (1,9)**	-5,15* (2,58)*	0,15 (-0,27; 0,57)	0,488
		NPH+OAD	232	12,2 (3,2)	6,9 (1,9)	-5,30* (2,74)*		
	<i>Hermanns 2015</i> [24 tyg.]	IG+OAD	175#	9,24 (2,23)	6,48 (1,66)	-2,76* (1,98)*	0,14 (-0,29; 0,57)	0,523
		NPH+OAD	164#	9,50 (2,16)	6,60 (1,82)	-2,90* (2,05)*		
	<i>Oikonomou 2014</i> [16 tyg.]	IG+OAD	20	9,27* (2,78)*	7,58* (2,77)*	-1,69* (2,77)*	0,90 (-0,58; 2,38)	0,233
		NPH+OAD	22	9,22* (2,16)*	6,63* (1,8)*	-2,59* (2,02)*		
	<b>Wynik metaanalizy</b>		Inverse variance fixed effects model WMD=0,03(-0,23; 0,29)					
	<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q=6,56(df=4) p=0,161 I <sup>2</sup> (inconsistency)=39,07%					
	<b>GRADE</b>		Wysoka					
	<b>52 tygodnie</b>							
<i>Mossi Benedetti 2003</i>	IG+OAD	289	9,9 (1,6)*	-	-2,70 (1,70)*	<b>-0,10</b> (-0,38; 0,18)	<b>0,480</b>	
	NPH+OAD	281	10,0 (3,4)*	-	-2,60 (1,68)*			

Punkt końcowy	Badania	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	MD* (95% CI)	Wartość p*	
<b>12-36 tygodni</b>									
Redukcja poziomu FPG lub FBG ogółem	<b>Wynik metaanalizy</b>		Inverse variance fixed effects model <b>WMD=-0,14 (-0,24; -0,04)</b>						
	<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q=10,43(df=10) p=0,403 I <sup>2</sup> (inconsistency)=4,14%						
	<b>GRADE</b>		Średnia						
	<b>52 tygodnie</b>								
	<b>Wynik metaanalizy</b>		Inverse variance fixed effects model <b>WMD=-0,10 (-0,35; 0,15)</b>						
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q=0,00(df=1) p=1,000 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%							
<b>GRADE</b>		Średnia							

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Podane przez autorów badania

\*\*W badaniu *Fritsche 2004* oraz *Hsia 2011* średnią i SD oszacowano dla połączonych dwóch grup (w badaniu *Fritsche 2004* oraz w badaniu *Hsia 2011* dla grupy otrzymującej IG w porze snu oraz dla grupy otrzymującej IG rano), zgodnie z wytycznymi *Cochrane*

#Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.) dla analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT

##SE odczytane z wykresu za pomocą programu *TechDig* w mg/dl → SE przeliczone z mg/dl na mmol/l → SE przeliczone na SD

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian poziomu glukozy w osoczu (FPG) na czczo po 24-36 tygodniach leczenia w grupie otrzymującej IG+OAD względem ramienia NPH+OAD wynosi -0,17 (95% CI: -0,27; -0,06). Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Natomiast obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian poziomu glukozy we krwi (FBG) na czczo po 12-24 tygodniach leczenia w grupie otrzymującej IG+OAD względem ramienia NPH+OAD wynosi 0,03 (95% CI: -0,23; 0,29). Otrzymany wynik wykazuje nie wykazuje istotności statystycznej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Obliczona na podstawie wyników badania *Massi Benedetti 2003* różnica średnich zmian FPG, jak również FBG po 52 tyg. leczenia nie wykazuje znamienności statystycznej.

Przeprowadzono również metaanalizę dla średnich zmian poziomu glukozy w osoczu (FPG) na czczo oraz średnich zmian poziomu glukozy we krwi (FBG) na czczo. Na podstawie przeprowadzonej agregacji danych wykazano istotnie statystyczną przewagę ID+OAD nad NPH+OAD w zakresie średnich zmian wartości FPG/FBG po 12-36 tygodniach leczenia. Natomiast po 52 tygodniach leczenia wartość WMD nie wskazywała na istotność statystyczną. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### 6.4.4. Odsetek chorych z poziomem FPG ≤5,5 mmol/l, FPG ≤6,5 mmol/l i brakiem hipoglikemii nocnej oraz z poziomem FBG ≤6,7 mmol/l

W badaniach włączonych do porównania ID+OAD vs NPH+OAD analizowano liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję poziomu FPG oraz FBG do zdefiniowanych wartości. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 32. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem FPG  $\leq 5,5$  mmol/l, FPG  $\leq 6,5$  mmol/l i brakiem hipoglikemii nocnej oraz z poziomem FBG  $\leq 6,7$  mmol/l; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Riddle 2003, Massi Benedetti 2003)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	
<b>24-36 tygodni</b>								
Docelowy poziom FPG $\leq 5,5$ mmol/l	<i>Eliaschewitz</i> <i>2006 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	231	96 (42,1)	1,10 (0,77; 1,59)	-	0,598	
		NPH+OAD	250	98 (39,8)				
	<i>Esposito 2008</i> <i>[36 tyg.]</i>	IG+OAD	58	24 (41)	1,07 (0,51; 2,25)	-	0,850	
		NPL+OAD	58	23 (40)				
	<i>Riddle 2003</i> <i>[24 tyg.]</i>	IG+OAD	367	133* (36,2)	1,08 (0,80; 1,46)	-	0,606	
		NPH+OAD	389	134* (34,4)				
	Wynik metaanalizy			Mantel-Haenszel fixed effects model OR= 1,09 (0,87; 1,36)				
	Ocena heterogeniczności			Cochran Q=0,01(df=2) p=0,996 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
	GRADE			Wysoka				
	<b>24 tygodnie</b>							
	Docelowy poziom FPG $\leq 6,5$ mmol/l i brak hipoglikemii nocnej	<i>Riddle 2003</i> <i>[24 tyg.]</i>	IG+OAD	367	122* (33,2)	1,44 (1,05; 1,97)	14 (8; 97)	0,023
			NPH+OAD	389	100 (25,7)			
GRADE			Wysoka					
<b>52 tygodni</b>								
Docelowy poziom FBG $\leq$ 6,7 mmol/l	<i>Massi</i> <i>Benedetti</i> <i>2003 [52 tyg.]</i>	IG+OAD	280	118 (42)	0,94 (0,67; 1,32)	-	0,720	
		NPH+OAD	268	117 (44)				
GRADE			Wysoka					
<b>24-36 tygodni</b>								
Docelowy poziom FPG ogółem	Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,19 (1,00; 1,43) NNT=26					
	Ocena heterogeniczności		Cochran Q=2,04(df=3) p=0,565 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
	GRADE		Średnia					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których zanotowano spadek FPG do poziomu  $\leq 6,5$  mmol/l przy jednoczesnym braku hipoglikemii nocnej jest wyższy w grupie pacjentów poddanych leczeniu IG+OAD w porównaniu do komparatora. Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 1,44 (95% CI: 1,05; 1,97) i jest znamiennej statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego u osób leczonych IG+OAD jest 1,44 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych INPH+OAD. Wartość parametru NNT wynosi 14 (95% CI: 8; 97). Oznacza to, że lecząc 14 pacjentów IG+OAD zamiast NPH+OAD przez okres 24 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku wystąpienia spadku FPG do poziomu  $\leq 6,5$  mmol/l przy jednoczesnym braku hipoglikemii nocnej.

Dla pozostałych punktów końcowych (docelowy poziom FPG  $\leq 5,5$  mmol/l oraz docelowy poziom FBG  $\leq 6,7$  mmol/l) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami. W przypadku metaanalizy dla punktu końcowego: docelowy poziom FPG  $\leq 5,5$  mmol/l przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Przeprowadzono również metaanalizę dla docelowego poziomu FPG ogółem. Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 1,19 (95% CI: 1,00; 1,43) i jest znamiennej statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego u osób leczonych IG+OAD jest 1,19 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych INPH+OAD. Wartość parametru NNT wynosi 26. Oznacza to, że lecząc 26 pacjentów IG+OAD zamiast NPH+OAD przez okres 24-36 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku wystąpienia spadku FPG do poziomu  $\leq 5,5$  mmol/l oraz do poziomu  $\leq 6,5$  mmol/l przy jednoczesnym braku hipoglikemii nocnej (FPG ogółem). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### 6.4.5. Hipoglikemie

Częstość występowania hipoglikemii ogółem, hipoglikemii objawowej, hipoglikemii nocnej, hipoglikemii nocnej objawowej oraz hipoglikemii ciężkiej analizowano w większości badań włączonych do porównania IG+OAD vs NPH+OAD. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 33. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem, hipoglikemia objawowa, hipoglikemia nocna, hipoglikemia nocna objawowa, hipoglikemia ciężka; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>12-36 tygodni</b>							
Hipoglikemia ogółem	<b>Arakaki 2014</b> <b>[24 tyg.]</b>	<b>IG+OAD</b>	168	125 (74,9)	1,24 (0,77; 1,99)	-	0,385
		<b>NPH+OAD</b>	171	120 (70,6)			
	<b>Esposito 2005</b> <b>[36 tyg.]</b>	<b>IG+OAD</b>	55	37 (67)	0,70 (0,31; 1,61)	-	0,402
		<b>NPH+OAD</b>	55	41 (74)			
	<b>Forst 2010</b> <b>[12 tyg.]</b>	<b>IG+OAD</b>	14	0 (0)	0,17 (0,01; 3,94)	-	0,271
		<b>NPH+OAD</b>	14	2 (14)*			



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
	<i>Fritsche 2003</i> [24 tyg.]	IG+OAD	463#	330* (71,3)#	0,85 (0,59; 1,21)	-	0,360
		NPH+OAD	232	173 (75)			
	<i>LANMET (Yki-Järvinen 2006)</i> [36 tyg.]	IG+OAD	61	29* (47,5)*	0,80 (0,38; 1,70)	-	0,565
		NPH+OAD	49	26* (53,1)*			
	<i>Oikonomou 2014</i> [16 tyg.]^	IG+OAD	20	2 (10)*	5,76 (0,27; 120,92)	-	0,259
		NPH+OAD	22	0 (0)			
	<i>Strojek 2010</i> [24 tyg.]	IG+OAD	229	160 (69,9)	0,84 (0,56; 1,26)	-	0,407
		NPL+OAD	229	168 (73,4)			
Wynik metaanalizy			Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,90 (0,73; 1,11)				
Ocena heterogeniczności			Cochran Q=4,85(df=6) p=0,563 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
GRADE			Wysoka				
<b>24-36 tygodni</b>							
	<i>Eliaschewitz 2006</i> [24 tyg.]	IG+OAD	231	122 (52,8)	0,66 (0,46; 0,95)	11 (6; 87)	0,027
		NPH+OAD	250	157 (62,8)			
	<i>Esposito 2005</i> [36 tyg.]	IG+OAD	55	22 (40)	0,80 (0,38; 1,71)	-	0,563
		NPH+OAD	55	25 (45)			
Hipoglikemia objawowa	<i>Fritsche 2003</i> [24 tyg.]	IG+OAD	463#	231* (49,9)#	0,72 (0,52; 0,98)	13 (7; 234)	0,039
		NPH+OAD	232	135 (58)			
	<i>Hermanns 2015</i> [24 tyg.]	IG+OAD	175	44* (25,1)	1,15 (0,70; 1,90)	-	0,578
		NPH+OAD	164	37* (22,6)			
	<i>Home 2015</i> [36 tyg.]	IG+OAD	354	229* (64,7)	1,16 (0,86; 1,58)	-	0,330
		NPH+OAD	350	214* (61,1)			
	<i>Hsia 2011</i> [26 tyg.]	IG+OAD	55#	47* (86)#	1,79	-	0,314

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
	<i>tyg.]</i>	<b>NPH+OAD</b>	30	23* (77)	(0,58; 5,54)		
	<b>Wynik metaanalizy</b>	DerSimonian-Laird random effects model OR=0,90 (0,69; 1,17)					
	<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=9,84(df=5) p=0,080 I <sup>2</sup> (inconsistency)=49,21%					
	<b>GRADE</b>	Średnia\$					
<b>52 tygodni</b>							
	<i>Massi Benedetti 2003 [52 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	289	101* (35)	0,78 (0,55; 1,09)	-	0,142
		<b>NPH+OAD</b>	281	115* (41)			
	<b>GRADE</b>	Wysoka					
<b>24-36 tygodni</b>							
	<i>Esposito 2008 [36 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	55	14 (25)	0,70 (0,31; 1,61)	-	0,402
		<b>NPL+OAD</b>	55	18 (33)			
	<i>Fritsche 2003 [24 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	463#	91* (19,7)#	<b>0,39</b> (0,28; 0,56)	<b>6</b> (4; 9)	<b>&lt;0,001</b>
		<b>NPH+OAD</b>	232	89 (38)			
	<i>Hsia 2011 [26 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	55#	9* (16)#	1,76 (0,44; 7,07)	-	0,425
		<b>NPH+OAD</b>	30	3* (10)			
<b>Hipoglikemia nocna</b>	<i>Strojek 2010 [24 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	229	87 (38,2)	<b>0,62</b> (0,43; 0,90)	<b>9</b> (5; 38)	<b>0,011</b>
		<b>NPL+OAD</b>	229	114 (50,2)			
	<b>Wynik metaanalizy</b>	DerSimonian-Laird random effects model OR=0,58 (0,38; 0,89) NNT= 11					
	<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=6,75(df=3) p=0,080 I <sup>2</sup> (inconsistency)=55,58%					
	<b>GRADE</b>	Średnia\$					
<b>52 tygodnie</b>							
	<i>Massi Benedetti 2003 [52 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	289	35* (12)	0,44 (0,28; 0,69)	<b>9</b> (6; 19)	<b>&lt;0,001</b>
		<b>NPH+OAD</b>	281	67* (24)			
	<b>GRADE</b>	Wysoka					

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	
<b>24-36 tygodni</b>								
Hipoglikemia nocna objawowa	<i>Eliaschewitz 2006 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	231	47 (20,4)	<b>0,48</b> <b>(0,32; 0,72)</b>	<b>7</b> <b>(5; 16)</b>	<b>&lt;0,001</b>	
		NPH+OAD	250	87 (34,8)				
	<i>Hermanns 2015 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	175	16* (9,1)	0,72 (0,36; 1,45)	-	0,363	
		NPH+OAD	164	20* (12,2)				
	<i>Home 2015 [36 tyg.]</i>	IG+OAD	354	123* (34,7)	0,87 (0,64; 1,18)	-	0,370	
		NPH+OAD	350	133* (38,0)				
	Wynik metaanalizy		DerSimonian-Laird random effects model OR=0,67 (0,45; 1,02)					
	Ocena heterogeniczności		Cochran Q=5,17(df=2) p=0,076 I <sup>2</sup> (inconsistency)=61,28%					
	GRADE		Średnia\$					
	<b>24-36 tygodni</b>							
Hipoglikemia ciężka	<i>Arakaki 2014 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	168	0 (0)	0,14 (0,01; 2,79)	-	0,199	
		NPL+OAD	171	3 (1,8)				
	<i>Eliaschewitz 2006 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	231	6 (2,6)	0,58 (0,21; 1,59)	-	0,290	
		NPH+OAD	250	11 (4,4)				
	<i>Fritsche 2003 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	463#	9* (1,9)#	0,75 (0,26; 2,12)	-	0,584	
		NPH+OAD	232	6 (2,6)				
	<i>Home 2015 [36 tyg.]</i>	IG+OAD	354	3 (<1)*	2,98 (0,31; 28,82)	-	0,345	
		NPH+OAD	350	1 (<1)*				
	<i>Riddle 2003 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	367	9 (2,5)	1,37 (0,51; 3,72)	-	0,535	
		NPH+OAD	389	7 (1,8)				
<i>Strojek 2010 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	229	2 (1)*	0,22 (0,05; 1,01)	-	0,051		
	NPL+OAD	229	9 (4)*					
Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,69 (0,42; 1,13)						
Ocena heterogeniczności		Cochran Q=6,83(df=5) p=0,234 I <sup>2</sup> (inconsistency)=26,80%						

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
GRADE		Wysoka					
<b>52 tygodnie</b>							
	<i>Massi Benedetti</i>	IG+OAD	289	5* (1,7)	1,63 (0,39; 6,89)	-	0,506
	<i>2003 [52 tyg.]</i>	NPH+OAD	281	3* (1,1)			
GRADE		Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

#W badaniu *Hsia 2011* oraz badaniu *Fritsche 2003* wyniki przedstawiono łącznie dla dwóch grup (w dla grupy otrzymującej IG w porze snu oraz dla grupy otrzymującej IG rano)

^Hipoglikemia łagodna

§Stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczony w wyniku metaanalizy 4 badań iloraz szans dotyczący wystąpienia hipoglikemii nocnej po 24-36 tygodniach leczenia wynosi 0,58 (95% CI: 0,38; 0,89). Oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie IG+OAD stanowi 58% tej szansy w grupie NPH+OAD. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Wartość parametru NNT wynosi 11. Oznacza to, że lecząc 11 pacjentów IG+ OAD zamiast NPH+OAD przez okres 24-26 tygodni, można uniknąć 1 dodatkowego przypadku hipoglikemii nocnej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczności wyników. Prawdopodobną przyczyną zaistniałej heterogeniczności były badanie *Strojek 2010*, które jako jedyne dopuszczało stosowanie NPL 2 x dziennie.

Obliczony na podstawie badania *Massi Benedetti 2003* iloraz szans dotyczący wystąpienia hipoglikemii nocnej po 52 tygodniach leczenia wynosi 0,44 (95% CI: 0,28; 0,69). Oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie IG+OAD stanowi 44% tej szansy w grupie NPH+OAD. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Wartość parametru NNT wynosi 9 (95% CI: 6; 19). Oznacza to, że lecząc 9 pacjentów IG+ OAD zamiast NPH+OAD przez okres 52 tygodni, można uniknąć 1 dodatkowego przypadku hipoglikemii nocnej.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w częstości występowania hipoglikemii ciężkiej oraz hipoglikemii ogółem zarówno dla 24-36 tyg. leczenia, jak i dla 52 tygodni leczenia (w przypadku hipoglikemii ciężkiej). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

W badaniach *Esposito 2008*, *Hsia 2011* oraz *LANMET (Yki-Järvinen 2006)* u żadnego z pacjentów nie odnotowano wystąpienia ciężkiej hipoglikemii.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej dla 24-36 tygodni leczenia nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w częstości występowania hipoglikemii objawowej, jednak w dwóch badaniach (*Eliaschewitz 2005*, *Fritsche 2003*) raportowano znamienne statystyczną mniejszą szansę wystąpienia hipoglikemii objawowej w grupie IG+OAD w porównaniu do grupy NPH+OAD. Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczności wyników (nie stwierdzono jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności). W przypadku hipoglikemii objawowej analizowanej po 52 tyg. leczenia nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej dla 24-36 tygodni leczenia nie stwierdzono również znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w częstości występowania hipoglikemii nocnej objawowej, jednak w jednym badaniach (*Eliaschewitz 2005*) raportowano znamienne



statystyczną mniejszą szansę wystąpienia hipoglikemii nocnej objawowej w grupie IG+OAD w porównaniu do grupy NPH+OAD. Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczności wyników (nie stwierdzono jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat liczby epizodów hipoglikemii ogółem, hipoglikemii objawowej, hipoglikemii nocnej, hipoglikemii nocnej objawowej oraz hipoglikemii ciężkiej u pacjenta na rok. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

W badaniu *Strojek 2010* dla punktu końcowego hipoglikemie ciężkie [na pacjenta/rok] do oszacowania przedziału ufności dla różnicy średnich końcowych wykorzystano wartość p-value podaną przez autorów badania (p=0,10).

**Tabela 34. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem, objawowej, nocnej, nocnej objawowej, ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Fritsche 2003, Hsia 2011, Home 2015, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003)**

Punkt końcowy	Badania	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SD)	Różnica średnich końcowych* (95% CI)	Wartość p*	
<b>24-36 tygodni</b>							
Hipoglikemie ogółem [na pacjenta/rok]	<i>Arakaki 2014</i> [24 tyg.]	IG+OAD	168	18,05 (24,59)	1,78 (-3,31; 6,87)	0,493	
		NPL+OAD	171	16,27 (23,19)			
	<i>Esposito 2008</i> [36 tyg.]	IG+OAD	55	6,00	-1,50 (-4,20; 1,10) <sup>^</sup>	0,267	
		NPL+OAD	55	7,50			
	<i>Strojek 2010</i> [24 tyg.]	IG+OAD	229	23,0 (30,9)	-1,20 (-6,67; 4,27)	0,667	
		NPL+OAD	229	24,2 (28,8)			
	Wynik metaanalizy			Inverse variance fixed effects model WMD= -0,86 (-3,02; 1,30)			
	Ocena heterogeniczności			Cochran Q=1,27(df=2) p=0,529 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%			
	GRADE			Wysoka			
	<b>24-36 tygodni</b>						
Hipoglikemie objawowe [na pacjenta/rok]	<i>Eliaschewitz 2006</i> [24 tyg.]	IG+OAD	231	5,0	-2,20 (-4,38; -0,02)	0,048	
		NPH+OAD	250	7,2			
	<i>Home 2015</i> [36 tyg.] <i>LANCELOT</i>	IG+OAD	354	7,67 (1,69)*	-0,37 (-0,62; -0,12)	0,004	
		NPH+OAD	350	8,04 (1,68)*			
	<i>Hsia 2011</i> [26 tyg.]	IG+OAD	55#	8,02**	-	-	
		NPH+OAD	30	8,20	-	-	

Punkt końcowy	Badania	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SD)	Różnica średnich końcowych* (95% CI)	Wartość p*
	LANMET Yki-Järvinen 2006 [36 tyg.]	IG+OAD	61	5,4	-2,60 (-5,88; 0,68)	0,120
		NPH+OAD	49	8,0		
	Riddle 2003 [24 tyg.]	IG+OAD	367	13,9	-	<0,02^
		NPH+OAD	389	17,7		
Wynik metaanalizy			Inverse variance fixed effects model WMD= -0,4 1(-0,65; -0,16)			
Ocena heterogeniczności			Cochran Q=4,40(df=2) p=0,111 I^2(inconsistency)=54,56%			
GRADE			Wysoka			
<b>24-26 tygodni</b>						
	Arakaki 2014 [24 tyg.]	IG+OAD	168	3,01 (7,21)	-1,87 (-3,54; -0,20)	0,028
		NPL+OAD	171	4,88 (8,43)		
	Hsia 2011 [26 tyg.]	IG+OAD	55	0,25**	-	bd
		NPH+OAD	30	0,3		
Hipoglikemie nocne [na pacjenta/rok]	Riddle 2003 [24 tyg.]	IG+OAD	367	4,0	-	<0,001^
		NPL+OAD	389	6,9		
	Strojek 2010 [24 tyg.]	IG+OAD	229	4,1 (9,4)	-2,00 (-3,83; -0,17)	0,033
		NPL+OAD	229	6,1 (10,6)		
Wynik metaanalizy			Inverse variance fixed effects model WMD= -1,93 (-3,16; -0,69)			
Ocena heterogeniczności			Cochran Q=0,01(df=1) p=0,918 I^2(inconsistency)=0,00%			
GRADE			Wysoka			
<b>24-36 tygodni</b>						
Hipoglikemie nocne objawowe [na pacjenta/rok]	Eliaschewitz 2006 [24 tyg.]	IG+OAD	231	1,1	-2,00 (-3,19; -0,81)	<0,001 0,001^
		NPH+OAD	250	3,1		
	Home 2015 [36 tyg.]	IG+OAD	354	1,59 (2,26)*	-0,64 (-0,97; -0,31)	<0,001
		NPH+OAD	350	2,23 (2,24)*		
Wynik metaanalizy			DerSimonian-Laird random effects model			

Punkt końcowy	Badania	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SD)	Różnica średnich końcowych* (95% CI)	Wartość p*	
				WMD= -1,19 (-2,50; 0,12)			
	<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q=4,64(df=1) p=0,031 I <sup>2</sup> (inconsistency)=78,47%				
	<b>GRADE</b>		Średnia§				
	<b>24 tygodnie</b>						
Hipoglikemie ciężkie [na pacjenta/rok]	<i>Eliaschewitz 2006 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	231	0,1	-0,10 (-0,32; 0,12)	0,369 <sup>^</sup>	
		NPH+OAD	250	0,2			
	<i>Fritsche 2003 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	463#	0,05**	-	bd	
		NPH+OAD	232	0,12			
	<i>Strojek 2010 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	229	0,02	-0,09 (-0,20; 0,02)	0,10 <sup>^</sup>	
		NPL+OAD	229	0,11			
		<b>Wynik metaanalizy</b>		Inverse variance fixed effects model WMD= -0,09 (-0,19; 0,004)			
		<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q=0,01(df=1) p=0,936 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%			
	<b>GRADE</b>		Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Podane przez autorów badania

\*\*W badaniu *Fritsche 2004* oraz *Hsiao 2011* średnią oszacowano dla połączonych dwóch grup (w badaniu *Fritsche 2004* oraz w badaniu *Hsiao 2011* dla grupy otrzymującej IG w porze snu oraz dla grupy otrzymującej IG rano), zgodnie z wytycznymi *Cochrane*

##W badaniu *Hsiao 2011* oraz badaniu *Fritsche 2003* wyniki przedstawiono łącznie dla dwóch grup (w dla grupy otrzymującej IG w porze snu oraz dla grupy otrzymującej IG rano)

<sup>^</sup><sup>^</sup>SE

§Stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczone na podstawie metaanalizy WMD dla hipoglikemii objawowych oraz nocnych dla porównania IG+OAD vs NPH+OAD wynoszą odpowiednio -0,41 (95% CI: -0,65; -0,16) oraz -1,93 (95% CI: -3,16; -0,69). Uzyskane wyniki są znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Natomiast obliczone na podstawie metaanaliz WMD dla hipoglikemii ogółem oraz hipoglikemii ciężkich nie wykazały istotności statystycznej.

W przypadku hipoglikemii nocnych objawowych obliczona na podstawie metaanalizy WMD nie wykazała istotności statystycznej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczności wyników (nie stwierdzono jednak przyczyn zaistniałej heterogeniczności). Jednak wynik każdego z badań osobna wskazuje na znamienne statystyczną przewagę (mniej hipoglikemii) ocenianej interwencji w częstości występowania hipoglikemii nocnych objawowych.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 6.4.6. Końcowa dawka dobową insuliny

Końcowa dawka dobową insuliny była wyrażona za pomocą wartości bezwzględnych (U) lub w przeliczeniu na kg masy ciała (U/kg). Dane dotyczące końcowych wartości dawek poszczególnych insulin przedstawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 35. Końcowa dawka dobową insuliny [U/kg] oraz [U]; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Home 2015, Hermanns 2015, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003)**

Punkt końcowy	Badania	Interwencja	N	Srednia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	MD* (95% CI)	Wartość p*	
<b>24-36 tygodni</b>								
Końcowa dawka dobową [U/kg]	<i>Arakaki 2014</i> [24 tyg.]	IG+OAD	168	-	0,37 (0,17)	<b>0,07</b> (0,03; 0,11)	<b>&lt;0,001</b>	
		NPH+OAD	171	-	0,30 (0,17)			
	<i>Esposito 2008</i> [36 tyg.]	IG+OAD	55	-	0,61 (0,15)	<b>-0,06</b> (-0,11; -0,01)	<b>0,030</b>	
		NPH+OAD	55	-	0,67 (0,14)			
	<i>Hermanns 2015</i> [24 tyg.]	IG+OAD	175#	-	0,27 (0,20)	0,00 (-0,04; 0,04)	<b>1,000</b>	
		NPH+OAD	164#	-	0,27 (0,15)			
	<i>Home 2015</i> [36 tyg.]	IG+OAD	352	0,19 (0,03)	0,39 (0,22)	0,02 (-0,01; 0,05)	0,198	
		NPH+OAD	349	0,19 (0,03)	0,37 (0,19)			
	<i>Hsia 2011</i> [24 tyg.]	IG+OAD	55##	-	0,20** (0,13)**	0,01 (-0,07; 0,09)	0,805	
		NPH+OAD	30	-	0,19 (0,20)			
	<i>LANMET (Yki-Järvinen 2006)</i> [36 tyg.]	IG+OAD	61	-	0,69 (0,39)*	0,03 (-0,10; 0,16)	0,639	
		NPH+OAD	49	-	0,66 (0,28)^			
	<i>Riddle 2003</i> [24 tyg.]	IG+OAD	367	-	0,48 (0,19)*	<b>0,06</b> (0,03; 0,09)	<b>&lt;0,001</b>	
		NPH+OAD	389	-	0,42 (0,20)*			
	<i>Strojek 2010</i> [24 tyg.]	IG+OAD	229	-	0,35 (0,20)	-0,04 (-0,08; 0,00)	0,053	
		NPH+OAD	229	-	0,39 (0,24)			
	<b>Wynik metaanalizy</b>			DerSimonian-Laird random effects model WMD=0,01(-0,02; 0,05)				
	<b>Ocena heterogeniczności</b>			Cochran Q=33,18(df=7) p<=0,001 I <sup>2</sup> (inconsistency)=78,90%				



Punkt końcowy	Badania	Interwencja	N	Srednia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	MD* (95% CI)	Wartość p*
	<b>GRADE</b>	<b>Średnia\$</b>					
	<b>12-36 tygodni</b>						
Końcowa dawka dobową [U]	<i>Arakaki 2014</i> [24 tyg.]	IG+OAD	168	-	37,9 (18,5)	<b>6,80</b> (2,82; 10,78)	<0,001
		NPH+OAD	171	-	31,1 (18,9)		
	<i>Eliaschewitz 2006</i> [24 tyg.]	IG+OAD	231	16,2 (8,3)	32,6 (17,0)	1,40 (-1,59; 4,39)	0,359
		NPH+OAD	250	14,9 (7,2)	31,2 (16,4)		
	<i>Esposito 2008</i> [36 tyg.]	IG+OAD	55	-	57 (15,1)	5,00 (-0,72; 10,72)	0,087
		NPH+OAD	55	-	52 (15,5)		
	<i>Farst 2010</i> [12 tyg.]	IG+OAD	14	-	23,6 (13,4)	0,30 (-9,37; 9,97)	0,952
		NPH+OAD	14	-	23,3 (12,7)		
	<i>Fritsche 2003</i> [24 tyg.]	IG+OAD	463##	-	39,50** (22,60)**	2,50 (-1,00; 6,00)	0,162
		NPH+OAD	232	-	37 (22)		
	<i>Home 2015</i> [36 tyg.]	IG+OAD	352	15,4 (3,7)	32,4 (20,5)	1,70 (-1,13; 4,53)	0,239
		NPH+OAD	349	15,5 (3,7)	30,7 (17,6)		
	<i>Hsia 2011</i> [24 tyg.]	IG+OAD	55##	-	17,79** (12,12)	3,19 (-2,58; 8,96)	0,278
		NPH+OAD	30	-	14,6 (13,4)		
	<i>Hermanns 2015</i> [24 tyg.]	IG+OAD	175#	-	24,9 (20,3)	0,10 (-3,75; 3,95)	0,959
		NPH+OAD	164#	-	24,8 (15,7)		
	<i>Riddle 2003</i> [24 tyg.]	IG+OAD	367	-	47,2 (24,9)*	<b>5,40</b> (1,80; 9,00)	<b>0,003</b>
		NPH+OAD	389	-	41,8 (25,6)*		
	<b>Wynik metaanalizy</b>	Inverse variance fixed effects model <b>WMD=2,81(1,51; 4,10)</b>					
	<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=10,07(df=8) p=0,260 I <sup>2</sup> (inconsistency)=20,52%					
	<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*W badaniu *Fritsche 2004* oraz *Hsia 2011* średnią oszacowano dla połączonych dwóch grup (w badaniu *Fritsche 2004* oraz w badaniu *Hsia 2011* dla grupy otrzymującej IG w porze snu oraz dla grupy otrzymującej IG rano), zgodnie z wytycznymi *Cochrane*

#Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.) dla analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT

##W badaniu *Hsia 2011* oraz badaniu *Fritsche 2003* wyniki przedstawiono łącznie dla dwóch grup (w dla grupy otrzymującej IG w porze snu oraz dla grupy otrzymującej IG rano)

§Stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczona w wyniku metaanalizy badań różnica średnich końcowych dla punktu końcowa dawka dobowo insuliny [U/kg] po 24-36 tyg. leczenia wynosi 0,01 (95% CI: -0,02; 0,05) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Wyniki testów wskazują na heterogeniczność uzyskanych wyników. Prawdopodobną przyczyną zaistniałej heterogeniczności były badanie *Strojek 2010*, które jako jedyne dopuszczało stosowanie NPH 2 x dziennie.

Natomiast przeprowadzona metaanaliza badań różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego końcowa dawka dobowo insuliny [U] wykazała znamienności statystycznej na korzyść komparatora. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### 6.4.7. Przyrost masy ciała

Analiza zmian masy ciała była punktem końcowym ocenianym we wszystkich analizowanych badaniach. Uzyskane dane zawiera tabela zamieszczona poniżej. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 36. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; IG+OAD vs NPH+OAD (*Arakaki 2014, Esposito 2008, Fritsche 2003, Hermanns 2015, Hsia 2011, Home 2015, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003*)

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana masy ciała		
			względem wartości wyjściowej, kg (SD)	MD* (95% CI)	Wartość p*
<b>12-36 tygodni</b>					
<i>Arakaki 2014</i> [24 tyg.]	IG+OAD	168	0,66 (3,93)	0,39 (-0,39; 1,17)	0,328
	NPH+OAD	171	0,27 (3,38)		
<i>Esposito 2008</i> [36 tyg.]	IG+OAD	55	2,8 (3,5)	0,40 (-0,84; 1,64)	0,526
	NPH+OAD	55	2,4 (3,1)		
<i>Fritsche 2003</i> [24 tyg.]	IG+OAD	463##	3,80** (4,06)**	0,90 (0,23; 1,57)	0,008
	NPH+OAD	232	2,90 (4,30)		
<i>Home 2015</i> [36 tyg.]	IG+OAD	352	1,26 (3,00)*	0,21 (-0,23; 0,65)	0,353
	NPH+OAD	349	1,05 (2,99)*		
<i>Hsia 2011</i> [26 tyg.]	IG+OAD	55##	2,34** (4,18)**	2,54 (0,76; 4,32)	0,005

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyściowej, kg (SD)	MD* (95% CI)	Wartość p*
	NPH+OAD	30	-0,20 (3,90)		
<i>Hermanns 2015 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	175#	0,40 (3,31)	-0,11 (-0,82; 0,60)	0,761
	NPH+OAD	164#	0,51 (3,34)		
<i>LANMET Yki- Järvinen 2006 [36 tyg.]</i>	IG+OAD	61	2,6 (4,69)*	-0,90 (-2,71; 0,91)	0,329
	NPH+OAD	49	3,5 (4,9)*		
<i>Riddle 2003 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	367	3,0 (3,83)*	0,20 (-0,35; 0,75)	0,479
	NPH+OAD	389	2,8 (3,94)*		
<i>Strojek 2010 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	229	1,07 (3,25)	0,03 (-0,58; 0,64)	0,924
	NPL+OAD	228	1,04 (3,45)		
Wynik metaanalizy		Inverse variance	fixed effects	model	
		WMD=0,28 (0,04; 0,51)			
Ocena heterogeniczności		Cochran	Q=13,25(df=8)	p=0,103	
		I <sup>2</sup> (inconsistency)=39,63%			
GRADE		Wysoka			
<b>52 tygodnie</b>					
<i>Massi Benedetti 2003 [52 tyg.]</i>	IG+OAD	289	2,01	0,13 (-0,33; 0,59)	0,58 <sup>^</sup>
	NPH+OAD	281	1,88		
GRADE		Wysoka			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Podane przez autorów badania

\*\*W badaniu *Fritsche 2004* oraz *Hsia 2011* średnią oszacowano dla połączonych dwóch grup (w badaniu *Fritsche 2004* oraz w badaniu *Hsia 2011* dla grupy otrzymującej IG w porze snu oraz dla grupy otrzymującej IG rano), zgodnie z wytycznymi *Cochrane*

#Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.) dla analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT

##W badaniu *Hsia 2011* oraz badaniu *Fritsche 2003* wyniki przedstawiono łącznie dla dwóch grup (w dla grupy otrzymującej IG w porze snu oraz dla grupy otrzymującej IG rano)

Przeprowadzona agregacja danych wskazała na istotnie statystycznie większy przyrost masy ciała w trakcie terapii IG+OAD w porównaniu z NPH+OAD podczas 12-36 tygodni leczenia. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Natomiast po 52 tyg. leczenia pomiędzy analizowanymi grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zmianie masy ciała.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 6.4.8. Satysfakcja z leczenia

W badaniach *Eliaschewitz 2006*, *Hermanns 2015* oraz *Home 2015* oceniano satysfakcję z leczenia cukrzycy za pomocą narzędzia DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*). Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 37. DTSQ ogółem; IG+OAD vs NPH+OAD (*Eliaschewitz 2006*, *Hermanns 2015*, *Home 2015*)

Badania	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-36 tygodnie</b>							
<i>Eliaschewitz 2006</i> [24 tyg.]	IG+OAD	231	12,6 (5,9)	16,6 (2,6)	4,0* (5,16)*	0,50 (-0,45; 1,45)	0,300
	NPH+OAD	250	12,5 (6,3)	16,0 (3,3)	3,5* (5,53)*		
<i>Hermanns 2015</i> [24 tyg.]	IG+OAD	175#	27,9 (7,72)	-	3,2 (8,04)	1,10 (-0,54; 2,74)	0,188
	NPH+OAD	164#	27,2 (7,37)	-	2,1 (7,36)		
<i>Home 2015</i> [36 tyg.]	IG+OAD	352	25,5 (7,4)	31,8 (4,7)	6,30* (6,57)*	-0,10 (-1,10; 0,90)	0,844
	NPH+OAD	349	24,6 (7,6)	31,0 (5,7)	6,40* (6,91)*		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=0,35(-0,29; 0,98)						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=1,68(df=2) p=0,431 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%						
<b>GRADE</b>	Wysoka						

#Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.) dla analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Przeprowadzona analiza statystyczna na podstawie agregacji danych wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do poprawy satysfakcji z leczenia mierzonej wg DTSQ. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

Dodatkowo w badaniu *Hermanns 2015* oceniano satysfakcję z leczenia w zakresie hipoglikemii i hiperglikemii za pomocą kwestionariusza DTSQ (kwestionariusz leczenia i satysfakcji w cukrzycy).



Tabela 38. DTSQ (hiperglikemia i hipoglikemia); IG+OAD vs NPH+OAD (Hermanns 2015)

Badania	Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	MD (95%CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>							
<b>Hermanns 2015 [24 tyg.]</b>	<b>Hiperglikemia</b>	IG+OAD	175#	4,2 (1,53)	2,2 (1,57)	0,00 (-0,35; 0,35)	1,000
		NPH+OAD	164#	4,2 (1,60)	2,2 (1,73)		
	<b>Hipoglikemia</b>	IG+OAD	175#	0,70 (1,32)	1,2 (1,57)	0,20 (-0,12; 0,52)	0,226
		NPH+OAD	164#	0,6 (1,15)	1,0 (1,47)		
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>						

#Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.) dla analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do poprawy satysfakcji z leczenia mierzonej wg DTSQ w domenie: hiperglikemia oraz hipoglikemia.

#### 6.4.9. Jakość życia wg DRQoL

W badaniu *Hermanns 2015* oceniano jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza DRQoL (*Diabetes Related Quality of Life*).

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Jakość życia wg DRQoL; IG+OAD vs NPH+OAD (Hermanns 2015)

Badania	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa (SD)	Różnica średnich końcowych (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>					
<b>Hermanns 2015 [24 tyg.]</b>	IG+OAD	118	69,7 (8,45)	-0,10 (-2,48; 2,28)	0,934
	NPH+OAD	111	69,8 (9,81)		
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń statystycznych wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do jakości życia ocenianej wg kwestionariusza DRQoL.

#### 6.4.10. Jakość życia wg PAID oraz ITEQ

W badaniu *Hermanns 2015* oceniano jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza ITEQ (*Insulin Treatment Experience Questionnaire*) oraz PAID (*Problem Areas in Diabetes*). W skali PAID: wyższy wskaźnik wskazuje na gorszą jakość życia.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 40. Jakość życia wg ITEQ oraz PAID; IG+OAD vs NPH+OAD (*Hermanns 2015*)

Badania	Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	MD (95%CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>								
<i>Hermanns 2015 [24 tyg.]</i>	PAID	IG+OAD	175#	21,3 (15,7)	-	-5,1 (11,4)	-0,70 (-3,53; 2,13)	0,627
		NPH+OAD	164#	23,3 (15,4)	-	-4,4 (14,8)		
<i>Hermanns 2015 [24 tyg.]</i>	ITEQ	IG+OAD	175#	-	74,2 (11,8)	-	1,20 (-1,53; 3,93)	0,389
		NPH+OAD	164#	-	73,0 (13,7)	-		
<b>GRADE</b>		Wysoka						

#Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.) dla analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń statystycznych wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do jakości życia ocenianej wg kwestionariusza ITEQ oraz kwestionariusza PAID.

#### 6.4.11. Jakość życia wg SF-12

W badaniu *Hermanns 2015* oceniano jakość życia za pomocą skróconego kwestionariusza SF-12 w zakresie domeny: poczucie zdrowia psychicznego oraz poczucie zdrowia fizycznego. Skala SF-12 ocenia jakość życia w kategorii fizycznej i psychicznej. Na każdą kategorię składa się ocena 4 podskal punktowanych maksymalnie do 50 punktów. Kategoria zdrowie fizyczne (ang. *Physical Health Scores*, PHS) zawiera następujące podskale: Funkcjonowanie fizyczne (PF), Rola ograniczeń fizycznych (RP), Ból fizyczny (BP) i Ogólne zdrowie (GH). Sumaryczna Komponenta Fizyczna (ang. *Physical Component Summary*, PCS) jest średnią wartości tych podskal. Kategoria zdrowie psychiczne (ang. *Mental Health Scores*, MHS) zawiera 4 podskale: Żywotność (VT), Funkcjonowanie społeczne (SF), Rola ograniczeń emocjonalnych (RE) i Zdrowie psychiczne (MH). Średnia wartość oceny w tych podskalach (ang. *Mental Component Summary*, MCS) jest wskaźnikiem oceny jakości życia w kategorii zdrowia psychicznego. Wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Jakość życia wg SF-12; IG+OAD vs NPH+OAD (Hermanns 2015)

Badania	Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	MD (95%CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>							
<b>Hermanns 2015 [24 tyg.]</b>	Zdrowie psychiczne	IG+OAD	175#	50,2 (9,34)	0,5 (7,91)	-0,30 (-2,13; 1,53)	0,748
		NPH+OAD	164#	49,8 (10,5)	0,8 (9,21)		
	Zdrowie fizyczne	IG+OAD	175#	50,5 (9,06)	0,5 (7,94)	-0,40 (-2,10; 1,30)	0,644
		NPH+OAD	164#	49,4 (9,20)	0,9 (7,99)		
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>						

#Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.) dla analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń statystycznych wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do jakości życia ocenianej wg kwestionariusza SF-12 w zakresie domeny zdrowie psychiczne oraz zdrowie fizyczne.

#### 6.4.12. Jakość życia wg EQ-5D

W badaniu *Hermanns 2015* oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D.

EQ-5D jest kwestionariuszem ogólnym, który można stosować powyżej 1. roku życia. Składa się z dwóch części. Część I – opisowa, obejmuje ocenę HRQoL w następujących kategoriach: 1 – zdolność poruszania się, 2 – samoopieka, 3 – zwykle czynności, 4 – ból i dyskomfort, 5 – niepokój i przygnębienie. Utrudnienia ze względu na stan zdrowia w każdej z tych kategorii opisane są jako trzy możliwe poziomy: brak problemów, niewielkie problemy/umiarkowane nasilenie, niemożność wykonywania danych czynności/bardzo duże nasilenie. Część II – (tzw. EQ-VAS) jest to wizualna skala analogowa, za pomocą której pacjent ocenia w skali od 0 (najgorszy wyobrażalny stan zdrowia) do 100 (najlepszy wyobrażalny stan zdrowia) swój obecny stan zdrowia.

Interpretacja kwestionariusza dokonywana jest za pomocą dostępnych wytycznych. Zaleca się, aby wyniki przedstawiać dla każdego z trzech poziomów moceny poszczególnych kategorii (1 oznacza brak ograniczeń, 3 – niemożność wykonywania czynności wskazanych w danym pytaniu). Przykładowy wynik będzie wyglądać następująco: 13213, tzn. w pierwszym pytaniu pacjent zaznaczył odpowiedź 1 („nie mam żadnych problemów z samoopieką”), w drugim – odpowiedź trzecią („nie mogę wykonywać moich zwykłych czynności”) itd. Osobno podawany jest wynik w skali VAS (ang. *Visual Analogue Scale*). Na podstawie uzyskanych danych możliwe jest również wyliczenie pojedynczej wartości liczbowej, opisującej stan zdrowia pacjenta (tzw. EQ-index).

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Jakość życia wg EQ-5D; IG+OAD vs NPH+OAD (Hermanns 2015)

Badania	Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	MD (95%CI)*	Wartość p*
---------	---------------	-------------	---	---------------------------------	---------------------	-------------	------------

Badania	Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	MD (95%CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>							
<b>Hermanns 2015 [24 tyg.]</b>	<b>Opisowa</b>	<b>IG+OAD</b>	175#	0,89 (0,16)	-0,009 (0,1727)	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,577
		<b>NPH+OAD</b>	164#	0,900 (0,1682)	0,001 (0,1606)		
	<b>EQ-5D VAS</b>	<b>IG+OAD</b>	175#	0,867 (0,1730)	-0,000 (0,1646)	-0,01 (-0,04; 0,03)	0,611
		<b>NPH+OAD</b>	164#	0,862 (0,1819)	0,009 (0,1655)		
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>						

#Autorzy badania nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.) dla analizowanego punktu końcowego. W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń statystycznych wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do jakości życia ocenianej wg kwestionariusza EQ-5D w skali opisowej oraz w skali VAS.

## 6.5. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania IG+OAD względem NPH+OAD w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 analizowane będą następujące punkty końcowe:

- utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);
- zgony;
- zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);
- ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs);
- poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *drug/treatment-related*) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent*);
- poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u >2% pacjentów w jednej z analizowanych grup terapeutycznych.

### 6.5.1. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania utraty pacjentów z badań ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.



**Tabela 43. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NH (95% CI)*	Wartość p*
<b>12-36 tygodni</b>							
Utrata pacjentów z badania ogółem	Arakaki 2014 [24 tyg.]	IG+OAD	168	17 (10,1)*	1,02 (0,50; 2,07)	-	0,957
		NPL+OAD	171	17 (9,9)*			
	Eliaschewitz 2006 [24 tyg.]	IG+OAD	231	13 (5,6)*	2,43 (0,91; 6,49)	-	0,078
		NPH+OAD	250	6 (2,4)*			
	Esposito 2008 [36 tyg.]	IG+OAD	58	3 (5,2)*	1,00 (0,19; 5,17)	-	1,000
		NPL+OAD	58	3 (5,2)*			
	Forst 2010 [12 tyg.]	IG+OAD	15	1 (7)*	1,00 (0,06; 17,62)	-	1,000
		NPH+OAD	15	1 (7)*			
	Fritsche 2003 [24 tyg.]	IG+OAD	463#	28# (6,05)*	0,49 (0,28; 0,85)	18 (10; 81)	0,011
		NPH+OAD	232	27 (11,6)*			
	Hermanns 2015 [24 tyg.]	IG+OAD	175	16 (9,1)*	1,18 (0,55; 2,53)	-	0,677
		NPH+OAD	165	13 (7,9)*			
	Home 2015 [36 tyg.]	IG+OAD	354	19 (5,4)	0,85 (0,45; 1,59)	-	0,603
		NPH+OAD	350	22 (6,3)			
	Hsia 2011 [26 tyg.]	IG+OAD	55#	21# (38,2)*	0,81 (0,33; 1,99)	-	0,643
		NPH+OAD	30	13 (43,3)*			
	Riddle 2003 [24 tyg.]	IG+OAD	367	33 (9,0)	1,10 (0,66; 1,83)	-	0,708
		NPH+OAD	389	32 (8,2)			
Strojek 2010 [24 tyg.]	IG+OAD	236	16 (6,8)	0,58 (0,30; 1,12)	-	0,106	
	NPL+OAD	235	26 (11,1)				
Wynik metaanalizy			Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,87 (0,69; 1,10)				

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NH (95% CI)*	Wartość p*
<b>Ocena heterogeniczności</b>			Cochran Q=11,46(df=9) p=0,246 I <sup>2</sup> (inconsistency)=21,45%				
<b>GRADE</b>			Wysoka				
<b>52 tygodnie</b>							
Utrata pacjentów z badania powodu zdarzeń niepożądanych	<i>Massi Benedetti 2003</i> [52 tyg.]	IG+OAD	289	12* (4,2)*	0,38 (0,19; 0,75)	17 (10; 52)	0,006
		NPH+OAD	281	29* (10)*			
<b>GRADE</b>			Wysoka				
<b>24-36 tygodni</b>							
	<i>Arakaki 2014</i> [24 tyg.]	IG+OAD	168	2 (1,2)*	0,67 (0,11; 4,09)	-	0,669
		NPL+OAD	171	3 (1,8)*			
	<i>Eliaschewitz 2006</i> [24 tyg.]	IG+OAD	231	2 (<1)*	5,21 (0,26; 104,15)	-	0,280
		NPH+OAD	250	0			
	<i>Fritsche 2003</i> [24 tyg.]	IG+OAD	463#	9# (2)*	0,64 (0,23; 1,73)	-	0,377
		NPH+OAD	232	7 (3)			
	<i>Home 2015</i> [36 tyg.]	IG+OAD	354	6 (1,7)	1,49 (0,42; 5,33)	-	0,539
		NPH+OAD	350	4 (1,1)			
	<i>Hsia 2011</i> [26 tyg.]	IG+OAD	55#	2# (3,4)*	4,24 (0,12; 146,31)	-	0,424
		NPH+OAD	30	0 (0)			
	<i>LANMET (Yki-Järvinen 2006)</i> [36 tyg.]	IG+OAD	61	1 (1,6)*	0,80 (0,05; 13,13)	-	0,876
		NPH+OAD	49	1 (2)*			
	<i>Riddle 2003</i> [24 tyg.]	IG+OAD	367	7 (1,9)*	1,06 (0,37; 3,06)	-	0,912
		NPH+OAD	389	7 (1,8)*			
	<i>Strojek 2010</i> [24 tyg.]	IG+OAD	236	0 (0)	0,33 (0,01; 8,16)	-	0,499
		NPL+OAD	235	1 (3,8)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NH (95% CI)*	Wartość p*
<b>Wynik metaanalizy</b>			Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,01 (0,59; 1,74)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>			Cochran Q=3,65(df=7) p=0,819 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
<b>GRADE</b>			Wysoka				
<b>52 tygodnie</b>							
<i>Massi Benedetti 2003 [52 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>		289	5* (1,7)	0,81 (0,24; 2,67)	-	0,726
	<b>NPH+OAD</b>		281	6* (2,1)			
<b>GRADE</b>			Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

#W badaniu Hsia 2011 oraz badaniu Fritsche 2003 wyniki przedstawiono łącznie dla dwóch grup (w dla grupy otrzymującej IG w porze snu oraz dla grupy otrzymującej IG rano)

Obliczony iloraz szans utraty pacjentów z badania ogółem po 52 tyg. leczenia wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji [OR=0,38 (95% CI: 0,19; 0,75)]. Oznacza to, iż szansa wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie IG+OAD stanowi 38% tej szansy w grupie NPH+OAD. Wartość NNT jest równa 17 (95% CI: 10; 52). W związku z tym podając 17 chorym IG+OAD zamiast NPH+OAD przez okres 52 tyg., należy spodziewać się, iż uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku utraty pacjentów z badania.

Natomiast w oparciu o przeprowadzone agregacje danych w zakresie porównania ocenianej interwencji z NPH+OAD obliczone ilorazy szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem dla 12-36 tyg. leczenia oraz utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych dla 24-36 tyg. leczenia nie wykazują znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników. Również iloraz szans utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po 52 tyg. leczenia był nieistotny statystycznie.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 6.5.2. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 44. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Home 2015, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>Zdarzenia</b>	<b>12-36 tygodni</b>						

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
niepożądane ogółem	Arakaki 2014 [24 tyg.]	IG+OAD	168	110 (65,5)	1,87 (1,21; 2,90)	7 (4; 22)	0,005
		NPL+OAD	171	86 (50,3)			
	Eliaszewitz 2006 [24 tyg.]	IG+OAD	231	137 (59,3)	0,97 (0,67; 1,40)	-	0,877
		NPH+OAD	250	150 (60,0)			
	Esposito 2008 [36 tyg.]	IG+OAD	50	25 (50)	1,17 (0,54; 2,57)	-	0,689
		NPL+OAD	50	23 (46)			
	Forst 2010 [12 tyg.]	IG+OAD	15	6 (43)*	1,00 (0,23; 4,31)	-	1,000
		NPH+OAD	15	6 (43)*			
	Home 2015 [36 tyg.]	IG+OAD	354	113 (31,9)	1,06 (0,77; 1,46)	-	0,699
		NPH+OAD	350	107 (30,6)			
	LANMET (Yki- Järvinen 200)6 [36 tyg.]	IG+OAD	61	33 (54)	1,23 (0,58; 2,61)	-	0,594
		NPH+OAD	49	24 (49)			
	Oikonomou 2014 [16 tyg.]	IG+OAD	20	5 (25)*	0,71 (0,18; 2,76)	-	0,626
		NPH+OAD	22	7 (31,8)*			
Strojek 2010 [24 tyg.]	IG+OAD	229	105 (45,9)	1,24 (0,86; 1,79)	-	0,258	
	NPL+OAD	229	93 (40,6)				
Wynik metaanalizy	Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,18 (1,00; 1,40)						
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=6,45(df=7) p=0,488 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%						
GRADE	Wysoka						
<b>52 tygodnie</b>							
Massí Benedetti 2003 [52 tyg.]	IG+OAD	289	185 (65)	0,81 (0,57; 1,15)	-	0,239	
	NPH+OAD	281	193 (69)				
GRADE	Wysoka						
Zdarzenia	<b>24 tygodni</b>						



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
niepożądane związane z leczeniem	<i>Eliaschewitz 2006 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	231	39 (16,9)	1,43 (0,86; 2,39)	-	0,165
		NPH+OAD	250	31 (12,4)			
GRADE			Wysoka				
<b>52 tygodnie</b>							
	<i>Mossi Benedetti 2003 [52 tyg.]</i>	IG+OAD	289	16* (5,5)	0,73 (0,37; 1,42)	-	0,350
		NPH+OAD	281	21* (7,5)			
GRADE			Wysoka				
<b>12-36 tygodni</b>							
	<i>Arakaki 2014 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	168	5 (3,0)	0,55 (0,18; 1,68)	-	0,296
		NPL+OAD	171	9 (5,3)			
	<i>Eliaschewitz 2006 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	231	10 (4,3)	1,09 (0,44; 2,66)	-	0,857
		NPH+OAD	250	10 (4,0)			
	<i>Esposito 2008 [36 tyg.]</i>	IG+OAD	50	1 (2)	1,00 (0,06; 16,44)	-	1,000
		NPL+OAD	50	1 (2)			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	<i>Forst 2010 [12 tyg.]</i>	IG+OAD	15	1 (7)*	3,21 (0,12; 85,21)	-	0,486
		NPH+OAD	15	0 (0)			
	<i>LANMET (Yki-Järvinen 2006) [36 tyg.]</i>	IG+OAD	61	1 (1,6)*	0,19 (0,02; 1,74)	-	0,140
		NPH+OAD	49	4 (8,2)*			
	<i>Strojek 2010 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	229	10 (4)*	2,57 (0,79; 8,31)	-	0,115
		NPL+OAD	229	4 (2)*			
Wynik metaanalizy			Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,01 (0,60; 1,72)				
Ocena heterogeniczności			Cochran Q=6,26(df=5) p=0,282 I <sup>2</sup> (inconsistency)=20,07%				
GRADE			Wysoka				
<b>24-36 tygodni</b>							
Zgony	<i>Fritsche 2003</i>	IG+OAD	463#	2# (2)*	1,00	-	0,999

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	[24 tyg.]	NPH+OAD	232	1 (3)*	(0,09; 11,11)		
	Home 2015 [36 tyg.]	IG+OAD	354	5 (1)*	2,49	-	0,277
		NPH+OAD	350	2 (<1)*	(0,48; 12,94)		
Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,90 (0,49; 7,32)					
Ocena heterogeniczności		Cochran Q=0,38(df=1) p=0,540 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
GRADE		Wysoka					
<b>52 tygodnie</b>							
	Massi Benedetti 2003 [52 tyg.]	IG+OAD	289	1 (<1)*	0,16	-	0,090
		NPH+OAD	281	6 (2)*	(0,02; 1,33)		
GRADE		Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

#W badaniu *Fritsche 2003* wyniki przedstawiono łącznie dla dwóch grup (w dla grupy otrzymującej IG w porze snu oraz dla grupy otrzymującej IG rano)

W badaniach *Arakaki 2014*, *Eliaschewitz 2006*, *Esposito 2008* oraz *Strojek 2010* w analizowanych grupach terapeutycznych nie odnotowano wystąpienia żadnego przypadku zgonu.

Różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów między grupami nie były istotne (obliczone na podstawie metaanaliz lub na podstawie pojedynczych badań po wszystkich uwzględnionych okresach leczenia).

W przypadku metaanaliz przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 6.5.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W czterech badaniach włączonych do analizy (*Eliaschewitz 2006*, *Strojek 2010*, *Massi Benedetti 2003*, *LANMET*) oceniano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Zestawienie liczb i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych, zamieszczono poniżej. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 45. Poszczególne zdarzenia niepożądane; IG+OAD vs NPH+OAD (*Eliaschewitz 2006*, *Strojek 2010*, *Massi Benedetti 2003*, *LANMET*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
Reakcje w miejscu podania	<b>24 tygodnie</b>						
	<i>Eliaschewitz</i>	IG+OAD	231	19 (8,2)	1,23	-	0,553

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	<b>2006 [24 tyg.]</b>	<b>NPH+OAD</b>	250	17 (6,8)	(0,62; 2,43)		
	<b>GRADE</b>		<b>Wysoka</b>				
	<b>52 tygodnie</b>						
	<i>Massi Benedetti 2003 [52 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	289	7* (2,4)	0,75	-	0,574
		<b>NPH+OAD</b>	281	9* (3,2)	(0,28; 2,04)		
	<b>GRADE</b>		<b>Wysoka</b>				
	<b>24 tygodnie</b>						
<b>Bóle głowy</b>	<i>Strojek 2010 [24 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	229	12* (5,2)	0,79	-	0,553
		<b>NPL+OAD</b>	229	15* (6,6)	(0,36; 1,72)		
	<b>GRADE</b>		<b>Wysoka</b>				
	<b>24 tygodnie</b>						
<b>Zapalenie nosogardła</b>	<i>Strojek 2010 [24 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	229	16* (7,0)	1,84	-	0,155
		<b>NPL+OAD</b>	229	9* (3,9)	(0,79; 4,25)		
	<b>GRADE</b>		<b>Wysoka</b>				
	<b>24 tygodnie</b>						
<b>Grypa</b>	<i>Strojek 2010 [24 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	229	11* (4,8)	1,39	-	0,484
		<b>NPL+OAD</b>	229	8* (3,5)	(0,55; 3,53)		
	<b>GRADE</b>		<b>Wysoka</b>				
	<b>24 tygodnie</b>						
<b>Biegunka</b>	<i>Strojek 2010 [24 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	229	6* (2,6)	0,66	-	0,434
		<b>NPL+OAD</b>	229	9* (3,9)	(0,23; 1,88)		
	<b>GRADE</b>		<b>Wysoka</b>				
	<b>52 tygodnie</b>						
<b>Zaburzenia metaboliczne i odżywiania</b>	<i>Massi Benedetti 2003 [52 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	289	5* (1,7)	0,69	-	0,529
		<b>NPH+OAD</b>	281	7* (2,5)	(0,22; 2,20)		

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>GRADE</b>			Wysoka				
<b>36 tygodni</b>							
Nowotowory <sup>^</sup>	LANMET (Yki-Järvinen 2006) [36 tyg.]	IG+OAD	61	1 (1,6)*	0,80 (0,05; 13,13)	-	0,876
		NPH+OAD	49	1 (2)*			
<b>GRADE</b>			Wysoka				
<b>24 tygodnie</b>							
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit	Arakaki 2014 [24 tyg.]	IG+OAD	168	12 (7,2)	6,50 (1,43; 29,50)	17 (10; 58)	0,015
		NPL+OAD	171	2 (1,2)			
<b>GRADE</b>			Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Ciężkie zdarzenia niepożądane

W przypadku wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych z wyłączeniem wirusowego zapalenia żołądka i jelit po 24 tyg. leczenia nie uzyskano statystycznie znamiennych wyników między porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Obliczony na podstawie danych iloraz szans wystąpienia wirusowego zapalenia żołądka i jelit ma wartość 6,50 (95% CI: 1,43; 29,50), oznacza to, że szansa wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego w grupie pacjentów leczonych przez okres 24 tygodni IG+OAD jest 6,50 razy większa w porównaniu do analogicznej szansy w grupie kontrolnej. Wynik ten jest istotny statystycznie na korzyść komparatora. Parametr NNH ma wartość 17 (95% CI: 10; 58), dlatego też lecząc 17 pacjentów IG+OAD zamiast NPH+OAD przez 24 tygodnie można spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku wirusowego zapalenia żołądka i jelit.



## 7. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IG+OAD Z ID+OAD

### 7.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono cztery pierwotne badania z randomizacją, porównujące IG+OAD z ID+OAD: *Cander 2014* [18], *Elisha 2016* [19], *Meneghini 2013* [20], *Swinnen 2010* [21, 22] oraz *Rosenstock 2008* [23].

We wszystkich badaniach włączonych do analizy porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania IG w kombinacji z OAD z ID podawaną w kombinacji z OAD w próbie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Cander 2014* dotyczą 12-tygodni leczenia, w badaniach *Elisha 2016*, *Meneghini 2013*, *Swinnen 2010* dotyczą 24-26 tygodni leczenia, natomiast w próbie klinicznej *Rosenstock 2008* odnoszą się do 52-tygodni leczenia.

Wszystkie badania są badaniami z randomizacją, w których nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). Wszystkie badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania IG+OAD vs ID+OA, szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 16.3).

### 7.2. Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie zakwalifikowane prace były randomizowanymi badaniami klinicznymi (*podtyp IIA* według klasyfikacji AOTMiT), prowadzonymi w schemacie grup równoległych. Wszystkie próby kliniczne były badaniami typu *open-label*. Kody randomizacyjne w badaniach *Swinnen 2010* oraz *Rosenstock 2008* wygenerowano centralnie z zastosowaniem systemu odpowiedzi głosowych (*interactive voice response system*) zapewniających utajnienie randomizacji (*allocation concealment*). W pozostałych badaniach nie przedstawiono informacji na temat ukrycia kodu alokacji. Rodzaj otrzymywanej interwencji, z uwagi na różnice w sposobie ustalania dawek pomiędzy poszczególnymi insulinami, nie podlegał maskowaniu w żadnej z prób (badania typu *open-label*). Nie przedstawiono również informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki.

Szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania przedstawiono w 4 badaniach (*Elisha 2016*, *Meneghini 2013*, *Swinnen 2010*, *Rosenstock 2008*), natomiast autorzy próby klinicznej *Cander 2014* nie podali danych na temat utraty pacjentów z badania.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy skali Jadad. Maksymalna możliwa liczba punktów do uzyskania wynosiła 5. Jakość dwóch badań (*Swinnen 2010*, *Rosenstock 2008*) została oceniona na umiarkowaną uzyskały 3/5 punktów w skali Jadad. Pozostałe badania uzyskały niską lub bardzo niską liczbę punktów (2/5 lub 1/5).

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

### **7.3. Heterogeniczność kliniczna**

W poniższej tabeli zestawiono najważniejsze informacje dotyczące charakterystyki wyjściowej pacjentów w randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do porównania IG+OAD z ID+OAD.

Tabela 46. Zestawienie najważniejszych parametrów charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania IG+OAD vs ID+OAD (Cander 2014, Elisio 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008)

Badanie	Interwencja	Wcześniejse leczenie insuliną	Liczebność	Średni wiek (lata)	Mężczyźni (%)	Masa ciała, średnia w kg	Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach	HbA <sub>1c</sub> , średnia w %	FPG, średnia w mmol/l	FBG, średnia w mmol/l
Cander 2014	IG+OAD		20	59 <sup>^</sup>	35	79,5 <sup>^</sup>	7,0 <sup>^</sup>	9,6 <sup>^</sup>	bd	bd
	ID+OAD*	NIE	22	57 <sup>^</sup>	32	75,5 <sup>^</sup>	6,5 <sup>^</sup>	9,9 <sup>^</sup>	bd	bd
	ID+OAD**		22	54 <sup>^</sup>	68	84,5 <sup>^</sup>	7,0 <sup>^</sup>	9,3 <sup>^</sup>	bd	bd
Elisio 2016	IG+OAD		20	60,2	65	91,8	10,5	9,1	11,2	bd
	ID+OAD	NIE#	16	58,2	69	90,0	10,2	8,7	11,1	bd
Meneghini 2013	IG+OAD		227	57,3	56	81,7	8,4	7,86	8,46	bd
	ID+OAD	NIE	226	57,3	57	82,8	8,0	7,96	8,66	bd
Swinnen 2010	IG+OAD		478	58,7	57,3	83,0	10,1	8,7	10,4	bd
	ID+OAD	NIE	486	58,0	52,1	84,8	9,7	8,7	10,5	bd
Rosenstock 2008	IG+OAD		291	59,4	58,8	87,4	9,1	8,62	bd	bd
	ID+OAD	NIE	291	58,4	57	87,4	9,1	8,64	bd	bd

\*ID podawana raz dziennie

\*\*ID podawana dwa razy dziennie

<sup>^</sup>Mediana

#W badaniu Elisio 2016 kryterium wykluczenia stanowiła Insulino terapia w ciągu ostatnich 6 miesięcy za wyjątkiem kiedy leczenie trwało mniej niż 6 dni podczas zdarzeń ostrych;

Liczebności populacji w trzech włączonych badaniach (*Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008*) były wysokie, przekraczające 200 pacjentów w jednej z analizowanych grup. Natomiast w badaniach *Cander 2014* oraz *Elisha 2016* liczebność populacji była niewielka.

Okres leczenia w poszczególnych badaniach wynosił: 12 tygodni (*Cander 2014*), 24-26 tygodni (*Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010*) oraz 52 tygodnie (*Rosenstock 2008*).

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej OAD. Do wszystkich badań włączono chorych niepoddanych wcześniej insulinoterapii. Średnia wieku w większości badań była podobna i wynosiła 54-60 lat. Większość analizowanej populacji stanowili mężczyźni (57-69%), za wyjątkiem badania *Cander 2014*, gdzie w dwóch analizowanych grupach odsetek mężczyzn wynosił 32-25%. Średnia masa ciała we wszystkich włączonych badaniach wynosiła 79,5-91,8 kg. Czas trwania choroby wynosił 6,5-10,5 lat. Średni poziom HbA<sub>1c</sub> wynosił 7,86-9,9%, natomiast średni poziom FPG wynosił 8,46-11,2 mmol/l.

Nie stwierdzono istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną.

## 7.4. Skuteczność kliniczna

### 7.4.1. Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono we wszystkich włączonych badaniach.

Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do wartości wyjściowej zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 47. Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>; IG+OAD vs ID+OAD (*Cander 2014, Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008*)

Badania	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa HbA <sub>1c</sub> , % (SD)	Średnia wartość końcowa HbA <sub>1c</sub> , % (SD)	Średnia zmiana HbA <sub>1c</sub> względem wartości wyjściowej, % (SD)*	MD* (95% CI)	Wartość p*
<b>12-26 tygodni</b>							
<i>Cander 2014</i> [12 tyg.]	IG+OAD	20	-	-1,35 (-7,0; 1,5)**	-	nd	0,78 <sup>^</sup>
	ID+OAD#	22	-	-1,9 (-4,5; -1,4)**	-		
<i>Cander 2014</i> [12 tyg.]	IG+OAD	20	-	-1,35 (-7,0; 1,5)**	-	nd	0,84 <sup>^</sup>
	ID+OAD##	22	-	-1,2 (-4,4; -0,4)**	-		
GRADE	Niska^^						



Badania	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa HbA <sub>1c</sub> , % (SD)	Średnia wartość końcowa HbA <sub>1c</sub> , % (SD)	Średnia zmiana HbA <sub>1c</sub> względem wartości wyjściowej, % (SD)*	MD* (95% CI)	Wartość p*
<i>Elisha 2016</i> [24 tyg.]	IG+OAD	20	9,1 (1,0)	8,1 (1,3)	-1,00* (1,18)*	-0,40 (-1,11; 0,31)	0,267
	ID+OAD	16	8,7 (0,8)	8,1 (1,1)	-0,60* (0,98)*		
<i>Meneghini 2013</i> [26 tyg.]	IG+OAD	227	-	-	-0,74 (0,76)	<b>-0,26</b> <b>(-0,42; -0,10)</b>	<b>0,001</b>
	ID+OAD	226	-	-	-0,48 (0,94)		
<i>Swinnen 2010</i> [24 tyg.]	IG+OAD	478	-	-	-1,46 (1,09)	0,10 (-0,04; 0,24)	0,158
	ID+OAD	486	-	-	-1,56 (1,11)		
<b>Wynik metaanalizy</b>		DerSimonian-Laird random effects model WMD= -0,12 (-0,44; 0,19)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q=12,18(df=2) p=0,002 I <sup>2</sup> (inconsistency)=83,57%					
<b>GRADE</b>		Średnia§					
<b>52 tygodnie</b>							
<i>Rosenstock 2008</i> [52 tyg.]	IG+OAD	275	-	7,12 (1,33)*	-	-0,04 (-0,26; 0,18)	0,724
	ID+OAD	268	-	7,16 (1,31)*	-		
<b>GRADE</b>		Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Podane przez autorów badania

#ID podawana raz dziennie

##ID podawana dwa razy dziennie

\*\*W badaniu *Cander 2014* wyniki zostały przedstawione za pomocą mediany oraz zakresu

^^GRADE: niska (wynik przedstawiony w postaci mediany)

§Stwierdzono heterogeniczność wyników

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można zaobserwować, iż po 12 tyg. leczenia w grupie pacjentów otrzymujących ocenianą interwencję odnotowano nieznacznie większą redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do komparatora.

Na podstawie dostępnych danych wykonano metaanalizę różnicy średnich zmian zawartości HbA<sub>1c</sub> dla 24-26 tyg. leczenia. Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian w poziomie HbA<sub>1c</sub> w grupie otrzymującej IG+OAD względem ramienia ID+OAD wynosi -0,12 (-0,44; 0,19). Otrzymany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników. Prawdopodobną przyczyną zaistniałej heterogeniczności były różnice w odniesieniu do dawkowania ID, którą w badaniu *Meneghini 2013* oraz w badaniu *Elisha 2016* podawano raz dziennie, natomiast w badaniu *Swinnen 2010* pacjenci mogli ją przyjmować dwa razy dziennie.

Obliczona na podstawie wyników badania *Meneghini 2013* średnich zmian po 26 tyg. leczenia wynosi -0,26 (95% Ci: -0,42; -0,10). Uzyskany wynik jest znamienny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji.

Obliczona na podstawie wyników badania różnica średnich końcowych dla porównania IG+OAD vs ID+OAD po 52 tyg. leczenia wynosi -0,04 (-0,26; 0,18). Wynik nie wykazuje znamienności statystycznej

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### **7.4.2. Odsetek chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤7%, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii objawowej, HbA<sub>1c</sub> <6,5% oraz HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% i brakiem hipoglikemii objawowej**

Informacje o częstości uzyskiwania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> ≤7%, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii objawowej, HbA<sub>1c</sub> <6,5% oraz HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% i brak hipoglikemii objawowej) przedstawiono w trzech badaniach włączonych do porównania IG+OAD z ID+OAD (*Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008*).

Redukcja poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) stanowi korzystną odpowiedź na leczenie. W tabeli zamieszczono szczegółowe wyniki. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 48. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤7%, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii objawowej, HbA<sub>1c</sub> <6,5% oraz HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% i brakiem hipoglikemii objawowej; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	
<b>24-26 tygodni</b>								
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤7%	Meneghini 2013 [26 tyg.]	IG+OAD	204	107 (53)	1,78 (1,20; 2,63)	8 (5; 22)	0,004	
		ID+OAD	209	80 (38)				
	Swinnen 2010 [24 tyg.]	IG+OAD	478	211* (44,1)	0,87 (0,67; 1,11)	-	0,263	
		ID+OAD	486	232* (47,8)				
	Wynik metaanalizy		DerSimonian-Laird random effects model OR=1,22 (0,60; 2,47)					
	Ocena heterogeniczności		Cochran Q=9,17(df=1) p=0,002 I <sup>2</sup> (inconsistency)=89,10%					
GRADE		Średnia\$						
<b>52 tygodnie</b>								
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii	Rosenstock 2008 [52 tyg.]	IG+OAD	259	135 (52)	1,00 (0,71; 1,42)	-	0,981	
		ID+OAD	248	129 (52)				
GRADE		Wysoka						
<b>24-26 tygodni</b>								
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii objawowej	Meneghini 2013 [26 tyg.]	IG+OAD	204	78 (38)	1,31 (0,87; 1,97)	-	0,189	
		ID+OAD	209	67 (32)				
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii objawowej	Swinnen 2010 [24 tyg.]	IG+OAD	478	131* (27,5)	1,10 (0,83; 1,47)	-	0,506	
		ID+OAD	486	124* (25,6)				
Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,17 (0,92; 1,48)						
Ocena heterogeniczności		Cochran Q=0,47(df=1) p=0,491 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%						
GRADE		Wysoka						

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*		
<b>24-26 tygodni</b>									
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> <6,5%	<i>Meneghini 2013 [26 tyg.]</i>	IG+OAD	209	42 (21)	<b>2,14</b> (1,23; 3,73)	<b>11</b> (7; 38)	<b>0,007</b>		
		ID+OAD	209	22 (11)					
	<i>Swinnen 2010 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	478	79* (16,5)	<b>0,68</b> (0,49; 0,93)	<b>17</b> (10; 92)^			
		ID+OAD	486	110* (22,7)					
	<b>Wynik metaanalizy</b>		DerSimonian-Laird random effects model OR=1,18 (0,38; 3,63)						
	<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q=12,31(df=1) p=<0,001 I <sup>2</sup> (inconsistency)=91,88%						
<b>GRADE</b>		Średnia\$							
<b>26 tygodni</b>									
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% i brak hipoglikemii objawowej	<i>Meneghini 2013 [26 tyg.]</i>	IG+OAD	204	31* (15,2)	<b>1,90</b> (1,03; 3,52)	<b>16</b> (8; 325)	<b>0,041</b>		
		ID+OAD	209	18* (8,6)					
<b>GRADE</b>		Wysoka							

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^NNH

\$Stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans dotyczący wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7% po 24-26 tygodniach leczenia wynosi 1,22 (95% CI: 0,60; 2,47) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników. Prawdopodobną przyczyną zaistniałej heterogeniczności były różnice w odniesieniu do dawkowania ID, którą w badaniu *Meneghini 2013* podawano raz dziennie, natomiast w badaniu *Swinnen 2010* pacjenci mogli ją przyjmować dwa razy dziennie. Wynik badania *Meneghini 2013* wskazuje, iż w przypadku podawania obu preparatów insuliny raz na dobę, IG wykazuje znamiennej statystycznie przewagę nad ID w odniesieniu do wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7% po 26 tyg. leczenia [OR=1,78 (95% CI: 1,20; 2,63)]. Dane po 52 tyg. leczenia wykazują, że odsetek pacjentów, u których zanotowano spadek stężenia HbA<sub>1c</sub> do poziomu ≤7,0% jest taki sam w obu grupach (52%). Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których zanotowano spadek stężenia HbA<sub>1c</sub> do poziomu ≤7,0% bez odnotowanej hipoglikemii po 52 tyg. leczenia jest bardzo podobny w obu grupach (IG+OAD: 35%, ID+OAD: 33%). Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 1,08 (95% CI: 0,75; 1,56). Wynik nie wykazuje istotności statystycznej.

Szansa wystąpienia redukcji HbA<sub>1c</sub> ≤7% bez odnotowanej hipoglikemii objawowej po 24-26 tyg. leczenia była zbliżona w grupach IG+OAD i ID+OAD. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Również na podstawie przeprowadzonej metaanalizy 2 badań iloraz szans dotyczący wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> <6,5% po 24-26 tygodniach nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczności wyników.



Prawdopodobną przyczyną zaistniałej heterogeniczności były różnice w odniesieniu do dawkowania ID, którą w badaniu *Meneghini 2013* podawano raz dziennie, natomiast w badaniu *Swinnen 2010* pacjenci mogli ją przyjmować dwa razy dziennie. Wynik badania *Meneghini 2013* wskazuje, iż w przypadku podawania obu preparatów insulin raz na dobę, IG wykazuje znamiennej statystycznie przewagę nad ID w odniesieniu do wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> <6,5% po 26 tyg. leczenia [OR=2,14 (95% CI: 1,23; 3,73)].

Natomiast na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, iż odsetek pacjentów, u których odnotowano redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% bez hipoglikemii objawowej po 26 tyg. leczenia był znacznie wyższy w grupie otrzymującej ocenianą interwencję w porównaniu do grupy ID+OAD. Obliczony na podstawie danych iloraz szans wynosi 1,90 (95% CI: 1,03; 3,52), oznacza to, że szansa wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% bez hipoglikemii objawowej u osób leczonych IG+OAD jest 1,90 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych ID+OAD. Wartość parametru NNT wynosi 16 (95% CI: 8; 325). Oznacza to, że lecząc 16 pacjentów IG+OAD zamiast ID+OAD przez okres 26 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% bez hipoglikemii objawowej.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 7.4.3. Redukcja poziomu FPG i/lub FBG

Analizę tej zmiennej glikemicznej przedstawiono w większości badań włączonych do oceny efektywności IG+OAD w porównaniu do ID + OAD. Uzyskane informacje dotyczące oceny stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG, z ang. *fasting plasma glucose*) zebrano w tabeli zamieszczonej poniżej. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 49. Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo; IG+OAD vs ID+OAD (*Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008*)

Badania	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa FPG, mmol/l (SD)	Średnia wartość końcowa FPG, mmol/l (SD)	Średnia zmiana FPG względem wartości wyjściowej, mmol/l (SD)	MD* (95% CI)	Wartość p*
<b>24-26 tygodni</b>							
<b><i>Elisha 2016</i></b> <b>[24 tyg.]</b>	<b>IG+OAD</b>	20	11,2 (3,0)	7,4 (2,7)	-3,80* (2,86)*	-0,20 (-2,09; 1,69)	0,836
	<b>ID+OAD</b>	16	11,1 (3,1)	7,5 (2,6)	-3,60* (2,88)*		
<b><i>Meneghini 2013</i></b> <b>[26 tyg.]</b>	<b>IG+OAD</b>	227	-	-	-2,41 (2,93)	0,08 (-0,43; 0,59)	0,757
	<b>ID+OAD</b>	226	-	-	-2,49 (2,57)		
<b><i>Swinnen 2010</i></b> <b>[24 tyg.]<sup>^^</sup></b>	<b>IG+OAD</b>	478	-	-	-3,56 (2,5)	<b>-0,34</b> <b>(-0,66; -0,02)</b>	<b>0,035</b>
	<b>ID+OAD</b>	486	-	-	-3,22 (2,5)		
<b>Wynik metaanalizy</b>			Inverse variance fixed effects model WMD=-0,22(-0,49; 0,04)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>			Cochran Q=1,90(df=2) p=0,387 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
<b>GRADE</b>			Wysoka				
<b>52 tygodnie</b>							

Badania	Interwencja	N	Średnia wartość wyjściowa FPG, mmol/l (SD)	Średnia wartość końcowa FPG, mmol/l (SD)	Średnia zmiana FPG względem wartości wyjściowej, mmol/l (SD)	MD* (95% CI)	Wartość p*
<i>Rosenstock 2008</i> [52 tyg.]	IG+OAD	272	-	6,98 (3,46)*	-	-0,16 (-0,74; 0,42)	0,590
	ID+OAD	268	-	7,14 (3,44)*	-		
GRADE		Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^^Wartości przeliczone z mg/dL na mmol/L

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian poziomu glukozy w osoczu na czczo po 24-26 tyg. leczenia w grupie otrzymującej IG+OAD względem ramienia ID+OAD wynosi -0,22 (95% CI: -0,49; 0,04). Otrzymany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

Obliczona na podstawie wyników badania *Rosenstock 2008* różnica średnich zmian FPG po 52 tyg. leczenia w stosunku do wartości wyjściowej dla porównania IG+OAD z ID+OAD wynosi -0,16 mmol/l (95% CI: -74; 0,42). Otrzymany wynik nie jest jednak znamienny statystycznie.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### 7.4.4. Odsetek chorych z poziomem FBG ≤6 mmol/l

Szczegółowe dane dotyczące odsetków pacjentów, u których zanotowano spadek poziomu FBG do ≤6 mmol/l w badaniu *Rosenstock 2008* zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 50. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił spadek poziomu FBG ≤6 mmol/l po 52 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (*Rosenstock 2008*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>52 tygodnie</b>						
<i>Rosenstock 2008</i> [52 tyg.]	IG+OAD	259	150* (58)	<b>1,62</b> (1,14; 2,30)	<b>9</b> (5; 31)	<b>0,007</b>
	ID+OAD	248	114* (46)			
GRADE		Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetek pacjentów, u których zanotowano spadek FBG do poziomu  $\leq 6$  mmol/L jest wyższy w grupie pacjentów poddanych leczeniu IG+OAD w porównaniu do komparatora. Obliczony iloraz szans wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 1,62 (95% CI: 1,14; 2,30) i jest znamiennej statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego u osób leczonych IG+OAD jest 1,62 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych ID+OAD. Wartość parametru NNT wynosi 9 (95% CI: 5; 31). Oznacza to, że lecząc 9 pacjentów IG+OAD zamiast ID+OAD przez okres 52 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku wystąpienia spadku FBG do poziomu  $\leq 6$  mmol/L.

#### 7.4.5. Hipoglikemie

Częstość występowania hipoglikemii ogółem, hipoglikemii objawowej, hipoglikemii nocnej, hipoglikemii ciężkiej oceniono w trzech analizowanych badaniach (*Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008*).

Tabela 51. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem, hipoglikemia objawowa, hipoglikemia nocna, hipoglikemia ciężka; IG+OAD vs ID+OAD (*Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*	
<b>26 tygodni</b>								
Hipoglikemia ogółem	<i>Meneghini 2013 [26 tyg.]</i>	IG+OAD	227	123 (54)	1,39 (0,96; 2,01)	-	0,082	
		ID+OAD	226	104 (46)				
	GRADE		Wysoka					
	<b>52 tygodnie</b>							
	<i>Rosenstock 2008 [52 tyg.]</i>	IG+OAD	291	191 (66)	1,14 (0,82; 1,61)	-	0,437	
		ID+OAD	291	182 (63)				
GRADE		Wysoka						
<b>24-26 tygodni</b>								
Hipoglikemia objawowa	<i>Meneghini 2013 [26 tyg.]</i>	IG+OAD	227	88 (39)	1,20 (0,82; 1,76)	-	0,348	
		ID+OAD	226	78 (35)				
	<i>Swinnen 2010 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	478	267 (55,9)	0,99 (0,77; 1,27)	-	0,921	
		ID+OAD	486	273 (56,2)				
	Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,05 (0,85; 1,30)					
	Ocena heterogeniczności		Cochran Q=0,70(df=1) p=0,403 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
GRADE		Wysoka						
<b>52 tygodni</b>								

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
	<i>Rosenstock 2008 [52 tyg.]</i>	IG+OAD	291	133 (46)	0,95 (0,68; 1,31)	-	0,740
		ID+OAD	291	137 (47)			
	GRADE	Wysoka					
<b>24-26 tygodnie</b>							
	<i>Meneghini 2013 [26 tyg.]</i>	IG+OAD	227	45 (20)	0,72 (0,46; 1,11)	-	0,139
		ID+OAD	226	58 (26)			
	GRADE	Wysoka					
Hipoglikemia nocna	<b>52 tygodnie</b>						
	<i>Rosenstock 2008 [52 tyg.]</i>	IG+OAD	291	93 (32)	0,97 (0,68; 1,37)	-	0,859
		ID+OAD	291	95 (33)			
GRADE	Wysoka						
<b>24-26 tygodnie</b>							
	<i>Meneghini 2013 [26 tyg.]</i>	IG+OAD	227	2 (1)	5,04 (0,24; 105,76)	-	0,298
		ID+OAD	226	0 (0)			
	<i>Swinnen 2010 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	478	14 (2,9)	1,19 (0,55; 2,60)	-	0,660
ID+OAD		486	12 (2,5)				
Hipoglikemia ciężka	Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,35 (0,64; 2,84)				
	Ocena heterogeniczności		Cochran Q=0,82(df=1) p=0,366 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
	GRADE	Wysoka					
<b>52 tygodnie</b>							
	<i>Rosenstock 2008 [52 tyg.]</i>	IG+OAD	291	8 (3)	1,62 (0,52; 5,00)	-	0,404
		ID+OAD	291	5 (2)			
GRADE	Wysoka						

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w częstości występowania hipoglikemii ogółem, hipoglikemii



objawowej, hipoglikemii nocnej oraz hipoglikemii ciężkiej. W przypadku metaanaliz dla punktów końcowych: hipoglikemia objawowa oraz hipoglikemia ciężka przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat liczby epizodów hipoglikemii ogółem, hipoglikemii objawowej, hipoglikemii nocnej oraz hipoglikemii ciężkiej u pacjenta na rok. W badaniu *Cander 2014* wyniki zostały przedstawione dla hipoglikemii ogółem na pacjenta/na tydzień i zostały wyrażone za pomocą mediany oraz zakresu. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 52. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem, objawowej, nocnej, ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs ID+OAD (*Cander 2014, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008*)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa, (SD) [na pacjenta/rok]	MD (95% CI)*	Wartość p*	
<b>12-26 tygodni</b>							
Hipoglikemia ogółem [na pacjenta/rok]	<i>Cander 2014</i> [12 tyg.]	IG+OAD	20	0,0 (0; 2)**	-	0,26 <sup>^</sup>	
		ID+OAD#	22	0,0 (0; 4)**			
	<i>Cander 2014</i> [12 tyg.]	IG+OAD	20	0,0 (0; 2)**	-	0,13 <sup>^</sup>	
		ID+OAD##	22	0,5 (0; 4)**			
	GRADE		Niska <sup>^^</sup>				
	<i>Meneghini 2013</i> [26 tyg.]	IG+OAD	227	<b>4,41</b>	1,22	<b>0,034<sup>^&amp;</sup></b>	
		ID+OAD	226	<b>3,19</b>			
	GRADE		Średnia				
	<b>52 tygodnie</b>						
	<i>Rosenstock 2008</i> [52 tyg.]	IG+OAD	291	6,2	0,4	bd	
ID+OAD		291	5,8				
GRADE		Średnia					
<b>24-26 tygodni</b>							
Hipoglikemia objawowa [na pacjenta/rok]	<i>Meneghini 2013</i> [26 tyg.]	IG+OAD	227	2,89	0,86	0,085 <sup>^&amp;</sup>	
		ID+OAD	226	2,03			
	<i>Swinnen 2010</i> [24 tyg.]	IG+OAD	478	7,50 (14,04)	-1,37 (-3,43; 0,69)	0,193	
		ID+OAD	486	8,87 (18,40)			

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	Średnia wartość końcowa, (5D) [na pacjenta/rok]	MD (95% CI)*	Wartość p*
	<b>GRADE</b>		<b>Średnia</b>			
			<b>52 tygodni</b>			
	<i>Rosenstock 2008 [52 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	291	3,2	0,2	bd
		<b>ID+OAD</b>	291	3,0		
	<b>GRADE</b>		<b>Średnia</b>			
			<b>24-26 tygodni</b>			
	<i>Meneghini 2013 [26 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	227	0,88	-0,23	0,333^&
		<b>ID+OAD</b>	226	1,11		
<b>Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok]</b>	<b>GRADE</b>		<b>Średnia</b>			
			<b>52 tygodnie</b>			
	<i>Rosenstock 2008 [52 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	291	1,3	0	bd
		<b>ID+OAD</b>	291	1,3		
	<b>GRADE</b>		<b>Średnia</b>			
			<b>24-26 tygodni</b>			
	<i>Meneghini 2013 [26 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	227	0,02	-	bd
		<b>ID+OAD</b>	226	0		
	<i>Swinnen 2010 [24 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	478	0,16 (1,42)	0,08 (-0,06; 0,22)	0,260
		<b>ID+OAD</b>	486	0,08 (0,63)		
<b>Hipoglikemia ciężka [na pacjenta/rok]</b>	<b>GRADE</b>		<b>Średnia</b>			
			<b>52 tygodnie</b>			
	<i>Rosenstock 2008 [52 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	291	0,0	-	bd
		<b>ID+OAD</b>	291	0,0		
	<b>GRADE</b>		<b>Średnia</b>			

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Podane przez autorów badania

#ID podawana raz dziennie

##ID podawana dwa razy dziennie

\*\*W badaniu Cander 2014 wyniki zostały przedstawione dla hipoglikemii ogółem na pacjenta /na tydzień i zostały wyrażone za pomocą mediany oraz zakresu

^^Wynik przedstawiony w postaci mediany

&Dotyczy analizy rate ratio w badaniu Meneghini 2013

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że w uwzględnionych badaniach odnotowano zbliżoną liczbę zdarzeń hipoglikemii (ogółem po 52 tyg. leczenia, objawowa, nocna, ciężka) w grupie IG+OAD oraz w grupie ID+OAD, za wyjątkiem hipoglikemii ogółem po 26 tyg. leczenia, która w pracy Meneghini 2013 była raportowana znacznie częściej w grupie IG+OAD.

#### 7.4.6. Końcowa dawka dobową insuliny

Końcowa dawka dobową insuliny była wyrażona za pomocą wartości bezwzględnych (U) lub w przeliczeniu na kg masy ciała (U/kg). Dane dotyczące końcowych wartości dawek poszczególnych insulin przedstawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 53. Końcowa dawka dobową insuliny [U/kg] oraz [U]; IG+OAD vs ID+OAD (Cander 2014, Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008)

Punkt końcowy	Badania	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej, (SD)*	MD* (95% CI)	Wartość p*
<b>12-26 tygodni</b>								
<b>Cander 2014 [12 tyg.]</b>	IG+OAD		20	-	-	0,25 (0,0; 0,5)**	nd	0,32 <sup>^</sup>
	ID+OAD#		22	-	-	0,19 (0,0; 0,4)**		
<b>Cander 2014 [12 tyg.]</b>	IG+OAD		20	-	-	0,22 (0,0; 0,6)**	nd	0,73 <sup>^</sup>
	ID+OAD##		22	-	-	0,25 (0,0; 0,5)**		
<b>Końcowa dawka dobową [U/kg]</b>	GRADE		Niska <sup>^^</sup>					
	<b>Elisha 2016 [24 tyg.]</b>	IG+OAD	20	0,11 (0,5)	0,5 (0,3)	-	-0,10 (-0,38; 0,18)	0,481
<b>Meneghini 2013 [26 tyg.]</b>	IG+OAD		227	-	0,61 (0,28)	-	<b>-0,09 (-0,15; -0,03)</b>	<b>0,002</b>
	ID+OAD		226	-	0,70 (0,34)	-		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Inverse variance fixed effects model <b>WMD= -0,09 (-0,15; -0,03)</b>							
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,945 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%							
GRADE	Wysoka							

Punkt końcowy	Badania	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Zmiana względem wartości wyjściowej, (SD)*	MD* (95% CI)	Wartość p*
<b>52 tygodnie</b>								
	<i>Rosenstock 2008</i> [52 tyg.]	IG+OAD	248	-	0,44	-	-	bd
		ID+OAD	227	-	0,78	-	-	
<b>GRADE</b>			Wysoka					
<b>24-26 tygodni</b>								
	<i>Meneghini 2013</i> [26 tyg.]	IG+OAD	227	-	51 (26)	-	-6,00 (-11,17; -0,83)	0,023
		ID+OAD	226	-	57 (30)	-	-	
Końcowa dawka dobową [U]	<i>Swinnen 2010</i> [24 tyg.]	IG+OAD	478	-	43,50 (29,0)	-	-33,00 (-38,19; -27,81)	<0,001
		ID+OAD	486	-	76,5 (50,5)	-	-	
<b>Wynik metaanalizy</b>			DerSimonian-Laird random effects model WMD=-19,50(-45,96; 6,96)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>			Cochran Q=52,19(df=1) p<=0,001 I <sup>2</sup> (inconsistency)=98,08%					
<b>GRADE</b>			Średnia\$					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Podane przez autorów badania

#ID podawana raz dziennie

##ID podawana dwa razy dziennie

\*\*W badaniu *Cander 2014* wyniki zostały przedstawione za pomocą mediany oraz zakresu

^^Wynik przedstawiony w postaci mediany

\$\$Stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczona w wyniku metaanalizy 2 badań (*Elisha 2016, Meneghini 2013*) różnica średnich końcowych dla punktu końcowego końcowa dawka dobową insuliny [U/kg] po 24-26 tyg. leczenia wynosi -0,09 (95% CI: -0,15; -0,03) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść IG+OAD. Wyniki testów nie wskazują na heterogeniczność uzyskanych wyników. Również po 52 tyg. leczenia można zaobserwować niższą końcową dawkę dobową insuliny [U/kg] w grupie z ocenianą interwencją względem komparatora (0,44 vs 0,78). Jednak ze względu na brak szczegółowych danych (np. SD, SE, p) analiza statystyczna dla tego punktu końcowego po 52 tyg. leczenia jest niemożliwa do przeprowadzenia.

Natomiast przeprowadzona metaanaliza 2 badań (*Meneghini 2013, Swinnen 2010*) różnicy średnich końcowych dla punktu końcowego końcowa dawka dobową insuliny [U] nie wykazała znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami. Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników. Prawdopodobną przyczyną zaistniałej heterogeniczności były różnice w odniesieniu do dawkowania ID, którą w badaniu *Meneghini 2013* podawano raz dziennie, natomiast w badaniu *Swinnen 2010* pacjenci mogli ją przyjmować dwa razy dziennie. W przypadku dawkowania dwa razy na dobę obserwowano zdecydowanie wyższe dawki ID niż wówczas, gdy preparat ten podawany był raz na dobę. Niemniej jednak przeprowadzona analiza statystyczna dla każdego z badań oddzielnie wykazała statystyczną przewagę IG+OAD względem



ID+OAD. Obliczona na podstawie badania *Meneghini 2013* różnica średnich końcowych dawek dobowych insuliny [U] wynosi -6,00 (95% CI: -11,17; -0,83). Otrzymany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Również w przypadku badania *Swinnen 2010* obliczona różnica średnich końcowych dawek dobowych insuliny [U] jest istotna statystycznie na korzyść ocenianej interwencji i wynosi -33,00 (95% CI: -38,19; -27,81).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### 7.4.7. Przyrost masy ciała

Analiza zmian masy ciała była punktem końcowym ocenianym we wszystkich analizowanych badaniach. Uzyskane dane zawiera tabela zamieszczona poniżej. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 54. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; IG+OAD vs ID+OAD (Cander 2014, Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008)**

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana względem wartości wyjściowej, kg (SD)*	MD* (95% CI)	Wartość p*
<b>12-26 tygodni</b>					
<i>Cander 2014</i> [12 tyg.]	IG+OAD	20	1,1 (-5; 3)**	nd	0,73 <sup>^</sup>
	ID+OAD#	22	1,0 (-8; 9)**		
<i>Cander 2014</i> [12 tyg.]	IG+OAD	20	1,1 (-5; 3)**	nd	0,31 <sup>^</sup>
	ID+OAD##	22	0,0 (-5; 3)**		
<b>GRADE</b>	Niska <sup>^^</sup>				
<i>Elisha 2016</i> [24 tyg.]	IG+OAD	20	4,2 (4,1)	<b>3,62</b> (1,45; 5,79)	<b>0,001</b>
	ID+OAD	16	0,58 (2,5)		
<i>Meneghini 2013</i> [26 tyg.]	IG+OAD	227	1,0 (3,1)	<b>1,49</b> (0,90; 2,08)	<b>&lt;0,001</b>
	ID+OAD	226	-0,49 (3,3)		
<i>Swinnen 2010</i> [24 tyg.]	IG+OAD	478	1,4 (3,2)	<b>0,80</b> (0,41; 1,19)	<b>&lt;0,001</b>
	ID+OAD	486	0,6 (2,9)		
<b>Wynik metaanalizy</b>	DerSimonian-Laird random effects model WMD=1,45(0,54; 2,35)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=9,11(df=2) p=0,011 I <sup>2</sup> (inconsistency)=78,05%				
<b>GRADE</b>	Średnia <sup>§</sup>				
<b>52 tygodnie</b>					
<i>Rosenstock</i>	IG+OAD	291	3,5	<b>0,70</b> (0,03; 1,37)	<b>0,040<sup>^</sup></b> 0,04

<b>2008 [52 tyg.]</b>	<b>ID+OAD</b>	291	2,8
<b>GRADE</b>	Wysoka		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Podane przez autorów badania

#ID podawana raz dziennie

##ID podawana dwa razy dziennie

\*\*W badaniu *Cander 2014* wyniki zostały przedstawione za pomocą mediany oraz zakresu

^^Wynik przedstawiony w postaci mediany

§Stwierdzono heterogeniczność wyników

Ilościowa kumulacja wyników po 24-26 tyg. leczenia wskazała na istotnie statystycznie większy przyrost masy ciała w trakcie terapii IG+OAD w porównaniu z ID+OAD. Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników. Prawdopodobną przyczyną zaistniałej heterogeniczności były różnice w odniesieniu do dawkowania ID, którą w badaniu *Meneghini 2013* oraz w badaniu *Elisha 2016* podawano raz dziennie, natomiast w badaniu *Swinnen 2010* pacjenci mogli ją przyjmować dwa razy dziennie.

Natomiast po 12 oraz 52 tyg. leczenia różnica pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie zmiany masy ciała była nieistotna statystycznie.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### 7.4.8. Satisfakcja z leczenia

W badaniu *Swinnen 2010* oceniano satysfakcję z leczenia cukrzycy za pomocą narzędzia DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*). Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 55. DTSQs ogółem oraz poszczególne komponenty; IG+OAD vs ID+OAD (*Swinnen 2010*)

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Wartość p <sup>^</sup>
<b>24 tygodnie</b>						
<b>Swinnen 2010</b> <b>[24 tyg.]</b>	<b>Wynik całkowity##</b>	<b>IG+OAD</b>	451	25,9 (7,8)	31,1 (5,8)	<b>&lt;0,001</b>
		<b>ID+OAD</b>	460	25,3 (7,5)	29,3 (7,0)	
	<b>Satysfakcja z obecnego leczenia###</b>	<b>IG+OAD</b>	451	4,2 (1,8)	5,3 (1,1)	<b>0,034</b>
		<b>ID+OAD</b>	460	4,1 (1,7)	5,1 (1,2)	
	<b>Brak akceptacji wysokiego poziomu glukozy###</b>	<b>IG+OAD</b>	451	3,9 (1,8)	2,1 (1,8)	<b>0,001</b>
		<b>ID+OAD</b>	460	3,9 (1,8)	2,4 (1,7)	
	<b>Brak akceptacji niskiego poziomu glukozy###</b>	<b>IG+OAD</b>	451	1,1 (1,6)	1,7 (1,7)	0,573
		<b>ID+OAD</b>	460	1,1 (1,5)	1,8 (1,6)	

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Wartość p <sup>^</sup>
<b>24 tygodnie</b>						
Wygoda leczenia <sup>##</sup>		IG+OAD	451	4,4 (1,6)	5,2 (1,2)	<0,001
		ID+OAD	460	4,4 (1,5)	4,7 (1,5)	
Elastyczność leczenia <sup>##</sup>		IG+OAD	451	4,4 (1,7)	5,0 (1,2)	<0,001
		ID+OAD	460	4,2 (1,6)	4,6 (1,5)	
Satysfakcja ze zrozumienia cukrzycy <sup>##</sup>		IG+OAD	451	4,2 (1,6)	5,0 (1,2)	0,072
		ID+OAD	460	4,2 (1,6)	4,9 (1,3)	
Rekomendacja leczenia dla innych		IG+OAD	451	4,6 (1,8)	5,3 (1,2)	0,030
		ID+OAD	460	4,4 (1,8)	5,1 (1,4)	
Chęć kontynuowania dotychczasowego leczenia		IG+OAD	451	4,2 (1,9)	5,3 (1,1)	<0,001
		ID+OAD	460	4,0 (2,0)	4,9 (1,5)	
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>					

<sup>^</sup>Wartość p podana przez autorów badania dla różnicy zmian raportowanych w obu grupach

<sup>#</sup>Wynik całkowity: im wyższa liczba punktów tym większa satysfakcja z leczenia (skala:0-36)

<sup>##</sup>Pozostałe domeny przyjmują wartości z zakresu od 0 do 6, gdzie wyższe wartości wskazują lepsze efekty lub częstsze uczucie nieprawidłowego/nieakceptowanego przez pacjenta poziomu glukozy (zbyt wysoki lub zbyt niski); skala: 0-6

Satysfakcja z leczenia mierzona wg DTSQ była istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych IG+OAD względem pacjentów otrzymujących ID+OAD ( $p < 0,001$ ). Wyniki w poszczególnych domenach kwestionariusza DTSQ wskazują ponadto, że pacjenci leczeni IG+OAD w porównaniu do chorych stosujących ID+OAD istotnie statystycznie lepiej postrzegają terapię w zakresie elastyczności i wygody leczenia, częściej również są skłonni do kontynuowania terapii oraz zarekomendowania jej innym pacjentom oraz posiadają wyższą satysfakcję z obecnego leczenia.

Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic ( $p \leq 0,05$ ) w domenach: brak akceptacji niskiego poziomu glukozy oraz satysfakcja ze zrozumienia cukrzycy.

#### 7.4.9. Jakość życia wg kwestionariusza DSC-R

W badaniu *Swinnen 2010* oceniano jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza DSC-R. Skala DSC-R (ang. *Diabetes Symptoms Checklist Revised*) jest stosowana do oceny niepokoju towarzyszącego cukrzycy. Ocenie poddaje się 8 aspektów choroby (zmęczenie, funkcje poznawcze, ból neuropatyczny, objawy neuropatii sensorycznej, objawy ze strony serca, objawy okulistyczne, a także objawy hipoglikemii oraz hiperglikemii) oraz ogólny wynik tej skali. Wynik mieścił się w zakresie 0-100, przy czym wyższy oznacza większe natężenie niepokoju związanego z chorobą objawów. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela S6. Jakość życia wg DSC-R (ogółem oraz poszczególne parametry); IG+OAD vs ID+OAD (Swinnen 2010)**

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Wartość p <sup>^</sup>
<b>24 tygodnie</b>						
<i>Swinnen 2010</i> [24 tyg.]	Wynik całkowity	IG+OAD	451	17,76 (13,97)	14,70 (13,26)	0,188
		ID+OAD	460	17,84 (14,37)	16,02 (14,74)	
	Zmęczenie	IG+OAD	451	29,46 (23,76)	21,85 (19,66)	0,822
		ID+OAD	460	30,73 (25,38)	24,03 (21,28)	
	Funkcjonowanie poznawcze	IG+OAD	451	20,15 (20,70)	16,03 (18,17)	0,295
		ID+OAD	460	18,76 (19,64)	16,51 (18,50)	
	Ból neuropatyczny	IG+OAD	451	13,02 (18,40)	11,82 (16,56)	0,027
		ID+OAD	460	13,06 (18,40)	13,64 (18,37)	
	Neuropatyczne objawy czuciowe	IG+OAD	451	12,69 (16,30)	13,19 (16,79)	0,343
		ID+OAD	460	14,00 (17,68)	15,45 (19,21)	
	Objawy sercowe	IG+OAD	451	13,84 (15,54)	12,32 (15,91)	0,574
		ID+OAD	460	13,87 (16,08)	13,13 (15,81)	
	Objawy okulistyczne	IG+OAD	451	13,30 (16,79)	11,68 (16,41)	0,643
		ID+OAD	460	13,29 (17,02)	12,38 (17,75)	
	Objawy hipoglikemii	IG+OAD	451	19,68 (20,67)	16,26 (18,71)	0,747
		ID+OAD	460	19,34 (20,61)	17,39 (20,78)	
Objawy hiperglikemii	IG+OAD	451	24,42 (21,46)	16,62 (18,08)	0,066	
	ID+OAD	460	22,98 (22,96)	17,40 (19,96)		
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>					

<sup>^</sup>Wartość p podana przez autorów badania dla różnicy zmian raportowanych w obu grupach

W kwestionariuszu DSC-R wykazano istotną statystycznie przewagę IG+OAD nad ID+OAD jedynie w domenie oceniającej odczuwanie bólu neuropatycznego. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic w ocenie parametrów: wynik całkowity, zmęczenie, funkcjonowanie poznawcze, neuropatyczne objawy czuciowe, objawy sercowe, objawy okulistyczne, objawy hipoglikemii oraz objawy hiperglikemii.



#### 7.4.10. Jakość życia wg kwestionariusza WHO-5

W badaniu *Swinnen 2010* oceniano jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza WHO-5. WHO-5 to wskaźnik oceniający dobre samopoczucie chorego (*well-being*) służy do oceny samopoczucia w skali od 0 do 100 punktów, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze samopoczucie chorych.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Jakość życia wg WHO-5; IG+OAD vs ID+OAD (*Swinnen 2010*)

Badania	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Wartość p <sup>^</sup>
<b>24 tygodnie</b>					
<i>Swinnen 2010</i> [24 tyg.]	IG+OAD	451	61,60 (21,33)	67,90 (20,62)	0,742
	ID+OAD	460	60,06 (21,10)	67,35 (19,29)	
<b>GRADE</b>		<b>Wysoka</b>			

<sup>^</sup>Wartość p podana przez autorów badania dla różnicy zmian raportowanych w obu grupach

Analiza ilościowa przez autorów badania *Swinnen 2010* wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do jakości życia ocenianej wg kwestionariusza WHO-5 Well-Being w zakresie wyników całkowitych.

#### 7.4.11. Jakość życia wg kwestionariusza HFS

W badaniu *Swinnen 2010* oceniano jakość życia pacjentów za pomocą kwestionariusza HFS. Skalę HFS (ang. *Hypoglycemia Fear Survey*) stosuje się do pomiarów obaw związanych z objawami hipoglikemii. Skala ta przyjmuje wartości od 0 do 100, a wyższy wynik oznacza większe obawy choreg związane z objawem hipoglikemii.

Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 58. Jakość życia wg HFS; IG+OAD vs ID+OAD (*Swinnen 2010*)

Badania	Interwencja	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Wartość p <sup>^</sup>
<b>24 tygodnie</b>					
<i>Swinnen 2010</i> [24 tyg.]	IG+OAD	451	22,08 (25,78)	19,68 (20,29)	0,441
	ID+OAD	460	16,42 (18,90)	19,77 (19,10)	
<b>GRADE</b>		<b>Wysoka</b>			

<sup>^</sup>Wartość p podana przez autorów badania dla różnicy zmian raportowanych w obu grupach

Analiza ilościowa przez autorów badania *Swinnen 2010* wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do jakości życia ocenianej wg kwestionariusza HFS w zakresie wyników całkowitych.

## 7.5. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania IG+OAD względem ID+OAD w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 analizowane będą następujące punkty końcowe:

- utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);
- zgony;
- zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);
- ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs);
- poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *drug/treatment-related*) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent*);
- poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u >2% pacjentów w jednej z analizowanych grup terapeutycznych.

Porównawcze zestawienie profilu bezpieczeństwa schematów IG+OAD i ID+OAD przedstawiono w trzech włączonych badaniach (*Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008*). W badaniu *Elisha 2016* przedstawiono jedynie informacje na temat utraty pacjentów z badania ogółem.

### 7.5.1. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania utraty pacjentów z badań ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 59. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+OAD vs ID+OAD (*Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008*)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-26 tygodni</b>							
Utrata pacjentów z badania ogółem	<i>Meneghini 2013 [26 tyg.]</i>	IG+OAD	227	41 (18,1)*	1,09 (0,67; 1,77)	-	0,726
		ID+OAD	226	38 (16,8)*			
	<i>Swinnen 2010 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	478	22 (4,6)	<b>0,43</b> <b>(0,26; 0,72)</b>	<b>19</b> <b>(12; 46)</b>	<b>0,001</b>
		ID+OAD	486	49 (10,1)			
	<i>Elisha 2016 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	21	1 (4,8)*	0,16 (0,02; 1,51)	-	0,110
		ID+OAD	21	5 (23,8)*			
<b>Wynik metaanalizy</b>			DerSimonian-Laird random effects model OR=0,58 (0,24; 1,39)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>			Cochran Q=8,23(df=2) p=0,016 I <sup>2</sup> (inconsistency)=75,69%				
<b>GRADE</b>			Średnia\$				

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>52 tygodnie</b>							
	<i>Rosenstock 2008</i> [52 tyg.]	IG+OAD	291	39 (13)	0,75 (0,47; 1,18)	-	0,206
		ID+OAD	291	50 (21)			
<b>GRADE</b>							
<b>24-26 tygodni</b>							
	<i>Meneghini 2013</i> [26 tyg.]	IG+OAD	227	3 (1,3)*	0,59 (0,14; 2,51)	-	0,476
		ID+OAD	226	5 (2,2)*			
	<i>Swinnen 2010</i> [24 tyg.]	IG+OAD	478	7 (1,5)*	0,31 (0,13; 0,74)	33 (19; 111)	0,008
		ID+OAD	486	22 (4,5)*			
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,37 (0,18; 0,76) NNT=43 (25; 140)				
	Ocena heterogeniczności		Cochran Q=0,55(df=1) p=0,458 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
<b>GRADE</b>			Wysoka				
<b>52 tygodnie</b>							
	<i>Rosenstock 2008</i> [52 tyg.]	IG+OAD	291	11 (4)	0,46 (0,22; 0,96)	25 (13; 369)	0,038
		ID+OAD	291	23 (8)			
<b>GRADE</b>			Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

§Stwierdzono heterogeniczność wyników

W oparciu o przeprowadzoną agregację danych w zakresie porównania ocenianej interwencji z ID+OAD obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem po 24-26 tyg. leczenia nie wykazuje znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczności wyników. Prawdopodobną przyczyną zaistniałej heterogeniczności były różnice w odniesieniu do dawkowania ID, którą w badaniu *Meneghini 2013* oraz w badaniu *Elisha 2016* podawano raz dziennie, natomiast w badaniu *Swinnen 2010* pacjenci mogli ją przyjmować dwa razy dziennie. Wynik istotny statystycznie na korzyść IG+OAD odnotowano w badaniu *Swinnen 2010*.

Częstość utraty pacjentów z badania ogółem po 52 tyg. leczenia była zbliżona pomiędzy grupami.

Natomiast obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań (*Meneghini 2013*, *Swinnen 2010*) iloraz wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wynosi 0,37 (95% CI: 0,18; 0,76). Oznacza to, iż szansa wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie IG+OAD stanowi 37% tej szansy w grupie ID+OAD. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Wartość NNT jest równa 43 (95% CI: 25; 140). W związku z tym podając 43 chorym IG+OAD zamiast ID+OAD przez okres

24-26 tyg., należy spodziewać się, iż uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

Również obliczony dla tego punktu końcowego iloraz szans po 52 tyg. leczenia wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji [OR=0,46 (95% CI: 0,22; 0,96)]. Oznacza to, iż szansa wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie IG+OAD stanowi 46% tej szansy w grupie ID+OAD. Wartość NNT jest równa 25 (95% CI: 13; 369). W związku z tym podając 25 chorym IG+OAD zamiast ID+OAD przez okres 52 tyg., należy spodziewać się, iż uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 7.5.2. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony

Liczy, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 60. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Rosenstock 2008)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>26 tygodni</b>							
Zdarzenia niepożądane ogółem	Meneghini 2013 [26 tyg.]	IG+OAD	227	140 (61,7)	0,90 (0,61; 1,32)	-	0,584
		ID+OAD	226	145 (64,2)			
GRADE			Wysoka				
<b>26 tygodni</b>							
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Meneghini 2013 [26 tyg.]	IG+OAD	227	18 (7,9)*	0,66 (0,35; 1,25)	-	0,201
		ID+OAD	226	26 (12)*			
GRADE			Wysoka				
<b>52 tygodnie</b>							
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Rosenstock 2008 [52 tyg.]	IG+OAD	291	32 (11,0)	0,78 (0,47; 1,27)	-	0,315
		ID+OAD	291	40 (13,7)			
GRADE			Wysoka				
<b>26 tygodni</b>							
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Meneghini 2013 [26 tyg.]	IG+OAD	227	15 (6,6)*	1,93 (0,80; 4,64)	-	0,143
		ID+OAD	226	8 (3,5)*			
GRADE			Wysoka				



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>52 tygodnie</b>							
	<i>Rosenstock 2008 [52 tyg.]</i>	IG+OAD	291	53 (18,2)*	1,32 (0,85; 2,05)	-	0,218
		ID+OAD	291	42 (14,4)*			
<b>GRADE</b>			Wysoka				
<b>52 tygodnie</b>							
<b>Zgony</b>	<i>Rosenstock 2008 [52 tyg.]</i>	IG+OAD	291	0 <sup>^</sup>	0,33 (0,01; 8,19)	-	0,500
		ID+OAD	291	1 (0,34)*			
<b>GRADE</b>			Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>1 zgon po hospitalizacji po zakończeniu leczenia

Różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów między grupami nie były istotne.

### 7.5.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W badaniach włączonych do analizy oceniano częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Zestawienie liczb i odsetek pacjentów, u których zaobserwowano wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych, zamieszczono poniżej. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

W przypadku poszczególnych zdarzeń niepożądanych związanych prawdopodobnie lub możliwe z zastosowanym leczeniem odnotowanych w badaniu *Rosenstock 2008* w niniejszej analizie uwzględnione zostały zdarzenia niepożądane występujące z częstością >2% w jednej z analizowanych grup.

**Tabela 61. Poszczególne zdarzenia niepożądane; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-26 tygodni</b>							
	<i>Meneghini 2013 [26 tyg.]</i>	IG+OAD	227	8 (3,5)*	0,55 (0,23; 1,35)	-	0,192
		ID+OAD	226	14 (6,2)*			
<b>Reakcje w miejscu podania</b>	<i>Swinnen 2010 [24 tyg.]</i>	IG+OAD	478	0 (0)	<b>0,05</b> <b>(0,00; 0,91)</b>	<b>54</b> <b>(29; 150)</b>	<b>0,043</b>
		ID+OAD	486	9 (1,9)*			
<b>Wynik metaanalizy</b>			DerSimonian-Laird random effects model OR=0,24 (0,02; 2,58)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>			Cochran Q=2,74(df=1) p=0,098 I <sup>2</sup> (inconsistency)=63,57%				

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	GRADE		Średnia\$				
	52 tygodnie						
	<i>Rosenstock 2008</i> [52 tyg.]^^	IG+OAD	291	4 (1,4)	0,30 (0,10; 0,93)	33 (17, 337)	0,036
		ID+OAD	291	13 (4,5)			
	GRADE		Wysoka				
	26 tygodni						
Zaburzenia serca	<i>Meneghini 2013</i> [26 tyg.]	IG+OAD	227	5 (2,2)*	2,52 (0,48; 13,14)	-	0,272
		ID+OAD	226	2 (0,9)*			
	GRADE		Wysoka				
	26 tygodnie						
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	<i>Meneghini 2013</i> [26 tyg.]	IG+OAD	227	2 (0,9)*	1,00 (0,14; 7,13)	-	0,996
		ID+OAD	226	2 (0,9)*			
	GRADE		Wysoka				
	26 tygodni						
Infekcje i zakażenia	<i>Meneghini 2013</i> [26 tyg.]	IG+OAD	227	2 (0,9)*	1,00 (0,14; 7,13)	-	0,996
		ID+OAD	226	2 (0,9)*			
	GRADE		Wysoka				
	52 tygodnie						
Zaburzenia ogólne	<i>Rosenstock 2008</i> [52 tyg.]^^	IG+OAD	291	7 (2,4)	0,87 (0,31; 2,44)	-	0,794
		ID+OAD	291	8 (2,7)			
	GRADE		Wysoka				
	52 tygodnie						
Zaburzenia ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego	<i>Rosenstock 2008</i> [52 tyg.]^^	IG+OAD	291	11 (3,8)	1,59 (0,61; 4,17)	-	0,342
		ID+OAD	291	7 (2,4)			
	GRADE		Wysoka				

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>52 tygodnie</b>							
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	<i>Rosenstock 2008 [52 tyg.]</i> <sup>^^</sup>	IG+OAD	291	6 (2,1)	1,00 (0,32; 3,14)	-	1,000
		ID+OAD	291	6 (2,1)			
GRADE		Wysoka					
<b>52 tygodnie</b>							
Zaburzenia skóry i jej przydatków	<i>Rosenstock 2008 [52 tyg.]</i> <sup>^^</sup>	IG+OAD	291	6 (2,1)	6,11 (0,73; 51,03)	-	0,095
		ID+OAD	291	1 (0,3)			
GRADE		Wysoka					
<b>26 tygodni</b>							
Nowotwory <sup>^</sup>	<i>Meneghini 2013 [26 tyg.]</i>	IG+OAD	227	2 (0,9)*	5,04 (0,24; 105,76)	-	0,298
		ID+OAD	226	0 (0)			
GRADE		Wysoka					
<b>52 tygodnie</b>							
Nowotwory <sup>^</sup>	<i>Rosenstock 2008 [52 tyg.]</i>	IG+OAD	291	5 (1,7)	1,00 (0,29; 3,49)	-	1,000
		ID+OAD	291	5 (1,7)			
GRADE		Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>Ciężkie zdarzenia niepożądane

<sup>^^</sup>Zdarzenia niepożądane prawdopodobnie lub możliwe związane z zastosowanym leczeniem

<sup>§</sup>Stwierdzono heterogeniczność wyników

W przypadku wszystkich analizowanych zdarzeń niepożądanych z wyłączeniem reakcji w miejscu wstrzyknięcia nie uzyskano statystycznie znamienych wyników między porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Obliczony na podstawie danych iloraz szans wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia podczas 52 tyg. leczenia ma wartość 0,30 (95% CI: 0,10; 0,93). Oznacza to, że szansa wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia wśród pacjentów leczonych IG+OAD stanowi 30% analogicznej szansy w grupie komparatora. Wynik jest istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Obliczony na podstawie wyników badania *Rosenstock 2008* parametr NNT wynosi odpowiednio 33 (95% CI: 17; 337). Oznacza to, iż lecząc 33 pacjentów IG+OAD zamiast ID+OAD przez okres 52 tygodni uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia.

W oparciu o przeprowadzoną agregację danych w zakresie porównania ocenianej interwencji z ID+OAD obliczony iloraz szans wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia po 24-26 tyg. leczenia nie wykazuje znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Przeprowadzone testy na

heterogeniczność wykazały heterogeniczności wyników. Prawdopodobną przyczyną zaistniałej heterogeniczności były różnice w odniesieniu do dawkowania ID, którą w badaniu *Meneghini 2013* oraz w podawano raz dziennie, natomiast w badaniu *Swinnen 2010* pacjenci mogli ją przyjmować dwa razy dziennie. Wynik istotny statystycznie na korzyść IG+OAD odnotowano w badaniu *Swinnen 2010*.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.



## 8. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IG+BOLUS±OAD Z ID+BOLUS±OAD

### 8.1. Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania odnaleziono dwa pierwotne badania z randomizacją, porównujące IG+bolus±OAD z ID+bolus±OAD: *Raskin 2009* [24] oraz *Hollander 2008* [25].

We wszystkich badaniach włączonych do analizy porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania IG w kombinacji z insuliną bolusową i z lub bez OAD z NPH podawaną w kombinacji z insuliną bolusową z/bez OAD w próbie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Raskin 2009* dotyczą 26 tygodni leczenia, natomiast w próbie klinicznej *Hollander 2008* odnoszą się do 52 tygodni leczenia. Ze względu na przyjęty w analizie podział badań na dwie grupy ze względu na czas trwania badań, wyniki badania *Raskin 2009* oraz *Hollander 2008* nie były metaanlizowane.

Oba badania są badaniami z randomizacją, w których nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). Oba badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD, szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 16.3).

### 8.2. Heterogeniczność metodologiczna

Oba badania zaprojektowano jako wielośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W badaniu *Raskin 2009* nie podano dokładnego opisu przebiegu randomizacji. Natomiast w badaniu *Hollander 2008* przeprowadzono randomizację centralną z zastosowaniem systemu telefonicznego, w stosunku 2:1 (ID+bolus±OAD: IG+bolus±OAD). Informację z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu obserwacji przedstawiono zarówno w pracy *Raskin 2009*, jak również *Hollander 2008*. Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy skali Jadad. Maksymalna możliwa liczba punktów do uzyskania wynosiła 5. Jakość badania *Raskin 2009* została oceniona na niską (2/5 punktów w skali Jadad). Badanie *Hollander 2008* uzyskało umiarkowaną liczbę punktów (3/5).

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

### 8.3. Heterogeniczność kliniczna

Liczebności populacji we włączonych badaniach (*Raskin 2009*, *Hollander 2008*) były wysokie, przekraczające 100 pacjentów w jednej z analizowanych grup.

Okres leczenia w badaniu *Raskin 2009* wynosił: 26 tygodni, natomiast w badaniu *Hollander 2008* – 52 tygodni.

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci z cukrzycą typu 2, większość z nich poddawana była wcześniej insulinoterapii.

Zarówno w badaniu *Raskin 2009*, jak i *Hollander 2008* większość analizowanej populacji stanowili mężczyźni (*Raskin 2009*: 51,6-60,3%; *Hollander 2008*: 52,4-60,7%).

Średnia wartość BMI we wszystkich włączonych badaniach była zbliżona i wynosiła dla badania *Raskin 2009*: 32,6 i 33 kg/m<sup>2</sup>, natomiast dla badania *Hollander 2009*: 31,7 i 31,5 kg/m<sup>2</sup>.

Czas trwania choroby wyniósł 12,5 i 11,9 lat w przypadku badania *Raskin 2009* oraz 13,4 i 13,6 lat w przypadku badania *Hollander 2008*.

Średni poziom HbA<sub>1c</sub> w badaniu *Raskin 2009* wyniósł 8,4% w obu grupach, a w badaniu *Hollander 2008*: 8,8 i 8,6%.

Nie stwierdzono istotnych heterogeniczności klinicznych pomiędzy analizowanymi badaniami.

Pomimo przeprowadzonych powyżej rozważań dotyczących heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań *Raskin 2009* i *Hollander 2008*, nie przeprowadzono metaanaliz ich wyników, ponieważ zgodnie z założonymi na wstępie analizy schematami postępowania, w niniejszym raporcie osobno przeprowadzano analizę wyników dla badań o czasie trwania do 36 tygodni oraz powyżej 36 tygodni.

## 8.4. Skuteczność kliniczna

### 8.4.1. Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> (%)

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono w obu włączonych badaniach.

Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do wartości wyjściowej zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 62. Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> (%); IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (*Raskin 2009, Hollander 2008*)

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>26 tygodni</b>					
<b>Raskin 2009**</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	128	-1,25 (1,141)	<b>-0,31 (-0,52; -0,10)</b>	<b>0,004</b>
	<b>ID+bolus±OAD</b>	251	-0,94 (1,117)		
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>				
<b>52 tygodnie</b>					
<b>Hollander 2008</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	105	-1,68 (bd)	<b>-0,17 (-0,40; 0,07)^</b>	<b>bd</b>
	<b>ID+bolus±OAD</b>	214	-1,52 (bd)		
<b>GRADE</b>	<b>Średnia</b>				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; \*\*LOCF – metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji; ^obliczone przez autorów badania

Wynik znamiennej statystycznie na korzyść ocenianej interwencji odnotowano w badaniu *Raskin 2009* (MD (95% CI)= -0,31(-0,52; -0,10); p=0,004). W przypadku badania *Hollander 2009* ilość dostępnych danych była niewystarczająca, aby można było dokonać stosowanej analizy danych, jednakże same wartości średnich zmian HbA<sub>1c</sub> wskazują na większą redukcję omawianego parametru w grupie terapeutycznej stosującej ocenianą interwencję: IG+bolus±OAD.

### 8.4.2. Docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> (<7%)

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono w obu włączonych badaniach.

Szczegółowe dane dotyczące częstości uzyskiwania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> (<7%) zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 63. Docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> (<7%); IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>26 tygodni</b>						
<b>Raskin 2009**</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	128	69* (54)	<b>1,83</b> <b>(1,19; 2,81)</b>	<b>7</b> <b>(4; 24)</b>	<b>0,006</b>
	<b>ID+bolus±OAD</b>	251	98* (39)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					
<b>52 tygodnie</b>						
<b>Hollander 2008^</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	105	39* (36,7)	1,05 (0,65; 1,71)	-	0,839
	<b>ID+bolus±OAD</b>	214	77* (36,2)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; \*\*LOCF – metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji; ^z lub bez hipoglikemii

Wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji odnotowano w badaniu *Raskin 2009* (OR (95% CI)= 1,83 (1,19; 2,81); p=0,006). Wartość OR wskazuje, że szansa wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> <7% u osób leczonych IG+bolus±OAD jest 1,83 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych ID+bolus±OAD. Wartość parametru NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 24). Oznacza to, że lecząc 7 pacjentów IG+bolus±OAD zamiast ID+bolus±OAD przez okres 26 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> <7%.

W przypadku badania *Hollander 2008* nie zaobserwowano pomiędzy porównywanymi grupami istotnych statystycznie różnic dotyczących liczby osób, które osiągnęły docelowy poziom HbA<sub>1c</sub>, jednakże można zauważyć, że odsetek pacjentów, którzy osiągnęli omawiany punkt końcowy, był wyższy w grupie ocenianej interwencji.

#### 8.4.1. Odsetek chorych z docelowym poziomem HbA<sub>1c</sub> (<7%) oraz z brakiem hipoglikemii

Informacje o częstości uzyskiwania HbA<sub>1c</sub> <7% oraz braku występowania hipoglikemii przedstawiono szczegółowo w obu analizowanych badaniach.

Uzyskane dane prezentuje poniższa tabela. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 64. Liczby i odsetki pacjentów z poziomem HbA<sub>1c</sub> <7% oraz z brakiem hipoglikemii; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>26 tygodni</b>						
<b>Raskin 2009**</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	128	67* (52)	<b>1,87</b> <b>(1,21; 2,87)</b>	<b>7</b> <b>(4; 22)</b>	<b>0,005</b>
	<b>ID+bolus±OAD</b>	251	93* (37)			



Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
GRADE		Wysoka				
52 tygodnie						
Hollander 2008 <sup>^</sup>	IG+bolus±OAD	105	22* (21,4)	1,27 (0,70; 2,28)	-	0,429
	ID+bolus±OAD	214	37* (17,1)			

GRADE Wysoka

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych

\*\*LOCF – metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji

\*\*Obliczone przez autorów analizy

<sup>^</sup>brak hipoglikemii objawowej;

Wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji odnotowano w badaniu *Raskin 2009* (OR (95% CI)=1,87 (1,21; 2,87); p=0,005). OR wskazuje, że szansa wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> <7% i braku hipoglikemii u osób leczonych IG+bolus±OAD jest 1,87 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych ID+bolus±OAD. Wartość parametru NNT wynosi 7 (95% CI: 4; 22). Oznacza to, że lecząc 7 pacjentów IG+bolus±OAD zamiast ID+bolus±OAD przez okres 26 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> <7% i braku hipoglikemii.

W przypadku badania *Hollander 2008* nie zaobserwowano pomiędzy porównywanymi grupami istotnych statystycznie różnic dotyczących liczby osób, które osiągnęły docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> i u których nie wystąpiła hipoglikemia, jednakże można zauważyć, że odsetek pacjentów, którzy osiągnęli omawiany punkt końcowy, był wyższy w grupie ocenianej interwencji (21,4% vs 17,1%).

#### 8.4.1. Redukcja poziomu FPG [mmol/l]

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono w obu włączonych badaniach.

Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany FPG [mmol/l] w porównaniu do wartości wyjściowej zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 65. Redukcja poziomu FPG [mmol/l]; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (*Raskin 2009, Hollander 2008*)

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
26 tygodni					
Raskin 2009	IG+bolus±OAD	128	-2,03**	0,08 (-0,57; 0,73)	0,808
	ID+bolus±OAD	250	-2,11**		
GRADE		Średnia			
52 tygodnie					
Hollander 2008	IG+bolus±OAD	105	-2,92	-0,36 (-0,99; 0,26) <sup>^</sup>	bd
	ID+bolus±OAD	214	-2,56		
GRADE		Średnia			



\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

\*\*Przeliczone przez autorów analizy przy użyciu przelicznika ze strony internetowej: <http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=141>;

^Obliczone przez autorów badania

W badaniu *Raskin 2009* nie wykazano znamienności statystycznej wyników. W przypadku badania *Hollander 2009* ilość dostępnych danych była niewystarczająca, aby można było dokonać stosowanej analizy danych, jednakże można zauważyć, że po okresie 52 tygodni badania, redukcja poziomu FPG była wyższa w grupie osób stosujących ocenianą interwencję.

#### 8.4.1. Docelowy poziom FPG $\leq 6,0$ [mmol/l]

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono jedynie w badaniu *Hollander 2008*.

Szczegółowe dane dotyczące częstości uzyskiwania docelowego poziomu FPG  $\leq 6,0$  [mmol/l] zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 66. Docelowy poziom FPG  $\leq 6,0$  [mmol/l]; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (*Hollander 2008*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>52 tygodnie</b>						
<i>Hollander 2008</i>	IG+bolus±OAD	105	96* (91,4)	1,67 (0,76; 3,68)	-	0,201
	ID+bolus±OAD	214	185* (86,4)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentów osiągających docelowy poziom FPG  $\leq 6,0$  [mmol/l] nie różniły się znamienne statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami, jednakże można zauważyć, że w przypadku grupy pacjentów stosujących ocenianą interwencję, odsetki osób osiągających analizowany punkt końcowy, były wyższe (91,4% vs 86,4%).

#### 8.4.1. Hipoglikemie

W poniższych tabelach przedstawiono liczby oraz odsetki pacjentów a także obliczone ilorazy szans częstości występowania hipoglikemii ogółem, hipoglikemii objawowej, hipoglikemii nocnej oraz hipoglikemii ciężkiej w grupach pacjentów leczonych IG+bolus±OAD oraz ID+bolus±OAD.

##### Hipoglikemia ogółem

Tabela 67. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (*Raskin 2009, Hollander 2008*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>26 tygodni</b>						
<i>Raskin 2009</i>	IG+bolus±OAD	131	98 (74,8)	0,93 (0,57; 1,51)	-	0,767
	ID+bolus±OAD	256	195 (76,2)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					
<b>52 tygodnie</b>						

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<i>Hollander 2008</i>	IG+bolus±OAD	105	84 (80)	1,42 (0,80; 2,50)	-	0,228
	ID+bolus±OAD	214	158 (73,8)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentów, u których występowały hipoglikemie ogółem, nie różniły się znamienne statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w badaniu *Raskin 2009*, jak i *Hollander 2008*, jednakże można zauważyć, że w przypadku 26 tygodni okresu badania, hipoglikemie wystąpiły u mniejszego odsetka pacjentów stosujących ocenianą interwencję (74,8% vs 76,2%).

### Hipoglikemia objawowa

Tabela 68. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia objawowa; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (*Hollander 2008*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>52 tygodnie</b>						
<i>Hollander 2008</i>	IG+bolus±OAD	105	68 (64,8)	1,19 (0,73; 1,93)	-	0,488
	ID+bolus±OAD	214	130 (60,7)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentów, u których występowały hipoglikemie objawowe, oceniane były w badaniu *Hollander 2008* nie różniły się znamienne statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami (OR (95% CI)= 1,19 (0,73; 1,93); p=0,488).

### Hipoglikemia nocna

Tabela 69. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia nocna; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (*Raskin 2009, Hollander 2008*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>26 tygodni</b>						
<i>Raskin 2009</i>	IG+bolus±OAD	131	56 (42,7)	0,87 (0,57; 1,34)	-	0,531
	ID+bolus±OAD	256	118 (46,1)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					
<b>52 tygodnie</b>						
<i>Hollander 2008</i>	IG+bolus±OAD	105	53 (50,5)	1,25	-	0,345

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
	ID+bolus±OAD	214	96 (44,9)	(0,78; 2,00)		
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentów, u których występowały hipoglikemie nocne, nie różniły się znamienne statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w badaniu *Raskin 2009*, jak i *Hollander 2008*. Warto zwrócić uwagę, że w przypadku 26 tygodni okresu badania, hipoglikemie nocne wystąpiły u mniejszego odsetka pacjentów stosujących ocenianą interwencję (42,7% vs 46,1%).

### Hipoglikemia ciężka

Tabela 70. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (*Raskin 2009*, *Hollander 2008*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>26 tygodni</b>						
<i>Raskin 2009</i>	IG+bolus±OAD	131	5 (3,8)	0,98 (0,33; 2,92)	-	0,966
	ID+bolus±OAD	256	10 (3,9)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					
<b>52 tygodnie</b>						
<i>Hollander 2008</i>	IG+bolus±OAD	105	6 (5,7)	1,24 (0,44; 3,50)	-	0,689
	ID+bolus±OAD	214	10 (4,7)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetki pacjentów, u których występowały hipoglikemie ciężkie, nie różniły się znamienne statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami, zarówno w badaniu *Raskin 2009*, jak i *Hollander 2008*. Warto zwrócić uwagę, że w przypadku 26 tygodni okresu badania, hipoglikemie ciężkie wystąpiły u mniejszego odsetka pacjentów stosujących ocenianą interwencję (3,8% vs 3,9%).

Dla wszystkich analizowanych punktów końcowych: hipoglikemia ogółem, hipoglikemia objawowa, hipoglikemia nocna oraz hipoglikemia ciężka nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W poniższych tabelach przedstawiono dane na temat liczby epizodów hipoglikemii ogółem, nocnej oraz ciężkiej u pacjenta na rok, które zaraportowano w obu badaniach.

### Hipoglikemia ogółem [na pacjenta/rok]

Tabela 71. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (*Raskin 2009*, *Hollander 2008*)

Badania	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p
---------	-------------	---	----------------------	--------------	-----------

Badania	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p
<b>26 tygodni</b>					
<i>Raskin 2009</i>	IG+bolus±OAD	131	17,94	-1,36 (-7,29; 4,57)	0,653 <sup>^</sup>
	ID+bolus±OAD	256	19,30		
<b>GRADE</b>	Średnia				
<b>52 tygodnie</b>					
<i>Hollander 2008</i>	IG+bolus±OAD	105	12,55	3,25 (-0,97; 7,47)	0,131 <sup>^</sup>
	ID+bolus±OAD	214	9,30		
<b>GRADE</b>	Średnia				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>wartość p z badania

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że w uwzględnionych badaniach odnotowano zbliżoną liczbę zdarzeń hipoglikemii ogółem w grupie leczonych IG+bolus±OAD oraz ID+bolus±OAD. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

#### Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok]

Tabela 72. Liczba epizodów hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (*Raskin 2009, Hollander 2008*)

Badania	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p
<b>26 tygodni</b>					
<i>Raskin 2009</i>	IG+bolus±OAD	131	3,38	-0,85 (-2,45; 0,75)	0,299 <sup>^</sup>
	ID+bolus±OAD	256	4,23		
<b>GRADE</b>	Średnia				
<b>52 tygodnie</b>					
<i>Hollander 2008</i>	IG+bolus±OAD	105	2,88	0,48 (-1,26; 2,22)	0,588 <sup>^</sup>
	ID+bolus±OAD	214	2,40		
<b>GRADE</b>	Średnia				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>wartość p z badania

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że w uwzględnionych badaniach odnotowano zbliżoną liczbę zdarzeń hipoglikemii nocnej w grupie leczonych IG+bolus±OAD oraz ID+bolus±OAD. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

#### Hipoglikemia ciężka [na pacjenta/rok]

Tabela 73. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD



(Raskin 2009, Hollander 2008)

Badania	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD)	MD (95% CI)*	P
<b>26 tygodni</b>					
<i>Raskin 2009</i>	IG+bolus±OAD	131	0,12	0,03 (-0,13; 0,19)	0,709 <sup>^</sup>
	ID+bolus±OAD	256	0,09		
<b>GRADE</b>	Średnia				
<b>52 tygodnie</b>					
<i>Hollander 2008</i>	IG+bolus±OAD	105	0,07	-0,02 (-0,09; 0,05)	0,588 <sup>^</sup>
	ID+bolus±OAD	214	0,09		
<b>GRADE</b>	Średnia				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>wartość p z badania

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że w uwzględnionych badaniach odnotowano zbliżoną liczbę zdarzeń hipoglikemii ciężkiej w grupie leczonych IG+bolus±OAD oraz ID+bolus±OAD. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że różnice liczby epizodów hipoglikemii ogółem, nocnej oraz ciężkiej pomiędzy analizowanymi interwencjami nie były znamienne statystycznie.

#### 8.4.1. Końcowa dawka dobową insuliny

Końcowa dawka dobową insuliny była wyrażona w przeliczeniu na kg masy ciała (U/kg). Dane dotyczące końcowych wartości dawek insuliny przedstawiono w poniższych tabelach.

##### Końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna + bolus [U/kg]

Tabela 74. Końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna + bolus [U/kg]; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (*Hollander 2008*)

Badania	Interwencja	N	Średnia końcowa (±SD)	MD (95% CI)	Wartość p
<b>52 tygodnie</b>					
<i>Hollander 2008</i>	IG+bolus±OAD	105	0,91	-	bd
	ID+bolus±OAD	214	1,18		
<b>GRADE</b>	Niska				

W przypadku badania *Hollander 2009* ilość dostępnych danych dla punktu końcowego: końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna+ bolus [U/kg] była niewystarczająca, aby można było dokonać stosownej analizy. Jednakże można zauważyć, że analizowana w tym przypadku średnia końcowa dawka dobową insuliny była niższa w przypadku ocenianej interwencji (0,91 U/kg vs 1,18 U/kg).

### Końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna [U/kg]

Tabela 75. Końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna [U/kg]; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008)

Badania	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>26 tygodni</b>					
<i>Raskin 2009</i>	IG+bolus±OAD	131	0,75 (0,324)	-0,06 (-0,14; 0,02)	0,136
	ID+bolus±OAD	254	0,81 (0,456)		
<b>GRADE</b>	Wysoka				
<b>52 tygodnie</b>					
<i>Hollander 2008</i>	IG+bolus±OAD	105	0,59	-	NS <sup>^</sup>
	ID+bolus±OAD	214	0,82		
<b>GRADE</b>	Średnia				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^informacja z badania

W badaniu *Raskin 2009* nie wykazano znamienności statystycznej dla analizowanego punktu końcowego, natomiast w przypadku badania *Hollander 2008* ilość dostępnych danych była niewystarczająca, aby można było dokonać stosownej analizy. Jednakże autorzy badania *Hollander 2008* zamieścili w publikacji informację, że nie wykazano znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami w przypadku omawianego punktu końcowego. Warto zwrócić uwagę, że zarówno dla okresu 26, jak i 52 tygodni wartości końcowej dawki dobowej insuliny bazalnej były niższe w przypadku grupy pacjentów leczonych ocenianą interwencją.

#### 8.4.1. Przyrost masy ciała

Dane odnośnie analizy zmiany masy ciała w badaniach *Raskin 2009* oraz *Hollander 2008* zawiera poniższa tabela. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 76. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008)

Badania	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>26 tygodni</b>					
<i>Raskin 2009</i>	IG+bolus±OAD	131	2,70 (3,94)	<b>1,50</b> <b>(0,67; 2,33)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	ID+bolus±OAD	254	1,20 (3,96)		
<b>GRADE</b>	Wysoka				
<b>52 tygodnie</b>					
<i>Hollander 2008</i>	IG+bolus±OAD	105	3,80	<b>1,04</b> <b>(0,01; 2,08)*</b>	<b>&lt;0,05<sup>^</sup></b>
	ID+bolus±OAD	214	2,80		

Badania	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
---------	-------------	---	--------------	--------------	------------

GRADE Średnia

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; ^obliczone przez autorów badania

W przypadku zarówno badania *Raskin 2009*, jak i *Hollander 2008*, wyniki są znamienne statystycznie i wskazują na niekorzyść ocenianej interwencji (dla okresu 26 tygodni: MD (95% CI)=1,50 (0,67; 2,33); dla okresu 52 tygodni: MD (95% CI)= 1,04 (0,01; 2,08)).

## 8.5. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania IG+bolus±OAD względem ID+bolus±OAD w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 analizowane będą następujące punkty końcowe:

- utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);
- zgony;
- zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);
- ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs);
- poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *drug/treatment-related*) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent*);
- poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u >2% pacjentów w jednej z analizowanych grup terapeutycznych.

### 8.5.1. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych

W badaniach *Raskin 2009* oraz *Hollander 2008* analizowano odsetki utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (*Raskin 2009, Hollander 2008*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>26 tygodni</b>							
Utrata pacjentów z badania ogółem	<i>Raskin 2009</i>	IG+bolus±OAD	131	18 (13,74)*	0,73 (0,40; 1,31)	-	0,291
		ID+bolus±OAD	256	46 (17,97)*			
GRADE			Wysoka				
<b>52 tygodnie</b>							
	<i>Hollander 2008</i>	IG+bolus±OAD	107	23 (21,5)*	1,10 (0,62; 1,95)	-	0,739

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	
Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych		ID+bolus±OAD	216	43 (19,91)*				
		GRADE		Wysoka				
		26 tygodni						
			IG+bolus±OAD	131	3 (2,3)*			
		<i>Raskin 2009</i>	ID+bolus±OAD	256	10 (3,9)*	0,58 (0,16; 2,13)	-	0,409
		GRADE		Wysoka				
		52 tygodnie						
			IG+bolus±OAD	107	3 (3)*			
		<i>Hollander 2008</i>	ID+bolus±OAD	216	12 (6)*	0,49 (0,14; 1,78)	-	0,278
		GRADE		Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W oparciu o przeprowadzoną agregację danych w zakresie porównania ocenianej interwencji z ID+bolus±OAD obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych nie wykazuje znamienności statystycznej (brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami) zarówno w przypadku badania *Raskin 2009*, jak i *Hollander 2008*. Warto jednak zauważyć, że odsetek pacjentów, utraconych z badania ogółem, był niższy w grupie ocenianej interwencji w okresie 26 tygodni, a odsetek pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych, był niższy w grupie ocenianej interwencji zarówno dla okresu 26, jak i 52 tygodni.

### 8.5.2. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony

W badaniach *Raskin 2009* oraz *Hollander 2008* analizowano częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także poważnych zdarzeń niepożądanych – w przypadku badania *Hollander 2008*. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 78. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (*Raskin 2009, Hollander 2008*)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	
Zdarzenia niepożądane ogółem		52 tygodnie						
		IG+bolus±OAD	105	88 (83,8)*				
	<i>Hollander 2008</i>	ID+bolus±OAD	214	185 (86,4)*	0,81 (0,42; 1,55)	-	0,529	



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	GRADE		Wysoka				
	<b>26 tygodni</b>						
	<i>Raskin 2009</i> <sup>^</sup>	IG+bolus±OAD	131	93 (71)*	1,26 (0,80; 1,99)	-	0,322
		ID+bolus±OAD	256	169 (66)*			
	GRADE		Wysoka				
	<b>26 tygodni</b>						
	<i>Raskin 2009</i>	IG+bolus±OAD	131	5 (4)*	0,40 (0,15; 1,08)	-	0,072
		ID+bolus±OAD	256	23 (9)*			
Ciężkie zdarzenia niepożądane	GRADE		Wysoka				
	<b>52 tygodnie</b>						
	<i>Hollander 2008</i>	IG+bolus±OAD	105	14* (13,3)	0,91 (0,46; 1,79)	-	0,781
ID+bolus±OAD		214	31* (14,5)				
Poważne zdarzenia niepożądane <sup>^</sup>	GRADE		Wysoka				
	<b>52 tygodnie</b>						
	<i>Hollander 2008</i> <sup>^</sup>	IG+bolus±OAD	105	20* (19)	1,50 (0,80; 2,80)	-	0,203
ID+bolus±OAD		214	29* (13,6)				
	GRADE		Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>zdarzenia niepożądane występujące w trakcie leczenia

W oparciu o przeprowadzoną agregację danych w zakresie porównania ocenianej interwencji z ID+bolus±OAD obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych nie wykazał znamienności statystycznej (brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami) zarówno w przypadku badania *Raskin 2009*, jak i *Hollander 2008*. Warto jednak zauważyć, że odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem dla okresu 26 tygodni, był niższy w grupie ocenianej interwencji względem grupy leczonej ID+bolus±OAD (83,8% vs 86,4%). Odsetki pacjentów, u których zaobserwowano ciężkie zdarzenia niepożądane, również były niższe w grupie ocenianej interwencji w stosunku do grupy leczonej ID+bolus±OAD, zarówno dla okresu 26, jak i 52 tygodni leczenia.

## 9. ANALIZA PORÓWNANWCZA EFEKTYWNOŚCI IG+OAD VS MIX

### 9.1. Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania odnaleziono trzy pierwotne badania z randomizacją, porównujące IG+OAD z MIX: *Al-Shaikh 2006* [27], *Janka 2005* [28] oraz *Schiel 2007* [26].

We wszystkich badaniach włączonych do analizy porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania IG w kombinacji z OAD z MIX w próbie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Al-Shaikh 2006* dotyczą 24 tygodni leczenia, w próbie klinicznej *Janka 2005* odnoszą się do 1-4 tygodni skringingu i 24 tygodni leczenia, natomiast w próbie klinicznej *Schiel 2007*: 4 tygodnie fazy *run-in* i 16 tygodni leczenia.

Wszystkie badania są badaniami z randomizacją, w których nie zastosowano zaślepienia (*open-label*). Wszystkie badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania IG+OAD vs MIX, szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 16.3).

### 9.2. Heterogeniczność metodologiczna

Badania *Al-Shaikh 2006* i *Schiel 2007* zaprojektowano jako jednośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. Badanie *Janka 2005* jest badanie wielośrodkowym, również randomizowanym, przeprowadzonym w układzie grup równoległych. W badaniu *Al-Shaikh 2006* nie podano opisu przebiegu randomizacji. Natomiast w badaniu *Janka 2005* przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją, a w badaniu *Schiel 2007* randomizację centralną.

Informację z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu obserwacji przedstawiono zarówno we wszystkich trzech badaniach. Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy skali Jadad. Maksymalna możliwa liczba punktów do uzyskania wynosiła 5. Jakość badania *Al-Shaikh 2006* została oceniona na niską (2/5 punktów w skali Jadad). Badania *Janka 2005* i *Schiel 2007* uzyskały umiarkowaną liczbę punktów (3/5).

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

### 9.3. Heterogeniczność kliniczna

Liczebności populacji we włączonych badaniach *Al-Shaikh 2006* i *Janka 2005* były wysokie, przekraczające 100 pacjentów w jednej z analizowanych grup. Jedynie w badaniu *Schiel 2007* liczebność pacjentów była mała – łączna liczba pacjentów biorących udział w badaniu wynosiła 52.

Okres leczenia w badaniu *Al-Shaikh 2006* wynosił: 24 tygodnie, natomiast w badaniu *Janka 2005* 1-4 tygodnie skringingu + 24 tygodnie leczenia, a w badaniu *Schiel 2007* 4 tygodnie fazy *run-in* + 16 tygodni leczenia.

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci z cukrzycą typu 2.

W badaniu *Al-Shaikh 2006* większość analizowanej populacji stanowili mężczyźni (56%), w badaniu *Janka 2005* kobiety (% mężczyzn: 34,5 i 30,5), a w badaniu *Schiel 2007*: 47%, 56% i 53%.

Średnia wartość BMI w badaniach *Janka 2005* i *Schiel 2007* była zbliżona i wynosiła dla badania *Janka 2005*: 29,5 i 29,6 kg/m<sup>2</sup>, natomiast dla badania *Schiel 2007*: 32,2; 31,2 i 30,9 kg/m<sup>2</sup> (w badaniu *Al-Shaikh 2006* nie podano informacji odnośnie średniej wartości BMI).

Czas trwania choroby wynosił 9,9 lat w obydwu grupach w przypadku badania *Janka 2005* oraz 3,8; 4,3 i 4,3 lata w przypadku badania *Schiel 2007*.

Średni poziom HbA<sub>1c</sub> w badaniu *Janka 2005* wynosił 8,85% i 8,83%, a w badaniu *Schiel 2007*: 8,22%; 8,14% i 8,08%.

Nie stwierdzono istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną.

## 9.4. Skuteczność kliniczna

### 9.4.1. Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono we wszystkich włączonych badaniach.

Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do wartości wyjściowej zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 79. Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>; IG+OAD vs MIX (*Al-Shaikh 2006, Janka 2005, Schiel 2007*).

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>16-24 tygodnie</b>					
<i>Al-Shaikh 2006</i> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	111	-2,70	<b>-1,30 (-2,21; -0,39)</b>	<b>&lt;0,005<sup>^@</sup></b>
	MIX	110	-1,40		
<i>Janka 2005</i> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	177	-1,64	<b>-0,33 (-0,51; -0,15)</b>	<b>0,0003<sup>^</sup></b>
	MIX	187	-1,31		
<i>Schiel 2007</i> [16 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	35	-0,52 (0,73)**	-0,27 (-0,81; 0,27)	0,329
	MIX	17	-0,25 (1,02)		
<b>Metaanaliza</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,36(-0,52; -0,19)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=4,33(df=2) p=0,115 I <sup>2</sup> (inconsistency)=53,84%				
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>wartość p z badania; \*\*Średnią i SD oszacowano łącznie dla dwóch grup, w których stosowano IG, zgodnie z wytycznymi Cochrane; <sup>@</sup>założono p=0,005

Na podstawie dostępnych danych wykonano metaanalizę różnicy średnich zmian poziomu HbA<sub>1c</sub> dla 16-24 tygodni leczenia. Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian w poziomie HbA<sub>1c</sub> w grupie otrzymującej IG+OAD względem ramienia MIX wynosi -0,36 (95% CI: -0,52; -0,19). Otrzymany wynik wykazuje

znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Ponadto uzyskano wyniki istotne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji w badaniach Al-Shaikh 2006 i Janka 2005.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### 9.4.2. Odsetek chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤7% oraz HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii nocnych

Informacje o częstości uzyskiwania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> ≤7%) oraz HbA<sub>1c</sub> ≤7% i braku hipoglikemii przedstawiono w dwóch z trzech badań włączonych do porównania IG+OAD z MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005).

Redukcja poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) stanowi korzystną odpowiedź na leczenie. W tabelach zamieszczono szczegółowe wyniki. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

##### Docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> (≤7%)

Tabela 80. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤7%; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005).

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>						
<b>Al-Shaikh 2006**</b> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	111	63* (57)	<b>2,93 (1,69; 5,09)</b>	<b>NNT=4 (3; 8)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<b>MIX</b>	110	34* (31)			
<b>Janka 2005</b> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	177	87* (49,4)	<b>1,51 (1,00; 2,29)</b>	<b>-</b>	<b>0,052</b>
	<b>MIX</b>	187	73* (39)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	DerSimonian-Laird random effects model <b>OR=2,05 (1,07; 3,93)</b>					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=3,55(df=1) p=0,060 I <sup>2</sup> (inconsistency)=71,84%					
<b>GRADE</b>	Średnia					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; \*\* <7%; §stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczony w wyniku metaanalizy dwóch badań iloraz szans dotyczący wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7% wynosi 2,05 (1,07; 3,93) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie IG+OAD jest 2,05 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych MIX. Przeprowadzony test wykazał heterogeniczności wyników, przy czym wyniki pojedynczych badań spójnie wskazują, że odsetek pacjentów osiągających docelową wartość HbA<sub>1c</sub> był numerycznie wyższy w grupie IG+OAD niż w grupie MIX.

Ilorazy szans znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji uzyskano także w każdym z badań włączonych do metaanalizy.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.



### Docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> (≤7%) oraz brak hipoglikemii nocnych

Tabela 81. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤7% oraz brakiem hipoglikemii; IG+OAD vs MIX (Janka 2005)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>						
<i>Janka 2005</i> [24 tyg.]	IG+OAD	177	81* (45,5)	2,13 (1,38; 3,29)	NNT=6 (4; 14)	<0,001
	MIX	187	53* (28,6)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony iloraz szans dotyczący wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7% i braku hipoglikemii nocnych w badaniu Janka 2005 wynosi 2,13 (95% CI: 1,38; 3,29) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. OR wskazuje, że szansa wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7% i braku hipoglikemii u osób leczonych IG+ OAD jest 2,13 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych MIX. Wartość parametru NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 14). Oznacza to, że lecząc 6 pacjentów IG+OAD zamiast MIX przez okres 24 tygodni, należy spodziewać się wystąpienia 1 dodatkowego przypadku redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7% i braku hipoglikemii.

#### 9.4.1. Redukcja poziomu FBG [mmol/l]

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono we wszystkich włączonych badaniach.

Szczegółowe dane zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 82. Redukcja poziomu FBG; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005, Schiel 2007)

Badania	Interwencja	N	Średnia (5D)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>16-24 tygodnie</b>					
<i>Al-Shaikh 2006</i> [24 tyg.]	IG+OAD	111	5,72**^	-	bd
	MIX	110	7,39**^		
<i>Janka 2005</i> [24 tyg.]	IG+OAD	177	6,4^	-0,9 (-1,3; -0,6)^	<0,0001^^
	MIX	187	7,4^		
<i>Schiel 2007</i> [16 tyg.]	IG+OAD	35	6,93 (1,77)^@	-0,45 (-1,73; 0,83)	0,49
	MIX	17	7,38 (2,39)^		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,87(-1,21; -0,53)				
<b>Ocena</b>	Cochran Q=0,44(df=1) p=0,506				

Badania	Interwencja	N	Średnia (5D)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>heterogeniczności</b>		I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%			
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; \*\*obliczono przez autorów analizy, korzystano ze strony: <http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=141>; ^^wartość zaczerpnięta z publikacji; ^Wartość końcowa; @w badaniu średnią oszacowano dla połączonych dwóch grup, zgodnie z wytycznymi Cochrane

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian poziomu FBG po 16-24 tygodniach leczenia w grupie otrzymującej IG+OAD względem ramienia MIX wynosi -0,87 (95% CI: -1,21; -0,53). Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Iloraz szans znamienny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji uzyskano także we włączonym do metaanalizy badaniu *Janka 2005*: -0,9 (-1,3; -0,6); p= <0,0001.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### 9.4.1. Odsetek chorych z poziomem FBG ≤5,5 mmol/l

Szczegółowe dane dotyczące odsetków pacjentów, u których zanotowano spadek poziomu FBG do ≤5,5 mmol/l w dwóch z trzech badań włączonych do porównania IG+OAD z MIX: *Al-Shaikh 2006*, *Janka 2005*, zestawiono w poniższej tabeli.

Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 83. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił spadek poziomu FBG ≤5,5 mmol/l; IG+OAD vs MIX (*Al-Shaikh 2006*; *Janka 2005*)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>						
<b><i>Al-Shaikh 2006</i>**</b> <i>[24 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	111	<b>46* (41,7)</b>	<b>3,18</b> <b>(1,72; 5,89)</b>	<b>5</b> <b>(3; 9)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	MIX	110	20* (17,8)			
<b><i>Janka 2005</i></b> <i>[24 tyg.]</i>	<b>IG+OAD</b>	177	<b>56* (31,6)</b>	<b>2,63</b> <b>(1,58; 4,38)</b>	<b>7</b> <b>(4; 13)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	MIX	187	28* (15)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	<b>Mantel-Haenszel fixed effects model</b> <b>OR=2,84 (1,92; 4,21)</b>					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=1,22(df=1) p=0,638 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; \*\*<100 mg/dl

Obliczony w wyniku metaanalizy dwóch badań iloraz szans dotyczący wystąpienia redukcji poziomu FBG do ≤5,5 mmol/l wynosi 2,84 (95% CI: (1,92; 4,21)) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie IG+OAD jest 2,84 razy

większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych MIX. Przeprowadzony test nie wykazał heterogeniczności wyników.

Ilorazy szans znamienne statystycznie na korzyść ocenianej interwencji uzyskano także w każdym z badań włączonych do metaanalizy: *Al-Shaikh 2006* - OR (95% CI)= 3,18 (1,72; 5,89); *Janka 2005* - OR (95% CI)= 2,63 (1,58; 4,38).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 9.4.1. Hipoglikemie

Częstość występowania hipoglikemii ogółem oraz informacje na temat liczby epizodów hipoglikemii ogółem, hipoglikemii objawowej, hipoglikemii nocnej oraz hipoglikemii ciężkiej u pacjenta na rok oceniono w trzech analizowanych badaniach (*Al-Shaikh 2006*, *Janka 2005*, *Schiel 2007*).

#### Hipoglikemia ogółem

Tabela 84. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; IG+OAD vs MIX (*Janka 2005*, *Schiel 2007*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>16-24 tygodnie</b>						
<i>Janka 2005</i> [24 tyg.]	IG+OAD	177	109 (61,6)	0,76 (0,49; 1,17)	-	0,206
	MIX	187	127 (67,2)			
<i>Schiel 2007</i> [16 tyg.]	IG+OAD	35**	23* (66)*	0,59 (0,16; 2,21)	-	0,433
	MIX	17	13* (77)			
<b>Metaanaliza</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,74 (0,49; 1,11)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	CochranQ=0,12 (df=1) p=0,724 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; \*\*wyniki oszacowano łącznie dla dwóch grup, w których stosowano IG, zgodnie z wytycznymi Cochrane

Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy IG+OAD i MIX pod względem częstości występowania hipoglikemii ogółem. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Ilorazy szans policzone osobno dla każdego z badań wchodzących do metaanalizy również nie wykazały znamienności statystycznej.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### Hipoglikemia ogółem (na pacjenta/rok)

Tabela 85. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX (*Janka 2005*)

Badania	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p
<b>24 tygodnie</b>					
<i>Janka 2005</i>	IG+OAD	177	4,07	-5,80 (-8,72; -2,88)	<0,0001 <sup>^</sup> **

Badania	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p
[24 tyg.]	MIX	187	9,87		
<b>GRADE</b>	Średnia				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^założono p=0,0001; \*\*wartość zaczerpnięta z badania

Liczbę epizodów hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok oceniano jedynie w badaniu *Janka 2005*. W grupie leczonych ocenianą interwencją odnotowano mniejszą liczbę zdarzeń hipoglikemii ogółem niż w grupie MIX. Uzyskany wynik MD (95% CI)= -5,80 [-8,72; -2,88] wykazuje znamienność statystyczną na korzyść IG+OAD (p=<0,0001).

### Hipoglikemia objawowa (na pacjenta/rok)

Tabela 86. Liczba epizodów hipoglikemii objawowej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX (*Janka 2005*)

Badania	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p
<b>24 tygodnie</b>					
<i>Janka 2005</i>	IG+OAD	177	2,62		
[24 tyg.]	MIX	187	5,73	-3,11 (-4,95; -1,27)	0,0009^
<b>GRADE</b>	Średnia				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^wartość zaczerpnięta z badania

Liczbę epizodów hipoglikemii objawowej w przeliczeniu na pacjenta na rok oceniano jedynie w badaniu *Janka 2005*. W grupie leczonych ocenianą interwencją odnotowano mniejszą liczbę zdarzeń hipoglikemii objawowej niż w grupie MIX. Uzyskany wynik MD (95% CI)= -3,11 [-4,95; -1,27] wykazuje znamienność statystyczną na korzyść IG+OAD (p=0,0009).

### Hipoglikemia nocna (na pacjenta/rok)

Tabela 87. Liczba epizodów hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX (*Janka 2005*)

Badania	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p
<b>24 tygodnie</b>					
<i>Janka 2005</i>	IG+OAD	177	0,51		
[24 tyg.]	MIX	187	1,04	-0,53 (-1,05; -0,01)	0,0449^
<b>GRADE</b>	Średnia				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^wartość p zaczerpnięta z badania

Liczbę epizodów hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok oceniano jedynie w badaniu *Janka 2005*. W grupie leczonych ocenianą interwencją odnotowano mniejszą liczbę zdarzeń hipoglikemii nocnej niż w grupie MIX. Uzyskany wynik MD (95% CI)= -0,53 [-1,05; -0,01] wykazuje znamienność statystyczną na korzyść IG+OAD (p=0,0449).



### Hipoglikemia ciężka (na pacjenta/rok)

Tabela 88. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX (Janka 2005)

Badania	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p
<b>24 tygodnie</b>					
<i>Janka 2005</i> [24 tyg.]	IG+OAD	177	0	-0,05 (-0,10; 0,004)	0,0702 <sup>^</sup>
	MIX	187	0,05		
<b>GRADE</b>	Średnia				

\*\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>wartość p zaczerpnięta z badania

Liczbę epizodów hipoglikemii ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok oceniano jedynie w badaniu *Janka 2005*. W grupie leczonych ocenianą interwencją nie odnotowano zdarzeń hipoglikemii ciężkiej. Uzyskany wynik MD (95% CI)= -0,05 [-0,10; 0,004] nie wykazuje znamienności statystycznej.

#### 9.4.1. Końcowa dawka dobową insuliny

Końcowa dawka dobową insuliny była wyrażona za pomocą wartości bezwzględnych (IU). Dane dotyczące końcowych wartości dawek poszczególnych insulin przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 89. Końcowa dawka dobową insuliny [IU]; IG+OAD vs MIX (*Al-Shaikh 2006, Janka 2005, Schiel 2007*)

Badania	Interwencja	N	Średnia (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>16-24 tygodnie</b>					
<i>Al-Shaikh 2006</i> [24 tyg.]	IG+OAD	111	40	-	-
	MIX	110	60		
<b>GRADE</b>	Niska				
<i>Janka 2005</i> [24 tyg.]	IG+OAD	177	28,20 (15,20)	-	-
	MIX	187	64,50		
<b>GRADE</b>	Niska				
<i>Schiel 2007</i> [16 tyg.]	IG+OAD	35	65,40 (41,37) <sup>^</sup>	-5,20 (-26,76; 16,36)	0,636
	MIX	17	70,60 (35,00)		
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>w badaniu średnią i SD oszacowano dla połączonych dwóch grup, zgodnie z wytycznymi Cochrane

W przypadku badań *Al-Shaikh 2006* i *Janka 2006* autorzy udostępnili zbyt mało danych aby można było przeprowadzić analizę statystyczną wyników. Jednak można zauważyć, że zarówno w badaniu *Al-Shaikh 2006*, jak i *Janka 2006* końcowa dawka dobową insuliny była mniejsza w grupie pacjentów leczonych ocenianą interwencją niż w grupie MIX. Analogiczna sytuacja miała również miejsce w przypadku badania *Schiel 2007*.

Wynik analizy statystycznej badania *Schiel 2007* nie wykazał jednak znamienności statystycznej: MD (95% CI)=-5,20 [-26,76; 16,36]; p=0,636.

#### 9.4.1. Przyrost masy ciała

Analiza zmian masy ciała (kg) była punktem końcowym ocenianym we wszystkich analizowanych badaniach. Uzyskane dane zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 90. Średnia zmiana masy ciała (kg) względem wartości wyjściowej; IG+OAD vs MIX (*Al-Shaikh 2006, Janka 2005, Schiel 2007*)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>16-24 tygodnie</b>					
<i>Al-Shaikh 2006</i> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	111	3,40	<b>-3,90 (-6,62; -1,18)</b>	<b>&lt;0,005<sup>^***</sup></b>
	MIX	110	7,30		
<i>Janka 2005</i> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	177	1,40 (3,40)	-0,70 (-1,48; 0,08)	0,080
	MIX	187	2,10 (4,20)		
<i>Schiel 2007</i> <sup>@</sup> [16 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	35	0,21 <sup>**</sup>	BD	BD
	MIX	17	0,21 <sup>**</sup>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	DerSimonian-Laird random effects model WMD=-2,02(-5,11; 1,07)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=4,90(df=1) p=0,027 I <sup>2</sup> (inconsistency)=79,59%				
<b>GRADE</b>	Średnia				

\*\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^w obliczeniach założono p=0,005; \*\*w badaniu średnią oszacowano dla połączonych dwóch grup, zgodnie z wytycznymi Cochrane; @badania nie włączono do metaanalizy; \*\*\*wartość zaczerpnięta z badania; \$stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczona na podstawie metaanalizy wartość WMD wynosi -2,02 (95% CI: -5,11; 1,07) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Jednakże uzyskany wynik cechuje się wysoką heterogenicznością, której przyczyn nie udało się wyjaśnić, i tym samym obarczony jest niepewnością. Wyniki pojedynczych badań prowadzą do niejednoznacznych wniosków. W badaniu *Al-Shaikh 2006* wzrost masy ciała w grupie pacjentów leczonych ocenianą interwencją był znamienne statystycznie niższy niż w grupie MIX, z kolei w pracy *Janka 2005* nie uzyskano wyniku znamienego statystycznie, a w badaniu *Schiel 2007* zmiana masy ciała była taka sama w przypadku obu grup pacjentów.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 9.4.1. Satysfakcja z leczenia

W badaniu Schiel 2007 oceniano satysfakcję z leczenia cukrzycy za pomocą narzędzia DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*). Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 91. DTSQs ogółem; IG+OAD vs MIX (Schiel 2007)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>16 tygodni</b>					
Schiel 2007 [16 tyg.]	IG+OAD	35	32,11 (6,32) <sup>^</sup>	1,21 (-2,37; 4,79)	0,507
	MIX	17	30,9 (6,1)		
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>w badaniu średnią i SD oszacowano dla połączonych dwóch grup, zgodnie z wytycznymi Cochrane

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami IG+OAD i MIX w odniesieniu do satysfakcji z leczenia mierzonej wg DTSQ.

### 9.5. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania IG+OAD względem MIX w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 analizowane będą następujące punkty końcowe:

- utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);
- zgony;
- zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);
- ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs);
- poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *drug/treatment-related*) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent*);
- poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u >2% pacjentów w jednej z analizowanych grup terapeutycznych.

#### 9.5.1. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania utraty pacjentów z badań z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 92. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+OAD vs MIX (Janka 2005, Schiel 2007)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>Utrata</b>	<b>16-24 tygodnie</b>						

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych	Janka 2005 [24 tyg.]	IG+OAD	177	1 (0,6)*	0,17 (0,02; 1,44)	-	0,104
		MIX	187	6 (3,2)*			
	Schiel 2007 [16 tyg.]	IG+OAD	35	3 (9*)	5,96 (0,16; 223,44)	-	
		MIX	17	0 (0)			
Wynik metaanalizy			DerSimonian-Laird random effects model OR=0,74 (0,02; 23,75)				
Ocena heterogeniczności			Cochran Q=2,80(df=1) p=0,094 I <sup>2</sup> (inconsistency)=64,35%				
GRADE			§Średnia				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; §stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczony w wyniku metaanalizy 2 badań iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych nie wykazał znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Jednakże uzyskany wynik cechuje się heterogenicznością, której przyczyn nie udało się wyjaśnić, i tym samym obarczony jest niepewnością. Wyniki pojedynczych badań prowadzą do niejednoznacznych wniosków. W badaniu Janka 2005 utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych w grupie ocenianej interwencji była mniejsza niż w grupie MIX, z kolei w badaniu Schiel 2007 sytuacja była odwrotna.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 9.5.2. Zdarzenia niepożądane ogółem i zdarzenia niepożądane możliwie związane z leczeniem

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 93. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony; IG+OAD vs MIX (Janka 2005)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>							
Zdarzenia niepożądane ogółem	Janka 2006 [24 tyg.]	IG+OAD	177	89 (50,3*)	1,04 (0,69; 1,58)	-	0,836
		MIX	187	92 (48,7*)			
GRADE			Wysoka				
<b>24 tygodnie</b>							
Zdarzenia niepożądane możliwie związane z leczeniem	Janka 2006 [24 tyg.]	IG+OAD	177	8 (5*)	0,84 (0,32; 2,17)	-	0,716
		MIX	187	10 (5*)			



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
	<b>GRADE</b>						
							Wysoka

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Różnice w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych możliwe związanych z leczeniem pomiędzy grupami IG+OAD i MIX nie były znamienne statystycznie. Warto zauważyć, że odsetek osób, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane możliwe związane z leczeniem, nie różnił się pomiędzy grupą pacjentów leczoną ocenianą interwencją a grupą MIX – w obu grupach odsetek wynosił 5%.

## 10. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IG+OAD Z MIX+OAD

### 10.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono 5 pierwotnych badań z randomizacją, porównujących IG+OAD z MIX+OAD: *DURABLE 1* [29], *Kann 2006* [30], *Raskin 2005* [31], *Robbins 2007* [32], *Strojek 2009* [33].

We wszystkich badaniach włączonych do analizy porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania IG w kombinacji z OAD z MIX podawanym w kombinacji z OAD, w próbie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *Kann 2006* dotyczą 2 tygodni skringingu i 26 tygodni leczenia, w badaniu *Raskin 2005* – 4 tygodni fazy run-in oraz 28 tygodni leczenia, *Robbins 2007* - 6±2 tygodni fazy run-in oraz 24 tygodni leczenia, a w badaniu *Strojek 2009* dotyczą 4 tygodni fazy run-in oraz 26 tygodni leczenia.

Czas trwania badania *DURABLE* wynosi 24 miesiące, jednak w niniejszej analizie zostały uwzględnione dane po 24 tyg. leczenia (dane dla fazy przed pierwszą zmianą leczenia – *DURABLE 1*).

Wszystkie badania są badaniami z randomizacją, w których nie zastosowano zaślepienia (*open-label*).

Wszystkie badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania IG+OAD vs MIX+OAD, szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 16.3).

### 10.2. Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie zakwalifikowane prace były randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT). Wszystkie badania została przeprowadzona w schemacie grup równoległych.

Wszystkie badania włączone do porównania IG+OAD vs MIX+OAD to wielośrodkowe próby kliniczne.

W badaniu *DURABLE 1* przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją, z użyciem systemu odpowiedzi głosowej, w badaniu *Kann 2006* zastosowano ukryte kody randomizacji, w badaniu *Raskin 2005* przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją, tak jak w badaniu *Robbins 2007* (randomizacja centralna ze stratyfikacją). W badaniu *Strojek 2009* zastosowano randomizację blokową.

We wszystkich pracach raportowano informację o utracie pacjentów z badania. W badaniach *DURABLE 1*, *Raskin 2005*, *Robbins 2007* i *Strojek 2009* podano informację o utracie pacjentów ogółem oraz z powodu działań niepożądanych, natomiast w przypadku badania *Kann 2006* podano jedynie informację o utracie pacjentów z badania ogółem.

Jakość metodologiczną wszystkich badań oceniono na umiarkowaną - 3 na 5 punktów w skali Jadad, ponieważ wszystkie badania były randomizowane, zawierały informację o przeprowadzonej randomizacji oraz o przepływie pacjentów.

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

### 10.3. Heterogeniczność kliniczna

Liczebności populacji w większości włączonych badaniach były wysokie: przekraczające 1000 pacjentów w jednej z analizowanych grup w przypadku badania *DURABLE 1*, przekraczające 200 pacjentów w jednej z grup w badaniu *Strojek 2009* oraz przekraczające 100 pacjentów w jednej z analizowanych grup w przypadku badań: *Kann 2006*, *Raskin 2005* i *Robbins 2007*.

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci leczonych wcześniej z powodu cukrzycy typu 2. Czas trwania choroby wynosił 8,9-12,5 lat.

Średnia wieku we wszystkich badaniach była podobna i wynosiła 52-61,5 lat. Badania były podobne, jeżeli chodzi o rozkład płci w grupach terapeutycznych, wynosił on mniej więcej 1:1 (mężczyźni stanowili od 41,2% do 54% osób w danej grupie).

Średnia masa ciała we włączonych badaniach wynosiła 88-90,6 kg. Średni poziom HbA1c wynosił 7,8-9,8%, a średnia wartość BMI we wszystkich włączonych badaniach była zbliżona i wynosiła 29-32,1 kg/m<sup>2</sup>.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniach wynoszą od 24 do 32 tygodni, a więc, zgodnie z założeniami przyjętymi na etapie planowania niniejszej analizy, wszystkie są metaanalizowane wspólnie – jako badania dla okresu do 36 tygodni trwania.

Na podstawie powyższych informacji nie stwierdzono istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną.

## 10.4. Skuteczność kliniczna

### 10.4.1. Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>

Ocenę powyższego punktu końcowego przeprowadzono we wszystkich włączonych badaniach.

Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do wartości wyjściowej zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 94. Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>: IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006)

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-28 tygodni</b>					
<i>DURABLE 1</i> [24 tyg.]	IG+OAD	1046	-1,70 (1,30)	<b>0,10 (-0,01; 0,21)</b>	<b>0,079</b>
	MIX+OAD	1045	-1,80 (1,30)		
<i>Kann 2006</i> [26 tyg.]	IG+OAD	127	-1,10 <sup>^</sup>	<b>0,50 (0,24; 0,76)<sup>^^</sup></b>	<b>0,0002<sup>***</sup></b>
	MIX+OAD	128	-1,60 <sup>^</sup>		
<i>Raskin 2006</i> [28 tyg.]	IG+OAD	116	-2,36 (1,18 <sup>**</sup> )	<b>0,43 (0,13; 0,73)</b>	<b>0,006</b>
	MIX+OAD	117	-2,79 (1,19 <sup>**</sup> )		
<i>Robbins 2007</i> [24 tyg.]	IG+OAD	158	-0,40 (0,90)	<b>0,30 (0,10; 0,50)</b>	<b>0,003</b>
	MIX+OAD	157	-0,70 (0,90)		
<i>Strojek 2009</i> [26 tyg.]	IG+OAD	232	-1,2 <sup>*</sup>	<b>0,20 (0,02; 0,38)</b>	<b>0,029<sup>***</sup></b>
	MIX+OAD	225	-1,4 <sup>*</sup>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Inverse variance fixed effects model <b>WMD=0,27(0,13; 0,42)</b>				
<b>Ocena heterogenicności</b>	Cochran Q=11,20(df=4) p=0,024 I <sup>2</sup> (inconsistency)=64,29%				
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>dane odczytane z wykresu; <sup>^^</sup>analiza autorów badania; <sup>\*\*</sup>SD obliczone przez autorów analizy na podstawie wartości SE i liczby pacjentów; <sup>\*\*\*</sup>wartości p z badania

Na podstawie danych przeprowadzono agregację dla punktu końcowego: średnia zmiana HbA<sub>1c</sub> dla 24-28 tygodni leczenia. Obliczona na podstawie metaanalizy 5 badań WMD dla porównania IG+OAD vs MIX wynosi 0,27 (95% CI: 0,13; 0,42). Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na niekorzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.



### 10.4.1. Odsetek chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤7%, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii nocnej oraz HbA<sub>1c</sub> <6,5%

Informacje o częstości uzyskiwania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> ≤7%, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii nocnej oraz HbA<sub>1c</sub> <6,5%) przedstawiono w tabelach poniżej.

Redukcja poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) stanowi korzystną odpowiedź na leczenie.

#### Docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> (≤7%)

Tabela 95. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤7%; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-28 tygodni</b>						
<b>DURABLE 1**</b> [24 tyg.]	IG+OAD	1046	422* (40,3)	<b>0,75 (0,63; 0,90)</b>	<b>15 (9; 35)</b>	<b>0,001</b>
	MIX+OAD	1045	496* (47,5)			
<b>Kann 2006</b> [26 tyg.]	IG+OAD	127	33* (26,2)	0,72 (0,42; 1,24)	-	0,232
	MIX+OAD	128	42* (33,1)			
<b>Raskin 2005</b> [28 tyg.]	IG+OAD	116	46* (40 <sup>^</sup> )	<b>0,33 (0,19; 0,56)</b>	<b>4 (3; 8)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	MIX+OAD	117	78* (67 <sup>^</sup> )			
<b>Robbins 2007</b> [24 tyg.]	IG+OAD	158	58 (36,7*)	<b>0,49 (0,31; 0,77)</b>	<b>6 (4; 16)</b>	<b>0,002</b>
	MIX+OAD	157	85 (54*)			
<b>Strojek 2009*</b> [26 tyg.]	IG+OAD	232	106 (46*)	1,03 (0,71; 1,49)	-	0,863
	MIX+OAD	225	101 (45*)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	DerSimonian-Laird random effects model <b>OR=0,64 (0,46; 0,89)</b>					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochrane Q=14,87 (df=4) p=0,005 I <sup>2</sup> (inconsistency)=73,10%					
<b>GRADE</b>	Średnia\$					

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; \*\*docelowe stężenie HbA<sub>1c</sub> (<7%); <sup>^</sup>dane odczytane z wykresu; \$stwierdzono heterogeniczność wyników

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7,0% po 24-28 tygodniach leczenia były niższe w grupie otrzymującej ocenianą interwencję w porównaniu do grupy MIX+OAD w badaniach: DURABLE 1, Kann 2006, Raskin 2005, Robbins 2007. W badaniu Strojek 2009 miała miejsce sytuacja odwrotna – więcej pacjentów z grupy ocenianej interwencji osiągało

docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7,0% (46% vs 45%). Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans wynosi 0,64 (95% CI: 0,46; 0,89), oznacza to, że szansa wystąpienia redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤7,0% u osób leczonych IG+OAD wynosi 64% tej szansy w grupie MIX+OAD.

Przeprowadzone testy wykazały heterogeniczności wyników. Przyczyną mogły być różnice w leczeniu doustnym – w badaniu *Strojek 2009* wszyscy pacjenci stosowali skojarzoną terapię doustną (MET+SU), z kolei w badaniu *DURABLE 1* większość pacjentów stosowała terapię dwu- lub trójlekową.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### Docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> (≤6,5%)

Tabela 96. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤6,5%; IG+OAD vs MIX+OAD (*DURABLE 1*, *Robbins 2007*, *Raskin 2005*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-28 tygodni</b>						
<i>DURABLE 1</i> [24 tyg. ]	IG+OAD	1046	232* (22,2)	0,87 (0,71; 1,07)	-	0,192
	MIX+OAD	1045	257* (24,6)			
<i>Raskin 2005</i> [28 tyg. ]	IG+OAD	116	32* (28 <sup>^</sup> )	0,53 (0,31; 0,91)	7 (4; 49)	0,023
	MIX+OAD	117	49* (42 <sup>^</sup> )			
<i>Robbins 2007</i> [24 tyg. ]	IG+OAD	158	21 (13*)	0,37 (0,21; 0,66)	7 (5; 15)	<0,001
	MIX+OAD	157	46 (29*)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	DERSimonian-Laird random effects model OR=0,58 (0,34; 1,01)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=9,56(df=2) p=0,008 I <sup>2</sup> (inconsistency)=79,08%					
<b>GRADE</b>	Średnia\$					

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>wartości odczytane z wykresu; Sstwierdzono heterogeniczność wyników

Na podstawie powyższej tabeli możemy stwierdzić, iż odsetki pacjentów, u których odnotowano redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% po 24-28 tygodniach leczenia były niższe w grupie otrzymującej ocenianą interwencję w porównaniu do grupy MIX+OAD w badaniach: *DURABLE 1*, *Raskin 2005* i *Robbins 2007*. Jednak obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans wynosi 0,58 (95% CI: 0,34; 1,01) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Przeprowadzone testy wykazały heterogeniczności wyników. Wśród potencjalnych przyczyn heterogeniczności należy wymienić różnice w liczebności próby, liczbie stosowanych OAD oraz częstotści dawkowania mieszanek. W badaniu *DURABLE 1* stosowano 2 lub 3 OAD, podczas gdy w pozostałych podawano jeden tylko MET. Z kolei w badaniu *Robbins 2007* mieszanki podawano 3 razy na dobę, natomiast w pozostałych dwóch badaniach 2 razy na dobę. Jednakże najbardziej prawdopodobną przyczyną heterogeniczności wydaje się liczebność próby. W największym badaniu, obejmującym ponad 2000 pacjentów (*DURABLE 1*) nie zaobserwowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami, podczas gdy w dwóch mniejszych badaniach wykazano różnicę na korzyść MIX+OAD.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### Docelowy poziom HbA1c (<7%) oraz brak hipoglikemii

Tabela 97. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7% i brakiem hipoglikemii; IG+OAD vs MIX+OAD (Strojek 2009)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
26 tygodni						
<b>Strojek 2009</b> [26 tyg.]	IG+OAD	232	45 (19,4)	0,96 [0,61; 1,53]	-	0,871
	MIX+OAD	225	45 (20)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W przypadku przeprowadzonej analizy nie zaobserwowano pomiędzy porównywanymi grupami pacjentów różnic dotyczących liczby osób, które osiągnęły docelowy poziom HbA1c<7% i u których nie wystąpiła hipoglikemia. Obliczony iloraz szans wynosi 0,96 (0,61; 1,53) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,871).

#### Docelowy poziom HbA1c (<7%) oraz brak hipoglikemii nocnych

Tabela 98. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7% i brakiem hipoglikemii nocnych; IG+OAD vs MIX+OAD (Strojek 2009)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
26 tygodni						
<b>Strojek 2009</b> [26 tyg.]	IG+OAD	232	92 (39,7)	1,15 [0,79; 1,67]	-	0,48
	MIX+OAD	225	82 (36,4)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony dla analizowanego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,15 (0,79; 1,67) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,48). Warto jednak zwrócić uwagę, że odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c<7% i u których nie wystąpiła hipoglikemia nocna, był wyższy w grupie leczonej ocenianą interwencją (39,7% vs 36,4%).

#### 10.4.1. Redukcja poziomu FPG i FBG

Analizę tej zmiennej glikemicznej przedstawiono w tabelach zamieszczonych poniżej.

#### Redukcja poziomu FBG (mmol/l)

Tabela 99. Wartości końcowe poziomu FBG (mmol/l); IG+OAD vs MIX+OAD (Robbins 2007)

Badania	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p
---------	-------------	---	----------------------	--------------	-----------

Badania	Interwencja	N	Średnia końcowa (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p
<b>24 tygodnie</b>					
<b>Robbins 2007**</b> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	158	6,50 (1,60)**	<b>-1,60 (-1,98; -1,22)</b>	<b>&lt;0,001<sup>^</sup></b>
	<b>MIX+OAD</b>	157	8,10 (1,80)**		
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; \*\*wartość końcowa; <sup>^</sup>wartość p z badania

Ze względu na brak informacji dotyczących wartości wyjściowych poziomu FBG w badaniu, zestawiono ze sobą wartości końcowe poziomu FBG. Obliczona różnica średnich wartości końcowych wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji: -1,60 (-1,98; -1,22); p<0,001.

### Redukcja poziomu FPG (mmol/l)

Tabela 100. Zmiana FPG; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Roskin 2005, Kann 2006)

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana (SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-28 tygodni</b>					
<b>DURABLE 1</b> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	1046	-4,12 (2,59) <sup>^</sup>	<b>-0,86 (-1,08; -0,64)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<b>MIX+OAD</b>	1045	-3,26 (2,59) <sup>^</sup>		
<b>Kann 2006</b> [26 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	127	-2,20 (2,82)**	0,40 (-0,28; 1,08)	0,249
	<b>MIX+OAD</b>	128	-2,60 (2,72)**		
<b>Roskin 2005</b> [28 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	116	-6,94 (4,13) <sup>^</sup>	0,00 (-1,05; 1,05)	1,00
	<b>MIX+OAD</b>	117	-6,94 (4,05) <sup>^</sup>		
<b>Wynik metaanalizy</b>	DerSimonian-Laird random effects model WMD=-0,21(-1,14; 0,72)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=13,74(df=2) p=0,001 I <sup>2</sup> (inconsistency)=85,44%				
<b>GRADE</b>	Średnia\$				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>obliczone przez autorów badania, z wykorzystaniem przelicznika na stronie: <http://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=141>; \*\*SD obliczone przez autorów analizy na podstawie wartości SE i liczby pacjentów; \$stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczona w wyniku metaanalizy różnica średnich zmian poziomu FPG po 24-28 tygodniach leczenia w grupie otrzymującej IG+OAD względem ramienia MIX+OAD wynosi -0,21 (95% CI: -1,14; 0,72). Otrzymany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy wykazały heterogeniczność wyników, a zatem wynik obarczony jest niepewnością. Możliwe, że przyczyną takiej sytuacji stanowi liczebność badań, ponieważ w największym badaniu (DURABLE 1), w którym brało udział ponad 2000 pacjentów, uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji, natomiast w pozostałych dwóch mniejszych badaniach otrzymane wyniki nie wykazują znamienności statystycznej, ponadto wyniki tych badań prowadzą do



niejednoznacznych wniosków – w badaniu Kann 2006 większą redukcję poziomu FPG zaobserwowano w grupie MIX+OAD, natomiast w badaniu Raskin 2006 zmiana poziomu FPG w obu grupach była taka sama.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### 10.4.1. Odsetek chorych z docelowym poziomem FBG <6,7 mmol/l

Szczegółowe dane dotyczące odsetków pacjentów, u których zanotowano spadek poziomu FBG do <6,7 mmol/l zestawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 101. Liczby i odsetki pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom FBG <6,7 mmol/l; IG+OAD vs MIX+OAD (Robbins 2007)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>						
<b>Robbins 2007</b> [24 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	158	91 (58*)	<b>4,41 (2,71; 7,16)</b>	<b>NNT = 3 (3; 5)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<b>MIX+OAD</b>	157	37 (24*)			
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom FBG <6,7 mmol/l, był znacznie wyższy w grupie pacjentów leczonych ocenianą interwencją (58% vs 24%). Obliczony iloraz szans wynosi 4,41 (2,71; 7,16) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Szansa wystąpienia docelowego poziomu FBG u osób leczonych ocenianą interwencją jest 4,41 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych MIX+OAD. Wartość parametru NNT wynosi 3 (3; 5), co oznacza, że lecząc trzech pacjentów IG+OAD zamiast MIX+OAD przez okres 24 tygodni, należy się spodziewać 1 dodatkowego przypadku wystąpienia spadku FBG do docelowego poziomu.

#### 10.4.1. Odsetek chorych z docelowym poziomem FPG (4,4-6,1 mmol/l)

Szczegółowe dane dotyczące odsetków pacjentów, u których zanotowano docelowy poziom FPG (4,4-6,1 mmol/l) zestawiono w poniższej tabeli.

Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 102. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił docelowy poziom FPG (4,4-6,1 mmol/l); IG+OAD vs MIX+OAD (Raskin 2005)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>28 tygodni</b>						
<b>Raskin 2005</b> [28 tyg.]	<b>IG+OAD</b>	116	66* (57)	<b>2,36 (1,39; 3,99)</b>	<b>5 (4; 13)</b>	<b>0,001</b>
	<b>MIX+OAD</b>	117	42* (36)			
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom FPG (4,4-6,1 mmol/l), był znacznie wyższy w grupie pacjentów leczonych ocenianą interwencją (57% vs 36%). Obliczony iloraz szans wynosi 2,36 (1,39; 3,99) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Szansa wystąpienia docelowego poziomu FPG u osób leczonych ocenianą interwencją jest 2,36 razy większa od analogicznej szansy w grupie pacjentów leczonych MIX+OAD. Wartość parametru NNT wynosi 5 (4; 13), co oznacza, że lecząc pięciu pacjentów IG+OAD zamiast MIX+OAD przez okres 28 tygodni, należy się spodziewać 1 dodatkowego przypadku wystąpienia spadku FPG do docelowego poziomu.

#### 10.4.2. Odsetek chorych z docelowym poziomem FBG (<6,7 mmol/l) lub FPG (4,4-6,1 mmol/l)

Szczegółowe dane dotyczące odsetków pacjentów, u których zanotowano docelowy poziom FBG (<6,7 mmol/l) lub FPG (4,4-6,1 mmol/l) zestawiono w poniższej tabeli.

Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 8. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił docelowy poziom FBG i FPG; IG+OAD vs MIX+OAD (Robbins 2007, Raskin 2005)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-28 tygodni</b>						
<b>Robbins 2007</b>	<b>IG+OAD</b>	158	91 (58*)	<b>4,41 (2,71; 7,16)</b>	<b>3 (3; 5)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>[24 tyg.]</b>	<b>MIX+OAD</b>	157	37 (24*)			
<b>Raskin 2005</b>	<b>IG+OAD</b>	116	66* (57)	<b>2,36 (1,39; 3,99)</b>	<b>5 (4; 13)</b>	<b>0,001</b>
<b>[28 tyg.]</b>	<b>MIX+OAD</b>	117	42* (36)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	DerSimonian-Laird random effects model <b>OR=3,25(1,76; 6,00)</b>					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=2,93(df=1) p=0,087 I <sup>2</sup> (inconsistency)=65,84%					
<b>GRADE</b>	Średnia\$					

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; \$stwierdzono heterogeniczność wyników

Wynik metaanalizy wykazuje znamienność statystyczną na korzyść IG+OAD (OR=3,25 (95% CI: 1,76; 6,00)) i wskazuje, że szansa redukcji poziomu FBG/FPG do wartości docelowej w grupie leczonej ocenianą interwencją jest 3,25 razy większa od analogicznej szansy w grupie komparatora.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### 10.4.3. Hipoglikemie

Częstość występowania hipoglikemii ogółem, objawowej, nocnej oraz ciężkiej, a także liczby epizodów hipoglikemii ogółem, hipoglikemii objawowej, hipoglikemii nocnej oraz hipoglikemii ciężkiej u pacjenta na rok przedstawiono w poniższych tabelach.

**Hipoglikemia ogółem**
**Tabela 103. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość P*
<b>24-26 tygodni</b>						
<b>DURABLE 1</b> [24 tyg.]	IG+OAD	1046	530 (51,8)	<b>0,80 (0,68; 0,96)</b>	<b>NNT = 19 (11; 89)</b>	<b>0,013</b>
	MIX+OAD	1045	586 (57,1)			
<b>Robbins 2007</b> [24 tyg.]	IG+OAD	158	28 (18*)	<b>0,54 (0,31; 0,92)</b>	<b>NNT = 10 (5; 63)</b>	<b>0,022</b>
	MIX+OAD	157	45 (29*)			
<b>Strojek 2009</b> [26 tyg.]	IG+OAD	238	122 (51*)	0,77 (0,54; 1,12)	-	0,170
	MIX+OAD	231	133 (58*)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model <b>OR=0,77 (0,67; 0,90)</b>					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochrane Q=2,00 (df=2) p=0,367 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,18%					
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony w wyniku metaanalizy trzech badań iloraz szans dotyczący wystąpienia hipoglikemii ogółem po 24-26 tygodniach leczenia wynosi 0,77 (95% CI: 0,67; 0,90). Oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie IG+OAD stanowi 77% tej szansy w grupie MIX+OAD. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

**Hipoglikemia objawowa**
**Tabela 104. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia objawowa; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Strojek 2009, Kann 2006)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-26 tygodni</b>						
<b>DURABLE 1</b> [24 tyg.]	IG+OAD	1046	345 (33*)	<b>0,64 (0,54; 0,77)</b>	<b>10 (7; 16)</b>	<b>&lt;0,001</b>
	MIX+OAD	1045	454 (43,4*)			
<b>Kann 2006</b> [26 tyg.]	IG+OAD	127	8* (6,6)	0,55 (0,22; 1,35)	-	0,192
	MIX+OAD	128	14* (10,6)			

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>Strojek 2009</b> [26 tyg.]	IG+OAD	238	60 (25,2)	<b>0,64 (0,43; 0,95)</b>	<b>NNT = 11 (6; 89)</b>	<b>0,026</b>
	MIX+OAD	231	80 (34,6)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model <b>OR=0,64 (0,54; 0,75)</b>					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=0,11(df=2) p=0,946 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony w wyniku metaanalizy trzech badań iloraz szans dotyczący wystąpienia hipoglikemii objawowej po 24-26 tygodniach leczenia wynosi 0,64 (95% CI: 0,54; 0,75). Oznacza to, że szansa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie IG+OAD stanowi 64% tej szansy w grupie MIX+OAD. Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### Hipoglikemia nocna

Tabela 105. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia nocna; IG+OAD vs MIX+OAD (*DURABLE 1, Robbins 2007*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość P*
<b>24 tygodnie</b>						
<b>DURABLE 1</b> [24 tyg.]	IG+OAD	1046	351 (34*)	<b>1,01 (0,84; 1,21)</b>	-	<b>0,902</b>
	MIX+OAD	1045	348 (33*)			
<b>Robbins 2007</b> [24 tyg.]	IG+OAD	158	19 (12*)	<b>1,13 (0,56; 2,26)</b>	-	<b>0,739</b>
	MIX+OAD	157	17 (10,83*)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model <b>OR=1,02 (0,85; 1,21)</b>					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=0,09(df=1) p=0,771 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony w wyniku metaanalizy dwóch badań iloraz szans dotyczący wystąpienia hipoglikemii nocnej po 24 tygodniach leczenia wynosi 1,02 (95% CI: 0,85; 1,21) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.



Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### Hipoglikemia ciężka

Tabela 106. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka; IG+OAD vs MIX+OAD (*DURABLE 1*, *Robbins 2007*, *Strojek 2009*, *Raskin 2005*, *Kann 2006*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-28 tygodni</b>						
<i>DURABLE 1</i> [24 tyg.]	IG+OAD	1046	12 (1)	0,54 (0,27; 1,10)	-	0,088
	MIX+OAD	1045	22 (2)			
<i>Kann 2006</i> [26 tyg.]	IG+OAD	127	1 (0,79 <sup>^</sup> )	1,01 (0,06; 16,20) <sup>^^</sup>	-	0,996
	MIX+OAD	128	1 (0,78 <sup>^</sup> )			
<i>Raskin 2005</i> [28 tyg.]	IG+OAD	116	1 (1 <sup>^</sup> )	3,03 (0,12; 74,93)	-	0,497
	MIX+OAD	117	0 (0)			
<i>Robbins 2007</i> [24 tyg.]	IG+OAD	158	2 (1)	0,66 (0,11; 3,99)	-	0,649
	MIX+OAD	157	3 (2)			
<i>Strojek 2009</i> [26 tyg.]	IG+OAD	238	2 (0,8)	0,64 (0,11; 3,89)	-	0,632
	MIX+OAD	231	3 (1,3)			
Wynik metaanalizy	Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,62 (0,35; 1,11)					
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=1,21(df=4) p=0,876 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
GRADE	Wysoka					

<sup>^</sup> obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^^</sup> obliczone metodą Peto

Obliczony w wyniku metaanalizy pięciu badań iloraz szans dotyczący wystąpienia hipoglikemii ciężkiej po 24-28 tygodniach leczenia wynosi 0,62 (95% CI: 0,35; 1,11) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Warto zwrócić uwagę, że w przypadku badania o największej liczebności – *DURABLE 1* – liczba pacjentów z ciężką hipoglikemią była wyraźnie niższa w grupie leczonej ocenianą interwencją niż w grupie MIX+OAD: 12 vs 22 pacjentów.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### Hipoglikemia ogółem (na pacjenta/rok)

Tabela 107. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX+OAD (*DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009*)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-26 tygodni</b>					
<i>DURABLE 1</i> <sup>^</sup> [24 tyg.]	IG+OAD	1046	23,10 (40,7 <sup>^^</sup> )	<b>-4,90 (-8,46; -1,34)</b>	<b>0,007<sup>**</sup></b>
	MIX+OAD	1045	28 (41,6 <sup>^^</sup> )		
<i>Robbins 2007</i> [24 tyg.]	IG+OAD	158	3,65* (9,73)*	<b>-4,87 (-8,44; -1,30)</b>	<b>0,008</b>
	MIX+OAD	157	8,52* (20,68)*		
<i>Strojek 2009</i> [26 tyg.]	IG+OAD	238	4,80	-	-
	MIX+OAD	231	6,50		
Wynik metaanalizy	Inverse variance fixed effects model <b>WMD=-4,89(-7,41; -2,36)</b>				
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,991 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
GRADE	Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>dla wszystkich hipoglikemii nie kwalifikowanych do hipoglikemii ciężkich, wartości obliczane były z zastosowaniem metody LOCF dla okresu pomiędzy poprzednią a ostatnią wizytą; <sup>\*\*</sup>wartość p zaczerpnięta z badania; <sup>^^</sup>ze względu na fakt, że autorzy badania nie określili, czy podane w nawiasach wartości to SD czy SE, obliczenia wykonano, uwzględniając same wartości średnich oraz wartość p, podane w badaniu

Obliczone na podstawie metaanalizy WMD dla hipoglikemii ogółem (na pacjenta rocznie) dla porównania IG+OAD vs MIX+OAD wynosi -4,89 (95% CI: -7,41; -2,36). Uzyskane wyniki są statystycznie istotne na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### Hipoglikemia objawowa (na pacjenta/rok)

Tabela 108. Liczba epizodów hipoglikemii objawowej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX+OAD (*DURABLE 1, Roskin 2005*)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-28 tygodni</b>					
<i>DURABLE 1</i> <sup>*</sup> [24 tyg.]	IG+OAD	1046	11,80	<b>-6,03 (-9,62; -2,44)</b>	<b>&lt;0,001<sup>^^@</sup></b>
	MIX+OAD	1045	17,83		
<i>Roskin 2005</i> <sup>**</sup>	IG+OAD	116	4,70 (11,40)	<b>-5,10 (-8,83; -1,37)</b>	<b>0,007</b>

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
[28 tyg.]	MIX+OAD	117	9,80 (17,10)		
Wynik metaanalizy					
Inverse variance fixed effects model					
WMD=-5,58 (-8,17; -3,00)					
Ocena heterogeniczności					
Cochran Q=0,12(df=1) p=0,725					
I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
GRADE					
Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^dla wszystkich hipoglikemii nie kwalifikowanych do hipoglikemii ciężkich, wartości obliczane były z zastosowaniem metody LOCF dla okresu pomiędzy poprzednią a ostatnią wizytą; ^^wartość p zaczerpnięto z badania; ®do obliczeń założono p=0,001

Obliczone na podstawie metaanalizy WMD dla hipoglikemii objawowych (na pacjenta rocznie) dla porównania IG+OAD vs MIX+OAD wynosi -5,58 (95% CI: -8,17; -3,00). Uzyskany wynik jest znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### Hipoglikemia nocna (na pacjenta/rok)

Tabela 109. Liczba epizodów hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
24-26 tygodni					
DURABLE 1 <sup>^</sup> [24 tyg.]	IG+OAD	1046	11,40	2,50 (0,62; 4,38)	0,009 <sup>^^</sup>
	MIX+OAD	1045	8,90		
Robbins 2007 [24 tyg.]	IG+OAD	158	2,43 (7,30)	0,00 (-2,06; 2,06)	1,00
	MIX+OAD	157	2,43 (10,95)		
Strojek 2009 [26 tyg.]	IG+OAD	238	0,50	-	15 <sup>**</sup>
	MIX+OAD	231	1,10		
Wynik metaanalizy					
DerSimonian-Laird random effects model					
WMD=1,29(-1,16; 3,74)					
Ocena heterogeniczności					
Cochran Q=3,10(df=1) p=0,078					
I <sup>2</sup> (inconsistency)=67,73%					
GRADE					
Średnia§					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^dla wszystkich hipoglikemii nie kwalifikowanych do hipoglikemii ciężkich, wartości obliczane były z zastosowaniem metody LOCF dla okresu pomiędzy poprzednią a ostatnią wizytą; ^^wartość p zaczerpnięto z badania; \*\*informacja z badania; §stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczone na podstawie metaanalizy WMD dla hipoglikemii nocnych (na pacjenta rocznie) dla porównania IG+OAD vs MIX+OAD wynosi -1,29 (95% CI: -1,16; 3,74) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy wykazały heterogeniczność wyników. Prawdopodobną przyczyną heterogeniczności są różnie zdefiniowane progi rozpoznania hipoglikemii. W badaniu *DURABLE 1*, w którym liczba stwierdzonych epizodów była największa, hipoglikemię rozpoznawano przy glikemii <3,9 mmol/l, podczas gdy w pozostałych pracach próg rozpoznania był niższy (3,1 do 3,5 mmol/l).

Warto zwrócić uwagę, że w przypadku badania *Strojek 2009*, które z powodu niedostatecznej liczby danych nie mogło zostać włączone do metaanalizy, autorzy badania podali informację, że różnica pomiędzy grupami pacjentów leczonymi IG+OAD vs MIX+OAD jest istotna statystycznie.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### Hipoglikemia ciężka (na pacjenta/rok)

Tabela 110. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX+OAD (*DURABLE 1*)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p
<b>24 tygodnie</b>					
<i>DURABLE 1</i> <sup>^</sup> [24 tyg. ]	IG+OAD	1046	0,03	-0,07 (-0,17; 0,03)	0,167 <sup>^^</sup>
	MIX+OAD	1045	0,10		
<b>GRADE</b>	Średnia				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>ze względu na rzadki charakter zdarzeń, częstość ciężkich hipoglikemii obliczono dla całego badania *DURABLE*; <sup>^^</sup>wartość p zaczerpnięto z badania

Obliczone dla analizowanego punktu końcowego MD wynosi -0,07 (-0,17; 0,03) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,167). Warto jednak zauważyć, że liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok była niższa w przypadku grupy pacjentów leczonej ocenianą interwencją (0,03 vs 0,10).

#### 10.4.1. Końcowa dawka dobową insuliny (U/kg)

Końcowa dawka dobową insuliny była wyrażona w przeliczeniu na kg masy ciała (U/kg). Dane dotyczące końcowych wartości dawek poszczególnych insulin przedstawiono w poniższej tabeli.

Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

#### Końcowa dobową dawka insuliny (U/kg)

Tabela 111. Końcowa dawka dobową insuliny [U/kg]; IG+OAD vs MIX+OAD (*DURABLE 1*, *Robbins 2007*, *Strojek 2009*, *Raskin 2005*, *Kann 2006*)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-28 tygodni</b>					
<i>DURABLE 1</i> [24 tyg. ]	IG+OAD	1046	0,40 (0,23)	-0,07 (-0,09; -0,05)	<0,001
	MIX+OAD	1045	0,47 (0,23)		
<i>Kann 2006</i>	IG+OAD	127	0,39	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,650 <sup>^</sup>



Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
[26 tyg.]	MIX+OAD	128	0,40		
<i>Raskin 2005</i>	IG+OAD	116	0,55 (0,27)	-0,27 (-0,36; -0,18)	<0,001
[28 tyg.]	MIX+OAD	117	0,82 (0,40)		
<i>Robbins 2007</i>	IG+OAD	158	0,60 (0,30)	-0,10 (-0,17; -0,03)	0,003
[24 tyg.]	MIX+OAD	157	0,70 (0,30)		
<i>Strojek 2009</i>	IG+OAD	232	0,29 (0,19)	-0,03 (-0,07; 0,01)	0,119
[26 tyg.]	MIX+OAD	225	0,32 (0,22)		
Wynik metaanalizy	DerSimonian-Laird random effects model WMD=-0,08(-0,14; -0,03)				
Ocena heterogeniczności	Cochran Q=31,87(df=4) p<=0,001 I <sup>2</sup> (inconsistency)=87,45%				
GRADE	Średnia\$				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^wartość p zaczerpnięto z badania; \$stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczona w wyniku metaanalizy pięciu badań różnica średnich dla punktu końcowego końcowa dawka dobową insuliny [U/kg] po 24-28 tygodni leczenia wynosi -0,08 (95% CI: -0,14; -0,03) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść IG+OAD. Obserwowano istotną statystycznie heterogeniczność badań, którą częściowo wyjaśniają różnice w dawkowaniu mieszanek oraz w wyjściowym poziomie HbA1c. Największa różnica w wielkości dawki insuliny pomiędzy grupami została zaobserwowana w badaniu *Raskin 2005*, gdzie jednocześnie średni wyjściowy poziom HbA1c był najwyższy. Z kolei stosunkowo niewielką różnicę pomiędzy grupami obserwowano w pracy *Strojek 2009*, w którym mieszanki stosowano 1 raz na dobę, podczas gdy w pozostałych pracach podawano je dwa lub trzy razy na dobę.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### 10.4.1. Przyrost masy ciała

Analiza zmian masy ciała (kg) była punktem końcowym ocenianym we wszystkich analizowanych badaniach. Uzyskane dane zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 112. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; IG+OAD vs MIX+OAD (*DURABLE 1*, *Robbins 2007*, *Strojek 2009*, *Raskin 2005*, *Kann 2006*)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-28 tygodni</b>					
<b><i>DURABLE 1</i></b>	<b>IG+OAD</b>	1046	2,50 (4,00)	<b>-1,10 (-1,44; -0,76)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
[24 tyg. ]	MIX+OAD	1045	3,60 (4,00)		
<i>Kann 2006</i> <sup>^</sup>	IG+OAD	127	1,50*		
[26 tyg.]	MIX+OAD	128	0,70**		
<i>Roskin 2005</i>	IG+OAD	116	3,50 (4,50)		
[28 tyg.]	MIX+OAD	117	5,40 (4,80)	<b>-1,90 (-3,09; -0,71)</b>	<b>0,002</b>
<i>Robbins 2007</i>	IG+OAD	158	-0,50 (2,80)		
[24 tyg.]	MIX+OAD	157	1,20 (3,20)	<b>-1,70 (-2,36; -1,04)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<i>Strojek 2009</i> <sup>^</sup>	IG+OAD	232	1,67		
[26 tyg.]	MIX+OAD	225	1,74		
<b>Wynik metaanalizy</b>	Inverse variance fixed effects model <b>WMD=-1,27(-1,56; -0,97)</b>				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=3,62(df=2) p=0,163 I <sup>2</sup> (inconsistency)=44,79%				
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^badania nie włączone do metaanalizy ze względu na zbyt małą ilość dostępnych danych

Przeprowadzona agregacja danych z trzech badań (*DURABLE 1*, *Raskin 2005* i *Robbins 2007*) wskazała na istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała w trakcie terapii ocenianą interwencją w porównaniu z MIX+OAD podczas 24-28 tygodni leczenia. W przypadku dwóch pozostałych badań sposób raportowania wyników wykluczał możliwość przeprowadzenia analizy ilościowej. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

## 10.5. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania IG+OAD względem MIX+OAD w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 analizowane będą następujące punkty końcowe:

- utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);
- zgony;
- zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);
- ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs);
- poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *drug/treatment-related*) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent*);

- poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u >2% pacjentów w jednej z analizowanych grup terapeutycznych.

### 10.5.1. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania utraty pacjentów z badań ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 113. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	
<b>24-28 tygodni</b>								
Utrata pacjentów z badania ogółem	<i>DURABLE 1</i> [24 tyg.]	IG+OAD	1046	128 (12,24*)	0,87 (0,67; 1,12)	-	0,266	
		MIX+OAD	1045	145 (13,88*)				
	<i>Kann 2006</i> [26 tyg.]	IG+OAD	128	12 (9,38*)	0,93 (0,41; 2,13)	-	0,865	
		MIX+OAD	130	13 (10*)				
	<i>Raskin 2005</i> [28 tyg.]	IG+OAD	116	7 (6)	<b>0,38 (0,15; 0,95)</b>	<b>12 (7; 169)</b>	<b>0,038</b>	
		MIX+OAD	117	17 (15)				
	<i>Robbins 2007</i> [24 tyg.]	IG+OAD	159	22 (13,84*)	1,53 (0,76; 3,07)	-	0,231	
		MIX+OAD	158	15 (9,5*)				
	<i>Strojek 2009</i> [26 tyg.]	IG+OAD	241	21 (8,71*)	0,78 (0,43; 1,43)	-	0,426	
		MIX+OAD	239	26 (10,88*)				
	<b>Wynik metaanalizy</b>			Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,86 (0,70; 1,06)				
	<b>Ocena heterogeniczności</b>			Cochran Q=5,82(df=4) p=0,213 I <sup>2</sup> (inconsistency)=31,32%				
	<b>GRADE</b>			Wysoka				
	<b>24-28 tygodni</b>							
Utrata pacjentów z badania powodu zdarzeń	<i>DURABLE 1</i> [24 tyg.]	IG+OAD	1046	6 (0,57*)	0,40 (0,15; 1,03)	-	0,056	
		MIX+OAD	1045	15 (1,44*)				

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	
niepożądanych	<i>Raskin 2005</i> [28 tyg.]	IG+OAD	116	1 (1)	0,25 (0,03; 2,23)	-	0,212	
		MIX+OAD	117	4 (3)				
	<i>Robbins 2007</i> [24 tyg.]	IG+OAD	158	1 (0,63*)	0,19 (0,02; 1,68)	-	0,136	
		MIX+OAD	157	5 (3,2*)				
	<i>Strojek 2009</i> [26 tyg.]	IG+OAD	232	4 (1,72*)	0,77 (0,20; 2,91)	-	0,702	
		MIX+OAD	225	5 (2,22*)				
	Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,41 (0,21; 0,80)					
	Ocena heterogeniczności		Cochran Q=1,55(df=3) p=0,670 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
	GRADE		Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony w wyniku metaanalizy pięciu badań iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem nie wykazał znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Obliczony w wyniku metaanalizy czterech badań iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych wykazał znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 10.5.2. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 114. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
24-26 tygodni							
Zdarzenia niepożądane ogółem	<i>Kann 2006</i> [26 tyg.]	IG+OAD	127	59*(46,5)	0,61 (0,37; 1,01)	-	0,053
		MIX+OAD	128	75*(58,6)			
	<i>Robbins 2007</i> <sup>^</sup> [24 tyg.]	IG+OAD	158	95 (60,1*)	0,62 (0,39; 1,00)	10 (5; 1427)	0,049
		MIX+OAD	157	111 (70,7*)			



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	
	<i>Strojek 2009</i> <sup>^</sup> [26 tyg.]	IG+OAD	232	111* (48)	0,88 (0,61; 1,27)	-	0,485	
		MIX+OAD	225	115* (51)				
	Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model <b>OR=0,73 (0,57; 0,93)</b>					
	Ocena heterogeniczności		Cochran Q=1,86(df=2) p=0,394 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
	GRADE		Wysoka					
Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem	24 tygodnie							
	<i>Robbins 2007</i> <sup>^</sup> [24 tyg.]	IG+OAD	158	4 (2,5*)	0,56 (0,16; 1,94)	-	0,358	
		MIX+OAD	157	7 (4,5*)				
	GRADE		Wysoka					
	Ciężkie zdarzenia niepożądane	24-26 tygodni						
<i>DURABLE 1</i> [24 tyg.]		IG+OAD	1046	45 (4,3*)	0,68 (0,46; 1,00)	-	0,051	
		MIX+OAD	1045	65 (6,2*)				
<i>Kann 2006</i> [26 tyg.]		IG+OAD	127	11 (8,7*)	1,12 (0,46; 2,74)	-	0,805	
		MIX+OAD	128	10 (7,8*)				
<i>Robbins 2007</i> <sup>^</sup> [24 tyg.]		IG+OAD	158	5 (3,2*)	0,43 (0,15; 1,28)	-	0,130	
		MIX+OAD	157	11 (7*)				
Wynik metaanalizy		Mantel-Haenszel fixed effects model <b>OR=0,69 (0,50; 0,97)</b>						
Ocena heterogeniczności		Cochran Q=1,84(df=2) p=0,399 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%						
GRADE		Wysoka						
Ciężkie zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem	24 tygodnie							
	<i>Robbins 2007</i> <sup>^</sup> [24 tyg.]	IG+OAD	158	1 (0,6*)	0,99 (0,06; 15,96)	-	0,996	
		MIX+OAD	157	1 (0,6*)				
GRADE		Wysoka						
Ciężkie	24 tygodnie							

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
zdarzenia niepożądane związane układem sercowo-naczyniowym	<i>DURABLE 1</i> [24 tyg.]	IG+OAD	1046	272*(26)	0,86 (0,71; 1,04)	-	0,126
		MIX+OAD	1045	303*(29)			
		GRADE	Wysoka				
<b>24-26 tygodni</b>							
	<i>DURABLE 1</i> [24 tyg.]	IG+OAD	1046	1 (0,1*)	0,20 (0,02; 1,71)	-	0,141
		MIX+OAD	1045	5 (0,48*)			
Zgony	<i>Strojek 2009</i> <sup>^</sup> [26 tyg.]	IG+OAD	232	1 (<1*)	2,98 (0,12; 74,84)	-	0,506
		MIX+OAD	225	0 (0)			
<b>Wynik metaanalizy</b>			Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,45 (0,10; 2,02)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>			Cochran Q=1,88(df=1) p=0,171 I <sup>2</sup> (inconsistency)=46,72%				
		GRADE	Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>zdarzenia opisane jak występujące w trakcie leczenia; \*\*obliczone metodą Peto

Obliczony w wyniku metaanalizy trzech badań iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych wykazał znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (odpowiednio: OR=0,73 (0,57; 0,93); OR=0,69 (0,50; 0,97)). Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami IG+OAD i MIX+OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem. Warto jednak zauważyć, że odsetek pacjentów u których wystąpiły zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z leczeniem, był mniejszy w grupie ocenianej interwencji (2,5% vs 4,5%).

Odsetek osób, u których wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym, był mniejszy w grupie leczonej ocenianą interwencją (26% vs 29%), jednak analiza statystyczna wykazała brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami IG+OAD i MIX+OAD.

Obliczony w wyniku metaanalizy dwóch badań iloraz szans wystąpienia zgonów nie wykazał znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy grupami). Warto jednak zauważyć, że w największym badaniu (*DURABLE 1* – liczba pacjentów powyżej 2000) odsetek zgonów w grupie leczonej ocenianą interwencją był niższy niż w grupie MIX+OAD. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 10.5.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane

W badaniu *Robbins 2007* zostały podane informacje na temat poszczególnych zdarzeń niepożądanych. W przypadku badania *Kann 2006* częstość występowania wymienionych w tabeli działań niepożądanych wynosiła <1%, dlatego autorzy analizy nie przedstawili danych.

**Tabela 115. Poszczególne zdarzenia niepożądane; IG+OAD vs MIX+OAD (*Robbins 2007*)**

Zdarzenie niepożądane	IG+OAD [N=158]	MIX+OAD [N=157]	OR (95% CI)*	NNT /NNH (95% CI)*	Wartość p*
	n (%)	n (%)			
<b>24 tygodnie</b>					
Zapalenie nosogardzieli	11 (7*)	14 (8,9*)	0,76 (0,34; 1,74)	-	0,522
Zapalenie górnych dróg oddechowych	11 (7*)	14 (8,9*)	0,76 (0,34; 1,74)	-	0,522
Bóle głowy	10 (6,4*)	10 (6,3*)	0,99 (0,40; 2,46)	-	0,988
Biegunka	9 (5,7*)	10 (6,4*)	0,89 (0,35; 2,25)	-	0,802
<b>GRADE</b>	Wysoka (dotyczy wszystkich wymienionych zdarzeń niepożądanych)				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami IG+OAD i MIX+OAD w odniesieniu do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Warto jednak zauważyć, że odsetek pacjentów u których wystąpiły zapalenie nosogardzieli, zapalenie górnych dróg oddechowych i biegunka, był mniejszy w grupie ocenianej interwencji.

## 11. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ IG+BOLUS±OAD Z MIX±OAD

### 11.1. Wyniki wyszukiwania publikacji

W procesie wyszukiwania odnaleziono 9 pierwotnych badań z randomizacją, porównujących IG+bolus±OAD z MIX±OAD: *DURABLE 2* [35], *Jain 2010* [38], *Rosenstock 2008* [40], *Tinahones 2014* [41], *Vora 2015* [42], *Bowering 2012* [34], *GINGER* [36], *Giugliano 2014* [37], *Riddle 2013* [39].

We wszystkich badaniach włączonych do analizy porównano bezpośrednio efektywność kliniczną stosowania IG w kombinacji z insuliną posiłkową i z/bez OAD z MIX podawanym w kombinacji z lub bez OAD, w próbie dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.

Wyniki efektywności klinicznej dla ocenianej interwencji w badaniu *DURABLE 2* i *Rosenstock 2008* dotyczą 24 tygodni, w badaniu *Jain 2010* – 36 tygodni, *Tinahones 2014* – 2 tygodni skriningu i 24 tygodni leczenia, a w badaniu *Vora 2015* dotyczą 8-12 tygodni fazy run-in i 24 tygodni leczenia.. Ponieważ okresy obserwacji w tych badaniach mieszczą się w granicy do 36 tygodni, zgodnie z założeniami przyjętymi w momencie rozpoczęcia prac nad niniejszym raportem – były metaanlizowane razem. Kolejne 4 badania wchodzące do omawianego porównania były metanalizowane razem (okres trwania badania powyżej 36 tygodni). Ich okresy wynosiły odpowiednio: *Bowering 2012*: 48 tygodni, *GINGER*: 8 tygodni fazy run-in i 52 tygodnie leczenia, *Giugliano 2014*: 2 tygodnie skriningu i 48 tygodni leczenia, *Riddle 2013*: 4 tygodnie fazy run-in i 60 tygodni leczenia.

Wszystkie badania są badaniami z randomizacją, w których nie zastosowano zaślepienia (*open-label*).

Wszystkie badania zostały przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

Szczegółowe charakterystyki randomizowanych badań klinicznych włączonych do porównania IG+bolus±OAD vs MIX±OAD, szczegółowe charakterystyki wyjściowe pacjentów, kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów oraz charakterystyki interwencji zastosowanych w badaniach klinicznych znajdują się w Załączniku niniejszej analizy (Rozdział 16.3).

### 11.2. Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie zakwalifikowane prace były randomizowanymi badaniami klinicznymi (podtyp IIA według klasyfikacji AOTMiT). Wszystkie badania została przeprowadzona w schemacie grup równoległych.

Wszystkie badania włączone do porównania IG+bolus±OAD vs MIX±OAD to wielośrodkowe próby kliniczne, zarówno w przypadku okresu do 36 tygodni, jak i powyżej 36 tygodni.

W badaniu *DURABLE 2* przeprowadzono randomizację z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej, w badaniu *Jain 2010* i *Rosenstock 2008* zastosowano randomizację ze stratyfikacją, w badaniu *Tinahones 2014* przeprowadzono randomizację generowaną komputerowo, natomiast w badaniu *Vora 2015* randomizację opisano jako generowaną komputerowo, z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej, ze stratyfikacją.

W przypadku pozostałych czterech badań, opisano randomizację w następujący sposób: *Bowering 2012* i *GINGER* – randomizacja ze stratyfikacją, *Giugliano 2014* i *Riddle 2013* – randomizacja z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej, ze stratyfikacją.

We wszystkich pracach raportowano informację o utracie pacjentów z badania. W badaniach *DURABLE 2*, *Jain 2010*, *Tinahones 2014* i *Vora 2015* podano informacje o utracie pacjentów ogółem oraz z powodu działań niepożądanych, natomiast w przypadku badania *Rosenstock 2008* podano jedynie informację o utracie



pacjentów z badania ogółem. W przypadku badań z okresem trwania powyżej 36 tygodni, w przypadku wszystkich prób klinicznych podano informacje o utracie pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych.

Jakość metodologiczną wszystkich badań oceniono na umiarkowaną - 3 na 5 punktów w skali Jadad, ponieważ wszystkie badania były randomizowane, zawierały informację o przeprowadzonej randomizacji oraz o przepływie pacjentów.

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

### 11.3. Heterogeniczność kliniczna

Liczebności populacji we włączonych badaniach były wysokie: znacznie przekraczające 100 pacjentów w jednej z analizowanych grup (oscylujące blisko wartości 200 pacjentów na grupę) w przypadku badania *DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008 i Vora 2015* oraz przekraczające 200 pacjentów w jednej z grup w badaniu *Tinahones 2014*.

W przypadku badań z okresem trwania powyżej 36 miesięcy, liczebności populacji wynosiły odpowiednio: dla badania *Bowering 2012*: powyżej 200 pacjentów na jedną analizowaną grupę, *GINGER, Giugliano 2014 i Riddle 2013*: powyżej 100 pacjentów/grupę.

Do wszystkich badań włączano dorosłych pacjentów obu płci leczonych wcześniej z powodu cukrzycy typu 2. Czas trwania choroby wynosił 8,9-13 lat w przypadku badań *DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014 i Vora 2015* oraz 9-12,8 w przypadku badań *Bowering 2012, GINGER i Riddle 2013*.

Średnia wieku we wszystkich badaniach była podobna i wynosiła 54-61,6 lat dla badań *DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014 i Vora 2015* oraz 53,7-60,9 lat dla badań *Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014 i Riddle 2013*.

Jeżeli chodzi o rozkład płci w grupach terapeutycznych dla badań o okresie trwania do 36 tygodni, wynosił on mniej więcej 1:1 (mężczyźni stanowili od 40,8% do 54% osób w danej grupie), z wyjątkiem badania *Vora 2015*, gdzie mężczyźni stanowili większość w każdej z grup terapeutycznych (72,4% i 72,6%) oraz z wyjątkiej jednej z grup w badaniu *DURABLE 2*, gdzie odsetek mężczyzn wynosił 5%.

W przypadku badań o okresie trwania powyżej 36 tygodni, rozkład płci w grupach terapeutycznych był porównywalny – odsetek mężczyzn wynosił 40,2% do 54,2%.

Średnia masa ciała we włączonych badaniach wynosiła 78,2-99,8 kg dla badań *DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014 i Vora 2015* oraz 72,8-98,2 kg dla badań *Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014 i Riddle 2013*.

Średni poziom HbA<sub>1c</sub> wynosił 8-9,5% dla badań o okresie trwania do 36 tygodni oraz 8,5-9,4% dla badań *Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014 i Riddle 2013*. Średnia wartość BMI również była zbliżona pomiędzy badaniami i wynosiła w badaniach *DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014 i Vora 2015*: 28,8-34,8 kg/m<sup>2</sup>, a w przypadku badań *Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014 i Riddle 2013*: 27,54-33,4 kg/m<sup>2</sup>.

Na podstawie powyższych informacji nie stwierdzono istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników dla populacji pacjentów zgodnej z wnioskowaną, zarówno w przypadku zestawienia wyników dla badań o okresie trwania do 36 tygodni, jak i powyżej 36 tygodni

## 11.4. Skuteczność kliniczna

### 11.4.1. Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>

Szczegółowe dane dotyczące średniej zmiany HbA<sub>1c</sub> w porównaniu do wartości wyjściowej zestawiono w poniższej tabeli.

Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 116. Redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vora 2015, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013)**

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-36 tygodni</b>					
<b>DURABLE 2</b> [24 tyg.]	<b>IG+bolus±OA D</b>	370	8,15 (1,45) * <sup>^</sup>	0,05 (-0,15; 0,25)	0,621
	<b>MIX±OAD</b>	374	8,1 (1,3) * <sup>^</sup>		
<b>Jain 2010</b> [36 tyg.]	<b>IG+bolus±OA D</b>	195	-1,93 (5,03**)	-0,17 (-1,18; 0,84)	0,742
	<b>MIX±OAD</b>	188	-1,76 (5,07**)		
<b>Rosenstock 2008</b> [24 tyg.]	<b>IG+bolus±OA D</b>	187	-2,09	<b>-0,22 (-0,41; -0,03)</b>	<b>0,021***</b>
	<b>MIX±OAD</b>	187	-1,87		
<b>Tinahones 2014<sup>@</sup></b> [24 tyg.]	<b>IG+bolus±OA D</b>	220	-1,08	<b>0,22 (0,05; 0,39)</b>	<b>0,010***</b>
	<b>MIX±OAD</b>	220	-1,30		
<b>Vora 2015</b> [24 tyg.]	<b>IG+bolus±OA D</b>	148	-1,00	<b>0,22 (0,03; 0,41)</b>	<b>0,021</b>
	<b>MIX±OAD</b>	140	-1,22		
<b>Metaanaliza</b>	DerSimonian-Laird random effects model WMD=0,06(-0,20; 0,33)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=14,97(df=3) p=0,002 I <sup>2</sup> (inconsistency)=79,96%				
<b>GRADE</b>	Średnia\$				
<b>48-60 tygodni</b>					

Badania	Interwencja	N	Średnia zmiana (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>Bowering 2012</b> [48 tyg.]	IG+bolus±OA D	212	-1,87 (3,35)**	0,04 (-0,60; 0,68)	0,902
	MIX±OAD	211	-1,91 (3,34)**		
<b>GINGER</b> [52 tyg.]	IG+bolus±OA D	153	-1,31	<b>-0,51 (-0,76; -0,26)</b>	<b>0,0001***</b>
	MIX±OAD	157	-0,80		
<b>Giugliano 2014</b> [48 tyg.]	IG+bolus±OA D	115^^	-1,57 (1,07)**	0,08 (-0,20; 0,36)	0,572
	MIX±OAD	125^^	-1,65 (1,12)**		
<b>Riddle 2013</b> [60 tyg.]	IG+bolus±OA D	194	-2,3 (1,67)**^^^	-0,30 (-0,63; 0,03)	0,059
	MIX±OAD	194	-2,0 (1,67)**^^^		
	IG+bolus±OA D	194	-2,4 (1,67)**^^^	<b>-0,40 (-0,73; -0,07)</b>	<b>0,018</b>
	MIX±OAD	194	-2,0 (1,67)**^^^		
<b>Metaanaliza</b>	DerSimonian-Laird random effects model WMD=-0,25(-0,50; 0,00)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=11,31(df=4) p=0,023 I <sup>2</sup> (inconsistency)=64,64%				
<b>GRADE</b>	Średnia\$				

\*obliczone przez autorów analizy; ^wartość końcowa, badanie nie włączone do metaanalizy; #w przypadku metaanalizy podawano wynik testu heterogeniczności; \*\*SD obliczone przez autorów analizy na podstawie wartości SE; ^^dane z suplementu: <http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2013/10/28/dc12-2704.DC1/DC122704SupplementaryData.pdf>; ^^dane z publikacji, dostępne także w suplementcie: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12225/supinfo>; @dane z badania: -1,08 (-1,22; -0,94); -1,30 (-1,44; -1,16); \*\*\*wartość p z badania; \$stwierdzono heterogeniczność wyników; # w badaniu średnią i SD oszacowano dla połączonych dwóch grup, zgodnie z wytycznymi Cochrane

Na podstawie danych przeprowadzono agregację dla punktu końcowego: średnia zmiana HbA1c, osobno dla 24-36 tygodni leczenia oraz dla 48-60 tygodni leczenia. Obliczona na podstawie metaanalizy 5 badań WMD dla porównania IG+bolus±OAD vs MIX±OAD dla okresu 24-36 tygodni wynosi 0,06 (95% CI: -0,20; 0,33) i nie wykazuje znamienności statystycznej, natomiast dla okresu 48-60 tygodni wynosi: -0,25 (95% CI: -0,50; 0,00) i również nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność wyników. Prawdopodobną przyczyną obserwowanych heterogeniczności są różnice pomiędzy badaniami w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej pacjentów (wcześniejsza insulinoterapia) oraz stosowanych schematów insulinoterapii (liczba dawek insuliny posiłkowej oraz MIX, różne preparaty MIX).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

**11.4.2. Odsetek chorych z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤7,5%, HbA<sub>1c</sub> ≤7%, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii nocnej, HbA<sub>1c</sub> <6,5% oraz HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% i brakiem hipoglikemii nocnej, HbA<sub>1c</sub> ≤6%**

Informacje o częstości uzyskiwania docelowego poziomu HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> ≤7%, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii, HbA<sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii objawowej, HbA<sub>1c</sub> <6,5% oraz HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% i brak hipoglikemii objawowej) przedstawiono w poniższych tabelach.

Redukcja poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) stanowi korzystną odpowiedź na leczenie. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> (<7,5%)**

**Tabela 117. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA<sub>1c</sub> <7,5%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Rosenstock 2008)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>						
<b>DURABLE 2</b> [24 tyg.]	<b>IG+bolus±O AD</b>	370	138* (37)	1,29 (0,95; 1,75)	-	0,099
	<b>MIX±OAD</b>	374	118* (32)			
<b>Rosenstock 2008</b> [24 tyg.]	<b>IG+bolus±O AD</b>	146	121* (83)	1,06 (0,58; 1,93)	-	0,843
	<b>MIX±OAD</b>	150	123* (82)			
<b>Metaanaliza</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,24 (0,95; 1,63)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=0,32(df=1) p=0,570 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans dla analizowanego punktu końcowego dla 24 tygodni okresu leczenia wynosi 1,24 (95% CI: 0,95; 1,63) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

**Docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> (≤7%)**

**Tabela 118. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA<sub>1c</sub> ≤7%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vora 2015, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
---------	-------------	---	-------	--------------	---------------	------------



Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-36 tygodni</b>						
<b>DURABLE 2</b> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	370	74* (20)*	1,45 (0,99; 2,13)	-	0,057
	MIX±OAD	374	55* (15)*			
<b>Jain 2010</b> [36 tyg.]	IG+bolus±O AD	195	84* (43)	1,31 (0,87; 1,97)	-	0,203
	MIX±OAD	188	69* (36,8)			
<b>Rosenstock 2008</b> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	146*	101 (69)	1,91 (1,19; 3,08)	7 (4; 25)	0,008
	MIX±OAD	150*	81 (54)			
<b>Tinahones 2014**</b> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	242	73* (30)	0,83 (0,56; 1,21)	-	0,331
	MIX±OAD	236	81* (34,5)			
<b>Vora 2015**</b> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	170	35* (20,6)	0,67 (0,41; 1,11)		0,12
	MIX±OAD	165	46* (27,9)			
<b>Metaanaliza</b>	DerSimonian random effects model OR=1,15 (0,81; 1,64)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochrane Q=13,38(df=4) p=0,010 I <sup>2</sup> (inconsistency)=70,11%					
<b>GRADE</b>	Średnia\$					
<b>48-60 tygodni</b>						
<b>Bowering 2012</b> [48 tyg.]	IG+bolus±O AD	212	70 (33*)	1,04 (0,69; 1,56)	-	0,862
	MIX±OAD	211	68 (32*)			
<b>GINGER</b> [52 tyg.]	IG+bolus±O AD	153	68 (44)	2,12 (1,32; 3,41)	6 (4; 16)	0,002
	MIX±OAD	157	43 (27)			
<b>Giugliano 2014</b>	IG+bolus±O AD	130	47* (36,2)	0,61 (0,37; 0,99)	9 (5; 571)	0,048

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>[48 tyg.]</b>	<b>MIX±OAD</b>	137	66* (48,2)			
<b>Riddle 2013</b>	<b>IG+bolus±O AD</b>	189	92 (49)	1,47 (0,98; 2,20)	-	0,065
	<b>MIX±OAD</b>	191	75 (39)			
<b>[60 tyg.]</b>						
<b>Riddle 2013</b>	<b>IG+bolus±O AD</b>	191	86 (45)	1,27 (0,84; 1,90)	-	0,255
	<b>MIX±OAD</b>	191	75 (39)			
<b>Metaanaliza</b>	DerSimonian random effects model OR=1,22 (0,83; 1,78)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochrane Q=15,22(df=4) p=0,004 I <sup>2</sup> (inconsistency)=73,73%					
<b>GRADE</b>	Średnia\$					

\*obliczone przez autorów analizy; \*\*<7%; \$stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczone na podstawie metaanalizy ilorazy szans dla punktu końcowego: docelowy poziom HbA1c (≤7%) wynoszą dla okresu leczenia 24-36 tygodni: 1,15 (95% CI: 0,81; 1,64), a dla okresu 48-60 tygodni leczenia: 1,22 (95% CI: 0,83; 1,78) i nie wykazują znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność wyników. Prawdopodobną przyczyną obserwowanych heterogeniczności są różnice pomiędzy badaniami w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej pacjentów (wcześniejsza insulinoterapia) oraz stosowanych schematów insulinoterapii (liczba dawek insuliny posiłkowej oraz MIX, różne preparaty MIX).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### Docelowy poziom HbA1c (<7%) i brak hipoglikemii

Tabela 119. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤7% i brak hipoglikemii; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Riddle 2013)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>60 tygodni</b>						
<b>Riddle 2013</b>	<b>IG+bolus±O AD</b>	189	45 (24)	1,90 (1,12; 3,22)	11 (6; 57)	0,017
	<b>MIX±OAD</b>	191	27 (14)			
<b>[60 tyg.]</b>						
<b>Riddle 2013</b>	<b>IG+bolus±O AD</b>	191	45 (24)	1,87 (1,11; 3,17)	11 (6; 64)	0,020
	<b>MIX±OAD</b>	191	27 (14)			

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>Metaanaliza</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model					
	<b>OR=1,89 (1,30; 2,74)</b>					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=0,00(df=1) p=0,971					
	I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans dla analizowanego punktu końcowego dla okresu badania 60 tygodni leczenia wynosi 1,89 (95% CI: 1,30; 2,74) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Wartość ilorazu szans wskazuje, że szansa wystąpienia docelowego poziomu HbA1c (<7%) i braku hipoglikemii w grupie leczonej ocenianą interwencją jest 1,89 razy większa od analogicznej szansy w grupie komparatora. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### Docelowy poziom HbA1c (<7%) i brak hipoglikemii nocnej

Tabela 120. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7% i brak hipoglikemii nocnej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Giugliano 2014)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>48 tygodni</b>						
<b>Giugliano 2014</b> [48 tyg.]	IG+bolus±O AD	130	26 (20)	0,61 (0,34; 1,07)	-	0,083
	MIX±OAD	137	40 (29)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony dla powyższego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,61 (95% CI: 0,34; 1,07) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,083).

#### Docelowy poziom HbA1c (≤6,5%)

Tabela 121. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA1c ≤6,5%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-36 tygodni</b>						
<b>DURABLE 2</b> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	370	17* (5*)	1,15 (0,57; 2,34)	-	0,695
	MIX±OAD	374	15* (4*)			

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>Jain 2010</b> [36 tyg.]	IG+bolus±O AD	195	37* (19,1)	1,53 (0,88; 2,65)	-	0,133
	MIX±OAD	188	25* (13,2)			
<b>Rosenstock 2008</b> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	146	74 (51*)	1,88 (1,18; 3,00)	7 (4; 25)	0,008
	MIX±OAD	150	53 (35*)			
<b>Tinahones 2014<sup>^</sup></b> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	220	31 (14*)	0,84 (0,50; 1,41)	-	0,507
	MIX±OAD	220	36 (16*)			
<b>Metaanaliza</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model OR = 1,34 (1,02; 1,75)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochrane Q=5,53(df=3) p=0,137 $\Lambda^2$ (inconsistency)=45,74%					
<b>GRADE</b>	Wysoka					
<b>48-52 tygodni</b>						
<b>Bowering 2012</b> [48 tyg.]	IG+bolus±O AD	212	34 (16*)	0,93 (0,56; 1,55)	-	0,777
	MIX±OAD	211	36 (17*)			
<b>GINGER</b> [52 tyg.]	IG+bolus±O AD	153	42 (27*)	2,32 (1,31; 4,12)	8 (5; 23)	0,004
	MIX±OAD	157	22 (14*)			
<b>Giugliano 2014</b> [48 tyg.]	IG+bolus±O AD	130	24* (18,5)	0,69 (0,38; 1,24)	-	0,209
	MIX±OAD	137	34* (24,8)			
<b>Metaanaliza</b>	DerSimonian-Laird random effects model OR = 1,14 (0,57; 2,29)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochrane Q=9,38(df=2) p=0,009 $\Lambda^2$ (inconsistency)=78,68%					
<b>GRADE</b>	Średnia\$					

\*obliczone przez autorów analizy; <sup>^</sup>dane z clinicaltrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01175824?sect=Xa0156#outcome4>; \$stwierdzono heterogeniczność wyników



Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans dla punktu końcowego: docelowy poziom HbA1c  $\leq 6,5\%$  wynosi dla okresu 24-36 tygodni: 1,34 (95% CI: 1,02; 1,75) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Oznacza to, że szansa wystąpienia omawianego punktu końcowego w grupie leczonej ocenianą interwencją jest 1,34 razy wyższa od analogicznej szansy w grupie leczonej komparatorem. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans dla punktu końcowego: docelowy poziom HbA1c  $\leq 6,5\%$  wynosi dla okresu 48-52 tygodni: 1,14 (95% CI: 0,57; 2,29) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność wykazały heterogeniczność wyników. Prawdopodobną przyczyną obserwowanych heterogeniczności są różnice pomiędzy badaniami w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej pacjentów (wcześniejsza insulinoterapia) oraz stosowanych schematów insulinoterapii (liczba dawek insuliny posiłkowej oraz MIX, różne preparaty MIX).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### Docelowy poziom HbA1c (<6,5%) i brak hipoglikemii nocnej

Tabela 122. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA1c <7%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Giugliano 2014)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>48 tygodni</b>						
<i>Giugliano 2014</i> [48 tyg.]	IG+bolus±OAD	130	4 (3)	0,51 (0,15; 1,74)	-	0,284
	MIX±OAD	137	8 (6)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony dla powyższego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,51 (95% CI: 0,15; 1,74) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,284).

### Docelowy poziom HbA1c ( $\leq 6\%$ )

Tabela 123. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA1c  $\leq 6\%$ ; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Rosenstock 2008)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>						
<i>Rosenstock 2008</i> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	146	22* (15^)	0,98 (0,52; 1,85)	-	0,949
	MIX±OAD	150	23* (15^)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; ^wartości odczytane z wykresu

Obliczony dla powyższego punktu końcowego iloraz szans wynosi 0,98 (95% CI: 0,52; 1,85) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,949).

### 11.4.1. Redukcja poziomu FPG i FBG

Analizę tej zmiennej glikemicznej przedstawiono w tabelach zamieszczonych poniżej.

Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

#### Redukcja poziomu FBG [mmol/l]

Tabela 124. Zmiana poziomu FBG; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Jain 2010)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>36 tygodni</b>					
<b>Jain 2010</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	195	-3,10** (11,45)^	0,10 (-2,17; 2,37)	0,931
<b>[36 tyg.]</b>	<b>MIX±OAD</b>	188	-3,20** (11,24)^		

**GRADE** Wysoka

\*obliczono na podstawie dostępnych danych\*\*średnia zmiana obliczona przez autorów analizy w oparciu o *baseline* i wartości końcowe; ^SD obliczone przez autorów analizy na podstawie wartości SE;

Obliczona dla powyższego punktu końcowego MD (95% CI) wynosi 0,10 (95% CI: -2,17; 2,37) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,931).

#### Redukcja poziomu FPG [mmol/l]

Tabela 125. Zmiana poziomu FPG; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Tinahones 2014, GINGER, Riddle 2013)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>					
<b>Tinahones 2014**</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	217	0,75 (2,78)*	-0,14 (-0,67; 0,39)	0,602
<b>[24 tyg.]</b>	<b>MIX±OAD</b>	219	0,89 (2,83)*		
<b>GRADE</b> Wysoka					
<b>52-60 tygodni</b>					
<b>GINGER</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	153	-2,40 (3,90)	-0,80 (-1,61; 0,01)	0,051
<b>[52 tyg.]</b>	<b>MIX±OAD</b>	157	-1,60 (3,30)		
<b>Riddle 2013</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	194	-4,8 (4,18)*^	-1,20 (-2,03; -0,37)	0,005
	<b>MIX±OAD</b>	194	-3,6 (4,18)*^		
<b>[60 tyg.]</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	194	-4,9 (4,18)*^	-1,30 (-2,13; -0,47)	0,002
	<b>MIX±OAD</b>	194	-3,6 (4,18)*^		

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
Inverse variance fixed effects model					
<b>WMD=-1,09(-1,57; -0,62)</b>					
Cochran Q=0,81(df=2) p=0,667					
I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					

**GRADE** Wysoka

\* obliczono na podstawie dostępnych danych; ^dane z suplementu: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dom.12225/supinfo>;

\*\*dane z clinicaltrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01175824?sect=Xb0156#outcome5>;

Obliczona dla punktu końcowego: redukcja poziomu FPG [mmol/l] MD (95% CI) wynosi dla okresu 24 tygodni leczenia -0,14 (95% CI: -0,67; 0,39) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,602).

Obliczona w wyniku metaanalizy dwóch badań różnica średnich zmian poziomu FPG po 52-60 tygodniach leczenia w grupie otrzymującej ocenianą interwencję względem ramienia MIX±OAD wynosi -1,09 (95% CI: -1,57; -0,62). Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### 11.4.1. Odsetek chorych z poziomem FBG ≤5,5 mmol/l

Szczegółowe dane dotyczące odsetków pacjentów, u których zanotowano spadek poziomu FBG do ≤5,5 mmol/l zestawiono w poniższej tabeli.

Pogrzbionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 126. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił spadek poziomu FBG ≤5,5 mmol/l; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (GINGER)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>52 tygodnie</b>						
<b>GINGER</b> [52 tyg.]	<b>IG+bolus±OAD</b>	153	39 (25*)	1,72 (0,99; 3,01)	-	0,055
	<b>MIX±OAD</b>	157	26 (17*)			
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*obliczone przez autorów analizy

Obliczony dla powyższego punktu końcowego iloraz szans wynosi 1,72 (95% CI: 0,99; 3,01) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,055). Warto zwrócić uwagę na fakt, że w grupie leczonej ocenianą interwencją, odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom FBG był większy od odsetka pacjentów w grupie MIX±OAD (25% vs 17%).

### 11.4.1. Hipoglikemie

Częstość występowania hipoglikemii ogółem, hipoglikemii objawowej, hipoglikemii nocnej, hipoglikemii ciężkiej przedstawiono w poniższych tabelach.

#### Hipoglikemia ogółem

Tabela 127. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Jain 2010, Tinahones 2014, GINGER, Giugliano 2014)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-36 tygodni</b>						
<b>Jain 2010</b> [36 tyg.]	<b>IG+bolus±O AD</b>	240*	179 (74,6)	1,01 (0,67; 1,52)	-	0,979
	<b>MIX±OAD</b>	239*	178 (74,5)			
<b>Tinahones 2014</b> [24 tyg.]	<b>IG+bolus±O AD</b>	240	150 (63)	1,06 (0,74; 1,54)	-	0,739
	<b>MIX±OAD</b>	236	144 (61)			
<b>Metaanaliza</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model OR = 1,04 (0,79; 1,37)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochrane Q=0,04(df=1) p=0,839 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
<b>GRADE</b>	Wysoka					
<b>48-52 tygodnie</b>						
<b>GINGER</b> [52 tyg.]	<b>IG+bolus±O AD</b>	153*	116 (75,8)	1,11 (0,66; 1,85)	-	0,695
	<b>MIX±OAD</b>	157*	116 (73,9)			
<b>Giugliano 2014</b> [48 tyg.]	<b>IG+bolus±O AD</b>	173	104 (60,1)	0,83 (0,54; 1,29)	-	0,403
	<b>MIX±OAD</b>	169	109 (64,5)			
<b>Metaanaliza</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model OR = 0,94 (0,67; 1,31)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochrane Q=0,71(df=1) p=0,401 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*obliczono na podstawie dostępnych danych



Obliczone na podstawie metaanalizy ilorazy szans dla punktu końcowego: hipoglikemia ogółem wynoszą dla okresu 24-36 tygodni leczenia: OR = 1,04 (0,79; 1,37), a dla okresu 48-52 tygodni leczenia: OR = 0,94 (0,67; 1,31) i nie wykazują znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### Hipoglikemia objawowa

Tabela 128. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia objawowa; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Rosenstock 2008, Tinahones 2014, GINGER)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość P*
<b>24 tygodnie</b>						
<i>Rosenstock 2008</i> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	187	166 (89)	0,84 (0,43; 1,64)	-	0,612
	MIX±OAD	187	169 (90)			
<i>Tinahones 2014</i> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	240	110 (45,8) <sup>^</sup>	0,99 (0,69; 1,41)	-	0,938
	MIX±OAD	236	109 (46,2)			
<i>Metaanaliza</i>	Mantel-Haenszel fixed effects model OR = 0,95 (0,69; 1,31)					
<i>Ocena heterogeniczności</i>	Cochrane Q=0,17 (df=1) p=0,683 <sup>^</sup> 2(inconsistency)=0,00%					
<i>GRADE</i>	Wysoka					
<b>52 tygodnie</b>						
<i>GINGER</i> [52 tyg.]	IG+bolus±OAD	153	106 (69,3)	1,25 (0,78; 2,01)	-	0,355
	MIX±OAD	157	101 (64,3)			
<i>GRADE</i>	Wysoka					

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>jeden pacjent przerwał leczenie z powodu hipoglikemii

Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans dla punktu końcowego: hipoglikemia objawowa wynosi dla okresu 24 tygodni leczenia: OR = 0,95 (0,69; 1,31) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

W przypadku okresu 52 tygodni dla omawianego punktu końcowego analizowano dane z jednego badania: GINGER. Obliczony iloraz szans wynosi: OR=1,25 (0,78; 2,01) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,355).

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

**Hipoglikemia nocna**
**Tabela 129. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia nocna; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, GINGER, Giugliano 2014)**

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość P*
<b>24-36 tygodni</b>						
<i>Jain 2010</i> [36 tyg.]	IG+bolus±OAD	240*	112 (46,7)	0,99 (0,69; 1,42)	-	0,966
	MIX±OAD	239*	112 (46,9)			
<i>Rosenstock 2008</i> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	187	110 (59*)	1,02 (0,68; 1,54)	-	0,916
	MIX±OAD	187	109 (58*)			
<i>Tinahones 2014</i> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	240	52 (21,7*)	1,03 (0,66; 1,59)	-	0,898
	MIX±OAD	236	50 (21,2*)			
<b>Metaanalizo</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model OR = 1,01 (0,80; 1,27)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochrane Q=0,02 (df=2) p=0,990 $\Lambda^2$ (inconsistency)=0,00%					
<b>GRADE</b>	Wysoka					
<b>48-52 tygodnie</b>						
<i>GINGER</i> [52 tyg.]	IG+bolus±OAD	153	60 (39,2*)	0,84 (0,54; 1,33)	-	0,464
	MIX±OAD	157	68 (43,3*)			
<i>Giugliano 2014</i> [48 tyg.]	IG+bolus±OAD	173	41 (23,7*)	0,59 (0,37; 0,95)	10 (5; 100)	0,031
	MIX±OAD	169	58 (34,3*)			
<b>Metaanaliza</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model OR = 0,71 (0,51; 0,99)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochrane Q=1,10(df=1) p=0,293 $\Lambda^2$ (inconsistency)=9,44%					
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans dla punktu końcowego: hipoglikemia nocna wynosi dla okresu 24-36 tygodni leczenia: 1,01 (95% CI: 0,80; 1,27) i nie wykazuje znamienności statystycznej, natomiast dla okresu 48-52 tygodnie leczenia: 0,71 (95% CI: 0,51; 0,99) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### Hipoglikemia ciężka

Tabela 130. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (*DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014*)

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-36 tygodni</b>						
<i>DURABLE 2</i> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	370	0 (0)	0,11 (0,01; 2,07)	-	0,141
	MIX±OAD	374	4* (1*)			
<i>Jain 2010</i> [36 tyg.]	IG+bolus±O AD	240*	5 (2,1)	0,61 (0,20; 1,91)	-	0,399
	MIX±OAD	239*	8 (3,4)			
<i>Rosenstock 2008</i> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	187	4 (2)	0,66 (0,18; 2,38)	-	0,524
	MIX±OAD	187	6 (3)			
<i>Tinahones 2014</i> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	240	0 (0)	0,20 (0,01; 4,08)	-	0,294
	MIX±OAD	236	2 (0,8)			
<i>Metaanaliza</i>	Mantel-Haenszel fixed effects model OR = 0,47 (0,22; 1,00)					
<i>Ocena heterogeniczności</i>	Cochrane Q=1,74(df=3) p=0,628 $\chi^2$ (inconsistency)=0,00%					
<i>GRADE</i>	Wysoka					
<b>48-52 tygodnie</b>						
<i>Bowering 2012</i> [48 tyg.]	IG+bolus±O AD	212	6 (2,8*)	0,85 (0,28; 2,57)	-	0,772
	MIX±OAD	211	7 (3,3*)			
<i>GINGER</i>	IG+bolus±O AD	153	12 (7,8)	1,03 (0,45; 2,37)	-	0,948

Badania	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>[52 tyg.]</b>						
	<b>MIX±OAD</b>	157	12 (7,6)			
<b>Giugliano 2014</b>	<b>IG+bolus±O</b>	173	6 (3,5)	1,48 (0,41; 5,35)	-	0,548
<b>[48 tyg.]</b>	<b>AD</b>					
	<b>MIX±OAD</b>	169	4 (2,4)			
<b>Metaanaliza</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model OR = 1,05 (0,59; 1,90)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochrane Q=0,42(df=2) p=0,810 $\Lambda^2$ (inconsistency)=0,00%					
<b>GRADE</b>	Wysoka					

\*obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczony na podstawie metaanalizy iloraz szans dla punktu końcowego: hipoglikemia ciężka wynosi dla okresu 24-36 tygodni: 0,47 (95% CI: 0,22; 1,00) i znajduje się na pograniczu znamienności statystycznej, natomiast dla okresu 48-52 tygodni leczenia: 1,05 (95% CI: 0,59; 1,90) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

W poniższych tabelach przedstawiono informacje na temat liczby epizodów hipoglikemii ogółem, hipoglikemii objawowej, hipoglikemii nocnej oraz hipoglikemii ciężkiej u pacjenta na rok.

Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

### Hipoglikemia ogółem [na pacjenta/rok]

Tabela 131. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Tinahones 2014)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-36 tygodni</b>					
<b>DURABLE 2</b>	<b>IG+bolus±OA</b>	370	11,62 (37,99) <sup>^</sup>	1,05 (-3,37; 5,47)	0,642
<b>[24 tyg.]</b>	<b>D</b>				
	<b>MIX±OAD</b>	374	10,57 (21,14) <sup>^</sup>		
<b>Jain 2010</b>	<b>IG+bolus±OA</b>	240	26,65* (43,80)*	7,55 (0,35; 14,75)	0,040
<b>[36 tyg.]</b>	<b>D</b>				
	<b>MIX±OAD</b>	239	19,10* (36,26)*		
<b>Tinahones 2014</b>	<b>IG+bolus±OA</b>	240	16,51 (26,44)	3,44 (-0,93; 7,81)	0,123



Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>[24 tyg.]</b>	<b>D</b>				
	<b>MIX±OAD</b>	<b>236</b>	13,07 (22,03)		
<b>Metaanaliza</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=3,09(0,24; 5,95)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=2,32(df=2) p=0,314 I <sup>2</sup> (inconsistency)=13,62%				
<b>GRADE</b>	Wysoka				
<b>48-52 tygodnie</b>					
<b>Bowering 2012</b>	<b>IG+bolus±OA</b>	212	23,85* (33,70*)		
<b>[48 tyg.]</b>	<b>D</b>			3,04 (-2,83; 8,91)	0,310
	<b>MIX±OAD</b>	211	20,81* (27,62*)		
<b>GINGER</b>	<b>IG+bolus±OA</b>	153	13,99 (24,24)		
<b>[52 tyg.]</b>	<b>D</b>			-4,55 (-11,49; 2,39)	0,199
	<b>MIX±OAD</b>	157	18,54 (36,95)		
<b>Giugliano 2014</b>	<b>IG+bolus±OA</b>	173	8,13 (13,45)		
<b>[48 tyg.]</b>	<b>D</b>			-1,50 (-5,03; 2,03)	0,406
	<b>MIX±OAD</b>	169	9,63 (19,31)		
<b>Metaanaliza</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,97(-3,75; 1,80)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=2,90(df=2) p=0,234 I <sup>2</sup> (inconsistency)=31,05%				
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*obliczone na podstawie dostępnych danych; ^ w badaniu średnią i SD oszacowano dla połączonych dwóch grup, zgodnie z wytycznymi Cochrane

Obliczone na podstawie metaanalizy WMD dla hipoglikemii ogółem (na pacjenta rocznie) dla okresu 24-36 tygodni wynosi 3,09 (95% CI: 0,24; 5,95). Uzyskane wyniki są statystycznie niekorzystne dla ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Z kolei dla okresu 48-52 tygodni leczenia obliczone na podstawie metaanalizy WMD dla hipoglikemii ogółem (na pacjenta rocznie) wynosi -0,97 (95% CI: -3,75; 1,80) i nie wykazuje znaczącości statystycznej. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

**Hipoglikemia objawowa [na pacjenta/rok]**
**Tabela 132. Liczba epizodów hipoglikemii objawowej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Rosenstock 2008, Tinahones 2014, GINGER)**

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>					
<b>Tinahones 2014</b> [24 tyg.]	<b>IG+bolus±OAD</b>	240	7,72 (15,67)	0,51 (-2,21; 3,23)	0,713
	<b>MIX±OAD</b>	236	7,21 (14,55)		
<b>Rosenstock 2008</b> [24 tyg.]	<b>IG+bolus±OAD</b>	187	48,70 (48,41)	-2,50 (-12,48; 7,48)	0,624
	<b>MIX±OAD</b>	187	51,20 (50,08)		
<b>Metaanaliza</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=0,30(-2,32; 2,92)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=0,33(df=1) p=0,569 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
<b>GRADE</b>	Wysoka				
<b>52 tygodnie</b>					
<b>GINGER</b> [52 tyg.]	<b>IG+bolus±OAD</b>	153	9,89 (19,62)	-3,55 (-8,89; 1,79)	0,193
	<b>MIX±OAD</b>	157	13,44 (27,79)		
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczone na podstawie metaanalizy WMD dla hipoglikemii objawowej (na pacjenta rocznie) dla okresu 24 tygodnie leczenia wynosi 0,30 (95% CI: -2,32; 2,92). Uzyskany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy na heterogeniczność nie wykazały heterogeniczności wyników.

Z kolei dla okresu 52 tygodni leczenia (na podstawie danych z badania GINGER) obliczone dla punktu końcowego hipoglikemia objawowa (na pacjenta rocznie) MD wynosi -3,55 (95% CI: -8,89; 1,79) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

**Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok]**
**Tabela 133. Liczba epizodów hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014)**

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>					

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>DURABLE 2</b> [24 tyg.]	IG+bolus±OA D	370	2,72 (10,79)^	0,22 (-1,12; 1,56)	0,747
	MIX±OAD	374	2,50 (7,52)^		
<b>Rosenstock 2008</b> [24 tyg.]	IG+bolus±OA D	187	6,17 (10,68)	1,39 (-0,45; 3,23)	0,139
	MIX±OAD	187	4,78 (7,15)		
<b>Tinahones 2014</b> [24 tyg.]	IG+bolus±OA D	240	1,82 (5,25)	0,28 (-0,60; 1,16)	0,535
	MIX±OAD	236	1,54 (4,58)		
<b>Metaanaliza</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=0,42(-0,27; 1,10)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=1,25(df=2) p=0,536 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
<b>GRADE</b>	Wysoka				
<b>48-52 tygodnie</b>					
<b>Bowering 2012</b> [48 tyg.]	IG+bolus±OA D	212	10,34* (16,67*)	2,19 (-0,87; 5,25)	0,161
	MIX±OAD	211	8,15* (15,45*)		
<b>GINGER</b> [52 tyg.]	IG+bolus±OA D	153	2,28 (5,94)	-0,09 (-1,36; 1,18)	0,890
	MIX±OAD	157	2,37 (5,45)		
<b>Giugliano 2014</b> [48 tyg.]	IG+bolus±OA D	173	1,09 (3,25)	-0,82 (-1,74; 0,10)	0,081
	MIX±OAD	169	1,91 (5,20)		
<b>Metaanaliza</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,41(-1,14; 0,31)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,41(-1,14; 0,31)				
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; ^w badaniu średnią i SD oszacowano dla połączonych dwóch grup, zgodnie z wytycznymi Cochrane

Obliczone na podstawie metaanalizy WMD dla hipoglikemii nocnej (na pacjenta rocznie) dla okresu 24 tygodni wynosi 0,42 (95% CI: -0,27; 1,10). Uzyskany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej. Z kolei dla okresu 48-52 tygodni leczenia obliczone na podstawie metaanalizy WMD dla hipoglikemii nocnej (na pacjenta rocznie) wynosi 0,41 (95% CI: -1,14; 0,31) i również nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### Hipoglikemia ciężka [na pacjenta/rok]

**Tabela 134. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Rosenstock 2008, Tinahones 2014, GINGER, Giugliano 2014)**

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>					
<i>Rosenstock 2008</i> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	187	0,04 (0,31)	-0,06 (-0,16; 0,04)	0,255
	MIX±OAD	187	0,10 (0,65)		
<i>Tinahones 2014</i> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	240	0	-0,04 (-0,33; 0,25)	0,787 <sup>^</sup>
	MIX±OAD	236	0,04 (0,45)		
<b>Metaanaliza</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,06(-0,16; 0,04)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=0,02(df=1) p=0,899 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
<b>GRADE</b>	Wysoka				
<b>48-52 tygodnie</b>					
<i>GINGER</i> [52 tyg.]	IG+bolus±OAD	153	0,11 (0,44)	-0,11 (-0,28; 0,06)	0,208
	MIX±OAD	157	0,22 (1,00)		
<i>Giugliano 2014</i> [48 tyg.]	IG+bolus±OAD	173	0,12 (0,80)	0,03 (-0,13; 0,19)	0,719
	MIX±OAD	169	0,09 (0,74)		
<b>Metaanaliza</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,04(-0,15; 0,08)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=1,34(df=1) p=0,246 I <sup>2</sup> (inconsistency)=25,64%				
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>wartość p zaczerpnięta z badania



Obliczone na podstawie metaanalizy WMD dla hipoglikemii ciężkiej (na pacjenta rocznie) dla okresu 24 tygodni leczenia wynosi -0,06 (95% CI: -0,16; 0,04). Uzyskany wynik nie wykazuje znamienności statystycznej. Z kolei dla okresu 48-52 tygodni leczenia obliczone na podstawie metaanalizy WMD dla hipoglikemii ciężkiej (na pacjenta rocznie) wynosi -0,04 (95% CI: -0,15; 0,08) i również nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

#### 11.4.1. Końcowa dawka dobową insuliny

Końcowa dawka dobową insuliny była wyrażona za pomocą wartości bezwzględnych (U) lub w przeliczeniu na kg masy ciała (U/kg). Dane dotyczące końcowych wartości dawek insuliny przedstawiono w poniższych tabelach.

Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

#### Końcowa dawka dobową insuliny [U]

Tabela 135. Końcowa dawka dobową insuliny [U]; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Tinahones 2014, GINGER)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>					
<b>Tinahones 2014<sup>^</sup></b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	<b>240</b>	<b>50,8 (21,96)</b>	<b>-2,30 (-6,49; 1,89)</b>	<b>0,282</b>
<b>[24 tyg.]</b>	<b>MIX±OAD</b>	<b>236</b>	<b>53,1 (24,60)</b>		
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>				
<b>52 tygodnie</b>					
<b>GINGER</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	<b>153</b>	<b>98,00 (48,70)</b>	<b>6,70 (-3,67; 17,07)</b>	<b>0,205</b>
<b>[52 tyg.]</b>	<b>MIX±OAD</b>	<b>157</b>	<b>91,30 (44,30)</b>		
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; <sup>^</sup>dane z clinicaltrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01175824?sect=Xea0156#outcome8>

Obliczona dla punktu końcowego: końcowa dawka dobową insuliny [U], po 24 tygodniach leczenia, różnica średnich wynosi -2,30 (95% CI: -6,49; 1,89) i nie wykazuje znamienności statystycznej, z kolei dla okresu leczenia 52 tygodnie obliczona różnica średnich wynosi 6,70 (-3,67; 17,07) i również nie wykazuje znamienności statystycznej. Warto zwrócić uwagę, że dla okresu badania: 24 tygodnie, końcowa dawka dobową insuliny była mniejsza w grupie leczonej ocenianą interwencją w stosunku do grupy leczonej komparatorem.

#### Końcowa dawka dobową insuliny [U/kg]

Tabela 136. Końcowa dawka dobową insuliny [U/kg]; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Bowering 2012, Giugliano 2014, Riddle 2013)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-36 tygodni</b>					

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>DURABLE 2</b> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	370	0,79 (0,40)***	0,02 (-0,03; 0,07)	0,463
	MIX±OAD	374	0,77 (0,34)***		
<b>Jain 2010@</b> [36 tyg.]	IG+bolus±OAD	195	0,51 (1,54^)	-0,06 (-0,37; 0,25)	0,700
	MIX±OAD	188	0,57 (1,51^)		
<b>Rosenstock 2008</b> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	187	1,40 (0,80)	<b>0,20 (0,06; 0,34)</b>	<b>0,004</b>
	MIX±OAD	187	1,20 (0,50)		
<b>Metaanaliza</b>	DerSimonian-Laird random effects model WMD=0,07(-0,07; 0,21)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=6,33(df=2) p=0,042 I <sup>2</sup> (inconsistency)=68,38%				
<b>GRADE</b>	Średnia§				
<b>48-60 tygodni</b>					
<b>Bowering 2012</b> [48 tyg.]	IG+bolus±OAD	184	0,71 (0,47)	0,00 (-0,09; 0,09)	1,00
	MIX±OAD	177	0,71 (0,45)		
<b>Giugliano 2014</b> [48 tyg.]	IG+bolus±OAD	173	0,57 (0,39)	0,01 (-0,07; 0,09)	0,795
	MIX±OAD	171	0,56 (0,32)		
<b>Riddle 2013</b> [60 tyg.]	IG+bolus±OAD	194	0,93 (0,70^)**	-0,16 (-0,30; -0,02)	0,024
	MIX±OAD	194	1,09 (0,70^)**		
	IG+bolus±OAD	194	1,09 (0,70^)**	0,00 (-0,14; 0,14)	1,00
	MIX±OAD	194	1,09 (0,70^)**		
<b>Metaanaliza</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,02(-0,07; 0,03)				
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=4,72(df=3) p=0,193 I <sup>2</sup> (inconsistency)=36,46%				
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; ^SD obliczone przez autorów analizy na podstawie wartości SE; @wartości wyrażone jako LSM; \*\*dane z suplementu; \*\*\* w badaniu średnią i SO oszacowano dla połączonych dwóch grup, zgodnie z wytycznymi Cochrane; §stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich dla punktu końcowego końcowa dawka dobową insuliny [U/kg] po 24-36 tygodniach leczenia wynosi  $WMD=0,07(-0,07; 0,21)$  i nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy wykazały heterogeniczność wyników. Prawdopodobnym jej źródłem może być schemat dawkowania mieszanek, który w pracy Rosenstock 2008 zakładał stosowanie iniekcji 3 razy na dobę, podczas gdy w pozostałych pracach ich częstość mogła się wahać w przedziale od 1 do 3 razy na dobę.

Z kolei obliczona w wyniku metaanalizy trzech badań różnica średnich dla punktu końcowego końcowa dawka dobową insuliny [U/kg] po 48-60 tygodniach leczenia wynosi  $WMD=-0,02(-0,07; 0,03)$  i również nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### Końcowa dobową dawka insuliny bazalnej [U]

Tabela 137. Końcowa dawka dobową insuliny bazalnej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Tinahones 2014)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>					
Tinahones 2014 <sup>^</sup> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	240	37,4 (18,76)	-2,40 (-5,74; 0,94)	0,159
	MIX±OAD	236	39,8 (18,45)		
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>dane z clinicaltrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01175824?sect=Xea0156#outcome8>

Obliczone dla analizowanego punktu końcowego MD wynosi -2,40 (-5,74; 0,94) i nie wykazuje znamienności statystycznej ( $p=0,159$ ). Warto jednak zauważyć, że końcowa dobową dawka insuliny bazalnej była niższa w przypadku grupy pacjentów leczonej ocenianą interwencją (37,4 U vs 39,8 U).

### Końcowa dobową dawka insuliny posiłkowej [U]

Tabela 138. Końcowa dawka dobową insuliny posiłkowej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Tinahones 2014)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>					
Tinahones 2014 <sup>^</sup> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	240	13,5 (6,46)	0,20 (-0,93; 1,33)	0,729
	MIX±OAD	236	13,3 (6,15)		
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych;

<sup>^</sup>dane z clinicaltrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01175824?sect=Xea0156#outcome8>

Obliczone dla analizowanego punktu końcowego MD wynosi 0,20 (-0,93; 1,33) i nie wykazuje znamienności statystycznej ( $p=0,729$ ).

### Zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny [U/ml]

Tabela 139. Zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny [U/ml]; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Vora 2015)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
---------	-------------	---	---------------	--------------	------------

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>					
<i>Vora 2015</i> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	170	25,5 (26,7)	<b>-4,90 (-8,46; -1,34)</b>	<b>0,007</b>
	MIX±OAD	164	35,6 (27)		
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczona średnia zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny [U/ml] wynosi -4,90 (-8,46; -1,34) i wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji (p=0,007).

#### 11.4.1. Przyrost masy ciała

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

Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 140. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (*DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vora 2015, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013*)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-36 tygodni</b>					
<i>DURABLE 2</i> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	370	0,90 (3,44) <sup>^^^</sup>	-0,13 (-0,59; 0,33)	0,582
	MIX±OAD	374	1,03 (2,98) <sup>^^^</sup>		
<i>Jain 2010**</i> [36 tyg.]	IG+bolus±OAD	195	3,19 (19,83 <sup>^</sup> )	0,10 (-3,86; 4,06)	0,961
	MIX±OAD	188	3,09 (19,74 <sup>^</sup> )		
<i>Rosenstock 2008</i> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	187	4,50 (4,40)	0,50 (-0,37; 1,37)	0,261
	MIX±OAD	187	4,00 (4,20)		
<i>Tinahones 2014^^</i> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	217	0,50	<b>-0,63 (-1,15; -0,11)</b>	<b>0,0176<sup>@</sup></b>
	MIX±OAD	219	1,13		
<i>Vora 2015</i> [24 tyg.]	IG+bolus±OAD	170	2,06	-0,44 (-1,11; 0,23)	0,2 <sup>@</sup>
	MIX±OAD	165	2,50		
<b>Metaanaliza</b>	Inverse variance fixed effects model WMD=-0,27(-0,56; 0,02)				
<b>Ocena</b>	Cochran Q=5,47(df=4) p=0,243				



Badania	Interwencja	N	Średnia (±5D)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>heterogeniczności</b> I <sup>2</sup> (inconsistency)=26,83%					
<b>GRADE</b> Wysoka					
<b>48-60 tygodni</b>					
<b>Bowering 2012</b> [48 tyg.]	IG+bolus±OAD	212	2,92 (3,58)	0,14 (-0,57; 0,85)	0,700
	MIX±OAD	211	2,78 (3,89)		
<b>GINGER</b> [52 tyg.]	IG+bolus±OAD	153	3,60 (4,00)	<b>1,40 (0,45; 2,35)</b>	<b>0,004</b>
	MIX±OAD	157	2,20 (4,50)		
<b>Giugliano 2014</b> [48 tyg.]	IG+bolus±OAD	173	2,32 (3,7)	0,01 (-0,73; 0,75)	0,979
	MIX±OAD	171	2,31 (3,3)		
<b>Riddle 2013</b> [60 tyg.]	IG+bolus±OAD	194	5,68 (9,75 <sup>^</sup> )***	-1,37 (-3,31; 0,57)	0,166
	MIX±OAD	194	7,05 (9,75 <sup>^</sup> )***		
	IG+bolus±OAD	194	7,25 (9,75 <sup>^</sup> )***		
	MIX±OAD	194	7,05 (9,75 <sup>^</sup> )***		
<b>Metaanaliza</b> DerSimonian-Laird random effects model WMD=0,25(-0,46; 0,96)					
<b>Ocena heterogeniczności</b> Cochran Q=8,81(df=4) p=0,066 I <sup>2</sup> (inconsistency)=54,62%					
<b>GRADE</b> Średnia\$					

\*obliczone na podstawie dostępnych danych; @wartości p zaczerpnięte z badań; ^SD obliczone przez autorów analizy na podstawie wartości SE; \*\*wartości wyrażone jako LSM; ^^ dane z clinicaltrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01175824?sect=Xea0156#outcome8>; \*\*\*dane z suplementu; ^^w badaniu średnią i 5D oszacowano dla połączonych dwóch grup, zgodnie z wytycznymi Cochrane; \$stwierdzono heterogeniczność wyników

Przeprowadzona agregacja danych z pięciu badań dla okresu leczenia 24-36 tygodni wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w przypadku punktu końcowego: przyrost masy ciała. Obliczone WMD wynosi -0,27(-0,56; 0,02) i nie wykazuje znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności uzyskanych wyników.

W przypadku okresu leczenia 48-60 tygodni, obliczone WMD wyniosło 0,25(-0,46; 0,96) i również nie wykazało znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy wykazały heterogeniczność uzyskanych wyników, której przyczyn nie udało się wyjaśnić.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 11.4.1. Satysfakcja z leczenia

W badaniach oceniano satysfakcję z leczenia cukrzycy za pomocą narzędzia DTSQ (*Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire*). Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Tabela 141. DTSQs ogółem oraz poszczególne komponenty; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Voro 2015, Giugliano 2014)

Badania	Interwencja	N	Średnia (±SD)	MD (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>					
<b>Voro 2015</b> [24 tyg.]	<b>IG+bolus±OAD</b>	170	11,10 (8,21*)	<b>3,16 (1,51; 4,82)^</b>	<b>&lt;0,001^</b>
	<b>MIX±OAD</b>	165	7,94 (8,48*)		
<b>GRADE</b>	Wysoka				
<b>48 tygodni</b>					
<b>Giugliano 2014</b> [48 tyg.]	<b>IG+bolus±OAD</b>	173	5 (7)*	0,00 (-1,71; 1,71)	1,00
	<b>MIX±OAD</b>	171	5 (9)*		
<b>GRADE</b>	Wysoka				

\*obliczono na podstawie dostępnych danych; ^obliczone przez autorów badania

Obliczone dla analizowanego punktu końcowego MD dla okresu leczenia 24 tygodni wynosi 3,16 (1,51; 4,82) i wykazuje znamienność statystyczną ( $p < 0,001$ ) na korzyść ocenianej interwencji, z kolei w przypadku okresu leczenia 48 tygodni wynosi 0,00 (-1,71; 1,71) i nie wykazuje znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy grupami).

### 11.5. Bezpieczeństwo

W ramach oceny bezpieczeństwa zastosowania IG+bolus±OAD względem MIX±OAD w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2 analizowane będą następujące punkty końcowe:

- utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych);
- zgony;
- zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);
- ciężkie (ang. *serious*) zdarzenia niepożądane (SAEs);
- poważne (ang. *severe*) zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. *drug/treatment-related*) lub zaistniałe w okresie leczenia (ang. *treatment-emergent*);
- poszczególne zdarzenia niepożądane występujące u >2% pacjentów w jednej z analizowanych grup terapeutycznych.

### 11.5.1. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych

Częstość występowania utraty pacjentów z badań ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych przedstawiono w poniższej tabeli. Pogrubionym drukiem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

**Tabela 142. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vora 2015, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013)**

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*	
<b>24-36 tygodni</b>								
Utrata pacjentów z badania ogółem	<b>DURABLE 2</b> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	370	66 (17,84*)	1,38 (0,92; 2,05)	-	0,116	
		MIX±OAD	374	51 (13,64*)				
	<b>Rosenstock 2008</b> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	187	29 (16*)	1,00 (0,57; 1,75)	-	1,000	
		MIX±OAD	187	29 (16*)				
	<b>Tinahones 2014</b> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	242	22 (9,09*)	1,38 (0,70; 2,69)	-	0,352	
		MIX±OAD	236	16 (6,78*)				
	<b>Jain 2010</b> [36 tyg.]	IG+bolus±O AD	242	27 (11,2*)	0,85 (0,49; 1,48)	-	0,576	
		MIX±OAD	242	31 (12,8*)				
	<b>Vora 2015</b> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	170	14 (8,24*)	0,55 (0,27; 1,12)	-	0,099	
		MIX±OAD	165	23 (13,94*)				
	<b>Wynik metaanalizy</b>			Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,06 (0,83; 1,35)				
	<b>Ocena heterogeniczności</b>			Cochran Q=6,13(df=4) p=0,189 I <sup>2</sup> (inconsistency)=34,78%				
<b>GRADE</b>			Wysoka					
<b>48-60 tygodni</b>								
<b>Bowering 2012</b> [48 tyg.]	IG+bolus±O AD	212	26 (12,26*)	0,57 (0,34; 0,97)	14 (7; 262)	0,040		
	MIX±OAD	214	42 (19,63*)					

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	<i>GINGER</i> [52 tyg.]	IG+bolus±O AD	153	25 (16,34*)	0,90 (0,50; 1,63)	-	0,727
		MIX±OAD	157	28 (17,83*)			
	<i>Giugliano 2014</i> [48 tyg.]	IG+bolus±O AD	173	41 (24*)	1,30 (0,77; 2,18)	-	0,321
		MIX±OAD	171	33 (19)			
	<i>Riddle 2013</i> [60 tyg.]	IG+bolus±O AD	196	46 (23,47*)	0,77 (0,49; 1,21)	-	0,263
		MIX±OAD	197	56 (28,43*)			
		IG+bolus±O AD	195	39 (20*)	0,63 (0,39; 1,01)	-	0,053
		MIX±OAD	197	56 (28,43*)			
<b>Wynik metaanalizy</b>		Mantel-Haenszel fixed effects model <b>OR=0,79 (0,63; 0,99)</b>					
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q=6,07(df=4) p=0,194 I <sup>2</sup> (inconsistency)=34,09%					
<b>GRADE</b>		Wysoka					
<b>24-36 tygodni</b>							
Utrata pacjentów z badania powodu zdarzeń niepożądanych	<i>DURABLE 2</i> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	370	4 (1,08*)	1,01 (0,25; 4,07)	-	0,988
		MIX±OAD	374	4 (1,07*)			
	<i>Tinahones 2014</i> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	242	1 (0,41*)	0,49 (0,04; 5,39)	-	0,556
		MIX±OAD	236	2 (0,85*)			
	<i>Jain 2010</i> [36 tyg.]	IG+bolus±O AD	242	1 (3,7*)	0,50 (0,04; 5,53)	-	0,570
		MIX±OAD	242	2 (6,4*)			
	<i>Vora 2015</i> [24 tyg.]	IG+bolus±O AD	170	2 (1,18*)	1,95 (0,18; 21,74)	-	0,586
		MIX±OAD	165	1 (0,61*)			



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>Wynik metaanalizy</b>		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,88 (0,34; 2,30)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q=0,91(df=3) p=0,824 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
<b>GRADE</b>		Wysoka					
<b>48-60 tygodni</b>							
<i>Bowering 2012</i> [48 tyg.]	IG+bolus±O AD		212	5 (2,36*)	1,27 (0,34; 4,79)	-	0,726
	MIX±OAD		214	4 (1,87*)			
<i>GINGER</i> [52 tyg.]	IG+bolus±O AD		153	7 (4,58*)	2,46 (0,62; 9,70)	-	0,198
	MIX±OAD		157	3 (1,91*)			
<i>Giugliano 2014</i> [48 tyg.]	IG+bolus±O AD		173	2 (1,16*)	0,65 (0,11; 3,97)	-	0,645
	MIX±OAD		171	3 (1,75*)			
<i>Riddle 2013</i> [60 tyg.]	IG+bolus±O AD		196	5 (2,55*)	1,26 (0,33; 4,78)	-	0,731
	MIX±OAD		197	4 (2,03*)			
	IG+bolus±O AD		195	5 (2,56*)	1,27 (0,34; 4,80)	-	0,725
	MIX±OAD		197	4 (2,03*)			
<b>Wynik metaanalizy</b>		Mantel-Haenszel fixed effects model OR=1,36 (0,73; 2,51)					
<b>Ocena heterogeniczności</b>		Cochran Q=1,38(df=4) p=0,847 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
<b>GRADE</b>		Wysoka					

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Obliczony w wyniku metaanalizy pięciu badań iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem dla okresu leczenia 24-36 tygodni nie wykazał znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Z kolei w przypadku metaanalizy czterech badań dla okresu leczenia 48-60 tygodni, obliczony iloraz szans wyniósł: 0,79 (0,63; 0,99) i wykazał znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Obliczony w wyniku metaanalizy czterech badań iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych dla okresu leczenia 24-36 tygodni nie wykazał znamienności statystycznej.

Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników. Z kolei w przypadku metaanalizy czterech badań dla okresu leczenia 48-60 tygodni, obliczony iloraz szans wyniósł: 1,36 (0,73; 2,51) i również nie wykazał znamienności statystycznej. Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 11.5.2. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony

Liczby, odsetki oraz obliczone ilorazy szans dla powyższych punktów końcowych zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 143. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vora 2015, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013)

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>24-36 tygodni</b>							
Tinahones 2014 <sup>^</sup> [24 tyg.]		IG+bolus±O AD	242	94 (39,2*)	0,68 (0,47; 0,98)	11 (6; 174)	0,037
		MIX±OAD	236	114 (48,3*)			
Jain 2010 <sup>^</sup> [36 tyg.]		IG+bolus±O AD	242	92 (38*)	1,07 (0,74; 1,55)	-	0,707
		MIX±OAD	242	88 (36,4*)			
Vora 2015 <sup>^</sup> [24 tyg.]		IG+bolus±O AD	170	128 (75,3*)	1,61 (1,00; 2,58)	11 (6; 1575)	0,049
		MIX±OAD	165	108 (65,9*)			
Zdarzenia niepożądane ogółem	Wynik metaanalizy		DerSimonian-Laird random effects model OR=1,04 (0,65; 1,66)				
	Ocena heterogeniczności		Cochran Q=8,33(df=2) p=0,016 I <sup>2</sup> (inconsistency)=75,99%				
GRADE		Średnia\$					
<b>48-60 tygodni</b>							
Bowering 2012 <sup>^</sup> [48 tyg.]		IG+bolus±O AD	212	120 (56,6*)	1,18 (0,80; 1,72)	-	0,409
		MIX±OAD	211	111 (52,6*)			
GINGER [52 tyg.]		IG+bolus±O AD	153	90 (58,82*)	0,93 (0,59; 1,47)	-	0,762
		MIX±OAD	157	95 (60,51*)			
Giugliano		IG+bolus±O	173	55 (31,79*)	0,99 (0,63;	-	0,975

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	<b>2014<sup>^</sup>**</b>	<b>AD</b>			1,56		
	<b>[48 tyg.]</b>	<b>MIX±OAD</b>	169	54 (31,95*)			
		<b>IG+bolus±O AD</b>	194	155 (79,9*)	1,03 (0,63; 1,69)	-	0,900
	<b>Riddle 2013<sup>^</sup>**</b>	<b>MIX±OAD</b>	194	154 (79,4*)			
	<b>[60 tyg.]</b>	<b>IG+bolus±O AD</b>	194	141 (72,7*)	0,69 (0,43; 1,11)	-	0,123
		<b>MIX±OAD</b>	194	154 (79,4*)			
	<b>Wynik metaanalizy</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,97 (0,79; 1,18)					
	<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=3,06(df=4) p=0,547 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%					
	<b>GRADE</b>	Wysoka					
	<b>24 tygodnie</b>						
	<b>Tinahones 2014<sup>^</sup></b>	<b>IG+bolus±O AD</b>	242	7 (2,9*)	0,75 (0,28; 2,05)	-	0,577
	<b>[24 tyg.]</b>	<b>MIX±OAD</b>	236	9 (3,8*)			
<b>Zdarzenia niepożądane możliwie związane z leczeniem</b>	<b>GRADE</b>	Wysoka					
	<b>48 tygodni</b>						
	<b>Bowering 2012</b>	<b>IG+bolus±O AD</b>	212	0 (0*)	0,06 (0,00; 1,13)	-	0,061
	<b>[48 tyg.]</b>	<b>MIX±OAD</b>	211	7 (3,3*)			
	<b>GRADE</b>	Wysoka					
	<b>48 tygodni</b>						
<b>Zdarzenia niepożądane możliwie związane z urządzeniem stosowanym w badaniu</b>	<b>Bowering 2012</b>	<b>IG+bolus±O AD</b>	212	0 (0*)	0,33 (0,01; 8,16)	-	0,499
	<b>[48 tyg.]</b>	<b>MIX±OAD</b>	211	1 (0,5*)			
	<b>GRADE</b>	Wysoka					
	<b>24-36 tygodni</b>						
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>	<b>DURABLE 2</b>	<b>IG+bolus±</b>	370	20 (5,41*)	1,37 (0,69; 2,71)	-	0,371

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	[24 tyg.]	OAD			2,71		
		MIX±OAD	374	15 (4,01*)			
<i>Rosenstock 2008</i>		IG+bolus± OAD	187	9 (4,8*)	1,53 (0,53; 4,37)	-	0,432
	[24 tyg.]	MIX±OAD	187	6 (3,2*)			
<i>Tinahones 2014<sup>^</sup></i>		IG+bolus± OAD	242	8 (3,3*)	0,70 (0,28; 1,77)	-	0,450
	[24 tyg.]	MIX±OAD	236	11 (4,7*)			
<i>Join 2010</i>		IG+bolus± OAD	242	10 (4,1*)	0,91 (0,38; 2,17)	-	0,824
	[36 tyg.]	MIX±OAD	242	11 (4,5*)			
<i>Voro 2015<sup>^</sup></i>		IG+bolus± OAD	170	21 (12,4*)	4,51 (1,66; 12,27)	11 (7; 28)	0,003
	[24 tyg.]	MIX±OAD	165	5 (3*)			
Wynik metaanalizy			DerSimonian-Laird random effects model OR=1,39 (0,78; 2,49)				
Ocena heterogeniczności			Cochran Q=8,42(df=4) p=0,077 I <sup>2</sup> (inconsistency)=52,49%				
GRADE			Średnia\$				
<b>48-60 tygodni</b>							
<i>Bowering 2012<sup>^</sup></i>		IG+bolus± OAD	212	13 (6,1*)	0,66 (0,32; 1,37)	-	0,267
	[48 tyg.]	MIX±OAD	211	19 (9*)			
<i>GINGER</i>		IG+bolus± OAD	153	26 (16,99*)	1,13 (0,62; 2,08)	-	0,683
	[52 tyg.]	MIX±OAD	157	24 (15,29*)			
<i>Giugliano 2014<sup>^</sup>**</i>		IG+bolus± OAD	173	3 (1,7*)	0,41 (0,10; 1,61)	-	0,200
	[48 tyg.]	MIX±OAD	169	7 (4,1*)			
<i>Riddle 2013**</i>		IG+bolus± OAD	194	24 (12,4*)	1,16 (0,62; 2,17)	-	0,635



Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
	[60 tyg.]	MIX±OAD	194	21 (10,8*)			
		IG+bolus± OAD	194	23 (11,9*)	1,11 (0,59; 2,08)	-	0,749
		MIX±OAD	194	21 (10,8*)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,97 (0,71; 1,32)						
<b>Ocena heterogeniczności</b>	Cochran Q=3,35(df=4) p=0,501 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%						
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>						
<b>24-36 tygodni</b>							
	<i>DURABLE 2</i> [24 tyg.]	IG+bolus± OAD	370	1 (0,27*)	3,02 (0,12; 73,93)	-	0,498
		MIX±OAD	374	0 (0*)			
	<i>Jain 2010</i> [36 tyg.]	IG+bolus± OAD	242	3 (1,24*)	7,09 (0,36; 137,96)	-	0,196
		MIX±OAD	242	0 (0*)			
	<i>Vora 2015<sup>^^</sup></i> [24 tyg.]	IG+bolus± OAD	170	1 (0,59*)	0,97 (0,06; 15,64)	-	0,983
		MIX±OAD	165	1 (0,61*)			
<b>Zgony</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model OR=2,99 (0,60; 14,81)						
	Cochran Q=0,95(df=2) p=0,621 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%						
<b>GRADE</b>	<b>Wysoka</b>						
<b>48-52 tygodnie</b>							
	<i>Bowering 2012</i> [48 tyg.]	IG+bolus± OAD	212	0 (0*)	0,20 (0,01; 4,13)	-	0,296
		MIX±OAD	211	2 (0,9*)			
	<i>GINGER<sup>***</sup></i> [52 tyg.]	IG+bolus± OAD	153	1 (0,65*)	1,03 (0,06; 16,49)	-	0,985
		MIX±OAD	157	1 (0,64*)			
<b>Wynik metaanalizy</b>	Mantel-Haenszel fixed effects model OR=0,43(0,06; 2,92)						

Punkt końcowy	Badanie	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p*
<b>Ocena heterogeniczności</b>			Cochran Q=0,63(df=1) p=0,429 I <sup>2</sup> (inconsistency)=0,00%				
<b>GRADE</b>			Wysoka				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ^zdarzenia opisane jako występujące w trakcie leczenia; \*\*dane z suplementów do badań; ^^do zgonów doprowadziły AEs występujące w trakcie leczenia; \*\*\*obliczone metodą Peto; \$stwierdzono heterogeniczność wyników

Obliczony w wyniku metaanalizy trzech badań iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem zarówno dla okresu leczenia 24-36 tygodni, jak i 48-60 tygodni, nie wykazał znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Dla okresu leczenia 24-36 tygodni przeprowadzone testy wykazały heterogeniczności wyników, której przyczyn nie udało się wyjaśnić. Z kolei dla okresu leczenia 48-60 tygodni przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Odsetek osób, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane możliwie związane z leczeniem, dla okresu 24 tygodni leczenia, był mniejszy w grupie leczonej ocenianą interwencją (2,9% vs 3,8%), jednak analiza statystyczna wykazała brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami IG+bolus±OAD i MIX±OAD.

Odsetek osób, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane możliwie związane z leczeniem, dla okresu 48 tygodni leczenia, był mniejszy w grupie leczonej ocenianą interwencją (0% vs 3,3%), jednak analiza statystyczna wykazała brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami IG+bolus±OAD i MIX±OAD.

Analiza statystyczna wykazała brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy grupami IG+bolus±OAD i MIX±OAD w przypadku oceny zdarzeń niepożądanych możliwie związanych z urządzeniem stosowanym w badaniu.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych zarówno dla okresu leczenia 24-36 tygodni, jak i 48-60 tygodni, nie wykazał znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Dla okresu leczenia 24-36 tygodni przeprowadzone testy wykazały heterogeniczności wyników, której przyczyn nie udało się wyjaśnić. Z kolei dla okresu leczenia 48-60 tygodni przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Obliczony w wyniku metaanalizy iloraz szans wystąpienia zgonów zarówno dla okresu leczenia 24-36 tygodni, jak i 48-52 tygodni, nie wykazał znamienności statystycznej (brak różnic pomiędzy porównywanymi grupami). Przeprowadzone testy nie wykazały heterogeniczności wyników.

Forest-plots dla przeprowadzonych agregacji danych znajdują się w rozdziale 16.4 niniejszej analizy.

### 11.5.3. Poszczególne zdarzenia niepożądane

Jedynie w badaniu *Vora 2015* zostały podane informacje na temat poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

Tabela 144. Poszczególne zdarzenia niepożądane (*Vora 2015*)

Zdarzenie niepożądane	IG+bolus±OAD [N=170] n (%)	MIX±OAD [N=164] n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
<b>24 tygodnie</b>					
Zapalenie nosogardzieli	29 (17,1*)	29 (17,7*)	0,96 (0,54; 1,69)	-	0,880

Zdarzenie niepożądane	IG+bolus±OAD [N=170] n (%)	MIX±OAD [N=164] n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p*
Zapalenie dolnych dróg oddechowych	11 (6,5*)	11 (6,7*)	0,96 (0,41; 2,28)	-	0,931
Biegunka	12 (7,1*)	9 (5,5*)	1,31 (0,54; 3,19)	-	0,555
Ból głowy	12 (7,1*)	7 (4,3*)	1,70 (0,65; 4,44)	-	0,276
Ból gardła	12 (7,1*)	6 (3,7*)	2,00 (0,73; 5,46)	-	0,176
Kaszel	11 (6,5*)	5 (3*)	2,20 (0,75; 6,48)	-	0,152
Wymioty	10 (5,9*)	3 (1,8*)	3,35 (0,91; 12,41)	-	0,070
Przypadkowe przedawkowanie lub błąd dotyczący stosowanego leku	13 (7,6*)	0 (0*)	28,73 (1,65; 499,62)	14 (8; 27)	0,021
<b>GRADE</b>	Wysoka (dotyczy wszystkich wymienionych zdarzeń niepożądanych)				

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami IG+OAD i MIX+OAD w odniesieniu do poszczególnych zdarzeń niepożądanych. Jedynie w przypadku przypadkowego przedawkowania lub błędu dotyczącego stosowanego leku, obliczony OR wykazał znamienność statystyczną na niekorzyść ocenianej interwencji.

## 12. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

### 12.1. Cel dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej substancji, jaką jest insulina glargine (Abasaglar®) dodana do doustnych leków przeciwcukrzycowych lub insuliny posiłkowej w leczeniu cukrzycy typu 2, poprzez identyfikację zdarzeń/działań niepożądanych najczęściej występujących, ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*), występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

W związku z tym, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przeprowadzono poszerzoną ocenę bezpieczeństwa w celu umożliwienia decydentowi pełnej oceny ryzyka stosowania preparatu Abasaglar® w leczeniu cukrzycy typu 2.

Poniżej zostaną zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Abasaglar® skierowane głównie do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień 2.06.2016, pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA) oraz Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA).

### 12.2. Zakres dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Autorzy niniejszego opracowania postanowili dokonać obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Abasaglar® (insulin glargine).

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2] w analizie bezpieczeństwa należy dokonać identyfikacji działań niepożądanych na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla leku Abasaglar®, raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, zbieranych przez urzędy zajmujące się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych, takich jak: *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl/>].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji. W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: *PubMed*, *Embase* oraz *Cochrane Library*. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego [3].

W ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Autorzy niniejszego przeglądu oprócz danych z: ChPL, raportów o działaniach niepożądanych (EMA, FDA, MHRA, URPLWMIpB) postanowili również uwzględnić:

- opublikowane badania RCT - bez adekwatnej grupy, trwające powyżej 5 lat, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i



niebezpiecznych dla pacjenta działań niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym;

- przeglądy systematyczne na podstawie badań o charakterze badań obserwacyjnych (najbardziej aktualne).

### 12.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Abasaglar®

W niniejszym podrozdziale uwzględniono dane dotyczące zdarzeń niepożądanych opisane na podstawie informacji zawartych w ChPL Abasaglar® [3].

Hipoglikemia jest najczęściej występującym działaniem niepożądanym w leczeniu insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania.

Częstość występowania działań niepożądanych określono za pomocą następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 145. Częstość występowania działań związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Abasaglar® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3]**

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje alergiczne				+	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipoglikemia	+				
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku					+
Zaburzenia oka	Zaburzenia widzenia				+	
	Retinopatia				+	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Lipohypertrofia		+			
	Lipoatrofia			+		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bóle mięśniowe					+
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu	Odczyny w miejscu wstrzyknięcia		+			

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość występowania				
		Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko
podania	Obrzęki				+	

Zaprezentowany w powyższej tabeli profil bezpieczeństwa jest zbieżny z oceną bezpieczeństwa zaprezentowaną w niniejszym przeglądzie.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Ciężka hipoglikemia, zwłaszcza nawracająca, może prowadzić do ciężkich uszkodzeń neurologicznych. Długotrwała lub ciężka hipoglikemia może stanowić zagrożenie życia. U wielu pacjentów objawy podmiotowe i przedmiotowe neuroglikopenii są poprzedzone przez objawy wyrównawcze ze strony układu adrenergicznego. Na ogół, im większe i szybsze jest obniżenie stężenia glukozy we krwi, tym objawy te są bardziej zaznaczone.

#### Zaburzenia układu immunologicznego

Reakcje nadwrażliwości typu wczesnego na insulinę występują rzadko. Tego typu reakjom na insulinę (w tym na insulinę glargine) lub na substancje pomocnicze mogą towarzyszyć np.: uogólnione reakcje skórne, obrzęk naczynioruchowy, skurcz oskrzeli, hipotonia oraz wstrząs i mogą stanowić one zagrożenie dla życia.

Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. Występowanie przeciwciał o krzyżowej reakcji w stosunku do insuliny ludzkiej oraz insuliny glargine obserwowano w badaniach klinicznych z tą samą częstotliwością w grupach pacjentów otrzymujących insulinę NPH jak i u pacjentów otrzymujących insulinę glargine. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia tendencji do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.

#### Zaburzenia oka

Znaczne zmiany stężenia glukozy we krwi mogą powodować przemijające zaburzenia widzenia, spowodowane zmianami turgoru oraz wskaźnika refrakcji soczewki.

Długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko progresji retinopatii cukrzycowej.

Jednakże intensyfikacja leczenia insuliną z nagłą poprawą kontroli glikemii może wiązać się z przemijającym nasileniem retinopatii cukrzycowej. U pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie u osób nie leczonych metodą fotokoagulacji, ciężka hipoglikemia może stać się przyczyną przemijającej ślepoty.

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Podobnie jak w przypadku stosowania innych rodzajów insuliny, może wystąpić lipodystrofia w miejscu wstrzyknięcia, która opóźnia miejscowe wchłanianie insuliny. Ciągłe zmiany miejsca wstrzykiwań w ramach określonego obszaru mogą zapobiec lub zmniejszyć występowanie takich reakcji.

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W miejscu wstrzyknięcia może wystąpić: zaczerwienienie, ból, świąd, pokrzywka, obrzęki lub stan zapalny. Większość mniejszych odczynów w miejscu wstrzyknięcia produktów insuliny ustępuje zwykle w ciągu kilku dni lub kilku tygodni.

Insulina może powodować rzadko zatrzymanie sodu w organizmie i obrzęki, szczególnie gdy wcześniej występujące zaburzenia metaboliczne zostały wyrównane intensywną insulinoterapią.

#### Dzieci i młodzież

W większości przypadków profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku  $\leq 18$  lat) jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych. Raporty dotyczące działań niepożądanych, otrzymywane podczas stałego monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii po wprowadzeniu produktu do obrotu, zawierają doniesienia o stosunkowo częstszym występowaniu zmian w miejscu wstrzyknięcia (ból w miejscu wstrzyknięcia, odczyn w miejscu wstrzyknięcia) i zaburzeń skóry (wysypka, pokrzywka) u dzieci i młodzieży (w wieku  $\leq 18$  lat) w porównaniu z dorosłymi. Brak wyników badań bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 2 lat.

#### **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt Abasaglar® nie jest lekiem z wyboru do leczenia kwasicy ketonowej. W takich przypadkach należy podawać dożylnie zwykłą (regular) insulinę ludzką.

W przypadku niezadowalającej kontroli glikemii lub jeżeli u pacjenta występuje skłonność do hiperglikemii lub hipoglikemii należy najpierw sprawdzić, czy pacjent przestrzega zaleconego schematu leczenia, gdzie i w jaki sposób wstrzykiwany jest produkt, a także uwzględnić inne, istotne dla skuteczności leczenia czynniki, zanim rozważy się weryfikację dawki insuliny.

Zmiana insuliny na inny rodzaj lub markę powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (wytwórca), rodzaju (zwykła, NPH, lente, długo działająca itp.), pochodzenia (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania może powodować konieczność zmiany dawki.

Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia tendencji do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.

#### Hipoglikemia

Czas występowania hipoglikemii zależy od profilu działania stosowanych insulin i może ulec zmianie po weryfikacji schematu leczenia. Ze względu na bardziej stabilny profil insulinemii podczas stosowania insuliny glargine, można spodziewać się ograniczenia występowania hipoglikemii w godzinach nocnych, ale częstszego występowania hipoglikemii we wczesnych godzinach rannych. Szczególnie wnikliwą obserwację oraz monitorowanie glikemii zaleca się u pacjentów, u których wystąpienie hipoglikemii może mieć szczególne znaczenie kliniczne (chorzy z istotnym zwężeniem tętnic wieńcowych i chorobą naczyniową mózgu - zagrożenie komplikacjami kardiologicznymi lub mózgowymi spowodowanymi hipoglikemią), jak również u pacjentów z retinopatią proliferacyjną, szczególnie jeśli nie stosowano u nich fotokoagulacji (ryzyko przejściowej utraty wzroku związanej z hipoglikemią).

Pacjenci powinni być poinformowani o tym, że objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być mniej wyraziste. U niektórych pacjentów objawy zapowiadające hipoglikemię mogą być zmienione, słabiej zaznaczone, bądź mogą w ogóle nie wystąpić.

Należą do nich pacjenci:

- u których uzyskano wyraźnie lepszą kontrolę glikemii,
- u których hipoglikemia rozwija się stopniowo,
- w podeszłym wieku,
- u których nastąpiła zamiana insuliny zwierzęcej na insulinę ludzką,
- u których występuje neuropatia układu autonomicznego,
- z wieloletnią cukrzycą,
- z zaburzeniami psychicznymi,
- stosujących jednocześnie niektóre inne leki.



W wymienionych sytuacjach może dojść do ciężkiej hipoglikemii (niekiedy z utratą przytomności), zanim pacjent uświadomi sobie jej wystąpienie.

Wydłużone działanie podanej podskórnie insuliny glargine może opóźniać ustąpienie hipoglikemii.

Prawidłowe lub obniżone wartości stężenia hemoglobiny glikowanej wskazywać mogą na możliwość występowania (zwłaszcza w porze nocnej) nawracającej, nierozpoznanej hipoglikemii.

Przestrzeganie przez pacjenta zaleceń dotyczących dawki leku oraz diety, właściwe podawanie insuliny oraz obserwacja objawów początkowych hipoglikemii mają podstawowe znaczenie dla zmniejszenia ryzyka jej wystąpienia. Czynniki zwiększające zagrożenie wystąpienia hipoglikemii wymagają prowadzenia szczególnie ścisłej kontroli metabolicznej cukrzycy i mogą powodować konieczność skorygowania stosowanej dawki insuliny. Do czynników zwiększających ryzyko wystąpienia hipoglikemii należą:

- zmiana miejsca wstrzykiwania leku,
- poprawa wrażliwości na insulinę (np. usunięcie czynników wywołujących stres),
- inny niż zwykle, intensywniejszy lub dłuższy wysiłek fizyczny,
- współistniejące inne choroby lub objawy chorobowe (np. wymioty, biegunka),
- nieprzestrzeganie zasad dotyczących przyjmowania posiłków,
- opuszczenie posiłku,
- spożycie alkoholu,
- niektóre niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne (np. niedoczynność tarczycy, niedoczynność przedniego płata przysadki mózgowej, niewydolność kory nadnerczy),
- jednoczesne stosowanie niektórych innych leków.

#### Współistniejące choroby

Współistniejące choroby wymagają intensywnej kontroli metabolicznej. W wielu przypadkach wskazane jest wykonanie badania moczu na obecność ciał ketonowych i często konieczne jest dostosowanie dawki insuliny, gdyż zapotrzebowanie na insulinę w takich sytuacjach zwykle wzrasta. Pacjenci z cukrzycą typu 1, jeśli są w stanie spożywać tylko niewielkie ilości pokarmów lub w ogóle nie przyjmują pokarmów (mają wymioty itp.) powinni przyjmować regularnie chociażby małe ilości węglowodanów, jako że nie wolno całkowicie zrezygnować z podawania insuliny.

#### Wstrzykiwacze do stosowania z wkładami zawierającymi insulinę Abasaglar®

Wkłady zawierające insulinę powinny być stosowane wyłącznie we wstrzykiwaczach wielokrotnego użytku, które są przeznaczone do stosowania z wkładami insuliny Lilly i nie powinny być stosowane w innych wstrzykiwaczach wielokrotnego użytku, ponieważ dokładność podawania dawek insuliny nie została ustalona dla innych wstrzykiwaczy.

#### Błędy związane ze stosowaniem insuliny

Odnotowano przypadki błędnego zastosowania insuliny, w szczególności insuliny krótkodziałających, które zostały przypadkowo podane, zamiast insuliny glargine. Należy zawsze sprawdzić etykietę insuliny przed wykonaniem każdego wstrzyknięcia, w celu uniknięcia pomyłek w stosowaniu produktu Abasaglar® i innych insuliny.

#### Jednoczesne stosowanie leku Abasaglar® z pioglitazonem

Zgłaszano przypadki wystąpienia niewydolności serca, w czasie stosowania pioglitazonu w skojarzeniu z insuliną, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca. Należy o tym pamiętać, przed jednoczesnym zastosowaniem insuliny ABASAGLAR z pioglitazonem. W przypadku jednoczesnego



stosowania insuliny ABASAGLAR z pioglitazonem, pacjenci powinni być obserwowani w celu wykrycia objawów niewydolności serca, przyrostu masy ciała i obrzęków. W przypadku wystąpienia objawów ze strony układu sercowo-naczyniowego, należy przerwać podawanie pioglitazonu.

#### **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wiele substancji ma wpływ na metabolizm glukozy. Ich przyjmowanie może wymagać zmiany dawki insuliny glargine.

Do substancji, które mogą nasilać działanie hipoglikemizujące insuliny (zmniejszyć stężenie glukozy we krwi) i tym samym zwiększać możliwość wystąpienia hipoglikemii należą: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory konwertazy angiotensyny (inhibitory ACE), dyzopiramid, fibraty, fluoksetyna, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), pentoksyfilina, propoksyfen, salicylany, analogi somatostatyny i sulfonamidy.

Do substancji, które mogą zmniejszać działanie hipoglikemizujące insuliny należą: kortykosteroidy, danazol, diazoksyd, leki moczopędne, glukagon, izoniazyd, estrogeny, progestageny, pochodne fenotiazyny, somatropina, leki sympatykomimetyczne (np. adrenalina, salbutamol, terbutalina), hormony tarczycy, nietypowe leki przeciwpsychotyczne (np. klozapina, olanzapina) i inhibitory proteazy.

Leki beta-adrenolityczne, klonidyna, sole litu lub alkohol mogą zarówno nasilać, jak i osłabiać działanie hipoglikemizujące insuliny. Pentamidyna może spowodować hipoglikemię, po której niekiedy może nastąpić hiperglikemia.

Pod wpływem leków sympatykolitycznych, takich jak leki beta-adrenolityczne, klonidyna, guanetydyna i rezerpina wyrównawcze reakcje adrenergiczne mogą być zmniejszone lub mogą wcale nie wystąpić.

#### **Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

### **12.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie FDA, MHRA, EMA i URPL**

Zgodnie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] oraz aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [2], przeprowadzono identyfikację działań niepożądanych na podstawie informacji zawartych na stronach internetowych *European Medicines Agency* (<http://www.ema.europa.eu>), *Food and Drug Administration* (<http://www.fda.gov>), *Medicines & Healthcare Products Regulatory Agency* (<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>) oraz Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (<http://www.urpl.gov.pl/>).

Na stronie FDA odnaleziono następujące alerty związane z bezpieczeństwem terapii insuliny glargine:

- 7 styczeń 2009 r. - informacja o możliwości pojawienia się zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów z cukrzycą w związku z używaniem IG (Lantus). Na podstawie dostępnych danych FDA zaleca, aby pacjenci nie przerywali terapii IG bez konsultacji z lekarzem. FDA dokonuje przeglądu dostępnych badań na temat bezpieczeństwa IG oraz prowadzi rozmowy z producentem leku na temat dodatkowych badań nad bezpieczeństwem i skutecznością leku [4];
- 1 grudzień 2011 r. - FDA nie stwierdziła związku IG ze zwiększeniem ryzyka nowotworu ze względu na niejednoznaczność wyników badań. FDA zaleca dalsze przepisywanie IG przez lekarzy zgodnie ze wskazaniem do stosowania. Pacjenci nie powinni przerywać terapii bez zalecenia lekarza. FDA dokonuje bieżącego przeglądu dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa IGlar [5];
- październik 2013 r. - informacja o dawko zależnym wzroście ryzyka retencji płynów, które może prowadzić do niewydolności serca u osób przyjmujących leki z grupy tiazolidinedionów należącymi do

PPAR-γ. Ryzyko to dotyczy zwłaszcza osób leczonych PPAR-γ w połączeniu z insulinami, w tym preparatem Lantus. Należy obserwować pacjentów otrzymujących PPAR-γ w skojarzeniu z insulinami (w tym Lantus pod kątem oznak i objawów niewydolności serca. W przypadku stwierdzenia niewydolności serca postępowanie z pacjentem należy prowadzić zgodnie z obecnymi standardami opieki, przy czym konieczne jest rozważenie zaprzestania lub redukcji dawki PPAR-γ [6];

- lipiec 2015 r. – została dodana dodatkowa informacja o przeciwwskazaniach: podczas epizodów hipoglikemii oraz informacja o zdarzeniach niepożądanych: hipokalemia [6].

Na stronie EMA odnaleziono następujące alerty związane z bezpieczeństwem terapii insuliny glargine:

- 29 czerwiec 2009 r. - EMA na podstawie dostępnych danych nie potwierdza ani nie wyklucza możliwości zwiększonego ryzyka występowania nowotworu u pacjentów z cukrzycą leczonych IG, i zaleca dalszą analizę dostępnych wyników badań. EMA rekomenduje dalsze przyjmowanie IG przez pacjentów a w razie jakichkolwiek obaw zaleca konsultacje z lekarzem [7];
- 29 lipiec 2009 – w związku z istniejącymi informacjami na temat możliwego związku analogów insulin (w tym insuliny glargine) z ryzykiem nowotworów są niewystarczające, EMA zaleca opracowanie strategii generowania dalszych badań w tej dziedzinie [8];
- 31 maj 2013 r. – EMA na podstawie wszystkich dostępnych danych nie stwierdziła związku IG ze zwiększeniem ryzyka nowotworu, zaznaczając, że badania laboratoryjne również nie wykazały takiej zależności. Zaleca dalszą analizę wszystkich nowych wyników badań, jako część rutynowej kontroli leków [9];

Na stronie MHRA odnaleziono następujące alerty związane z bezpieczeństwem terapii insuliny glargine:

- 1 wrzesień 2009 r. – agencja MHRA podaje informacje zbieżne z agencją EMA z dnia 29 czerwiec 2009 r. [10].

Ponadto na stronie MHRA odnaleziono raport dla insuliny glargine z tzw. Programu Żółtej Karty (ang. *Yellow Card Scheme*), za pośrednictwem którego możliwe jest zgłoszenie zdarzeń niepożądanych, co do których istnieje prawdopodobieństwo, że mają związek z zastosowanym leczeniem [11]. Przedział czasu zgłaszanych zdarzeń niepożądanych dla insuliny glargine obejmował: 1 lipiec 1963 r. - 4 kwiecień 2016 r. Pierwsze zgłoszone zdarzenie niepożądane dla insuliny glargine zostało przyjęte 1 marca 2002 r.

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę odnotowanych i zgłoszonych zdarzeń niepożądanych insuliny glargine z raportu na podstawie Programu Żółtych Kart z 15 kwietnia 2016 roku.

**Tabela 146. Zdarzenia niepożądane insuliny glargine na podstawie Programu Żółtych Kart z 15 kwietnia 2016 roku**

Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych wg SOC	Monoterapia		Terapia skojarzona		Łącznie	
	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne
Zaburzenia krwi	4	0	0	0	4	0
Zaburzenia serca	39	3	0	0	39	3
Wady wrodzone	21	0	0	0	21	0
Zaburzenia ucha	4	0	0	0	4	0
Zaburzenia endokrynologiczne	1	0	0	0	1	0

Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych wg SOC	Monoterapia		Terapia skojarzona		Łącznie	
	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne
Zaburzenia oka	39	0	0	0	39	0
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	146	1	0	0	146	1
Zaburzenia ogólne	399	9	0	0	399	9
Zaburzenia czynności wątroby	6	1	0	0	6	1
Zaburzenia układu immunologicznego	21	0	0	0	21	0
Zakażenia	34	2	0	0	34	2
Urazy	102	4	0	0	102	4
Badania diagnostyczne	184	0	0	0	184	0
Zaburzenia metaboliczne	324	3	0	0	324	3
Zaburzenia mięśniowe i tkanki łącznej	112	0	0	0	112	0
Nowotwory	15	2	0	0	15	2
Zaburzenia układu nerwowego	257	2	0	0	257	2
Kondycja ciąży	15	3	0	0	15	3
Zaburzenia psychiczne	127	1	0	0	127	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	6	1	0	0	6	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	11	0	0	0	11	0
Zaburzenia układu oddechowego	64	0	0	0	64	0
Choroby skóry	240	0	0	0	240	0
Zabiegi medyczne i operacje	2	0	0	0	2	0
Zaburzenia układu naczyniowego	25	0	0	0	25	0
<b>Całkowita liczba reakcji</b>	<b>2189</b>	<b>32</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>2189</b>	<b>32</b>

Klasyfikacja zdarzeń niepożądanych wg SOC	Monoterapia		Terapia skojarzona		łącznie	
	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne
<b>Całkowita liczba śmiertelnych zdarzeń niepożądanych</b>	-	31	-	0	-	31
<b>Całkowita liczba zgłoszeń zdarzeń niepożądanych</b>	871	-	0	-	871	-

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą: zaburzenia ogólne, zaburzenia metaboliczne oraz choroby skóry.

Na stronie URPLWMIpB nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji jaką jest insulina glargine.

Powyżej zostały zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa insuliny glargine, aktualne na dzień 2 czerwca 2016 r.

### **12.5. Analiza dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych**

W związku z faktem, iż najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej) odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, zasadnym jest ich przeanalizowanie pod kątem identyfikacji działań niepożądanych najczęściej występujących, poważnych, występujących rzadko, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki medycznej z punktu widzenia płatnika.

Autorzy niniejszego przeglądu analizowali przeglądy systematyczne przeprowadzone na podstawie badań obserwacyjnych oceniających bezpieczeństwo stosowania insuliny glargine w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. W zakresie przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo stosowania IG na podstawie badań obserwacyjnych ograniczono się do najbardziej aktualnych analiz (cztery ostatnie lata tj. 2013 r. – 2016 r.).

Dwa zidentyfikowane przeglądy badań obserwacyjnych (*Chen 2013, Karlstad 2013*) oceniały wpływ insuliny glargine na ryzyko nowotworów.



Tabela 147. Zestawienie wyników przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo IG w leczeniu cukrzycy typu 2 (Chen 2013, Karlstad 2013)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Chen 2013 [12]</b> <b>Podtyp badania: IA</b>	<p><b>Cel:</b></p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: <i>PubMed, Embase, The Cochrane Library Central</i></p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: styczeń 1966 – styczeń 2013</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą</p> <p>Interwencje: insuliny vs inne leki przeciwcukrzycowe, IG vs inne insuliny</p> <p>Metodyka: badania kohortowe, kliniczno-kontrolne, RCT, język angielski; wykluczano badania, w których oceniano jedynie ryzyko śmiertelności związanej z nowotworem. Wykluczano badania bez oceny raka prostaty.</p> <p>Punkty końcowe: odnotowane przypadki raka prostaty</p>	<p>Włączone badania: 11 badań (10 badań kohortowych, 1 badanie kliniczno-kontrolne) obejmujących 205 523 mężczyzn</p> <p>Wyniki i wnioski: nie odnotowano związku terapii IG ze wzrostem ryzyka raka prostaty w porównaniu z innymi typami insuliny (RR=1,26 [95% CI: 0,86; 1,84]).</p>
<b>Karlstad 2013 [13]</b> <b>Podtyp badania: IA</b>	<p><b>Cel:</b> przeprowadzenie przeglądu systematycznego oraz metaanalizy opublikowanych badań kohortowych oraz kliniczno-kontrolnych oceniających ryzyko wystąpienia nowotworu (każdego rodzaju) ze stosowaniem insuliny.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny metaanalizą</p> <p>Źródła informacji: <i>Medline (via PubMed), Embase, Scopus, Web of Science, The Cochrane Library</i></p> <p>Data ostatniego wyszukiwania: 27 listopad 2012</p>	<p>Populacja: pacjenci z cukrzycą typu 1 oraz typu 2</p> <p>Ekspozycja: pacjenci z cukrzycą typu 1 oraz typu 2 stosujący egzogenne insuliny ludzkie lub analogi insuliny</p> <p>Porównanie: pacjenci z cukrzycą typu 1 oraz 2 stosujący lub niestosujący leki przeciwcukrzycowe (np. stosowanie innych typów insuliny, stosowanie nie insulinowych leków przeciwcukrzycowych, niestosowanie jakichkolwiek insuliny, niestosowanie jakichkolwiek leków przeciwcukrzycowych). Wykluczano badania, w których grupę kontrolną stanowiły osoby bez cukrzycy</p>	<p>Włączone badania: 42 badania włączone do analizy jakościowej, z czego 34 badania zostały włączone do analizy ilościowej (metaanalizy) [z czego wykluczono 8 badań]</p> <p>Wyniki i wnioski: przeprowadzona kumulacja wyników wskazała, iż IG w porównaniu z innymi rodzajami insuliny nie zwiększa ryzyka nowotworów ogółem, z kolei w porównaniu z nieinsulinową terapią przeciwcukrzycową zaobserwowano istotny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworów. W analizie z uwzględnieniem typu nowotworów terapia z zastosowaniem IG w porównaniu do pozostałych rodzajów insulinoterapii wiązała się z redukcją ryzyka raka okrężnicy, przy nieznacznie zwiększonym ryzyku raka piersi. Nie stwierdzono związku IG z ryzykiem raka trzustki, wątroby, pęcherza moczowego, jelita grubego, układu oddechowego oraz raka prostaty.</p>

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
		<p>Metodyka: opublikowane badania badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne, język angielski; wykluczano badania, w których oceniano jedynie ryzyko śmiertelności związanej z nowotworem</p> <p>Punkty końcowe: przypadki nowotworów w określonych miejscach lub przypadki nowotworów w dowolnych miejscach</p>	

## 12.6. Analiza dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie badania *ORIGIN*

Autorzy analizy zdecydowali się również włączyć do dodatkowej oceny bezpieczeństwa badanie *ORIGIN* [14, 15, 16] ukierunkowane na ocenę wpływu insuliny glargine na powikłania sercowo-naczyniowe, na powikłania mikronaczyniowe oraz nowotwory. Jest to 6-letnie (mediana czasu trwania badania: 6,2 lata) randomizowane badanie kliniczne, wielośrodkowe, typu *open-label*, podtyp *IIA*.

Należy podkreślić, iż dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania IG pochodzące z badania *ORIGIN* mają szczególnie istotne znaczenie, ponieważ badanie zostało zaprojektowane w charakterze randomizowanej próby klinicznej, stąd potencjalne czynniki zakłócające osiągnięte efekty zdrowotne były w niej poprawnie kontrolowane. Ponadto okres obserwacji w analizowanym badaniu był bardzo długi: mediana czasu trwania badania: 6,2 lata.

Badanie obejmowało 12537 pacjentów z cukrzycą typu 2 ze zwiększonym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych oraz zaburzeniami metabolizmu glukozy, ze średnią wieku 63,5 lat, odsetkiem kobiet: 35%. W badaniu zastosowano randomizację blokową, 2x2, gdzie pacjenci zostali zrandomizowani do a) grupy otrzymującej IG oraz do grupy otrzymującej standardową terapię i b) do grupy otrzymującej omega-3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe oraz do grupy placebo [grupa z omega-3 wielonienasyconymi kwasami tłuszczowymi oraz grupa placebo nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy].

Poniżej przedstawiono charakterystykę pacjentów włączonych do badania *ORIGIN*.

**Tabela 148. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania *ORIGIN***

Parametr	<i>ORIGIN</i>	
	IG	Standardowa terapia
Liczba pacjentów, N	6264	6273
Wiek, średnia w latach (SD)	63,6 (7,8)	63,5 (7,9)
Kobiety, n (%)	2082 (33,2)	2304 (36,7)
Pacjenci z wcześniejszymi zdarzeniami układu sercowo-naczyniowego, n (%)	3712 (59,3)	3666 (58,4)
Pacjenci po zawale mięśnia sercowego, n (%)	2221 (35,5)	2208 (35,2)
Pacjenci po udarze, n (%)	805 (12,9)	851 (13,6)
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, n (%)	4974 (79,4)	4989 (79,5)
Obecni palacze, n (%)	781 (12,5)	771 (12,3)
Pacjenci z albuminurią (jakąkolwiek), n (%)	939 (15,0)	985 (15,7)
Pacjenci ze wskaźnikiem kostkowo-ramiennym, n (%)	470 (7,5)	501 (8,0)
Pacjenci stosujący wcześniej leki OAD, n (%)	3748 (59,8)	3692 (58,9)
Pacjenci niestosujący wcześniej leków przeciwcukrzycowych, n (%)	1414 (22,6)	1467 (23,4)
Pacjenci z nowo zdiagnozowaną cukrzycą, n (%)	365 (5,8)	395 (6,3)
Pacjenci z zaburzeniem tolerancji glukozy lub zaburzeniem glukozy na czczo, n (%)	735 (11,7)	717 (11,4)

Parametr	ORIGIN	
	IG	Standardowa terapia
Czas trwania cukrzycy, średnia w latach (SD)	5,5 (6,1)	5,3 (5,9)
FPG, mediana w mg/dl (zakres międzykwartyłowy)	125 (109; 148)	124 (108; 148)
HbA <sub>1c</sub> , mediana w % (zakres międzykwartyłowy)	6,4 (5,8; 7,2)	6,4 (5,8; 7,2)
Terapie OAD, n (%)	MET	1694 (27,0)
	SU	1901 (30,3)
	Inne	173 (2,8)
		1741 (27,8)
		1810 (28,9)
		178 (2,8)

Na podstawie powyższej charakterystyki osób włączonych do badania można stwierdzić, iż populacje wyjściowe w analizowanych grupach interwencyjnych są do siebie zbliżone.

W poniższej tabeli zestawiono liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły poszczególne zdarzenia układu sercowo-naczyniowego.

Tabela 149. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia układu sercowo-naczyniowego (ORIGIN)

Zadziżenia niepożądane	Interwencja	N	n (%)	HR (95% CI)*	Wartość p*
Pierwszy podstawowy punkt końcowy (zawał mięśnia sercowego bez zgonu, udar bez zgonu, zgon z powodu chorób układu krążenia+rewaskularyzacja lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca)	IG	6264	1041 (16,6)	1,02 (0,94; 1,11)	0,63
	Standardowa terapia	6273	1013 (16,1)		
Drugi podstawowy punkt końcowy (zawał mięśnia sercowego bez zgonu, udar bez zgonu, zgon z powodu chorób układu krążenia+rewaskularyzacja lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca)	IG	6264	1792 (28,6)	1,04 (0,97; 1,11)	0,27
	Standardowa terapia	6273	1727 (27,5)		
Śmiertelność (ogółem)	IG	6264	951 (15,2)	0,98 (0,90; 1,08)	0,70
	Standardowa terapia	6273	965 (15,4)		
Zawał mięśnia sercowego (ogółem)	IG	6264	336 (5,4)	1,02 (0,88; 1,19)	0,75
	Standardowa terapia	6273	326 (5,2)		
Udary (ogółem)	IG	6264	331 (5,3)	1,03 (0,89; 1,21)	0,69
	Standardowa terapia	6273	319 (5,1)		



Zadzwżenia niepożądane	Interwencja	N	n (%)	HR (95% CI)*	Wartość p*
Zgony z powodu chorób sercowo-naczyniowych	IG	6264	580 (9,3)	1,00 (0,89; 1,13)	0,98
	Standardowa terapia	6273	576 (9,2)		
Hospitalizacja z powodu zastoinowej niewydolności serca	IG	6264	310 (4,9)	0,90 (0,77; 1,05)	0,16
	Standardowa terapia	6273	343 (5,5)		
Rewaskularyzacja	IG	6264	908 (14,5)	1,06 (0,96; 1,16)	0,24
	Standardowa terapia	6273	860 (13,7)		
Dusznicza	IG	6264	709 (11,3)	0,95 (0,85; 1,05)	0,29
	Standardowa terapia	6273	743 (11,8)		
Niestabilna dusznica	IG	6264	238 (3,8)	0,91 (0,76; 1,08)	0,28
	Standardowa terapia	6273	261 (4,2)		
Amputacja kończyny lub palców	IG	6264	47 (0,8)	0,89 (0,60; 1,31)	0,55
	Standardowa terapia	6273	53 (0,8)		
Hospitalizacja z powodu chorób sercowo-naczyniowych	IG	6264	2081 (33,2)	1,00 (0,94; 1,07)	0,90
	Standardowa terapia	6273	2071 (33,0)		
Hospitalizacja z innych powodów	IG	6264	2339 (37,3)	0,99 (0,94; 1,05)	0,85
	Standardowa terapia	6273	2349 (37,4)		

\*Podane przez autorów badania

W omawianym badaniu nie wykazano różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ryzyka wystąpienia powyższych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Podsumowując można stwierdzić, że w randomizowanym badaniu *ORIGIN* stosowanie IG w porównaniu ze standardową terapią u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu glukozy w 6-letnim horyzoncie czasowym nie wiązało się ze wzrostem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych.

W poniższej tabeli zestawiono dane dla powikłań mikronaczyniowych.

**Tabela 150. Powikłania mikronaczyniowe (*ORIGIN*)**

Zadzwżenia niepożądane	Interwencja	N	HR (95% CI)*	Wartość p*
Powikłania mikronaczyniowe ogółem	IG	6264	0,97 (0,90; 1,05)	0,43

Zadzwżenia niepożąpane	Interwencja	N	HR (95% CI)*	Wartość p*
(choroby nerek oraz oczu)	Standardowa terapia	6273		

\*Podane przez autorów badania

W badaniu *ORIGIN* w 6-letnim horyzoncie czasowym nie stwierdzono, aby stosowanie IG zamiast standardowej terapii przyczyniało się do wzrostu ryzyka powikłań mikronaczyniowych.

W badaniu *ORIGIN* nie stwierdzono również, aby stosowanie IG zamiast standardowej terapii przyczyniało się do wzrostu ryzyka wystąpienia nowotworów. Dokładne dane zamieszczono w poniższej tabeli.

**Tabela 151. Nowotwory oraz zgony z powodu nowotworów (*ORIGIN*)**

Zadzwżenia niepożąpane	Interwencja	N	n (%)	HR (95% CI)*	Wartość p*
Nowotwory (ogółem)	IG	6264	476 (7,6)	1,00 (0,88; 1,13)	0,97
	Standardowa terapia	6273	477 (7,6)		
Zgony z powodu nowotworów	IG	6264	189 (3,0)	0,94 (0,77; 1,15)	0,52
	Standardowa terapia	6273	201 (3,2)		

\*Podane przez autorów badania

Dane zawarte w powyższej tabeli wskazują, iż częstość występowania nowotworów oraz zgonów z powodu nowotworów była zbliżona pomiędzy grupą pacjentów stosujących IG a grupą pacjentów otrzymujących standardową terapię.

## 13. WNIOSKI

### 13.1. Wnioski z głównej analizy efektywności klinicznej

Celem analizy było porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) stosowanego:

- w schemacie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (IG+OAD) w porównaniu z insuliną NPH dodaną do OAD, insuliną detemir (ID) dodaną do OAD, mieszankami insulinowymi (MIX) ± OAD,
- w schemacie z insuliną posiłkową i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (IG+bolus±OAD) w porównaniu z insuliną NPH dodaną do insuliny posiłkowej ± OAD, insuliną detemir (ID) dodaną do insuliny posiłkowej ± OAD, mieszankami insulinowymi (MIX)

w leczeniu cukrzycy typu 2.

Populację docelową w niniejszej analizie stanowią pacjenci z cukrzycą typu 2 wymagający leczenia z zastosowaniem insuliny. Wybór takiej populacji jest zgodny z wnioskowanym wskazaniem dla analizowanej interwencji.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 40 randomizowanych, opublikowanych prób klinicznych (podtyp II A), w których porównano efektywność kliniczną stosowania insuliny glargine w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w następujących schematach:

#### ➤ IG vs NPH

- w terapii dodanej do OAD z/bez insuliny posiłkowej: *Rosenstock 2009*;
- w terapii dodanej do insuliny posiłkowej z/bez OAD: *Koivisto 2011* oraz *Rosenstock 2001*;
- w terapii dodanej do OAD: *Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermónns 2015, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003*.

#### ➤ IG vs ID

- w terapii dodanej do OAD: *Cander 2014, Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010* oraz *Rosenstock 2008*;
- w terapii dodanej do insuliny posiłkowej z/bez OAD: *Raskin 2009* oraz *Hollander 2008*.

#### ➤ IG vs MIX

- w terapii dodanej do OAD:
  - IG+OAD vs MIX: *Al-Shaikh 2006, Janka 2005, Schiel 2007*;
  - IG+OAD vs MIX+OAD: *DURABLE 1, Kann 2006, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005*;
- IG+bolus±OAD vs MIX±OAD: *DURABLE 2, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Riddle 2013, Vora 2015*.

Czas trwania leczenia w badaniach włączonych do niniejszej analizy wynosił od 12 tygodni do 5 lat. Autorzy raportu za zasadne uznali przeprowadzenie analizy statystycznej dla dwóch okresów: 12-36 tygodni (średni okres obserwacji) oraz powyżej 36 tygodni do 5 lat (długi okres obserwacji).

Analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami dotyczącymi analiz załączanych do wniosków o refundację leków oraz w oparciu o Wytyczne Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej IG+OAD±bolus z NPH+OAD±bolus w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazała, iż w zakresie redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> po 5 latach leczenia oceniana interwencja jest lekiem mniej skutecznym w porównaniu z NPH+OAD±bolus. Jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że kontrola glikemii nie stanowiła pierwszorzędowego punktu końcowego dla wykazania różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, w związku z czym protokół badania zezwalał na modyfikowanie terapii (w tym: dodanie insuliny posiłkowej, zwiększanie dawek), przy braku właściwej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Znamienność statystyczna, wykazana dla omawianego punktu końcowego, mogła być osiągnięta ze względu na dużą próbę pacjentów biorących udział w badaniu. Ponadto częstość raportowania [na pacjenta/rok] hipoglikemii objawowej po 5 latach leczenia była istotnie statystycznie mniejsza w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem. IG+OAD±bolus charakteryzowała się wyższą skutecznością od NPH+OAD±bolus w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny bazalnej oraz w odniesieniu do zmiany masy ciała. Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus) jest zbliżony pod względem większości analizowanych punktów końcowych, za wyjątkiem kaszlu. Obliczony iloraz szans wystąpienia kaszlu jest znamieny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych NPH+OAD±bolus.

Przeprowadzone porównanie IG+bolus±OAD z NPH+bolus±OAD wykazało, iż w zakresie częstości występowania hipoglikemii nocnej oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z komparatorem po 24-28 tygodniach leczenia. Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Na podstawie przeprowadzonej analizy bezpieczeństwa można stwierdzić, iż porównywane opcje terapeutyczne (tj. IG+bolus±OAD z NPH+bolus±OAD) charakteryzują się zbliżonym profilem bezpieczeństwa.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej IG+OAD z NPH+OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazała, iż w zakresie redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> po 12-36 tygodniach leczenia oraz odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7% przy braku hipoglikemii nocnej po 24-36 tygodniach leczenia, oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z NPH+OAD. Oprócz tego wśród pacjentów leczonych IG+OAD odnotowano znamienne wyższą redukcję poziomu FPG po 24-36 tygodniach leczenia oraz wyższą redukcję poziomu FPG i FBG ogółem po 12-36 tygodniach leczenia. Ponadto leczenie schematem IG+OAD jest terapią skuteczniejszą w porównaniu do NPH+OAD w redukcji poziomu FPG do ≤6,5 mmol/l przy braku hipoglikemii nocnej 24 tygodniach leczenia oraz redukcji FPG ogółem po 24-36 tygodniach leczenia. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że zarówno po 24-36, jak i po 52 tygodniach leczenia, pacjenci leczeni IG+OAD w porównaniu do NPH+OAD, są istotnie statystycznie mniej narażeni na wystąpienie hipoglikemii nocnych. Częstość raportowania [na pacjenta/rok] hipoglikemii objawowej po 24-36 tygodniach leczenia oraz nocnej po 24-26 tygodniach leczenia była istotnie statystycznie mniejsza w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem. Natomiast IG+OAD charakteryzowała się niższą skutecznością od NPH+OAD w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny wyrażonej w postaci wartości bezwzględnych po 12-36 tygodniach leczenia oraz w odniesieniu do zmiany masy ciała po 12-36 tygodniach leczenia. Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (IG+OAD vs NPH+OAD) jest zbliżony pod względem większości analizowanych punktów końcowych, za wyjątkiem utraty pacjentów z badania ogółem oraz wirusowego zapalenia żołądka i jelit. Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem po 52 tygodniach leczenia jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IG+OAD. Z kolei obliczony iloraz szans wystąpienia wirusowego zapalenia żołądka i jelit po 24 tygodniach leczenia jest znamieny statystycznie na korzyść komparatora.



W świetle przeprowadzonej analizy statystycznej dla porównania IG+OAD vs ID+OAD wykazano, że oceniana interwencja przyniosła znamienne korzystne efekty w postaci wyższego odsetka pacjentów, u których wystąpiła redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% przy braku hipoglikemii objawowej po 26 tygodniach leczenia, wyższego odsetka pacjentów, u których wystąpił spadek poziomu FBG ≤6 mmol/l po 52 tygodniach leczenia oraz mniejszej końcowej dawki dobowej insuliny [U/kg] po 24-26 tygodniach leczenia. Należy podkreślić, że oceniana interwencja (IG+OAD) jest terapią skuteczniejszą od ID+OAD w zakresie oceny satysfakcji z leczenia wg DTSQ po 24 tygodniach leczenia. Wyniki w poszczególnych domenach kwestionariusza DTSQ wskazują ponadto, że pacjenci leczeni IG+OAD w porównaniu do chorych stosujących ID+OAD istotnie statystycznie lepiej postrzegają terapię w zakresie elastyczności i wygody leczenia, częściej również są skłonni do kontynuowania terapii oraz zarekomendowania jej innym pacjentom oraz posiadają wyższą satysfakcję z obecnego leczenia. Oprócz tego wśród pacjentów leczonych IG+OAD odnotowano istotną statystycznie przewagę nad ID+OAD w zakresie oceny jakości życia wg kwestionariusza DSC-R w domenie oceniającej odczuwanie bólu neuropatycznego po 24 tygodniach leczenia. Natomiast IG+OAD charakteryzowała się niższą skutecznością od ID+OAD w odniesieniu do hipoglikemii ogółem w przypadku oceny liczby epizodów u pacjenta/rok po 26 tygodniach leczenia oraz w odniesieniu do zmiany masy ciała zarówno po 24-26, jak i 52 tygodniach leczenia. Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona zarówno dla 24-26, jak i 52 tygodni wykazała, iż IG+OAD cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do ID+OAD, za wyjątkiem mniejszej częstości występowania utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych oraz reakcji w miejscu podania podczas 24-26 tygodniowego okresu leczenia.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej IG+bolus±OAD z ID+bolus±OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazała, iż w zakresie redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> po 26 tygodniach leczenia oraz odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> <7% po 26 tygodniach leczenia, a także którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> <7% i brak hipoglikemii po 26 tygodniach leczenia oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z ID+bolus±OAD. Natomiast IG+bolus±OAD charakteryzowała się niższą skutecznością od ID+bolus±OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała zarówno po 26, jak i 52 tygodniach leczenia. Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD) jest zbliżony pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej IG+OAD z MIX w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazała, iż w zakresie redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> po 16-24 tygodniach leczenia, odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7% po 24 tygodniach leczenia oraz odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7% oraz brak hipoglikemii nocnych po 24 tygodniach leczenia oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z MIX. Oprócz tego wśród pacjentów leczonych IG+OAD odnotowano znamienne wyższą redukcję poziomu FBG po 16-24 tygodniach leczenia oraz wyższy odsetek pacjentów, którzy uzyskali poziom FBG ≤5,5 mmol/l po 24 tygodniach leczenia. Częstość raportowania [na pacjenta/rok] hipoglikemii ogółem, objawowej i nocnej po 24 tygodniach leczenia była istotnie statystycznie mniejsza w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem. Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (IG+OAD vs MIX) jest zbliżony pod względem wszystkich analizowanych punktów końcowych.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej IG+OAD z MIX+OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w zakresie odsetków pacjentów osiągających poszczególne docelowe wartości HbA<sub>1c</sub> oraz w zakresie kontroli hipoglikemii ogółem oraz nocnych (za wyjątkiem odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7% po 24-28 tygodniach leczenia – wykazano znamienność statystyczną na korzyść komparatora: **OR=0,64 (95% CI: 0,46; 0,89)**). W przypadku redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> po 24-28 tygodniach leczenia, oceniana interwencja jest lekiem mniej skutecznym w

porównaniu z MIX+OAD (WMD=0,27(95% CI: 0,13; 0,42)). Wykazano natomiast, że wśród pacjentów leczonych IG+OAD odnotowano znamienne wyższą redukcję poziomu FBG po 24 tygodniach leczenia. Ponadto leczenie schematem IG+OAD jest terapią skuteczniejszą w porównaniu do MIX+OAD w redukcji poziomu FBG do <6,7 mmol/l po 24 tygodniach leczenia oraz redukcji FPG do docelowego poziomu 4,4-6,1 mmol/l po 28 tygodniach leczenia. Przeprowadzona metaanaliza wykazała, że po 24-28 tygodniach leczenia, pacjenci leczeni IG+OAD w porównaniu do MIX+OAD, częściej osiągają docelowy poziom FBG/FPG. IG+OAD charakteryzowała się wyższą skutecznością od MIX+OAD w odniesieniu do odsetka osób, u których zaobserwowano wystąpienie hipoglikemii ogółem oraz objawowej po 24-26 tygodniach leczenia, a także w przypadku oceny liczby epizodów (na pacjenta/rok) hipoglikemii ogółem po 24-26 tygodniach leczenia i hipoglikemii objawowej po 24-28 tygodniach leczenia. IG+OAD charakteryzowała się także wyższą skutecznością względem MIX+OAD w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny po 24-28 tygodniach leczenia oraz w odniesieniu do zmiany masy ciała po 24-28 tygodniach leczenia. Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (IG+OAD vs MIX+OAD) jest zbliżony pod względem większości analizowanych punktów końcowych, za wyjątkiem utraty pacjentów z powodu działań niepożądanych oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich. Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych po 24-28 tygodniach leczenia jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IG+OAD. Podobnie obliczony iloraz szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich po 24-26 tygodniach leczenia jest znamienne statystycznie na korzyść komparatora.

Przeprowadzona analiza efektywności klinicznej IG+bolus±OAD z MIX±OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 wykazała, iż w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> <7% przy braku hipoglikemii po 60 tygodniach leczenia, oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z MIX±OAD. Również w zakresie odsetka pacjentów, którzy uzyskali poziom HbA<sub>1c</sub> ≤6,5% po 24-36 tygodniach leczenia, oceniana interwencja jest lekiem skuteczniejszym w porównaniu z MIX±OAD. Oprócz tego wśród pacjentów leczonych IG+bolus±OAD odnotowano znamienne wyższą redukcję poziomu FPG po 52-60 tygodniach leczenia. Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała, że po 48-52 tygodniach leczenia, pacjenci leczeni IG+bolus±OAD w porównaniu do MIX±OAD, są istotnie statystycznie mniej narażeni na wystąpienie hipoglikemii nocnych. Natomiast częstość raportowania [na pacjenta/rok] hipoglikemii ogółem po 24-36 tygodniach leczenia była istotnie statystycznie większa w grupie ocenianej interwencji w porównaniu z komparatorem. Natomiast IG+bolus±OAD charakteryzowała się wyższą skutecznością od MIX±OAD w odniesieniu do zmiany całkowitej dobowej dawki insuliny po 24 tygodniach leczenia oraz w odniesieniu do satysfakcji z leczenia ocenianej za pomocą narzędzia DTSQ, również po 24 tygodniach leczenia. Analiza pozostałych punktów końcowych wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem. Profil bezpieczeństwa porównywanych opcji terapeutycznych (IG+bolus±OAD vs MIX±OAD) jest zbliżony pod względem większości analizowanych punktów końcowych, za wyjątkiem utraty pacjentów z badania ogółem oraz w przypadku przypadkowego przedawkowania lub błędu dotyczącego stosowanego leku. Obliczony iloraz szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem po 48-60 tygodniach leczenia jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych IG+bolus±OAD. Z kolei obliczony iloraz szans wystąpienia przypadkowego przedawkowania lub błędu dotyczącego stosowanego leku po 24 tygodniach leczenia jest znamienne statystycznie na korzyść komparatora.

Wprowadzenie preparatu Abasaglar® na wykaz leków refundowanych zwiększy liczbę dostępnych farmakoterapii stosowanych w cukrzycy typu 2, czego następstwem może być uzyskanie dodatkowych korzyści zdrowotnych.

Dodatkowo należy wskazać, że najnowsze wytyczne PTD [2016] podkreślają przewagę długodziałających analogów insuliny nad insuliną izofanową jako insuliną bazową (podstawową). Podkreślono, że leczenie oparte na długodziałających analogach insuliny wiąże się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii nocnych i ciężkich [17].



### 13.2. Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Abasaglar® jest lekiem dobrze tolerowanym w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Abasaglar® do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych ze stosowaniem ocenianej interwencji ( $\geq 1/10$  osób) należą hipoglikemie.

Należy podkreślić, iż również w uwzględnionych badaniach notowane zdarzenia niepożądane stanowiły przede wszystkim hipoglikemie.

W 2009 r. na stronie FDA pojawiły się informacje odnośnie możliwości pojawienia się zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów z cukrzycą w związku z używaniem IG (Lantus). Na podstawie dostępnych danych FDA zaleca, aby pacjenci nie przerywali terapii IG bez konsultacji z lekarzem. FDA nie stwierdziła związku IG ze zwiększeniem ryzyka nowotworu ze względu na niejednoznaczność wyników badań.

Na stronie EMA również odnaleziono informacje na temat bezpieczeństwa terapii insuliny glargine. W 2009 r. EMA na podstawie dostępnych danych nie potwierdziła ani nie wykluczyła możliwości zwiększonego ryzyka występowania nowotworu u pacjentów z cukrzycą leczonych IG, i zaleciła dalszą analizę dostępnych wyników badań. Potwierdza to stanowiskiem z 2013 r., gdzie na podstawie wszystkich dostępnych danych EMA nie stwierdziła związku IG ze zwiększeniem ryzyka nowotworu, zaznaczając, że badania laboratoryjne również nie wykazały takiej zależności. Zaleca dalszą analizę wszystkich nowych wyników badań, jako część rutynowej kontroli leków. Alerty zidentyfikowane na stronie MHRA były zbieżne z agencją EMA.

Na stronie URPLW MiPB nie znaleziono żadnych materiałów (raportów o zdarzeniach niepożądanych) dotyczących ocenianej interwencji jaką jest insulina glargine.

Na podstawie zidentyfikowanych przeglądów systematycznych (*Chen 2013, Karlstad 2013*) nie odnotowano związku terapii IG ze wzrostem ryzyka raka prostaty oraz nowotworów ogółem w porównaniu z innymi typami insuliny.

W oparciu o wyniki randomizowanego badania *ORIGIN* można stwierdzić, stosowanie IG w porównaniu ze standardową terapią u pacjentów z cukrzycą typu 2 z zaburzeniami metabolizmu glukozy w 6-letnim horyzoncie czasowym nie wiązało się ze wzrostem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, nowotworów oraz powikłań mikronaczyniowych.

Przeprowadzona ocena bezpieczeństwa potwierdziła, że produkt leczniczy Abasaglar® u pacjentów z cukrzycą typu 2 jest lekiem dobrze tolerowanym przez większość chorych, a jego profil bezpieczeństwa uznany jest jako akceptowalny.

## 14. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- Autorzy raportu do analizy głównej nie włączyli publikacji dostępnych jedynie jako doniesienie konferencyjne (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz (brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia ocena wiarygodności tego typu doniesień (często) ze względu na brak wystarczających danych w nich opisanych; istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/ postery/ listy/ komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych badań);
- Z uwagi na wysoce zindywidualizowany charakter postępowania terapeutycznego w cukrzycy typu 2, nawet w obrębie tych samym porównań, badania różniły się pomiędzy sobą w zakresie stosowania (ko)interwencji (różne OAD, mieszanki insulinowe, inne leki stosowane przy powikłaniach cukrzycy), o czym nie zawsze podawano pełną informację w publikacjach. Utrudniało to ocenę homogeniczności badań oraz identyfikację potencjalnych źródeł heterogeniczności badań. Populację docelową w większości badań stanowili pacjenci, którzy nie otrzymywali uprzednio terapii insuliną. W przypadku czterech badań: *Massi-Benedetti 2003* (IG+OAD vs NPH+OAD), *Rosenstock 2009* (IG+OAD±bolus z NPH+OAD±bolus) oraz *Raskin 2009* i *Hollander 2008* (IG+bolus+OAD vs ID+bolus+OAD) populacje były mieszane pod względem wcześniejszego leczenia insuliną. W 8 badaniach (*Schiel 2007*, *Koivisto 2011*, *Rosenstock 2001*, *GINGER*, *DURABLE 2*, *Rosenstock 2008*, *Vora 2015*, *Tinahones 2014*) populację stanowili pacjenci po wcześniejszej insulinoterapii. W przypadku porównania IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD uwzględniającego 2 badania (*Koivisto 2011*, *Rosenstock 2001*) w jednym z badań [*Koivisto 2011*] pacjenci przyjmowali w trakcie trwania badania OAD, natomiast w badaniu *Rosenstock 2001* pacjenci leczeni byli wyłącznie insuliną. W przypadku badania *Kann 2006* pacjenci byli włączani do badania pod warunkiem, że nie byli leczeni insuliną dłużej niż 7 dni w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Z kolei w badaniu *Robbins 2007* włączano pacjentów, którzy nie stosowali więcej niż dwie dawki insuliny dziennie przez ostatnie 3 miesiące, a w badaniu *Riddle 2013* wykluczano pacjentów, którzy stosowali terapię insuliną dłużej niż tydzień w przeciągu ostatnich 12 miesięcy.
- We wszystkich zidentyfikowanych badaniach niezależnie od populacji rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu, co wynika z różnic w sposobach ustalania dawek pomiędzy poszczególnymi insulinami (za wyjątkiem badania *Oikonomou 2014*, w którym zastosowano którym zastosowano podwójne zaślepienie [double-blind] dla analizowanej interwencji). Związane może być to jednak z ryzykiem błędu wykonania procedur przez badaczy oraz błędem pomiaru (przez badaczy lub pacjentów) w przypadku oceny subiektywnych punktów końcowych. Jednakże brak zaślepienia w tych badaniach nie powinien mieć wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych, takich jak: poziom hemoglobiny glikowanej czy redukcja masy ciała;
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. z SE na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych;
- Niektóre wyniki dla zmiennych ciągłych zostały podane w postaci średniej oraz poziomu istotności p. Na podstawie tych danych dokonywano obliczeń wartości odchylenia standardowego. Obliczanie



- wartości odchylenia standardowego z poziomu istotności statystycznej p oraz z wartości średniej związane jest z ryzykiem oszacowania;
- Niewielka liczebność prób w 3 badaniach włączonych do porównania pośredniego, poniżej 30 pacjentów w każdym z ramion terapeutycznych (*Forst 2010, Schiel 2007, Hsia 2011, Oikonomou 2014, Cander 2014, Elisha 2016*);
  - Niska (2/5 punktów w skali Jadad) lub średnia wiarygodność (3/5 punktów w skali Jadad) większości badań włączonych do analizy. Jedno badanie (*Cander 2014*) charakteryzowało się bardzo niską wiarygodnością (1/5 punktów), natomiast próba kliniczna *Oikonomou 2014* otrzymała wysoką ocenę w skali Jadad (4/5);
  - W badaniu *Hermanns 2015* (porównanie IG+OAD vs NPH+OAD) autorzy dla niektórych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.). W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu przyjęli w analizie podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT;
  - Badanie *Hermanns 2015* jest jedynym badaniem, w którym zastosowano schemat grup naprzemiennych (*cross-over*). W celu zapewnienia wiarygodności danych w niniejszej analizie przedstawiono dane dla fazy przed pierwszą zmianą terapii;
  - Sposób prezentacji wyników dla niektórych punktów końcowych w pewnych badaniach ograniczał się jedynie do ich graficznej prezentacji, dlatego też tam gdzie było to możliwe autorzy raportu odczytywali wartości podane na wykresie/grafie etc. Taki sposób postępowania z jednej strony zapobiega pominięciu ważnych danych dotyczących efektywności ocenianej interwencji, jednakże wiąże się również z ryzykiem uzyskania wyników nieprecyzyjnych lub też w skrajnych przypadkach wyników błędnych;
  - W badaniu *Cander 2014* (porównanie IG+OAD vs ID+OAD) wyniki zostały przedstawione w postaci mediany, co uniemożliwiło przeprowadzenie dalszych obliczeń statystycznych oraz uwzględnienie niniejszego badania w meteanalizach przeprowadzonych dla porównania IG+OAD vs ID+OAD;
  - W badaniach *Fritsche 2003* oraz *Hsia 2011* (porównanie IG+OAD vs NPH+OAD) insulina glargine podawana była 2 razy dziennie (rano oraz przed snem), autorzy niniejszej analizy przedstawiali dane dla połączonych grup;
  - W badaniu *Schiel 2007* (porównanie IG+OAD vs MIX) insulina glargine podawana była w jednej grupie z glimepirydem, natomiast w drugiej z glimepirydem i metforminą, autorzy niniejszej analizy przedstawiali dane dla połączonych grup;
  - W badaniu *DURABLE 2* (porównanie IG+bolus±OAD z MIX±OAD) pacjentów dzielono na cztery grupy: dwie grupy BBT (insulina glargine raz dziennie+insulina lispro posiłkowa trzy razy dziennie), grupę LM75/25 (mix lispro dwa razy dziennie) oraz grupę LM50/50 (mix lispro posiłkowa trzy razy dziennie); autorzy niniejszej analizy przedstawiali dane dla połączonych grup: BBT+BBT i LM75/27+LM50/50;
  - W badaniu *Oikonomou 2014* (porównanie IG+OAD vs NPH+OAD) dla punktu końcowego stężenie glukozy na czczo autorzy badania nie podali szczegółowej informacji odnośnie definicji niniejszego punktu końcowego. Autorzy niniejszej analizy przyjęli założenie, iż w badaniu analizowano wartość FBG (ang. *fasting blood glucose*).

## 15. DYSKUSJA

### 15.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji w celu identyfikacji badań do przeglądu pozwalających na odpowiedź na postawione pytanie kliniczne nie wprowadzono ograniczeń dotyczących rodzaju punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania.

Na etapie projektowania strategii nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA, badania RCT, badania obserwacyjne itd.), co umożliwiło identyfikację badań wtórnych oraz badań pierwotnych zawierających informacje z zakresu efektywności praktycznej. W celu zidentyfikowania dodatkowych badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia, zostało przeanalizowane piśmiennictwo doniesień naukowych oraz opracowań wtórnych. Na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji dla produktu leczniczego Abasaglar® zastosowano jedynie ograniczenie co do jednostki chorobowej: „cukrzyca typu 2” w celu ograniczenia liczby rekordów w bazach informacji medycznej;

W celu odnalezienia badań jeszcze nieopublikowanych dokonano przeszukania rejestru badań klinicznych ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)).

Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku: angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim. Autorzy raportu rozpatrzyli możliwość obniżenia wartości analizy ze względu na selekcję badań pod względem języka, w jakim opublikowano doniesienia. Wprowadzenie tego typu ograniczeń niesie za sobą ryzyko wystąpienia błędu systematycznego.

W toku wyszukiwania publikacji w medycznych bazach danych (niezależnie przez 2 osoby) dla określonego przedziału czasowego (2014-2016) zidentyfikowano 3 przeglądy systematyczne: *Rys 2014* oraz *Rys 2015*.

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 40 randomizowanych, opublikowanych prób klinicznych (*podtyp II A*), w których porównano efektywność kliniczną stosowania insuliny glargine w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 w następujących schematach:

#### ➤ IG vs NPH

- w terapii dodanej do OAD z/bez insuliny posiłkowej: *Rosenstock 2009* (1 badanie);
- w terapii dodanej do insuliny posiłkowej z/bez OAD: *Koivisto 2011* oraz *Rosenstock 2001* (2 badania);
- w terapii dodanej do OAD: *Arakaki 2014*, *Eliaschewitz 2006*, *Esposito 2008*, *Forst 2010*, *Fritsche 2003*, *Hsia 2011*, *Hermanns 2015*, *Home 2015*, *LANMET*, *Oikonomou 2014*, *Riddle 2003*, *Strojek 2010*, *Massi Benedetti 2003* (13 badań).

#### ➤ IG vs ID

- w terapii dodanej do OAD: *Cander 2014*, *Elisho 2016*, *Meneghini 2013*, *Swinen 2010* oraz *Rosenstock 2008* (5 badań);
- w terapii dodanej do insuliny posiłkowej z/bez OAD: *Raskin 2009* oraz *Hollander 2008* (2 badania).

#### ➤ IG vs MIX

- w terapii dodanej do OAD:
  - o IG+OAD vs MIX: *Al-Shaikh 2006*, *Janka 2005*, *Schiel 2007* (3 badania);
  - o IG+OAD vs MIX+OAD: *DURABLE 1*, *Kann 2006*, *Robbins 2007*, *Strojek 2009*, *Raskin 2005* (5 badań);

- IG+bolus±OAD vs MIX±OAD: *DURABLE 2*, *Bowering 2012*, *GINGER*, *Giugliano 2014*, *Jain 2010*, *Rosenstock 2008*, *Tinahones 2014*, *Riddle 2013*, *Vora 2015* (9 badań).

Dodatkową ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań/zdarzeń niepożądanych na podstawie danych z: Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL), Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA).

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono również badania kliniczne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej (badanie RCT [*ORIGIN*] porównujące ocenianą interwencję ze standardową terapią w 6-letnim horyzoncie czasowym). Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także przeglądy systematyczne przeprowadzone na podstawie badań obserwacyjnych oceniających bezpieczeństwo stosowania insuliny glargine w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (najbardziej aktualne przeglądy). Dla określonego przedziału czasowego (cztery ostatnie lata tj. 2013 r. – 2016 r.) zidentyfikowano 2 przeglądy badań obserwacyjnych (*Chen 2013*, *Karlstad 2013*) analizujących bezpieczeństwo stosowania insuliny glargine.

## 15.2. Wybór komparatora

Wyboru komparatorów do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [17, 19] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych Wytyczne oceny technologii medycznych [20].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [20]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [17, 19].

W oparciu o dane pochodzące z analizy problemu decyzyjnego przygotowanej dla insuliny glargine (Abasaglar®) właściwymi komparatorami dla niniejszego preparatu jest:

- Insulina ludzka (NPH) w terapii dodanej do OAD i/lub insuliny posiłkowej;
- Insulina detemir (ID) w terapii dodanej do OAD i/lub insuliny posiłkowej;
- Mieszanki insulin lub analogów insulin ludzkich (MIX) stosowane w monoterapii lub terapii dodanej do OAD.

Szczegółowe argumenty, uzasadniające przyjęcie poszczególnych terapii jako komparatory, znajdują się w APD [21].

## 15.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania



wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Zgodnie z rozważaną w ramach niniejszej analizy populacją docelową w niniejszym opracowaniu uwzględniono badania kliniczne, które dotyczyły pacjentów z cukrzycą typu 2 wymagających leczenia z zastosowaniem insuliny (pacjenci leczeni wcześniej insulinami oraz pacjenci nieleczeni wcześniej insulinami).

Populację docelową w większości badań stanowili pacjenci, którzy nie otrzymywali uprzednio terapii insuliną. W przypadku czterech badań: *Massi-Benedetti 2003* (IG+OAD vs NPH+OAD), *Rosenstock 2009* (IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus) oraz *Raskin 2009* i *Hollander 2008* (IG+bolus+OAD vs ID+bolus+OAD) populacje były mieszane pod względem wcześniejszego leczenia insuliną. W 8 badaniach (*Schiel 2007*, *Koivisto 2011*, *Rosenstock 2001*, *GINGER*, *DURABLE 2*, *Rosenstock 2008*, *Vara 2015*, *Tinahones 2014*) populację stanowili pacjenci po wcześniejszej insulinoterapii. W przypadku porównania IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD uwzględniającego 2 badania (*Koivisto 2011*, *Rosenstock 2001*) w jednym z badań [*Koivisto 2011*] pacjenci przyjmowali w trakcie trwania badania OAD, natomiast w badaniu *Rosenstock 2001* pacjenci leczeni byli wyłącznie insuliną. W przypadku badania *Kann 2006* pacjenci byli włączani do badania pod warunkiem, że nie byli leczeni insuliną dłużej niż 7 dni w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Z kolei w badaniu *Robbins 2007* włączano pacjentów, którzy nie stosowali więcej niż dwie dawki insuliny dziennie przez ostatnie 3 miesiące, a w badaniu *Riddle 2013* wykluczano pacjentów, którzy stosowali terapię insuliną dłużej niż tydzień w przeciągu ostatnich 12 miesięcy.

Populacja pacjentów uwzględniona we włączonych do niniejszego raportu próbach klinicznych jest zbieżna z populacją docelową, zdefiniowaną w APD. Kryteria włączenia, jak i wykluczenia chorych do badań RCT były jasno sprecyzowane. Również w większości przypadków kryteria włączenia, jak i wykluczenia z poszczególnych badań były precyzyjne.

Należy podkreślić, iż w celu zachowania wiarygodności zewnętrznej porównań do analizy nie włączano badań przeprowadzonych wyłącznie na populacji azjatyckiej. Uwzględniano badania, w których odsetek populacji azjatyckiej nie przekraczał 40%. Włączone do analizy badania zostały przeprowadzone w populacji, w której większość stanowili pacjenci o rasie kaukaskiej.

Zatem można przyjąć, że populacja oceniana w uwzględnionych badaniach klinicznych włączonych do niniejszej analizy odpowiada populacji pacjentów, która może odnieść największe korzyści ze stosowania produktu leczniczego Abasaglar® w analizowanym wskazaniu, a jej reprezentatywność należy ocenić wysoko.

Analizowane badania charakteryzują się odpowiednio długim okresem obserwacji (od 12 tygodni do 5 lat), który uznano za wystarczający do przeprowadzenia prawidłowej i wiarygodnej oceny efektywności badanej interwencji oraz uogólnienia otrzymanych wyników na populację generalną.

Dokonując analizy statystycznej, wyniki efektywności klinicznej przedstawiono osobno dla 12-36 tygodni (różne kombinacje czasowe w zależności od dostępnych badań w uwzględnionych porównaniach) oraz 52 tyg.-5 lat (różne kombinacje czasowe w zależności od dostępnych badań w uwzględnionych porównaniach).

Na wiarygodność zewnętrzną badania składa się również to, w jakim stopniu wnioski wyciągnięte z badania odpowiadają rzeczywistości związkowi pomiędzy badanym postępowaniem a obserwowanym punktem końcowym badania.

Podczas wyboru włączonych do analizy punktów końcowych autorzy przeglądu uwzględnili obecnie obowiązujące wytyczne *World Health Organisation* (WHO) [22], *American Diabetes Organisation* (ADA) [23] oraz *American College of Endocrinologist* (ACE) [24]. Rekomendują one pomiar poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>) jako ocenę kontroli glikemicznej oraz zmiany masy ciała jako jednego z czynników mających istotny wpływ na przebieg choroby. Poziom glikemii na czczo (FPG, *fasting plasma glucose*) oraz poziom glukozy we krwi po posiłku (PPG, *postprandial glucose*) stanowią dodatkowo rozpatrywane punkty końcowe służące do oceny skuteczności ocenianej terapii.



We włączonych próbach klinicznych analizowano m.in. takie punkty końcowe jak: kontrola glikemiczna mierzona HbA<sub>1c</sub> (hemoglobina glikowana), redukcja stężenia HbA<sub>1c</sub> do wartości docelowych, kontrola glikemiczna mierzona FPG (poziom glukozy na czczo), epizody hipoglikemii, zmiany masy ciała, końcowe dawki dobowe insuliny, utraty z leczenia, zgony, poważne i ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem oraz poszczególne zdarzenia niepożądane.

Na uwagę zasługuje fakt, iż zgodnie z wytycznymi ADA efekt terapeutyczny leczenia cukrzycy przedstawiony w badaniach klinicznych powinien wykazać korzyści terapii w oparciu o poprawę kontroli glikemicznej krwi. Natomiast zgodnie z wytycznymi AOTM, kiedy wyniki oceniane są na podstawie zastępczych punktów końcowych (tj. surogat), należy przedstawić związek pomiędzy użytymi surogatami, a klinicznie istotnymi punktami końcowymi. Powyższy związek został przedstawiony w osobnym dokumencie tj. w analizie problemu decyzyjnego dla preparatu Abasaglar® [21].

Zatem, reprezentatywność interwencji można uznać za wysoką.

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację, jak również długość okresu leczenia oraz liczebność badanych populacji można uznać, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do docelowej populacji.

#### 15.4. Wiarygodność wewnętrzna

Autorzy niniejszej analizy dołożyli wszelkich starań, aby przedstawić najlepsze dostępne dane porównujące efektywność kliniczną produktu leczniczego Abasaglar® vs insulina ludzka (NPH) w terapii dodanej do OAD i/lub insuliny posiłkowej, insulina detemir (ID) w terapii dodanej do OAD i/lub insuliny posiłkowej, mieszanki insuliny lub analogów insuliny ludzkiej (MIX) stosowane w monoterapii lub terapii dodanej do OAD w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych (klasyfikacja wg wytycznych AOTMiT) wszystkie włączone do analizy głównej badania kliniczne (*Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003, Koivisto 2011, Rosenstock 2001, Rosenstock 2009, Cander 2014, Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008, Raskin 2009, Hollander 2008, Al-Shaikh 2006, Janka 2005, Schiel 2007, DURABLE 1, Kann 2006, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, DURABLE 2, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Riddle 2013, Vora 2015*) zakwalifikowano jako badania o podtypie II A, co oznacza, że stanowiły poprawnie zaprojektowane kontrolne próby kliniczne z randomizacją, która zapewnia równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do niniejszego przeglądu była oceniana przy pomocy skali Jadad. Większość badań włączonych do niniejszej analizy cechowała się niską (2/5 punktów w skali Jadad) lub średnią wiarygodnością (3/5 punktów w skali Jadad). Jedno badanie (*Cander 2014*) charakteryzowało się bardzo niską wiarygodnością (1/5 punktów), natomiast próba kliniczna *Oikonomou 2014* otrzymała wysoką ocenę w skali Jadad (4/5). Stosunkowo niska jakość badań wynika z braku zaślepienia (39 badań było badaniami typu *open-label*). Brak zaślepienia w tych badaniach nie powinien mieć wpływu na ocenę głównych, obiektywnych punktów końcowych, takich jak: poziom hemoglobiny glikowanej czy redukcja masy ciała.

## 16. ZAŁĄCZNIKI

### 16.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych dla ocenianej interwencji

**Tabela 152. Strategia wyszukiwania w bazie CRD**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(insulin glargine) IN DARE, NHSEED, HTA	98
2.	(Glargine, Insulin) IN DARE, NHSEED, HTA	0
3.	(Glargine) IN DARE, NHSEED, HTA	113
4.	(glargine insulin) IN DARE, NHSEED, HTA	56
5.	(insulin glargine recombinant) IN DARE, NHSEED,	0
6.	(A21GlyB31ArgB32Arginsulin) IN DARE, NHSEED, HTA	0
7.	(A21 Gly B31 Arg B32 Arg insulin) IN DARE, NHSEED, HTA	0
8.	(insulin [A21 glycine B31 arginine B32 arginine]) IN DARE, NHSEED, HTA	0
9.	(HOE 901) IN DARE, NHSEED, HTA	0
10.	(901, HOE) IN DARE, NHSEED, HTA	0
11.	(HOE-901) IN DARE, NHSEED, HTA	0
12.	(HOE901) IN DARE, NHSEED, HTA	3
13.	(Lantus) IN DARE, NHSEED, HTA	6
14.	(Lantus Solostar) IN DARE, NHSEED, HTA	0
15.	(Solostar, Lantus) IN DARE, NHSEED, HTA	0
16.	(Abasaglar) IN DARE, NHSEED, HTA	1
17.	( Abasria) IN DARE, NHSEED, HTA	0
18.	( Basaglar) IN DARE, NHSEED, HTA	0
19.	(ly 2963016) IN DARE, NHSEED, HTA	0
20.	( ly2963016) IN DARE, NHSEED, HTA	0
21.	( optisulin) IN DARE, NHSEED, HTA	0
22.	(optisulin depot) IN DARE, NHSEED, HTA	0
23.	(optisulin long) IN DARE, NHSEED, HTA	0
24.	( toujeo) IN DARE, NHSEED, HTA	0
25.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	114
26.	(type 2 diabetes mellitus) IN DARE, NHSEED, HTA	426
27.	(NIDDM) IN DARE, NHSEED, HTA	32
28.	(MaturityOnsetDiabetes) IN DARE, NHSEED, HTA	4
29.	(Diabetes Mellitus, AdultOnset)IN DARE, NHSEED, HTA	0
30.	(AdultOnset Diabetes Mellitus) IN DARE, NHSEED, HTA	0
31.	(adult onset diabetes) IN DARE, NHSEED, HTA	0

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
32.	( adult onset diabetes mellitus) IN DARE, NHSEED, HTA	0
33.	(ketosis resistant diabetes mellitus) IN DARE, NHSEED, HTA	0
34.	34 (Diabetes Mellitus, Maturity Onset ) IN DARE, NHSEED, HTA	0
35.	(Diabetes Mellitus, Slow Onset) IN DARE, NHSEED, HTA	0
36.	(Stable Diabetes Mellitus) IN DARE, NHSEED, HTA	0
37.	(diabetes mellitus type 2) IN DARE, NHSEED, HTA	1215
38.	( diabetes mellitus type ii) IN DARE, NHSEED, HTA	1
39.	( diabetes type 2) IN DARE, NHSEED, HTA	6
40.	(diabetes type II ) IN DARE, NHSEED, HTA	3
41.	(maturity onset diabetes) IN DARE, NHSEED, HTA	4
42.	(maturity onset diabetes mellitus) IN DARE, NHSEED, HTA	1
43.	( maturity onset diabetes of the young) IN DARE, NHSEED, HTA	2
44.	(MODY) IN DARE, NHSEED, HTA	16
45.	(noninsulin dependent diabetes mellitus) IN DARE, NHSEED, HTA	1
46.	(non insulin dependent diabetes) IN DARE, NHSEED, HTA	47
47.	(noninsulin dependent diabetes) IN DARE, NHSEED, HTA	1
48.	(insulin independent diabetes) IN DARE, NHSEED, HTA	0
49.	( insulin independent diabetes mellitus) IN DARE, NHSEED, HTA	0
50.	( dm 2) IN DARE, NHSEED, HTA	8
51.	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	1377
52.	#25 AND #51	83

Data wyszukiwania: 22.03.2016 r.

## 16.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych dla ocenianej interwencji

**Tabela 153. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Glargine, Insulin	2000
2.	Glargine	2010
3.	glargine insulin	2000
4.	insulin glargine recombinant	2000
5.	A21GlyB31ArgB32Arginsulin	2000
6.	A21 Gly B31 Arg B32 Arg insulin Schema: nomesh	2
7.	Insulin, Glycyl(A21)Arginyl(B31,B32)	0
8.	Insulin, Glycyl(A21)Arginyl(B31,B32) Schema: all	0
9.	Insulin, Gly(A21)Arg(B31,B32)	2
10.	HOE 901	2002
11.	901, HOE	2000

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
12.	HOE901	2002
13.	HOE901	2000
14.	Lantus	2016
15.	Lantus Solostar	2001
16.	Solostar, Lantus	2001
17.	Abasaglar	0
18.	Abasria	1
19.	basaklar	88
20.	Basaglar	0
21.	ly 2963016	13293
22.	ly2963016	5
23.	optisulin	2
24.	optisulin depot	2
25.	optisulin long	0
26.	optisulin long Schema: all	0
27.	toujeo	5
28.	((((((((((((((((((((((((Glargine, Insulin) OR Glargine) OR glargine insulin) OR insulin glargine recombinant) OR A21GlyB31ArgB32Arginsulin) OR #6) OR Insulin, Glycyl(A21)Arginyl(B31,B32)) OR #8)OR Insulin, Gly(A21)Arg(B31,B32)) OR HOE 901) OR 901, HOE) OR HOE901) OR HOE901) OR Lantus) OR Lantus Solostar) OR Solostar, Lantus) OR Abasaglar) OR Abasria) OR basaklar) OR Basaglar) OR ly2963016) OR ly2963016) OR optisulin) OR optisulin depot) OR optisulin long) OR #27) OR toujeo	15387
29.	type 2 diabetes mellitus	105610
30.	NIDDM	106724
31.	Maturity-Onset Diabetes	106582
32.	Diabetes Mellitus, AdultOnset	111055
33.	Adult-Onset Diabetes Mellitus	111055
34.	Diabetes Mellitus, Adult Onset	111055
35.	adult onset diabetes	113148
36.	adult onset diabetes mellitus	111055
37.	diabetes, adult onset	113148
38.	Diabetes Mellitus, Ketosis-Resistant	105634
39.	Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant	105634
40.	Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus	105634
41.	ketosis resistant diabetes mellitus	105634
42.	Diabetes Mellitus, Maturity-Onset	106323
43.	Diabetes Mellitus, Maturity Onset	106323
44.	Diabetes Mellitus, Slow-Onset	105807
45.	Diabetes Mellitus, Slow Onset	105807





Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
	maturity onset diabetes of the young) OR Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent) OR Diabetes Mellitus, NonInsulinDependent) OR NonInsulinDependent Diabetes Mellitus) OR Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent) OR NoninsulinDependent Diabetes Mellitus) OR Diabetes Mellitus, NoninsulinDependent) OR noninsulin dependent diabetes mellitus) OR non insulin dependent diabetes) OR noninsulin dependent diabetes) OR insulin independent diabetes) OR insulin independent diabetes mellitus) OR dm 2	
76.	Search (((type 2 diabetes mellitus) OR NIDDM) OR MaturityOnset Diabetes) OR Diabetes Mellitus, AdultOnset) OR AdultOnset Diabetes Mellitus) OR Diabetes Mellitus, Adult Onset) OR adult onset diabetes) OR adult onset diabetes mellitus) OR diabetes, adult onset) OR Diabetes Mellitus, KetosisResistant) OR Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant) OR KetosisResistant Diabetes Mellitus) OR ketosis resistant diabetes mellitus) OR Diabetes Mellitus, MaturityOnset) OR Diabetes Mellitus, Maturity Onset) OR Diabetes Mellitus, SlowOnset) OR Diabetes Mellitus, Slow Onset) OR SlowOnset Diabetes Mellitus) OR Diabetes Mellitus, Stable) OR Stable Diabetes Mellitus) OR Diabetes Mellitus, Type II) OR diabetes mellitus type 2) OR diabetes mellitus type ii) OR diabetes mellitus, type 2) OR diabetes type 2) OR diabetes type II) OR type 2 diabetes) OR type II diabetes) OR MaturityOnset Diabetes Mellitus) OR Maturity Onset Diabetes Mellitus) OR maturity onset diabetes) OR maturity onset diabetes mellitus) OR MODY) OR maturity onset diabetes of the young) OR Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent) OR Diabetes Mellitus, NonInsulinDependent) OR NonInsulinDependent Diabetes Mellitus) OR Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent) OR NoninsulinDependent Diabetes Mellitus) OR Diabetes Mellitus, NoninsulinDependent) OR noninsulin dependent diabetes mellitus) OR non insulin dependent diabetes) OR noninsulin dependent diabetes) OR insulin independent diabetes) OR insulin independent diabetes mellitus) OR dm 2) AND (((Glargine, Insulin) OR Glargine) OR glargine insulin) OR insulin glargine recombinant) OR A21GlyB31ArgB32Arginsulin) OR #6) OR Insulin, Glycyl(A21)Arginyl(B31,B32)) OR #8) OR Insulin, Gly(A21)Arg(B31,B32)) OR HOE 901) OR 901, HOE) OR HOE901) OR HOE901) OR Lantus) OR Lantus Solostar) OR Solostar, Lantus) OR Abasaglar) OR Abasria) OR basaklar) OR Basaglar) OR ly 2963016) OR ly2963016) OR optisulin) OR optisulin depot) OR optisulin long) OR #27) OR toujeo)	1100
Data wyszukiwania: 22.03.2016 r.		

Tabela 154. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	insulin glargine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	929
2.	Glargine, Insulin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	929
3.	Glargine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	931
4.	glargine insulin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	929
5.	insulin glargine recombinant:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	29
6.	A21GlyB31ArgB32Arginsulin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
7.	A21 Gly B31 Arg B32 Arg insulin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
8.	Insulin, Glycyl (A21) Arginyl(B31,B32):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
9.	Insulin, Gly (A21) Arg(B31,B32):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
10.	HOE 901:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
11.	901, HOE:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
12.	HOE901:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
13.	HOE901:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
14.	Lantus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	50
15.	Lantus Solostar:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
16.	Solostar, Lantus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
17.	Abasaglar:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
18.	Abasria:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
19.	Basaglar:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
20.	ly 2963016:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
21.	ly2963016:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
22.	optisulin:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
23.	optisulin depot:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
24.	optisulin long:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
25.	toujeo:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
26.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25	935
27.	type 2 diabetes mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18234
28.	NIDDM:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	981
29.	Maturity Onset Diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	74
30.	Diabetes Mellitus, AdultOnset:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	44
31.	Adult-Onset Diabetes Mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	44
32.	Diabetes Mellitus, Adult Onset:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	718
33.	adult onset diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	802
34.	adult onset diabetes mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	718
35.	diabetes, adult onset:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	802
36.	Diabetes Mellitus, KetosisResistant:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
37.	Diabetes Mellitus, Ketosis Resistant:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
38.	Ketosis-Resistant Diabetes Mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
39.	ketosis resistant diabetes mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
40.	Diabetes Mellitus, MaturityOnset:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	69
41.	Diabetes Mellitus, Maturity Onset:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	69
42.	Diabetes Mellitus, SlowOnset:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
43.	Diabetes Mellitus, Slow Onset:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	51
44.	Slow-Onset Diabetes Mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
45.	Diabetes Mellitus, Stable:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1141
46.	Stable Diabetes Mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1141
47.	Diabetes Mellitus, Type II:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1872
48.	diabetes mellitus type 2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18234



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
49.	diabetes mellitus type ii:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1872
50.	diabetes mellitus, type 2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18234
51.	diabetes type 2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19593
52.	diabetes type II:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21112
53.	type 2 diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	19593
54.	type II diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2112
55.	Maturity-Onset Diabetes Mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	69
56.	Maturity Onset Diabetes Mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	69
57.	maturity onset diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	74
58.	maturity onset diabetes mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	69
59.	maturity onset diabetes of the young:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	12
60.	MODY:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
61.	Diabetes Mellitus, Non Insulin Dependent:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7363
62.	Diabetes Mellitus, NonInsulinDependent:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7096
63.	NonInsulinDependent Diabetes Mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7096
64.	Diabetes Mellitus, Noninsulin Dependent:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	136
65.	NoninsulinDependent Diabetes Mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	127
66.	Diabetes Mellitus, NoninsulinDependent:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	127
67.	noninsulin dependent diabetes mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	136
68.	non insulin dependent diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	7411
69.	noninsulin dependent diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	143
70.	insulin independent diabetes:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1012
71.	insulin independent diabetes mellitus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	939
72.	dm 2:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3852
73.	#27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72	24894
74.	#26 AND #73	790

Data wyszukiwania: 22.03.2016 r.

**Tabela 155. Strategia wyszukiwania w bazie Embase**

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'insulin glargine'/exp OR 'insulin glargine'	7198
2.	glargine, AND insulin	7621
3.	glargine	7635
4.	glargine AND insulin	7621



Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
5.	insulin AND glargine AND recombinant	711
6.	'a21 gly b31 arg b32 arg insulin'	0
7.	a21 AND gly AND b31 AND b32 AND arg AND insulin	5
8.	hoe AND 901	96
9.	901, AND hoe	96
10.	'hoe 901'	68
11.	hoe901	9
12.	lantus	1491
13.	lantus AND solostar	78
14.	solostar, AND lantus	78
15.	abasaglar	3
16.	abasria	4
17.	basaglar	4
18.	ly AND 2963016	7
19.	ly2963016	25
20.	optisulin	19
21.	optisulin AND depot	6
22.	optisulin AND long	3
23.	toujeo	10
24.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	7694
25.	type AND 2 AND ('diabetes'/exp OR diabetes) AND mellitus	210513
26.	niddm	8025
27.	'maturity onset' AND diabetes	2525
28.	diabetes AND mellitus, AND 'adult onset'	1296
29.	'adult onset' AND diabetes AND mellitus	1296
30.	diabetes AND mellitus, AND adult AND onset	12983
31.	adult AND onset AND diabetes	14787
32.	adult AND onset AND diabetes AND mellitus	12983
33.	diabetes, AND adult AND onset	14787
34.	diabetes AND mellitus, AND 'ketosis resistant'	36
35.	diabetes AND mellitus, AND ketosis AND resistant	55
36.	'ketosis resistant' AND diabetes AND mellitus	36
37.	ketosis AND resistant AND diabetes AND mellitus	55
38.	diabetes AND mellitus, AND 'maturity onset'	2394
39.	diabetes AND mellitus, AND maturity AND onset	2429
40.	diabetes AND mellitus, AND 'slow onset'	86
41.	diabetes AND mellitus, AND slow AND onset	513
42.	'slow onset' AND diabetes AND mellitus	86

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
43.	diabetes AND mellitus, AND stable	13941
44.	stable AND diabetes AND mellitus	13941
45.	diabetes AND mellitus, AND type AND ii	24922
46.	diabetes AND mellitus AND type AND 2	210506
47.	diabetes AND mellitus AND type AND ii	24922
48.	diabetes AND mellitus, AND type AND 2	210506
49.	diabetes AND type AND 2	232991
50.	diabetes AND type AND ii	28073
51.	type AND 2 AND diabetes	232991
52.	type AND ii AND diabetes	28073
53.	'maturity onset' AND diabetes AND mellitus	2394
54.	maturity AND onset AND diabetes AND mellitus	2429
55.	maturity AND onset AND diabetes	2570
56.	maturity AND onset AND diabetes AND mellitus	2429
57.	maturity AND onset AND diabetes AND of AND the AND young	1525
58.	mody	3475
59.	diabetes AND mellitus, AND non AND insulin AND dependent	185055
60.	diabetes AND mellitus, AND 'non insulin dependent'	175460
61.	'non insulin dependent' AND diabetes AND mellitus	175460
62.	diabetes AND mellitus, AND noninsulin AND dependent	1823
63.	'noninsulin dependent' AND diabetes AND mellitus	1660
64.	diabetes AND mellitus, AND 'noninsulin dependent'	1660
65.	noninsulin AND dependent AND diabetes AND mellitus	1823
66.	non AND insulin AND dependent AND diabetes	185652
67.	noninsulin AND dependent AND diabetes	1863
68.	insulin AND independent AND diabetes	23708
69.	insulin AND independent AND diabetes AND mellitus	20928
70.	dm AND 2	53910
71.	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70	358426
72.	#24 AND #71	4736

Data wyszukiwania: 22.03.2016 r.

### 16.3. Charakterystyka badań klinicznych

W poniższych tabelach zestawiono charakterystyki badań klinicznych, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyki wyjściowe osób włączonych do badania, charakterystyki interwencji ocenianych w badaniach oraz punkty końcowe oceniane w badaniach klinicznych uwzględnionych w analizie głównej.

**Badania dla porównania IG+OAD±BOLUS VS NPH+OAD±BOLUS**

**Tabela 156. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Rosenstock 2009)**

Badanie	Rosenstock 2009
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	3
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe
<b>Metodyka</b>	
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
Randomizacja	Randomizacja ze stratyfikacją względem wyjściowego poziomu HbA <sub>1c</sub> (6-9% i 9-12%)
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: ryzyko ≥3-stopniowej progresji retinopatii wg ETDRS po 5 latach; II-rzędowe: ryzyko ≥3-stopniowej progresji retinopatii wg ETDRS w innych punktach czasowych, ryzyko retinopatii cukrzycowej, zmiana punktacji wg skali ETDRS, ryzyko obrzęku plamki żółtej, zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> FPG, końcowa dawka dobową insuliny. Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem, ciężkiej oraz nocnej; działania niepożądane
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Nie zachowana; w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa brano pod uwagę populację mITT – pacjentów zrandomizowanych, którzy zostali poddani leczeniu
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 27% vs 28,5% (IG+OAD±BOLUS vs NPH+OAD±BOLUS); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 3,3% vs 2,36% (IG+OAD±BOLUS vs NPH+OAD±BOLUS)
Źródła finansowania	<i>Sanofi-Aventis</i>
Publikacje do badania	<i>Rosenstock 2009</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• T2DM trwająca ≥1 rok;</li> <li>• wiek: 30 – 70 lat;</li> <li>• terapia OADs lub insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu przez ≥1 rok przed skринingiem; leczenie w dawkach stabilnych przez ≥3 mies. przed skринingiem;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 6,0% – 12%.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	

- retinopatia proliferacyjna lub poważna retinopatia nieproliferacyjna (poziom ETDRS  $\geq 53$  w każdym oku);
- fotokoagulacja laserowa lub witrektomia przed rozpoczęciem badania;
- stosowanie jakichkolwiek analogów insuliny  $\leq 3$  mies. przed skringiem;
- skurczowe ciśnienie tętnicze krwi  $>150$  mmHg lub rozkurczowe  $>95$  mmHg podczas skringu;
- nieświadomość hipoglikemii w wywiadzie.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	IG+OAD $\pm$ BOLUS	NPH+OAD $\pm$ BOLUS
Liczebność	513	504
Wiek, średnia w latach (SD)	54,9 (8,8)	55,3 (8,5)
Płeć męska, n (%)	278 (54,2)	270 (53,6)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	100,2 (22,7)	98,7 (22,3)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,41 (1,38)	8,31 (1,38)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	34,5 (7,2)	34,1 (7,2)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	10,7 (6,9)	10,8 (6,7)
FPG, średnia w mmol/l (SD)	10,5 (3,7)	10 (3,4)
Wcześniejsze leczenie insuliną, n (%)	344 (67)	354 (70)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	IGlar przed snem + OADs w dawce sprzed badania + HI w bolusie (stosowany u 68% pacjentów) (N=513)	NPH rano i przed snem + OADs w dawce sprzed badania HI w bolusie (stosowany u 68% pacjentów) (N=504, 1 pacjent zrandomizowany do NPH otrzymywał IGLar)
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia		5 lat
Okres obserwacji		5 lat

Badania dla porównania IG+bolus $\pm$ OAD vs NPH+bolus $\pm$ OAD

Tabela 157. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Koivisto 2011)

Badanie	Koivisto 2011
Charakterystyka badania	
Ocena w skali Jadad	3



<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe w 10 krajach Europy
<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
<b>Metodyka</b>	
<b>Randomizacja</b>	Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup terapeutycznych (IG+bolus±OAD vs NPL+bolus±OAD) za pomocą centralnego systemu odpowiedzi głosowych ( <i>interactive voice response system</i> ). Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją wyjściowego poziomu HbA <sub>1c</sub> (≤8,5% vs >8,5%).
<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana poziomu HbA <sub>1c</sub> ; II-rzędowe: stężenie HbA <sub>1c</sub> , docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤6,5, <7,0 i <7,5%, dobowy profil glikemii, zmiana masy ciała, średnia dawka insuliny Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; zdarzenia niepożądane
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 6,4% vs 9,6% (IG+bolus±OAD vs NPL+bolus±OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 0 vs <1% (IG+bolus±OAD vs NPL+bolus±OAD)
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Eli Lilly and Company</i>
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Koivisto 2011</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 2;</li> <li>• Wiek ≥18 lat;</li> <li>• Terapia OADs i insuliną przez ≥3 mies. przed badaniem;</li> <li>• Terapia stabilnymi dawkami &gt;2 OADs przez 6 tyg. przed pierwszą wizytą: metforminą (≥1500 mg/dzień), pochodnymi sulfonilomocznika, repaglinidami, nateglinidami lub inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (podawane w co najmniej połowie dawki zalecanej), tiazolidynodionami (≥30 mg/dzień pioglitazonu lub ≥4 mg/dzień rosiglitazonu);</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 7,5–11,0%;</li> <li>• BMI: 25-45 kg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stosowanie innych niż wymienione w kryteriach włączenia leków antyhiperglikemicznych w ostatnich 3 mies.;</li> <li>• Epizod poważnej hipoglikemii w ostatnich 6 mies.;</li> <li>• Nieświadomość hipoglikemii;</li> <li>• Hospitalizacja lub wizyta ambulatoryjna z powodu słabej kontroli glikemii w ostatnich 6 mies.</li> </ul>	
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>	

Cecha populacji/parametr	IG+bolus±OAD	NPL+bolus±OAD	
Liczebność	187	187	
Wiek, średnia w latach (SD)	60,3 (8,1)	59,3 (8,4)	
Płeć męska, n (%)	86* (46)*	76* (40,6)*	
Rasa kaukaska, n (%)	186 (99,5)	186 (99,5)	
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	33,3 (5,0)	33,3 (5,0)	
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,8 (0,9)	8,8 (0,9)	
Pacjenci z HbA <sub>1c</sub> >8,5%	107 (57,2)	104 (55,6)	
Czas trwania cukrzycy typu 2, mediana w latach (Q1; Q3)	11,0 (8; 17)	11,0 (7; 16)	
Czas trwania leczenia insuliną, mediana w miesiącach (Q1; Q3)	16,4 (7,8; 34,1)	12,3 (6,0; 26,8)	
Dawka wcześniejszego leczenia insuliną, mediana w IU (Q1; Q3)	30,0 (16; 50)	30,0 (20; 50)	
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	Insulina bazalna	106 (56,7)	106 (56,7)
	Insulina bolusowa	20 (10,7)	9 (4,8)
	Insulina bazalna+insulina bolusowa	15 (8,0)	13 (7,0)
	Mieszanki insulin	29 (15,5)	33 (17,6)
	Inny schemat	17 (9,1)	25 (13,4)
Wcześniejsze leczenie OADs (przerwane przed lub na początku badania), n (%)	SU	154 (82,4)	164 (87,7)
	TZD	21 (11,2)	13 (7,0)
	Glinidy	13 (7,0)	7 (3,7)
	Akarboza	1 (0,5)	1 (0,5)
	Inhibitory DPP-IV	2 (1,1)	0 (0,0)
Dawka metforminy na wejściu do badania, średnia w mg (SD)	2077 (421,2)	2051 (450,0)	

	IGlar (przed snem)+ OADs metformina w dawce sprzed badania + IL jako bolus Jeden pacjent zrandomizowany do NPL otrzymywał IG	NPL (przed snem)+ OADs metformina w dawce sprzed badania + IL jako bolus Jeden pacjent zrandomizowany do NPL otrzymywał IG
<b>Dawkowanie</b>	Insulina bazalna była podawana w pojedynczej dawce przed snem. Dozwolone były modyfikacje dawkowania ze względu na bezpieczeństwo pacjentów, ale bez zmiany liczby wstrzyknięć na dzień. Stosowanie innych niż metformina OADs zostało zaprzestane	Insulina bazalna była podawana w pojedynczej dawce przed snem. Dozwolone były modyfikacje dawkowania ze względu na bezpieczeństwo pacjentów, ale bez zmiany liczby wstrzyknięć na dzień. Stosowanie innych niż metformina OADs zostało zaprzestane
<b>Sposób podawania leku</b>	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
<b>Okres leczenia</b>	24 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	26 tyg. [skrining: 2 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 158. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Rosenstock 2001)

Badanie	Rosenstock 2001
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	2
<b>Liczba ośrodków</b>	59 ośrodków
<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
<b>Randomizacja</b>	Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup terapeutycznych (IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD)
<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-equivalency</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> , II-rzędowe: dobowy profil glikemii, w tym FPG; Końcowa dawka dobowy insuliny, zmiana masy ciała Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i ciężkiej, nocnej; zdarzenia niepożądane
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 10,8% vs 8,1% (IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 3,5% vs <2,7% (IG+bolus±OAD vs

	NPH+bolus±OAD)		
<b>Źródła finansowania</b>	Sanofi-Aventis		
<b>Publikacje do badania</b>	Rosenstock 2001		
<b>Kryteria włączenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 2;</li> <li>• Wiek: 40 – 80 lat;</li> <li>• Terapia insuliną od ≥3 mies.;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub>: 7 - 12%;</li> <li>• BMI &lt;40 kg/m<sup>2</sup>.</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Istotne zaburzenia czynności wątroby i nerek;</li> <li>• Terapia OADs w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania.</li> </ul>			
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>			
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	<b>NPH+bolus±OAD</b>	
<b>Liczebność</b>	259	259	
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	59,5 (9,7)	59,2 (9,9)	
<b>Płeć męska, n (%)</b>	150 (57,9)	161 (62,2)	
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	30,7 (5,0)	30,4 (5,1)	
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	8,6 (1,2)	8,5 (1,2)	
<b>FPG, średnia w mmol/l (SD)</b>	10,6 (3,9)	11,1 (4,3)	
<b>FBG, średnia w mmol/l (SD)</b>	9,1 (2,4)	9,2 (2,4)	
<b>Pacjenci, u których wystąpiła hipoglikemia objawowa podczas skringingu, n (%)</b>	66 (25,5)	77 (29,7)	
<b>Rasa/grupa etniczna, n (%)</b>	<b>Biała</b>	208 (80,6)	209 (80,7)
	<b>Czarna</b>	40 (15,5)	36 (13,9)
	<b>Hiszpanie</b>	22 (8,5)	22 (8,5)
<b>Zraportowany wcześniejszy schemat przyjmowania insuliny basalnej, n (%)</b>	<b>Raz dziennie</b>	50 (19,3)	50 (19,3)
	<b>Dwa razy dziennie</b>	205 (79,1)	204 (78,7)
	<b>Więcej niż dwa razy dziennie</b>	4 (1,5)	5 (1,9)



Pacjenci stosujący wcześniej regularnie insulinę, n (%)	161 (62,1)	167 (64,4)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach (SD)	13,4 (8,3)	14,1 (9,0)
Wiek zachorowania na cukrzycę, średnia w latach (SD)	46,7 (9,4)	45,7 (10,7)
Czas trwania leczenia insuliną, średnia w latach (SD)	8,4 (6,9)	8,3 (7,6)
Poziom C-peptydu, średnia w mmol/L (SD)	0,6 (0,4)	0,6 (0,5)
Pacjenci z historią retinopatii, n (%)	124 (47,9)	147 (56,8)

<b>Dawkowanie</b>	IG przed snem + IH jako bolus (stosowany u 63% pacjentów)	NPH przed snem ± rano + IH jako bolus (stosowany u 63% pacjentów)
<b>Sposób podawania leku</b>	Pacjenci kontynuowali stosowanie bolusów w dawkach takich jak przed badaniem. Dawki IG były miareczkowane na podstawie glikemii na czczo.	Pacjenci, którzy przed badaniem stosowali NPH ≥2 razy dziennie, podczas badania otrzymywali 2 dawki NPH. Pacjenci kontynuowali stosowanie bolusów w dawkach takich jak przed badaniem. Dawki NPH były miareczkowane na podstawie glikemii na czczo.
<b>Okres leczenia</b>	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
<b>Okres obserwacji</b>	28 tyg.	
	29-32 tyg. [skrining: 1-4 tyg.; okres leczenia: 28 tyg.]	

Badania dla porównania IG+OAD vs NPH+OAD

Tabela 159. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Arakaki 2014)

Badanie		Arakaki 2014
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena w skali Jadad</b>		3
<b>Liczba ośrodków</b>		49 ośrodków w USA i Puerto Rico
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja ze stratyfikacją względem wcześniejszego leczenia SU oraz

względem wyjściowego poziomu HbA <sub>1c</sub> ( $\leq 8,5\%$ lub $> 8,5\%$ )	
Zaslepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> , II-rzędowe: docelowe końcowe stężenie HbA <sub>1c</sub> ( $\leq 7\%$ i $\leq 6,5\%$ ); końcowa dawka dobową insuliny; zmiany masy ciała Bezpieczeństwo: epizody nocnej, łagodnej, umiarkowanej, potwierdzonej, ciężkiej hipoglikemii; zdarzenia niepożądane
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 10,1% vs 9,9% (IG+OAD vs NPL+OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 1,2% vs 1,8% (IG+OAD vs NPL+OAD)
Źródła finansowania	<i>Eli Lilly</i>
Publikacje do badania	<i>Arakaki 2014</i>

#### Kryteria włączenia

- Wiek  $\leq 75$  lat;
- BMI  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup>;
- Cukrzyca typu 2;
- Nieskuteczna kontrola glikemii za pomocą OADs (poziom HbA<sub>1c</sub>  $\geq 7,0\%$  i  $\leq 10,0\%$ ;
- Wcześniejsza terapia eksanatydem 10 µg 2x/d w kombinacji z metforminą (1500-2500 mg/d) z/bez sulfonylomocznikiem (co najmniej połowa dawki maksymalnej) lub pioglitazonem (30-45 mg/d) przez co najmniej 3 mies.

#### Kryteria wykluczenia

- Tnsuliną w okresie 2 lat przed badaniem;
- Istotne klinicznie zaburzenia hematologiczne, onkologiczne, nerkowe, sercowe lub związane z układem pokarmowym;
- Więcej niż jeden epizod ciężkiej hipoglikemii w okresie 6 miesięcy przed badaniem;
- Przyjmowanie leków przeciwcukrzycowych (innych niż będących przedmiotem badania) lub obniżających masę ciała;
- Stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IG+OAD	NPL+OAD
Liczebność	168	171
Wiek, średnia w latach (SD)	56,2 (9,3)	56,5 (9,7)
Płeć męska, n (%)	93 (55,4)	76 (44,4)

	Afroamerykanie	14 (8,3)	13 (7,6)
	Azjaci	6 (3,6)	7 (4,1)
Grupa etniczna, n (%)	Hiszpanie	17 (10,1)	21 (12,3)
	Rdzeni Amerykanie	1 (0,6)	-
	Biali	130 (77,4)	130 (76,0)
Masa ciała, średnia w kg (SD)		102,3 (19,7)	101,6 (18,7)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)		8,22 (0,80)	8,21 (0,79)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)		34,8 (5,2)	34,9 (5,2)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)		10,3 (6,6)	9,5 (6,0)
Współistniejąca terapia OAD, n (%)	MET monoterapia	47 (28,0)	40 (23,4)
	MET + SU	104 (61,9)	105 (61,4)
	MET+PIO	10 (6,0)	22 (12,9)

**Charakterystyka interwencji**

	IG przed snem + OAD w dawce sprzed badania w kombinacji z ekstenatydem.	NPL przed snem + OAD w dawce sprzed badania w kombinacji z ekstenatydem.
Dawkowanie	Dawka OAD była stała przez cały okres leczenia, dawka insuliny była miareczkowana przez okres pierwszych 8 tyg. badania przy zastosowaniu zdefiniowanej formy miareczkowania w celu uzyskania optymalnego poziomu glikemii na czczo (4,1-5,5 mmol/L dla IG).	Dawka OAD była stała przez cały okres leczenia, dawka insuliny była miareczkowana przez okres pierwszych 8 tyg. badania przy zastosowaniu zdefiniowanej formy miareczkowania w celu uzyskania optymalnego poziomu glikemii na czczo (4,4-5,5 mmol/L dla NPL).
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	24 tyg.	
Okres obserwacji	26 tyg. [skrining: 2 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]	

Tabela 160. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Eliashewitz 2006)

Badanie	Eliashewitz 2006
---------	------------------

Charakterystyka badania	
Ocena w skali Jadad	3
Liczba ośrodków	56 ośrodków w krajach Ameryki Łacińskiej
<b>Metodyka</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
Typ badania	
Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1.
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>Equivalence. Superiority</i> przy potwierdzeniu <i>equivalence</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> , II-rzędowe: odpowiedź na leczenie; zmiana glikemii we krwi na czczo; satysfakcja pacjenta z leczenia; końcowa dawka dobową insuliny Bezpieczeństwo: epizody nocnej, łagodnej, umiarkowanej, potwierdzonej, ciężkiej hipoglikemii; zdarzenia niepożądane
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (z wyjątkiem punktu końcowego: docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii nocnej)
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 5,6% vs 2,4% (IG+OAD vs NPH+OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: <1% vs 0 (IG+OAD vs NPH+OAD)
Źródła finansowania	<i>Sanofi-Aventis</i>
Publikacje do badania	<i>Eliaschewitz 2006</i>
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek ≤ 75 lat;</li> <li>• BMI ≤ 35 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Cukrzyca typu 2;</li> <li>• Nieskuteczna kontrola glikemii za pomocą OADs (poziom HbA<sub>1c</sub> ≥ 7,5% i ≤10,5%; poziom glikemii na czczo ≥ 100 mg/dL [≥5,5 mmol/L]);</li> <li>• Wcześniejsza terapia OADs (pochodne sulfonilomocznika, włączając glimepiryd, lub kombinację sulfonilomocznika z innymi OADs takimi jak metformina lub akarboza) przez co najmniej 6 miesięcy. Wcześniejsze dawki sulfonilomocznika musiały być równoważne co najmniej do 3 mg glimepirydu;</li> <li>• Pacjenci zdolni i chętni do przyjmowania terapii przeciwcukrzycowej i samodzielnego kontrolowania poziomu glukozy we krwi w warunkach domowych.</li> </ul>	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia insuliną w okresie 3 miesięcy przed badaniem;</li> <li>• Ciąża lub laktacja;</li> <li>• Prawdopodobieństwo leczenia lekami niedopuszczonych w protokole badania (włączając nieselektywne β-blokery i kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym);</li> </ul>	



- Pacjenci włączeni do wcześniejszych badań dotyczących insuliny glargine;
- Pacjenci otrzymujący badany lek w okresie 3 miesięcy przed badaniem;
- Nadużywanie alkoholu w wywiadzie;
- U kobiet w wieku rozrodczym brak stosowania antykoncepcji.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	IG+OAD	NPH+OAD	
Liczebność	231	250	
Wiek, średnia w latach (SD)	56,1 (9,9)	57,1 (9,6)	
Płeć męska, n (%)	99 (42,9)	95 (38,0)	
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	27,3 (3,7)	27,2 (4,0)	
Grupa etniczna, n (%)	Kaukaska	101 (43,7)	121 (48,4)
	Czarni	12 (5,2)	7 (2,8)
	Azjatycka/Wschodnia	3 (1,3)	-
	Wielorasowa	100 (43,3)	108 (43,2)
	Hiszpańska	15 (6,5)	13 (5,2)
	Inna	-	1 (0,4)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	9,1 (1,0)	9,2 (0,9)	
FBG, średnia w mmol/l, (SD)	11,4 (3,2)	10,7 (3,1)	
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	10,3 (6,4)	10,8 (6,4)	
Czas trwania leczenia OAD, średnia w latach (SD)	8,7 (5,9)	8,9 (6,2)	

Charakterystyka interwencji		
	IG przed snem + OAD: glimepiryd (4 mg/dobę)	NPH przed snem + OAD: glimepiryd (4 mg/dobę)
Dawkowanie	Dawka OAD była stała przez cały okres leczenia, dawka insuliny była miareczkowana przez okres pierwszych 6 tyg. przy zastosowaniu zdefiniowanej formy miareczkowania lub określonej przez badaczy w celu osiągnięcia glikemii na czczo ≤ 100 mg/dL (≤5,5 mmol/L).	Dawka OAD była stała przez cały okres leczenia, dawka insuliny była miareczkowana przez okres pierwszych 6 tyg. przy zastosowaniu zdefiniowanej formy miareczkowania lub określonej przez badaczy w celu osiągnięcia glikemii na czczo ≤ 100 mg/dL (≤5,5 mmol/L).

Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	24 tyg.	
Okres obserwacji	28 tyg. [skrining: 4 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]	

**Tabela 161. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Esposito 2008)**

Badanie		Esposito 2008
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	3	
Liczba ośrodków	1 ośrodek we Włoszech.	
<b>Metodyka</b>	Typ badania	Randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
	Randomizacja	Pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z dwóch grup: IG+OAD oraz NPL+OAD za pomocą generowanej komputerowo, sekwencji liczb losowych.
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	<i>Non-equivalency</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: poziom HbA <sub>1c</sub> na końcu badania; II-rzędowe: docelowe końcowe stężenie HbA <sub>1c</sub> ≤7%; glikemia w osoczu na czczo Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem, objawowej, nocnej i ciężkiej; zdarzenia niepożądane	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności oraz bezpieczeństwa (z wyjątkiem punktów końcowych: docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤7%, docelowy poziom FPG ≤5,5 mmol/l, utrata pacjentów z badania ogółem)	
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 5,2% vs 5,2% (IG+OAD vs NPL+OAD)	
Źródła finansowania	<i>The Second University of Naples</i>	
Publikacje do badania	<i>Esposito 2008</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 2 trwająca &gt;2 lata;</li> <li>• Wiek: 30 – 70 lat;</li> <li>• Terapia stabilnymi dawkami metforminy lub pochodnymi sulfonylomocznika przez ≥3 mies.;</li> <li>• BMI: &lt;40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 7,5% - 10,5%;</li> </ul>		

- Poziom glikemii na czczo:  $\geq 6,7$  mmol/l ( $\geq 120$  mg/dl).

#### Kryteria wykluczenia

- Wcześniejsze leczenie insuliną, innymi lekami przeciwcukrzycowymi lub trójlekową terapią doustną w poprzednich 6 mies.;
- Terapia lekiem będącym w fazie badań klinicznych w poprzednich 3 mies.;
- Retinopatia zagrażająca utratę wzroku;
- Stosowanie leków wpływających na kontrolę glikemii (glikokortykosteroidy, leki wpływające na utratę masy ciała);
- Nieświadomość hipoglikemii lub nawracająca poważna hipoglikemia;
- Przewidywane zmiany w terapii współtowarzyszącej wpływające na kontrolę glikemii;
- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe:  $\geq 180$  mmHg; rozkurczowe:  $\geq 105$  mmHg);
- Jakkolwiek choroba somatyczna lub psychiczna mogąca przyczynić się do niskiego *adherence* stosowania insuliny;
- Obecność przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego lub poziom peptydu C  $< 0,76$  ng/l;
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (wzrost aktywności enzymów wątrobowych  $> 3$  GGN, poziom kreatyniny  $> 123,8$   $\mu$ mol/l);
- Uzależnienia od leków w wywiadzie;
- Niskie *adherence* do samodzielnej kontroli glikemii;
- Cięża lub karmienie piersią.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IG+OAD	NPL+OAD
Liczebność	55	55
Wiek, średnia w latach (SD)	54,9 (6,9)	53,8 (7,1)
Płeć męska, n (%)	29 (53)*	28 (51)*
Masa ciała, średnia w kg (SD)	84,1 (13)	84,8 (13)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	29,4 (4,6)	29,7 (4,3)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,7 (0,7)	8,8 (0,7)
FPG, średnia w mmol/l, (SD)	10,7 (2,2)	10,6 (2,3)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	8,2 (5,3)	7,8 (5,4)
Czas trwania leczenia OAD, średnia w latach (SD)	4,8 (3,1)	5,3 (3,2)
Wcześniejsze formy terapii przeciwcukrzycowej, n (%)	SU	55 (100)
	MET	55 (100)
Choroby	Retinopatia	8 (14)

współistniejące z cukrzycą, n (%)	Neuropatia	15 (26)	15 (26)
	Nefropatia	3 (5)	4 (7)
	Makroangiopatia	10 (17)	10 (17)

Charakterystyka interwencji		
	IG przed snem + OAD w dawce sprzed badania (z wyłączeniem sulfonylomocznika)	NPL przed snem + OAD w dawce sprzed badania (z wyłączeniem sulfonylomocznika)
Dawkowanie	Dawka początkowa IG wynosiła 10 IU/dzień i była miareczkowana co tydzień celu osiągnięcia FBG ≤ 100 mg/dL (≤5,56 mmol/L).	Dawka początkowa NPL wynosiła 10 IU/dzień i była miareczkowana co tydzień celu osiągnięcia FBG ≤ 100 mg/dL (≤5,56 mmol/L).
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	36 tyg.	
Okres obserwacji	40 tyg. [okres <i>run-in</i> : 4 tyg.; okres leczenia: 36 tyg.]	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 162. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Forst 2010)

Badanie		Forst 2010
Charakterystyka badania		
Ocena w skali Jadad	2	
Liczba ośrodków	1 ośrodek	
Metodyka	Typ badania	Randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
	Randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji do następujących grup interwencyjnych: IG+OAD vs NPH+OAD
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	bd
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: stężenie proinsuliny o nieuszkodzonym łańcuchu po posiłku II-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> ; zmiana glikemii we krwi; końcowa dawka dobowo insuliny Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem; zdarzenia niepożądane	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Niezachowana (w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona	



w populacji PPA, *per-protocol analysis*)

**Utrata pacjentów z badania**

Ogółem: 1% vs 1% (IG+OAD vs NPH+OAD)

**Źródła finansowania**
*Sanofi-Aventis*
**Publikacje do badania**
*Forst 2010*
**Kryteria włączenia**

- Cukrzyca typu 2;
- Brak wcześniejszej terapii insuliną;
- Terapia pochodnymi sulfonilomocznika w kombinacji z metforminą przez co najmniej 3 miesiące;
- HbA<sub>1c</sub> 6,5 - 8,5%;
- Stężenie proinsuliny o nieuszkodzonym łańcuchu: 7 -20 pmol/L).

**Kryteria wykluczenia**

- Wcześniejsza terapia insuliną; agonistami γ-receptorów aktywowanym proliferatorami peroksydomów, glinidami lub inhibitorami glikozydazy w okresie 4 tygodni przed skринingiem.

**Charakterystyka wyjściowa pacjentów**

Cecha populacji/parametr	IG+OAD	NPH+OAD
Liczebność	14	14
Wiek, średnia w latach (SD)	66,9 (6,2)	58,0 (8,5)
Płeć męska, n (%)	12 (86)*	10 (71)*
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	30,0 (3,7)	31,5 (4,9)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	7,1 (0,6)	7,1 (0,4)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	11,6 (7,5)	8,6 (4,7)

**Charakterystyka interwencji**

<b>Dawkowanie</b>	IG przed snem + OAD w dawce sprzed badania w terapii kombinacyjnej (pochodne sulfonilomocznika z metforminą)	NPH przed snem + OAD w dawce sprzed badania w terapii kombinacyjnej (pochodne sulfonilomocznika z metforminą)
<b>Sposób podawania leku</b>	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
<b>Okres leczenia</b>	12 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	12 tyg.	

**Tabela 163. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Fritsche 2003)**

Badanie		Fritsche 2003
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena w skali Jadad</b>		3
<b>Liczba ośrodków</b>		111 ośrodków w 13 krajach
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
	<b>Randomizacja</b>	Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem ośrodka w stosunku 1:1:1. Wszyscy pacjenci na wejści do fazy skringingu otrzymali numer pacjenta.
	<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Equivalence</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>		Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> , II-rzędowe: docelowe HbA <sub>1c</sub> ( $\leq 7,5\%$ ); zmiana glikemii we krwi na czczo; średni dobowy profil glikemii; docelowe FPG; zmiana masy ciała; końcowa dawka dobowo insuliny Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem, objawowej, nocnej i ciężkiej; zdarzenia niepożądane
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>		Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>		Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.
<b>Utrata pacjentów z badania</b>		Ogółem: 6,05% vs 11,6% (IG+OAD vs NPH+OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 2% vs 3% (IG+OAD vs NPH+OAD)
<b>Źródła finansowania</b>		<i>Aventis Pharma</i>
<b>Publikacje do badania</b>		<i>Fritsche 2003</i>
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 2;</li> <li>• Wiek <math>\leq 75</math> lat;</li> <li>• BMI <math>\leq 35</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Wcześniejsza doustna terapia z zastosowaniem sulfonilomocznika w monoterapii lub w połączeniu z metforminą lub akarbozą;</li> <li>• Glikemia na czczo 6,7 mmol/L lub więcej (<math>\geq 120</math> mg/dL);</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> <math>\geq 7,5\%</math> i <math>\leq 10,5\%</math>.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciąża lub laktacja;</li> <li>• Leczenie z zastosowaniem insuliny lub jakichkolwiek badanych leków w okresie 3 miesięcy poprzedzających</li> </ul>		

badanie;

- Występowanie jakichkolwiek klinicznie istotnych chorób somatycznych lub psychicznych.

**Charakterystyka wyjściowa pacjentów**

Cecha populacji/parametr	IG (rano)+OAD	IG (przed snem)+OAD	NPH+OAD
Liczebność	236	227	232
Wiek, średnia w latach (SD)	61 (9)	60 (9)	62 (9)
Płeć męska, n (%)	122 (52)*	132 (58)*	119 (51)*
Masa ciała, średnia w kg (SD)	80,7 (15,8)	82,1 (13,6)	81,0 (14,9)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	28,6 (4,5)	28,7 (3,9)	28,9 (3,9)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	9,1 (1,0)	9,1 (1,0)	9,1 (1,1)
Czas trwania cukrzycy typu 2, mediana w latach, (zakres)	9,0 (0-38)	8,2 (1-51)	9,3 (1-39)
Czas trwania leczenia OAD, mediana w latach (zakres)	7,2 (0-38)	6,2 (1-30)	7,6 (0-38)
Poziom C-peptydu, średnia w nmol/L	0,96 (0,66)	1,04 (0,59)	1,07 (0,68)

**Charakterystyka interwencji**

	IG rano + OAD sprzed badania odstawione. Pacjenci otrzymywali glimepiryd (3 mg/dobę) Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie wcześniej zdefiniowanym rozkładem w celu osiągnięcia FBG ≤ 100 mg/dL (≤5,56 mmol/L).	IG przed snem + OADs sprzed badania odstawione. Pacjenci otrzymywali glimepiryd (3 mg/dobę) Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie wcześniej zdefiniowanym rozkładem w celu osiągnięcia FBG ≤ 100 mg/dL (≤5,56 mmol/L).	NPH przed snem + OADs sprzed badania odstawione. Pacjenci otrzymywali glimepiryd (3 mg/dobę) Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie wcześniej zdefiniowanym rozkładem w celu osiągnięcia FBG ≤ 100 mg/dL (≤5,56 mmol/L).
<b>Dawkowanie</b>			
<b>Sposób podawania leku</b>	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
<b>Okres leczenia</b>		24 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	28 tyg. [okres <i>run-in</i> : 4 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Tabela 164. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Hermanns 2015)**

Badanie	Hermanns 2015
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	3
Liczba ośrodków	39 ośrodków w Niemczech
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b> Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennych ( <i>cross-over</i> )
	<b>Randomizacja</b> Randomizacja blokowa. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem ośrodka w stosunku 1:1 do sekwencji A.
	<b>Zaślepienie</b> Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	<b>Hipoteza badawcza</b> Niezdefiniowano
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: jakość życia w skali DRQoL, II-rzędowe: jakość życia, satysfakcja z leczenia, zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> ; zmiana glikemii we krwi, zmiana masy ciała, końcowa dawka dobową insuliny Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem; zdarzenia niepożądane
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 9,1% vs 7,9% (IG+OAD vs NPH+OAD)
<b>Źródła finansowania</b>	Sanofi
<b>Publikacje do badania</b>	Hermanns 2015
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjenci obu płci w wieku 18-80 lat;</li> <li>• Cukrzyca typu 2;</li> <li>• BMI: &gt;22-&lt;40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub>: ≥7,0-≤10,0%;</li> <li>• FBG≥6,7 mmol/L.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześniejsza terapia insuliną w okresie 3 miesięcy przed włączeniem;</li> <li>• Terapia więcej niż 2 lekami OAD w ciągu 4 tygodni przed włączeniem lub kontynuowanie leczenia przy zastosowaniu TZD lub GLP-1;</li> <li>• Inne czynniki, które mogą znacząco wpłynąć na jakość życia i dobre samopoczucie emocjonalne (historia kwasicy ketonowej, historia nadużywania leków lub alkoholu, retiniopatia cukrzycowa z leczeniem chirurgicznym: fotokoagulacja laserowa lub wirektomia w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub mogąca wymagać leczenia chirurgicznego w ciągu 3 miesięcy, wcześniejsza pankreatektomia, zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia czynności nerek, aktualne leczenie z powodu chorób psychiatrycznych, stosowanie systemowych</li> </ul>	



kortykosteroidów przez więcej niż 2 miesiące, wcześniejsze operacje bariatryczne lub duże zmiany dietetyczne wpływające na zmianę masy ciała [redukcja masy ciała >5 kg] w ciągu ostatnich 3 miesięcy).

Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	IG+OAD	NPH+OAD	
Liczebność	175	164	
Wiek, średnia w latach (SD)	61,9 (8,8)	62,7 (9,2)	
Płeć męska, n (%)	108* (61,7)*	97* (59,1)*	
Masa ciała, średnia w kg (SD)	90,1 (15,8)	91,1 (15,1)	
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	30,9 (4,5)	31,2 (4,7)	
FBG, średnia w mmol/L (SD)	9,24 (2,23)	9,50 (2,16)	
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,17 (0,73)	8,13 (0,72)	
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach (SD)	9,6 (5,9)	9,6 (5,9)	
Czas od pierwszego leczenia OAD, średnia w miesiącach (SD)	72,8 (62,2)	67,3 (55,3)	
Choroby współistniejące, n (%)	Zaburzenia serca	49* (28,0)	39* (23,8)
	Zaburzenia naczyniowe	151* (86,3)	145* (88,4)
	Zaburzenia nerek i dróg moczowych	43* (24,6)	30* (18,3)
Terapie towarzyszące, n (%)	MET	159* (90,9)	147* (89,6)
	SU	101* (57,7)	90* (54,9)
	Inhibitory DPP-IV	39* (22,3)	43* (26,2)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie <sup>^</sup>	IG raz dziennie o dowolnej porze (każdego dnia o tej samej) + OAD  Podczas pierwszego tygodnia leczenia dawka insuliny była codziennie miareczkowana w celu osiągnięcia FBG ≤ 5,6 mmol/L. Początkowa dawka insuliny wynosiła 10 U/dzień.  OAD-dozwolne było przyjmowanie 1 lub maksymalnie 2 leków (MET, SU lub inhibitory DPP-IV).	NPH przed snem (21:00-23:00) + OAD. Jeśli dawka NPH przekroczyła 30 IE i/lub wystąpiła nocna hipoglikemia, dawka NPH została podzielona na dwie dawki (jedna dawka była podawana przed snem, natomiast druga w godzinach porannych 07:00-09:00).  Podczas pierwszego tygodnia leczenia dawka insuliny była codziennie miareczkowana w celu	

	Dawkowanie OAD było stabilne w czasie trwania badania.	osiągnięcia FBG ≤ 5,6 mmol/L. Początkowa dawka insuliny wynosiła 10 U/dzień.  OAD-dozwolne było przyjmowanie 1 lub maksymalnie 2 leków (MET, SU lub inhibitory DPP-IV). Dawkowanie OAD było stabilne w czasie trwania badania.
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	2x24 tyg. [W niniejszej analizie przedstawiono dane z fazy przed pierwszą zmianą terapii, po 24 tyg.]	
Okres obserwacji	51 tyg. [okres skriningu: 2 tyg.; okres leczenia: 2x24 tyg; okres follow-up: 1 tydz.]	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^Przedstawiono informacje dotyczące dawkowania dla fazy przed pierwszą zmianą leczenia

Tabela 165. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (*Home 2015*)

Badanie	<i>Home 2015</i>
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	3
Liczba ośrodków	74 ośrodków w 16 krajach (Europa, Azja, Bliski Wschód, Ameryka Południowa)
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
Metodyka	
Randomizacja	W procedurze randomizacji wykorzystano system IVRS ( <i>Interactive Voice Response System/Interactive Web Response System</i> ), zapewniający utajenie randomizacji.
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> na końcu badania, II-rzędowe: dobowy profil glikemii (FPG, SMPG) docelowe HbA <sub>1c</sub> (<7% i < 6,5%); końcowa dawka dobowej insuliny; zmiana masy ciała; satysfakcja pacjenta z leczenia Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii objawowej, dziennej, nocnej i ciężkiej; zdarzenia niepożądane
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	W ocenie skuteczności zachowana dla punktów końcowych: docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤ 7% i brak hipoglikemii objawowej, docelowy poziom

	HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii nocnej. Zachowana w ocenie bezpieczeństwa.
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 5,4% vs 6,3% (IG+OAD vs NPH+OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 1,7% vs 1,1% (IG+OAD vs NPH+OAD)
<b>Źródła finansowania</b>	Sanofi
<b>Publikacje do badania</b>	Home 2015

### Kryteria włączenia

- Cukrzyca typu 2 trwająca >1 rok;
- Brak wcześniejszej terapii insuliną;
- Wiek: 30–70 lat;
- BMI: <40 kg/m<sup>2</sup>;
- HbA<sub>1c</sub> 7% -10,5%;
- Wcześniejsza terapia OADs (metforminą ≥1000mg/dzień, sulfonilomocznikiem, glinidami lub inhibitorami alfa-glukozydazy) w stabilnych dawkach przez okres ≥ 3 mies.

### Kryteria wykluczenia

- Ciąża (także planowana);
- Stosowanie inkretyn lub monoterapii tiazolidynedionem w okresie ≥ 3 miesięcy przed skringiem;
- Aktywna choroba oczu, wątroby nerek, neurologiczna, endokrynologiczna lub układu sercowonaczyniowego oraz inne poważne choroby.

### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IG+OAD	NPH+OAD
<b>Liczebność</b>	352	349
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	57,3 (8,3)	57,2 (7,8)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	154* (44*)	154* (44)*
<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	81,2 (16,0)	82,7 (15,5)
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	29,7 (4,5)	30,1 (4,5)
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	8,2 (0,8)	8,2 (0,9)
<b>FPG, średnia w mmol/l, (SD)</b>	9,2 (2,1)	9,0 (2,0)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	9,1 (5,5)	9,4 (5,7)
<b>Czas trwania leczenia OAD, średnia w latach (SD)</b>	7,5 (5,1)	7,9 (5,5)
<b>Terapia OAD na początku badania, n</b>	<b>MET</b>	338 (96,0)
	<b>SU</b>	331 (94,8)
		316 (90,5)

(%)	Repaglinid	5 (1,4)	5 (1,4)
	Inhibitory alfa-glukozydazy	5 (1,4)	7 (2,0)
	TZD	29 (8,2)	28 (8,0)
	MET monoterapia	9 (2,6)	15 (4,3)
	MET ogółem, włączając kombinacje	335 (95,2)	329 (94,3)
Terapia OAD w trakcie randomizacji, n (%)	Glimepiryd monoterapia	17 (4,8)	19 (5,4)
	Glimepiryd ogółem, włączając kombinacje <sup>^</sup>	343 (97,4)	333 (95,4)
	TZD <sup>^^</sup>	6 (1,7)	6 (1,7)
	MET+SU (glimepiryd)	326 (92,6)	314 (90,0)
Choroby współistniejące z cukrzycą, n (%)	Retinopatia	56 (15,9)	45 (12,9)
	Neuropatia	97 (27,6)	83 (23,8)
	Nefropatia	24 (6,8)	25 (7,2)

**Charakterystyka interwencji**

	IG wieczorem + OADs: glimepiryd ( $\leq 2$ mg) i metformina w dawce sprzed badania	NPH wieczorem + OADs: glimepiryd ( $\leq 2$ mg) i metformina w dawce sprzed badania
Dawkowanie	Początkowa dawka wynosiła 0,2U/kg. Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie z poziomem FPG oraz nocnym pomiarem PG. Optymalna dawka była osiągana w momencie, gdy FPG w pomiarze porannym i nocnym zawierało się w przedziale 4,4–5,5 mmol/l.	Początkowa dawka wynosiła 0,2U/kg. Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie z poziomem FPG oraz nocnym pomiarem PG. Optymalna dawka była osiągana w momencie, gdy FPG w pomiarze porannym i nocnym zawierało się w przedziale 4,4–5,5 mmol/l.
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	36 tyg.	
Okres obserwacji	39 tyg. [okres <i>run-in</i> : 2 tyg.; okres leczenia: 36 tyg.; okres <i>follow-up</i> : 1 tydz.]	



\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

^W grupie pacjentów leczonych IG 93% pacjentów otrzymywało glimepiryd w dawce 2 mg podczas badania, natomiast w grupie pacjentów leczonych NPH 92% pacjentów otrzymywało glimepiryd w dawce 2 mg podczas badania

^^Jeden pacjent przestał przyjmować TZD w ciągu kilku dni z powodu naruszenia protokołu

**Tabela 166. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Hsia 2011)**

Badanie	Hsia 2011
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	2
Liczba ośrodków	1 ośrodek
Typ badania	Randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
Metodyka	
Randomizacja	Pacjenci zostali zrandomizowani do jednej z trzech grup: grupy otrzymującej IG rano, grupy otrzymującej IG wieczorem oraz grupy otrzymującej NPH.
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>Non-equivalency</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> na końcu badania, II-rzędowe: docelowe HbA <sub>1c</sub> ( $\leq 7,0\%$ ); zmiana glikemii we krwi na czczo; satysfakcja pacjenta z leczenia; dobowy profil glikemii; zmiana masy ciała Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem, nocnej i ciężkiej; zdarzenia niepożądane
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 38,2% vs 43,3% (IG+OAD vs NPH+OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 3,4% vs 0 (IG+OAD vs NPH+OAD)
Źródła finansowania	Sanofi-Aventis
Publikacje do badania	Hsia 2011
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: 18 – 75 lat;</li> <li>• Cukrzyca typu 2 trwająca <math>\geq 1</math> rok;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 7,5%-12,0% pomimo <math>\geq 3</math> mies. terapii maksymalnymi dawkami tolerowanymi OADs w skojarzeniu (metformina, pochodne sulfonilomocznika i/lub tiazolidynodiony lub inne);</li> <li>• BMI 20 –40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Brak wcześniejszej terapii insuliną za wyjątkiem kobiet w ciąży stosujących insulinę przez &lt;1 tydz. podczas hospitalizacji.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	

- Podejrzenie lub cukrzyca typu 1;
- Zaawansowana retinopatia proliferacyjna;
- Zawód wymagający zmian nocnych lub wpływający na nieregularne spożywanie posiłków;
- Ciąża lub karmienie piersią;
- Zaburzenia czynności wątroby, nerek lub stany zdrowotne mające wpływ na kontrolę glikemii.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów				
Cecha populacji/parametr	IG (rano)+OAD	IG (przed snem)+OAD	NPH+OAD	
Liczebność	25	30	30	
Wiek, średnia w latach (SD)	53,0 (8,6)	50,3 (11,2)	53,2 (7,7)	
Płeć męska, n (%)	12 (48)*	15 (50)*	9 (30)*	
Masa ciała, średnia w kg (SD)	82,7 (14,3)	85,0 (15,0)	82,6 (18,1)	
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	31,1 (5,2)	31,6 (5,0)	32,1 (6,0)	
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	9,6 (1,2)	9,2 (1,3)	9,3 (1,6)	
FPG, średnia w mg/dL	174 (59)	189 (60)	175 (48)	
Grupa etniczna, n (%)	Hiszpanie	21 (84)	24 (80)	25 (83)
	Afroamerykanie	3 (12)	5 (17)	4 (13)
	Inna	1 (4)	1 (3)	1 (3)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	9,5 (5,2)	9,0 (5,9)	7,8 (4,2)	
OAD, n (%)	MET	24 (96)	29 (97)	30 (100)
	SU	25 (100)	30 (100)	29 (97)
	TZD	20 (80)	27 (90)	18 (60)

Charakterystyka interwencji			
	IG rano + OADs w dawce sprzed badania	IG wieczorem + OADs w dawce sprzed badania	NPH + OADs w dawce sprzed badania
Dawkowanie	Dawka insuliny była miareczkowana przez 8 tyg. rozpoczynając od dawki 10 U wśród pacjentów bez nadwagi i 16 U wśród pacjentów z nadwagą, aż do osiągnięcia glikemii na czczo 120mg/dL	Dawka insuliny była miareczkowana przez 8 tyg. rozpoczynając od dawki 10 U wśród pacjentów bez nadwagi i 16 U wśród pacjentów z nadwagą, aż do osiągnięcia glikemii	Dawka insuliny była miareczkowana przez 8 tyg. rozpoczynając od dawki 10 U wśród pacjentów bez nadwagi i 16 U wśród pacjentów z nadwagą, aż do osiągnięcia glikemii

		osiągnięcia glikemii na czczo 120mg/dL	na czczo 120mg/dL
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	26 tyg.		
Okres obserwacji	28 tyg. [okres <i>run-in</i> : 2 tyg.; okres leczenia: 26 tyg.]		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 167. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (LANMET)

Badanie	LANMET
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	3
Liczba ośrodków	7 (6 w Finlandii, 1 w Wielkiej Brytanii)
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
Randomizacja	Zastosowano; pacjentów przydzielano losowo do jednej z dwóch grup używając metody minimalizacji różnic pomiędzy grupami. Ta metoda randomizacji zapewnia dokładne dopasowanie parametrów wyjściowych, ale nie musi oznacza podziału na grupy równej wielkości.
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>Non-equivalency</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA1c, II-rzędowe: glikemia w osoczu na czczo; przyrost masy ciała; końcowa dawka dobową insuliny, parametry biochemiczne Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem, objawowej i ciężkiej; zdarzenia niepożądane
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona informacja na temat utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych.
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa
Utrata pacjentów z badania	Z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych: 1,6% vs 2,0% (IG+OAD vs NPH+OAD).
Źródła finansowania	<i>Academy of Finland and from Aventis (Bridgewater, NJ, USA).</i>
Publikacje do badania	<i>Yki-Järvinen 2006 - LANMET study</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 2 leczona SU (w stabilnej dawce) i MET (<math>\geq 1,5</math> g) lub MET w monoterapii przez co najmniej 3 miesiące przed włączeniem do badania;</li> </ul>	

- Wiek 35-75 lat;
- BMI w przedziale 20–40 kg/m<sup>2</sup>;
- Poziom HbA<sub>1c</sub> ≥8,0%;
- Stężenie glukozy w surowicy na czczo FPG ≥7 mmol/l;
- C-peptyd w surowicy na czczo ≥0,33 nmol/l (wartości referencyjne 0,33–0,69 nmol/l).

**Kryteria wykluczenia**

- Stosowanie innych doustnych leków przeciwcukrzycowych lub insuliny;
- Pozytywny wynik testu na przeciwciała GAD (*Glutamic Acid Decarboxylase*);
- Wystąpienie w historii choroby kwasicy ketonowej;
- Niespełnianie zaleceń w odniesieniu do codziennego pomiaru FPG i jego dobowego profilu w ciągu pierwszych 2 tygodni od *run-in* (pacjenci spełniający <80 % wszystkich zaleceń co do pomiaru glukozy zostali wykluczeni);
- Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych, w tym enzymów wątrobowych (aminotransferaza alaninowa, aminotransferaza asparaginianowa, fosfataza zasadowa w surowicy);
- 3-krotnie przekroczona górna granica normy oraz stężenie kreatyniny w surowicy ≥ 120 mmol/l (≥ 1,4 mg/dl);
- Obecne lub w przeszłości uzależnienie od alkoholu i/lub narkotyków;
- Ciąża;
- Stosowanie któregokolwiek z leków użytych w badaniu w ciągu 2 miesięcy przed zakwalifikowaniem do próby klinicznej;
- Stosowanie leków mających wpływ na kontrolę glikemii;
- Klinicznie istotne ogólnoustrojowe choroby współistniejące, które umożliwiłyby realizację protokołu badania i właściwą interpretację wyników;
- Retinopatia cukrzycowa wymagająca interwencji chirurgicznej w okresie 3 miesięcy przed lub w trakcie badania.

**Charakterystyka wyjściowa pacjentów**

Cecha populacji/parametr	IG+OAD	NPH+OAD	
Liczebność	61	49	
Wiek, średnia w latach (SD)	56 (7,8)*	57 (7,0)*	
Płeć męska, n (%)	38* (62)	32* (65)	
Masa ciała, średnia w kg (SD)	92 (18,7)*	94,4 (18,2)*	
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	9,5 (0,78)*	9,6 (0,7)*	
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	31,3 (5,5)*	32,0 (5,6)*	
FPG, średnia w mmol/l, (SD)	13,0 (2,3)*	12,9 (2,1)*	
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	9 (7,8)*	9 (7,0)*	
Średnia dzienna dawka przyjmowanej metforminy w g/dzień, (SD)	2,28 (0,47)*	2,19 (0,35)*	
<b>Wcześniej</b>	<b>MET ogółem</b>	Stosowana (brak odsetka)	Stosowana (brak odsetka)



przyjmowane terapie, n (%)	SU	48* (79)	42* (86)
	Inhibitory konwertazy angiotensyny	35* (57)	27* (55)
	Leki <i>beta</i> -adrenolityczn lub tiazdy	43* (71)	31* (63)

Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	IG przed snem + OADs w dawce sprzed badania (metformina) Średnia dawka: $68 \pm 5$ IU/dobę ( $0,69 \pm 0,05$ IU/kg/dobę) Początkowa wieczorna dawka obu insulin wynosiła 10 IU dla wszystkich pacjentów, którzy przyjmowali metforminę w monoterapii i 20 IU w przypadku pacjentów stosujących przed badaniem metforminę i pochodne sulfonilomocznika. Pacjenci kontynuowali stosowanie metforminy, natomiast podawanie pochodnej sulfonilomocznika zostało przerwane.	NPH przed snem + OADs w dawce sprzed badania (metformina) Średnia dawka: $70 \pm 6$ IU/dobę ( $0,66 \pm 0,04$ IU/kg/dobę) Początkowa wieczorna dawka obu insulin wynosiła 10 IU dla wszystkich pacjentów, którzy przyjmowali metforminę w monoterapii i 20 IU w przypadku pacjentów stosujących przed badaniem metforminę i pochodne sulfonilomocznika. Pacjenci kontynuowali stosowanie metforminy, natomiast podawanie pochodnej sulfonilomocznika zostało przerwane.
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	36 tyg.	
Okres obserwacji	40 tyg. [okres <i>run-in</i> : 4 tyg.; okres leczenia: 36 tyg.]	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 168. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (*Massi Benedetti 2003*)

Badanie		<i>Massi Benedetti 2003</i>
Charakterystyka badania		
Ocena w skali Jadad	3	
Liczba ośrodków	57 ośrodków w krajach Europy i Południowej Afryki	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
	Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:1. Zastosowano randomizację telefoniczną przeprowadzoną przez niezależną placówkę. Poprawne ukrycie kodu randomizacji.

<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-equivalency</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> , II-rzędowe: dobowy profil glikemii (FBG, FPG i inne); docelowa kontrola glikemii, zmiana masy ciała; końcowa dawka dobowy insuliny Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii objawowej, ciężkiej oraz nocnej; zdarzenia niepożądane
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Skuteczność i bezpieczeństwo: Niezachowana [zmodyfikowana ITT ( <i>intention-to-treat</i> ): wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali leczenie oraz uzyskali wyniki wstępne sprzed leczenia jak i w trakcie leczenia.
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 4,2% vs 10% (IG+OAD vs NPH+OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 1,7% vs 2,1% (IG+OAD vs NPH+OAD)
<b>Źródła finansowania</b>	Grant naukowy
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Massi Benedetti 2003, Yki-Järvinen 2000</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 2 trwająca przynajmniej 3 lata;</li> <li>• Wcześniejsza terapia OADs lub insuliną w kombinacji z sulfonylomoczn kiem;</li> <li>• Wiek 34-80 lat;</li> <li>• BMI &lt; 40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 7,5-12%;</li> <li>• Kobiety mogące być potencjalnie w ciąży stosujące odpowiednią metodę antykoncepcyjną;</li> <li>• Zdolność i chęć do samokontroli poziomu glukozy we krwi, przy pomocy glukometru w domu.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cięża;</li> <li>• Leczenie insuliną w ostatnich 4 tygodniach przed skringiem;</li> <li>• Retinopatia cukrzycowa z chirurgicznym leczeniem 3 miesiące przed rozpoczęciem badania lub wymagająca leczenia w okresie 3 miesięcy przed badaniem;</li> <li>• Prawdopodobieństwo stosowania leków w trakcie trwania badania, zakazanych w protokole badania;</li> <li>• Praca na zmianie nocnej;</li> <li>• Przyjmowanie któregoś z badanych leków w ostatnich dwóch miesiącach przed badaniem;</li> <li>• Klinicznie istotne sercowo-naczyniowe, wątrobowe, neurologiczne, endokrynologiczne lub inne poważne ogólnoustrojowe schorzenia, które mogłyby zaburzać realizację protokołu badania lub utrudniać interpretację wyników;</li> <li>• Nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie;</li> <li>• Osłabione funkcjonowanie wątroby, nerek;</li> <li>• Kwasica ketonowa w wywiadzie;</li> <li>• Stan zdrowia pacjenta uniemożliwiający zrozumienie natury, zakresu i możliwych konsekwencji badania;</li> <li>• Dowody na brak postawy współpracy;</li> </ul>	

- Brak możliwości uczestniczenia w wizytach.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	IG+OAD	NPH+OAD	
Liczebność	289	281	
Wiek, średnia w latach (SD)	59,6 (9,3)	59,4 (9,1)	
Płeć męska, n (%)	154* (53,3)	152* (54,1)	
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	29,7 (4,3)	28,8 (4,3)	
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	9,0 (1,2)	8,9 (1,1)	
FBG, średnia w mmol/l, (SD)	9,8 (2,5)	9,9 (2,4)	
FPG, średnia w mmol/l, (SD)	12,5 (3,3)	12,3 (3,2)	
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	10,2 (6,2)	10,5 (6,0)	
Późne powikłania cukrzycy, n (%)	121* (41,9)	109* (38,8)	
Rodzaj późnych powikłań cukrzycy, n (%)	Retinopatia	52* (18,0)	45* (16,0)
	Neuropatia	53* (18,3)	45* (16,0)
	Nefropatia	23* (8,0)	17* (6,0)
	Makroangiopatia	30* (10,4)	28* (10,0)
Poziom C-peptydu, średnia w nmol/L (SD)	0,92 (0,50)	0,89 (0,38)	
Charakterystyka interwencji			
	IG przed snem + OADs w dawce sprzed badania w terapii kombinacyjnej lub monoterapii	NPH przed snem + OADs w dawce sprzed badania w terapii kombinacyjnej lub monoterapii	
Dawkowanie	Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie z poziomem FBG, kontrolowanym przez pacjenta. Optymalna dawka była osiągana w momencie, gdy FBG wynosiła 6,66 mmol/L (120 mg/dL) przez okres 2-4 dni z brakiem hipoglikemii nocnej. Początkowa dawka insuliny obliczana była na podstawie BMI oraz FBG.	Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie z poziomem FBG, kontrolowanym przez pacjenta. Optymalna dawka była osiągana w momencie, gdy FBG wynosiła 6,66 mmol/L (120 mg/dL) przez okres 2-4 dni z brakiem hipoglikemii nocnej. Początkowa dawka insuliny obliczana była na podstawie BMI oraz FBG.	
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)	

Okres leczenia	52 tyg.
Okres obserwacji	56 tyg. [skrining: 4 tyg.; okres leczenia: 52 tyg.]

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Tabela 169. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Oikonomou 2014)**

Badanie	Oikonomou 2014	
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	4	
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe (Niemcy)	
Typ badania	Randomizowane, częściowo <i>double-blind</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych	
Metodyka	Randomizacja	Randomizacja w stosunku 1:2:2 do 3 grup (OAD, IG+OAD, NPH+OAD). Randomizacja przeprowadzona zgodnie z wymaganymi standardami.
	Zaślepienie	Zastosowano podwójne zaślepienie dla analizowanych interwencji ( <i>double-blind</i> ), nie zastosowano zaślepienia w ramieniu OAD (ramię otwarte – <i>open label</i> )
Hipoteza badawcza	Niezdefiniowano	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana liczby komórek progenitorowych śródbłonna EPC 4 tygodnie po rozpoczęciu badania, II-rzędowe: zmiana liczby komórek progenitorowych śródbłonna EPC 4 miesiące po rozpoczęciu badania; zmiana stężenia HbA <sub>1c</sub> ; zmiana stężenia glikemii na czczo Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.	
Utrata pacjentów z badania	-	
Źródła finansowania	Sanofi Aventis GmbH	
Publikacje do badania	Oikonomou 2014	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 2;</li> <li>• Leczenie OAD;</li> <li>• Wiek: 35-70 lat;</li> <li>• Poziom HbA<sub>1c</sub> w przedziale &gt;6,5-≤9%.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		



Nie przedstawiono informacji na temat kryteriów wykluczenia.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	IG+OAD	NPH+OAD
Liczebność	20	22
Wiek, średnia w latach (SD)	60,1 (7,3)	61,6 (5,9)
Płeć męska, n (%)	13 (65)	13 (59)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	32,7 (6,0)	31,8 (5,2)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	7,3 (0,9)	7,5 (0,7)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach (SD)	8,7 (6,6)	9,8 (7,2)
Pacjenci z neuropatią cukrzycową, n (%)	7 (37)	7 (35)
Pacjenci z nefropatią cukrzycową, n (%)	3 (16)	2 (10)
Pacjenci z retinopatią cukrzycową, n (%)	2 (10)	2 (10)
Glikemia na czczo, średnia w mg/dL (SD)	166,8 (50,1)	165,9 (38,9)
Poziom hemoglobiny, średnia w g/dL (SD)	13,6 (1,4)	14,1 (1,3)
Poziom leukocytów, średnia w ilość/nL (SD)	7,1 (2,2)	7,5 (1,8)
Poziom trójglicerydów, średnia w mg/dL (SD)	208,9 (168,7)	215,2 (110,7)
Charakterystyka interwencji		
	IG przed snem + OADs	NPH przed snem + OADs
<b>Dawkowanie</b>	<p>Początkowa dawka insuliny wynosiła 4 IU.                      Dawka była dostosowywana do porannego poziomu glikemii na czczo przy wykorzystaniu zdefiniowanego schematu miareczkowania w celu uzyskania optymalnego poziomu glikemii na czczo &lt;100 mg/dL.</p> <p>Stosowanie glitazonów i erytropoetyny nie było dozwolone w trakcie trwania badania. Wszystkie inne OAD, jak również leki wpływające na układ krzepnięcia oraz leki na ciśnienie krwi były dozwolone.</p>	<p>Początkowa dawka insuliny wynosiła 4 IU.                      Dawka była dostosowywana do porannego poziomu glikemii na czczo przy wykorzystaniu zdefiniowanego schematu miareczkowania w celu uzyskania optymalnego poziomu glikemii na czczo &lt;100 mg/dL.</p> <p>Stosowanie glitazonów i erytropoetyny nie było dozwolone w trakcie trwania badania. Wszystkie inne OAD, jak również leki wpływające na układ krzepnięcia oraz leki na ciśnienie</p>

	krwi były dozwolone.	
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	16 tyg.	
Okres obserwacji	16 tyg.	

Tabela 170. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Riddle 2003)

Badanie		Riddle 2003
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	3	
Liczba ośrodków	80 ośrodków w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie	
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych	
Metodyka	Randomizacja	Zastosowano; schemat randomizacji generowany był przez <i>Quintiles (Kansas City, MO)</i> poprzez łączenie kolejnych numerów kodów losowych celem przydzielenia pacjentów do grup w stosunku 1:1. Randomizację przeprowadzono używając scentralizowanego systemu telefonicznego.
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	<i>Non-equivalency</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: docelowe końcowe stężenie HbA1c $\leq 7\%$ ; II-rzędowe: glikemia w osoczu na czczo; zmiana stężenia HbA1c, średni dobowy profil glikemii; zmiana masy ciała; końcowa dawka insuliny Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem, nocnej i ciężkiej; zdarzenia niepożądane	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 9,0% vs 8,2% (IG+OAD vs NPH+OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 1,6% vs 1,0% (IG+OAD vs NPH+OAD)	
Źródła finansowania	<i>Aventis Pharma</i>	
Publikacje do badania	<i>Riddle 2003</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 2 zdiagnozowana co najmniej 2 lata przed włączeniem do badania, leczona OADs (SU, MET, pioglitazon, rozyglitazon) przez <math>\geq 3</math> miesiące wcześniej;</li> <li>• Wiek 30-70 lat;</li> <li>• BMI w zakresie 26-40 kg/m<sup>2</sup>;</li> </ul>		

- Poziom HbA<sub>1c</sub> w przedziale 7,5-10,0%;
- Stężenie glukozy w surowicy na czczo FPG  $\geq 140$  mg/dl (7,8 mmol/l).

#### Kryteria wykluczenia

- Stosowanie insuliny z wyjątkiem cukrzycy ciężowej lub < 1 tygodnia, stosowanie inhibitorów  $\alpha$ -glukozydazy, innych leków wpływających na kontrolę glikemii (w tym ogólnoustrojowych glikokortykosteroidów, nieselektywnych blokerów  $\beta$ -współczulnych, leków odchudzających);
- Wystąpienie w historii choroby kwasicy ketonowej lub samodzielnego zgłoszenia niezdolności do rozpoznania hipoglikemii;
- Poziom aminotransferazy alaninowej lub asparaginianowej >2-krotnie powyżej górnej granicy normy lub stężenie kreatyniny w surowicy na poziomie  $\geq 1,5$  mg/dl dla mężczyzn i  $\geq 1,4$  mg/dl u kobiet);
- Uzależnienie od narkotyków lub alkoholu lub niemożność świadomej zgody na udział w badaniu;
- Pozytywny wynik testu na przeciwciała GAD lub C-peptyd w surowicy na czczo  $\leq 0,25$  pmol/ml.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IG+OAD	NPH+OAD
Liczebność	367	389
Wiek, średnia w latach (SD)	55 (9,5)	56 (8,9)
Płeć męska, n (%)	202* (55)	218* (56)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	8,4 (5,55)	9,0 (5,57)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,61 (0,9)	8,56 (0,9)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	32,5 (4,64)	32,2 (4,80)
FPG, średnia w mmol/l, (SD)	11,0 (2,71)	10,8 (2,61)
Rasa, n (%)	Biała	308* (84)
	Czarna	40* (11)
	Mieszana	4* (1)
	Azjatycka	11* (3)
Wcześniej przyjmowane terapie, n (%)	MET monoterapia	29* (8)
	SU monoterapia	40* (11)
	TZD monoterapia	~3 (<1)
	MET + SU	261* (71)
	MET + TZD	11* (3)
	SU + TZD	22* (6)
		323* (83)
		51* (13)
		4* (1)
		12* (3)
		27* (7)
		39* (10)
		~3 (<1)
		288* (74)
		12* (3)
		19* (5)

Charakterystyka interwencji		
	IG przed snem + OADs w dawce sprzed badania	NPH przed snem + OADs w dawce sprzed badania
<b>Dawkowanie</b>	Dawka początkowa: 10 IU. Miareczkowanie dawki w oparciu o wyniki pomiarów stężenia glukozy w surowicy na czczo. Średnia dawka w momencie zakończenia badania: 47,2 ± 1,3 IU/dobę (0,48 ± 0,01 IU/kg/dobę).	Dawka początkowa: 10 IU. Miareczkowanie dawki w oparciu o wyniki pomiarów stężenia glukozy w surowicy na czczo. Średnia dawka w momencie zakończenia badania: 41,8 ± 1,3 IU/dobę (0,42 ± 0,01 IU/kg/dobę).
	Stosowanie, użytych przed randomizacją, doustnych leków przeciwcukrzycowych kontynuowano w czasie trwania badania.	stosowanie, użytych przed randomizacją, doustnych leków przeciwcukrzycowych kontynuowano w czasie trwania badania.
<b>Sposób podawania leku</b>	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
<b>Okres leczenia</b>	24 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	28 tyg. [okres <i>run-in</i> : 4 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Tabela 171. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (*Strojek 2010*)

Badanie	<i>Strojek 2010</i>
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3
<b>Liczba ośrodków</b>	59 ośrodków w 10 krajach
<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
<b>Randomizacja</b>	Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup terapeutycznych (IG+OAD vs NPL+OAD). Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją pod względem kraju, stosowania SU oraz wyjściowego poziomu HbA <sub>1c</sub> (≤8,5%, >8,5%)
<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority, superiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana poziomu HbA <sub>1c</sub> . II-rzędowe: średni poziom glikemii, docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> <7% lub ≤6,5%, średni dobowy profil glikemii, zmiana masy ciała, średnia dawkainsuliny. Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; zdarzenia niepożądane.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów



	z badania.
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa (z wyjątkiem utraty pacjentów z badania ogółem i z powodu zdarzeń niepożądanych)
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 6,8% vs 11,1% (IG+OAD vs NPH+OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 0 vs 3,8% (IG+OAD vs NPL+OAD)
<b>Źródła finansowania</b>	Eli Lilly and Company
<b>Publikacje do badania</b>	Strojek 2010

**Kryteria włączenia**

- Pacjenci nieleczeni insuliną;
- Wiek: ≥18 lat;
- Cukrzyca typu 2 trwająca ≥1 roku;
- HbA1c ≥7,5% i ≤10%;
- Stosowanie ≥2 OADs;
- BMI: 25 – 45 kg/m<sup>2</sup>.

**Kryteria wykluczenia**

- Istotna klinicznie choroba nerek, wątroby lub serca;
- Stosowanie akarbozy, miglitolu, pramlinitidu, eksantynidu, repaglinidu lub nateglinidu na 3 mies., przed skringiem.

**Charakterystyka wyjściowa pacjentów**

Cecha populacji/parametr	IG+OAD	NPL+OAD	
<b>Liczebność</b>	236	235	
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	57,29 (8,99) <sup>^</sup>	58,05 (9,35) <sup>^</sup>	
<b>Płeć męska, n (%)</b>	113 (49,3) <sup>^</sup>	122 (53,3) <sup>^</sup>	
<b>Rasa/grupa etniczna, n (%)</b>	<b>Kaukaska</b>	142 (62,0) <sup>^</sup>	147 (64,2) <sup>^</sup>
	<b>Hiszpanie</b>	26 (11,4) <sup>^</sup>	33 (14,4) <sup>^</sup>
	<b>Czarna/Pochodzenia Afrykańskiego</b>	14 (6,1) <sup>^</sup>	11 (4,8) <sup>^</sup>
	<b>Wschodnia Azja</b>	15 (6,6) <sup>^</sup>	10 (4,4) <sup>^</sup>
	<b>Zachodnia Azja</b>	31 (13,5) <sup>^</sup>	28 (12,2) <sup>^</sup>
	<b>Rdzenni Amerykanie</b>	1 (0,4) <sup>^</sup>	0 (0,0) <sup>^</sup>
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	31,62 (5,48) <sup>^</sup>	30,69 (5,01) <sup>**</sup>	
<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	86,05 (18,62) <sup>^</sup>	84,23 (16,83) <sup>^</sup>	

<b>Wzrost, średnia w cm (SD)</b>	164,62 (10,11) <sup>^</sup>	165,45 (10,04) <sup>**</sup>	
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	8,67 (0,68) <sup>^</sup>	8,67 (0,69) <sup>*</sup>	
<b>Pacjenci z HbA<sub>1c</sub> ≤ 8,5%</b>	104 (45,4) <sup>^</sup>	98 (43,0) <sup>*</sup>	
<b>Pacjenci przyjmujący SU, n (%)</b>	190 (83,0) <sup>^</sup>	191 (83,4) <sup>*</sup>	
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	9,90 (6,51) <sup>**</sup>	9,80 (6,45) <sup>**</sup>	
<b>Towarzyszące leczenie OADs, n (%)</b>	<b>MET+SU+TZD</b>	25 (10,9) <sup>*</sup>	24 (10,5) <sup>^</sup>
	<b>MET+SU</b>	188 (82,1) <sup>*</sup>	189 (82,5) <sup>^</sup>
	<b>MET+TZD</b>	7 (3,1) <sup>*</sup>	8 (3,5) <sup>^</sup>
	<b>SU+TZD</b>	2 (0,9) <sup>*</sup>	3 (1,3) <sup>^</sup>
	<b>≥ 3 inne OAD</b>	2 (0,9) <sup>*</sup>	2 (0,9) <sup>^</sup>
	<b>2 inne OAD</b>	2 (0,9) <sup>*</sup>	0 (0,0) <sup>^</sup>
	<b>1 OAD</b>	2 (0,9) <sup>*</sup>	3 (1,3) <sup>^</sup>
<b>Dawkowanie</b>	IG (przed snem)+ OADs w dawce sprzed badania	NPL (przed kolacją) + OADs w dawce sprzed badania	
	<p>Pacjenci stosujący, rosiglitazon na ≥ 2 tyg. przed randomizacją musieli rozpocząć stosowanie innego dodatkowego OADs i przerwać terapię rosiglitazonem. Jeśli dawka pioglitazonu przekraczała dawkę wskazaną w kombinacji z insuliną, zredukowano ją do dawki początkowej. W okresie pierwszych 4 tyg. ustalano dawkę insuliny.</p> <p>Algorytm dawkowania dla IG został zaadaptowany z badania <i>Riddle 2003</i></p>	<p>Pacjenci stosujący, rosiglitazon na ≥ 2 tyg. przed randomizacją musieli rozpocząć stosowanie innego dodatkowego OADs i przerwać terapię rosiglitazonem. Jeśli dawka pioglitazonu przekraczała dawkę wskazaną w kombinacji z insuliną, zredukowano ją do dawki początkowej. W okresie pierwszych 4 tyg. ustalano dawkę insuliny. W okresie od 5 – 12 tyg. dodano 2 dawkę IL jeśli występowały epizody nocnej hipoglikemii przed osiągnięciem docelowej glikemii, docelowa glikemia została osiągnięta ale przedposiłkowy poziom glukozy &gt; 7 mmol/l lub przy występowaniu epizodów hipoglikemii przy osiągniętej docelowej glikemii.</p>	
<b>Sposób podawania leku</b>	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)	

Okres leczenia	24 tyg.
Okres obserwacji	24 tyg.

^Dla N=229

\*Dla N=228

\*\*Dla N=227

#### Badania dla porównania IG+OAD vs ID+OAD

Tabela 172. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Cander 2014)

Badanie	Cander 2014
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	1
Liczba ośrodków	bd
Typ badania	Randomizowane ( <i>padtyp II A</i> ) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
<b>Metodyka</b>	
Randomizacja	Przeprowadzono randomizację do trzech grup terapeutycznych.
Zaślepienie	Brak informacji.
Hipoteza badawcza	Niezdefiniowana.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność (niezdefiniowano I-rzędowego punktu końcowego): redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> , końcowa dobową dawką insuliny, masa ciała Bezpieczeństwo: hipoglikemie
Informacja o utracie pacjentów z badania	Nie przedstawiono informacji na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Zachowana.
Utrata pacjentów z badania	bd
Źródła finansowania	bd
Publikacje do badania	Cander 2014
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 2;</li> <li>• Terapia OAD;</li> <li>• Brak wcześniejszej insulinoterapii;</li> <li>• Niewystarczająca kontrola glikemii;</li> <li>• Poziom: HbA<sub>1c</sub>: 7,5-10%.</li> <li>• Wiek: 35-65 lat.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stwierdzona choroba nowotworowa;</li> </ul>	

- Przewlekła niewydolność nerek lub przewlekła niewydolność wątroby;
- Cięża;
- BMI >40 kg/m<sup>2</sup>.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	IG+OAD	ID+OAD*	ID+OAD**
Liczebność	20	22	22
Wiek, mediana w latach (zakres)	59 (40-69)	57 (41-70)	54 (39-73)
Płeć męska, n (%)	7 <sup>^</sup> (35)	7 <sup>^</sup> (32)	15 <sup>^</sup> (68)
Masa ciała, mediana w kg (zakres)	79,5 (61-113)	75,5 (50-130)	84,5 (67-117)
BMI, mediana w kg/m <sup>2</sup> (zakres)	30,1 (21-37)	28,7 (22-40)	27,6 (21-36)
HbA <sub>1c</sub> , mediana w % (zakres)	9,6 (7,3-12,0)	9,9 (7,7-12,0)	9,3 (7,5-12,0)
Czas trwania cukrzycy typu 2, mediana w latach (zakres)	7,0 (1-10)	6,5 (1-10)	7,0 (2-10)
Poziom C-peptydu, mediana w ng/dL	3,4 (1,7-10,8)	2,7 (1,0-9,4)	2,5 (0,3-8,4)
Charakterystyka interwencji			
	IG raz dziennie + OAD	ID raz dziennie + OAD	ID dwa razy dziennie + OAD
<b>Dawkowanie</b>	Dawka początkowa wynosiła 0,12 U/kg/dzień i była miareczkowana co dwa tygodnie w zależności od poziomu glukozy rano przed posiłkiem  Pacjenci stosowali SU (gliklazyd) i/lub MET w dawce dostosowanej do masy ciała.	Dawka początkowa wynosiła 0,12 U/kg/dzień i była miareczkowana co dwa tygodnie w zależności od poziomu glukozy rano przed posiłkiem  Pacjenci stosowali SU (gliklazyd) i/lub MET w dawce dostosowanej do masy ciała.	Dawka początkowa wynosiła 0,12 U/kg/dzień i była miareczkowana co dwa tygodnie w zależności od poziomu glukozy rano i wieczorem przed posiłkiem  Pacjenci stosowali SU (gliklazyd) i/lub MET w dawce dostosowanej do masy ciała.
<b>Sposób podawania leku</b>	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
<b>Okres leczenia</b>		12 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>		12 tyg.	



\*ID podawana raz dziennie

\*\*ID podawana dwa razy dziennie

^Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Tabela 173. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Elisha 2016)**

Badanie		
Charakterystyka badania		
Ocena w skali Jadad	2	
Liczba ośrodków	1 ośrodek	
Typ badania	Randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych	
Metodyka	Randomizacja	Pacjenci zostali randomizowani w stosunku 1:1 do dwóch grup terapeutycznych (IG+OAD vs ID+OAD)
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	Niezdefiniowano.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność (niezdefiniowano I-rzędowego punktu końcowego): analiza składu ciała (zmiana masy ciała), rozmieszczenie tkanki tłuszczowej, FPG, redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub>	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółową informację na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT	Niezachowana.	
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 4,8% vs 23,8% (IG+ OAD vs ID+OAD).	
Źródła finansowania	Novo-Nordisk	
Publikacje do badania	Elisha 2016	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 2;</li> <li>• Wiek: 18-80 lat;</li> <li>• Pacjenci z nieskuteczną kontrolą glikemii za pomocą OADs (poziom HbA<sub>1c</sub> ≥7,5-12,0%) przy stosowaniu przynajmniej 1500 mg MET;</li> <li>• Odnotowana stabilna masa ciała w ciągu ostatnich 3 miesięcy (±5 kg);</li> <li>• Mniej niż 4 godz. ćwiczeń fizycznych tygodniowo.</li> </ul>		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cukrzyca typu 1 lub cukrzyca wtórna;</li> <li>• Insulinoterapia w ciągu ostatnich 6 miesięcy za wyjątkiem kiedy leczenie trwało mniej niż 6 dni podczas zdarzeń ostrych;</li> <li>• Brak świadomości hipoglikemii lub nawracające poważne epizody hipoglikemii;</li> <li>• Operacje bariatryczne lub stosowanie leków wpływających na masę ciała (hormony wzrostu lub testosteron,</li> </ul>		

chyba że w stabilnej dawce przez 3 miesiące, systemowe kortykosteroidy, leki przeciw otyłości, antydepresanty);

- Niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 40 ml/min);
- IV klasa niewydolności serca wg klasyfikacji NYHA (*New York Heart Association*) lub historia zawału serca, udaru mózgu lub komorowego zaburzenia rytmu serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy;
- Nowotwory ogólnoustrojowe w ciągu ostatniego roku;
- Poważne choroby psychiczne, historia narkomanii;
- Ciąża i karmienie piersią;
- *Per-protocol*: wzrost dawki gliburydu o 5 mg, wprowadzenie drugiej dawki insuliny.

**Charakterystyka wyjściowa pacjentów**

Cecha populacji/parametr	IG+OAD	ID+OAD
Liczebność	20	16
Wiek, średnia w latach (SD)	60,2 (1,6)	58,2 (3,5)
Płeć męska, n (%)	13 (65)*	11 (69*)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach (SD)	10,5 (5,4)	10,2 (4,6)
Średnia dawka MET, mg (SD)	2160 (360,4)	1850 (446,8)
Pacjenci stosujący gliburyd w dawce 5 mg/dzień, n (%)	17 (85)^	12 (75)**
Pacjenci z chorobą wieńcową, n (%)	2 (10)	2 (12,5)
Pacjenci z dyslipidemią, n (%)	16 (80)	16 (100)
Pacjenci z nadciśnieniem tętniczym, n (%)	18 (90)	13 (81,2)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	91,8 (16,3)	90,0 (17,6)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	32,8 (4,6)	31,5 (4,7)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	9,1 (1,0)	8,7 (0,8)
FPG, średnia w mmol/l (SD)	11,2 (3,0)	11,1 (3,1)

	IG wieczorem (21:00-23:00) + OAD (metformina w stałych dawkach)	ID wieczorem (21:00-23:00) + OAD (metformina w stałych dawkach)
<b>Dawkowanie</b>	Dawka początkowa wynosiła 10 U/dzień	Dawka początkowa wynosiła 10 U/dzień
	Dawka insuliny wzrastała o 1 U/dzień w celu osiągnięcia glikemii w osoczu na czczo (FPG) ≤ 5 mmol/l.	Dawka insuliny wzrastała o 1 U/dzień w celu osiągnięcia glikemii w osoczu na czczo (FPG) ≤ 5 mmol/l.
	TZD były odstawiane 6 tygodni	

	przed rozpoczęciem podawania insuliny, inhibitory DPP-4 oraz inhibitory alfa-glukozydazy były odstawiane przed randomizacją. W trakcie trwania badania pacjenci mogli przyjmować małe dawki SU (np. gliburyd w dawce 5 mg), które były ewentualnie zaprzestane przy osiągnięciu dziennej hipoglikemii < 4 mmol/l.	TZD były odstawiane 6 tygodni przed rozpoczęciem podawania insuliny, inhibitory DPP-4 oraz inhibitory alfa-glukozydazy były odstawiane przed randomizacją. W trakcie trwania badania pacjenci mogli przyjmować małe dawki SU (np. gliburyd w dawce 5 mg), które były ewentualnie zaprzestane przy osiągnięciu dziennej hipoglikemii < 4 mmol/l.
<b>Sposób podawania leku</b>	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
<b>Okres leczenia</b>		24 tyg.
<b>Okres obserwacji</b>		24 tyg.
*Obliczono na podstawie dostępnych danych ^2 pacjentów stosowało gliklazyd w dawce 30 i 90 mg/dzień **2 pacjentów stosowało gliklazyd w dawce 60 i 80 mg/dzień, 2 pacjentów stosowało repaglinid w dawce 0,5 i 1 mg/dzień		
<b>Tabela 174. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Meneghini 2013)</b>		
	<b>Badanie</b>	<b>Meneghini 2013</b>
	<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	2	
<b>Liczba ośrodków</b>	Wieloośrodkowe	
<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych	
<b>Randomizacja</b>	Pacjenci zostali zrandomizowani do dwóch grup terapeutycznych (IG+OAD: metformina vs ID+OAD: metformina)	
<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie typu <i>open-label</i>	
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i>	
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: zmiana poziomu HbA <sub>1c</sub> , II-rzędowe: zmiana FPG, odsetek pacjentów osiągających poziom HbA <sub>1c</sub> ≤7 lub ≤6,5% w 26 tygodniu oraz odsetek pacjentów, u których dodatkowo nie wystąpiły epizody hipoglikemii objawowej, 9-punktowy profil SMPG, zmiana wagi i BMI. Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem, objawowej, ciężkiej, nocnej; zdarzenia niepożądane	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	

<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 18,1% vs 16,8% (IG+ OAD vs ID+OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 1,3% vs 2,2% (IG+ OAD vs ID+OAD)
-----------------------------------	---

<b>Źródła finansowania</b>	Novo Nordisk
----------------------------	--------------

<b>Publikacje do badania</b>	Meneghini 2013
------------------------------	----------------

### Kryteria włączenia

- Wiek  $\geq 18$  lat;
- Cukrzyca typu 2  $\geq 6$  mies. przed włączeniem do badania;
- Terapia metforminą w stałej dawce ( $\geq 1500$ mg) lub w skojarzeniu z drugim OAD w maksymalnej tolerowanej dawce (min 1000 mg) przez  $\geq 3$  mies.;
- HbA<sub>1c</sub>: 7–9%;
- BMI  $\leq 35$ kg/m<sup>2</sup>.

### Kryteria wykluczenia

- Terapia GLP-1 w przeciągu ostatnich 3 mies.;
- Przewidywana zmiana terapii, która może wpływać na metabolizm glukozy;
- Współistniejące choroby, które wykluczają uczestnictwo;
- Ciąża/planowana ciąża lub karmienie piersią.

### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IG+OAD	ID+OAD	
<b>Liczebność</b>	227	226	
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	57,3 (10,3)	57,3 (10,2)	
<b>Płeć męska, n (%)</b>	127* (56)	129* (57)	
<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	81,7 (16,2)	82,8 (17,2)	
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	29,1 (3,9)	28,9 (4,0)	
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	7,86 (0,58)	7,96 (0,62)	
<b>FPG, średnia w mmol/l (SD)</b>	8,46 (2,21)	8,66 (2,26)	
	<b>MET w monoterapii</b>	62 (27,3)	62 (27,4)
<b>Wcześniejsze leczenie OAD, n (%)</b>	<b>MET+TZD</b>	15 (6,6)	15 (6,6)
	<b>MET+OAD inne niż TZD</b>	150 (66,1)	149 (65,9)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach (SD)</b>	8,4 (6,6)	8,0 (5,6)	



	IG przed snem + MET w dawce sprzed badania	ID przed snem +MET w dawce sprzed badania
<b>Dawkowanie</b>	Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie wcześniej zdefiniowanym algorytmem w celu osiągnięcia glikemii w osoczu na czczo $\leq 5$ mmol/l. Dodatkowe OAD (poza metforminą) były odstawiane przed rozpoczęciem badania.	Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie wcześniej zdefiniowanym algorytmem w celu osiągnięcia glikemii w osoczu na czczo $\leq 5$ mmol/l. Dodatkowe OAD (poza metforminą) były odstawiane przed rozpoczęciem badania.
<b>Sposób podawania leku</b>	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
<b>Okres leczenia</b>	26 tyg.	
<b>Okres obserwacji</b>	28 tyg. [skrining: 2 tyg.; okres leczenia: 26 tyg.]	
*Obliczono na podstawie dostępnych danych		
<b>Tabela 175. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Swinnen 2010)</b>		
<b>Badanie</b>		<b>Swinnen 2010</b>
<b>Charakterystyka badania</b>		
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3	
<b>Liczba ośrodków</b>	122 ośrodki w 20 krajach	
<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych	
<b>Randomizacja</b>	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1, ze stratyfikacją ze względu na ośrodek. W procedurze randomizacji zastosowano system odpowiedzi głosowych ( <i>interactive voice response system</i> ) zapewniający utajenie randomizacji ( <i>allocation concealment</i> )	
<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie typu <i>open-label</i>	
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i>	
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	Skuteczność: I-rzędowe: docelowe HbA <sub>1c</sub> ( $\leq 7,0\%$ ) bez hipoglikemii; II-rzędowe: poziom HbA <sub>1c</sub> na końcu badania; glikemia w osoczu na czczo; dobowy profil glikemii; jakość życia i satysfakcja z leczenia; parametry biochemiczne; zmiana masy ciała; końcowa dawka dobową insuliny Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem, ciężkie, nocnej	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
<b>Analiza ITT</b>	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 4,6% vs 10,1% (IG+ OAD vs ID+OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 1,5% vs 4,5% (IG+ OAD vs ID+OAD)	

<b>Źródła finansowania</b>	Novo Nordisk, Sanofi-Aventis		
<b>Publikacje do badania</b>	Swinnen 2010, Sanne 2009		
<b>Kryteria włączenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: 40-75 lat;</li> <li>• Cukrzyca typu 2 trwająca <math>\geq 12</math> mies.;</li> <li>• Brak wcześniejszej terapii insuliną;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub>: <math>\geq 7,0</math>-<math>\leq 10,5</math>%;</li> <li>• Terapia stabilnymi dawkami OADs (w tym metforminą w dawce 1g/dobę) <math>\geq 3</math> mies. przed randomizacją;</li> <li>• BMI: <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• Zdolność i chęć do samodzielnego monitorowania poziomu glukozy i prowadzenia dzienniczka pacjenta</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia agonistami receptora dla GLP- 1 lub inh bitorami dipeptydylopeptydazy IV;</li> <li>• Aktywna retinopatia proliferacyjna;</li> <li>• Zaburzenia czynności nerek lub wątroby;</li> <li>• Ciąża.</li> </ul>			
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>			
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>IG+OAD</b>	<b>ID+OAD</b>	
<b>Liczebność</b>	478	486	
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	58,7 (8,5)	58,0 (8,0)	
<b>Płeć męska, n (%)</b>	274 (57,3)	253 (52,1)	
<b>Grupa etniczna, n (%)</b>	<b>Biali</b>	368 (77,0)	382 (78,6)
	<b>Azjaci/Rasa orientalna</b>	77 (16,1)	80 (16,5)
	<b>Czarna</b>	12 (2,5)	6 (1,2)
	<b>Wielorasowość</b>	7 (1,5)	9 (1,9)
	<b>Inna</b>	14 (2,9)	9 (1,9)
<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	83,0 (16,2)	84,8 (17,9)	
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	29,7 (4,7)	30,6 (4,9)	
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	8,7 (0,9)	8,7 (0,9)	
<b>FPG, średnia w mmol/l (SD)</b>	10,4 (2,8)	10,5 (2,7)	
<b>Wcześniejsze</b>	<b>MET</b>	478 (100)	486 (100)

leczenie OAD, n (%)	SU	410 (85,8)	417 (85,8)
	TZD	74 (15,5)	89 (18,3)
	Inhibitory alfa-glukozydazy	32 (6,7)	28 (5,8)
	Glinidy	27 (5,6)	22 (4,5)
	Inne	0 (0)	1 (0,2)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach (SD)		10,1 (5,9)	9,7 (5,6)
Czas trwania terapii OAD, średnia w latach (SD)		8,6 (5,6)	8,2 (5,2)
Poziom C-peptydu, średnia w pmol/l (SD)		1049,7 (471,2)	1079,7 (490,6)
Pacjenci z późnymi powikłaniami cukrzycy, n (%)	Makroangiopatia	84 (17,6)	79 (16,3)
	Nefropatia	71 (14,9)	48 (9,9)
	Neuropatia	134 (28,0)	123 (25,3)
	Retinopatia	105 (22,0)	92 (18,9)
Dawkowanie	IG przed snem + OAD w dawce sprzed badania	ID przed snem i rano + OAD w dawce sprzed badania	
	Początkowa dawka dobową insulin wynosiła 0,2 U/kg. Pacjenci z grupy IG zwiększali dawkę o 2 U co 2 dni do uzyskania glikemii <100 mg/dl. Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie ze zdefiniowanym algorytmem. W przypadku hipoglikemii dozwolone było zmniejszenie dawki o 2-4 U. Stosowanie pochodnych tiazolidynodion zostało przerwane po randomizacji. Stosowanie innych niż metformina OADs, szybko działającej insuliny i kortykosteroidów było zabronione.	Początkowa dawka dobową insulin wynosiła 0,2 U/kg. Stosowanie pochodnych tiazolidynodion zostało przerwane po randomizacji. Stosowanie innych niż metformina OADs, szybko działającej insuliny i kortykosteroidów było zabronione.	
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)	
Okres leczenia	24 tyg.		
Okres obserwacji	25-18 tyg. [skrining: 1-4 tyg.; okres leczenia: 24 tyg.]		

Tabela 176. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Rosenstock 2008)

Badanie	Rosenstock 2008
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	3
Liczba ośrodków	80 ośrodków w Europie i USA
Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
Metodyka Randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 1:1, ze stratyfikacją ze względu na stosowanie OAD w monoterapii lub w kombinacji na wejściu do badania. W procedurze randomizacji zastosowano system odpowiedzi telefonicznych ( <i>automatic telephone response system</i> ) zapewniający utajenie randomizacji ( <i>allocation concealment</i> ).
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: I-rzędowe: poziom HbA <sub>1c</sub> na końcu badania; II-rzędowe: glikemia w osoczu na czczo; docelowe HbA <sub>1c</sub> ( $\leq 7,0\%$ lub bez hipoglikemii; zmiana masy ciała; końcowa dawka dobową insuliny, dobowy profil glikemii Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem, ciężkiej, nocnej; zdarzenia niepożądane
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Niezachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 13% vs 21% (IG+ OAD vs ID+OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 4% vs 8% (IG+ OAD vs ID+OAD)
Źródła finansowania	<i>Novo Nordisk</i>
Publikacje do badania	<i>Rosenstock 2008</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiek: <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• Cukrzyca typu 2 trwająca <math>\geq 12</math> mies.;</li> <li>• Brak wcześniejszej terapii insulinią;</li> <li>• BMI: <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• HbA<sub>1c</sub>: 7,5 - 10%;</li> <li>• Terapia 1 – 2 OADs przez <math>\geq 4</math> mies. w dawce równej co najmniej połowie maksymalnej zalecanej.</li> </ul>	
<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia pochodnymi TZD;</li> </ul>	



- Terapia  $\geq 2$  OADs w ostatnich 6 mies.;
- Nieświadomość hipoglikemii;
- Zaburzenia stanu zdrowia mogące wpływać na przebieg badania;
- Ciąża;
- $HbA_{1c} > 11\%$  po 12 tyg. uczestnictwa w badaniu;
- Przyjmowanie leków mogących wpływać na metabolizm glukozy.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	IG+OAD	ID+OAD
Liczebność	291	291
Wiek, średnia w latach (SD)	59,4 (9,6)	58,4 (10,2)
Płeć męska, n (%)	171 (58,8)*	166 (57)*
Grupa etniczna, n (%)	Biała	263 (90,4)*
	Azji i Wysp Pacyfiku	7 (2,4)*
	Czarna	12 (4,1)*
	Inna	9 (3,1)*
Masa ciała, średnia w kg (SD)	87,4 (17,4)	87,4 (16,6)
BMI, średnia w $kg/m^2$ (SD)	30,5 (4,6)	30,6 (4,8)
$HbA_{1c}$ , średnia w % (SD)	8,62 (0,77)	8,64 (0,78)
Terapia OAD, n (%)	Monoterapia ogółem	70 (24)
	MET monoterapia	33 (11)
	Sekretagogi w monoterapii	37 (13)
	Terapia skojarzona ogółem	221 (76)
	MET+sekretagogi	215 (73,9)*
	MET+inhibitory alfa-glukozydazy	1 (0,34)*
	Sekretagogi+inhibitory alfa-glukozydazy	4 (11,6)*
	Sekretagogi+sekretagogi	1 (0,34)*
		73 (25)
		32 (11)
		41 (14)
		218 (75)
		212 (72,9)*
		3 (1,03)*
		3 (1,03)*
		-

(SU+glinidy)		
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach (SD)	9,1 (6,4)	9,1 (6,1)
Poziom C-peptydu, średnia w nmol/l (SD)	0,85 (0,55)	0,87 (0,56)
Dawkowanie	IG przed snem + OAD w dawce sprzed badania  Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie wcześniej zdefiniowanym algorytmem w celu osiągnięcia glikemii w osoczu na czczo ≤6 mmol/l.	ID przed snem (±rano)+ OAD w dawce sprzed badania  Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie wcześniej zdefiniowanym algorytmem w celu osiągnięcia glikemii w osoczu na czczo ≤6 mmol/l. Pacjentom z grupy ID podawano 2 dawki insuliny jeśli poziom glukozy przed kolacją wynosił >7 mmol/L, ale tylko w sytuacji gdy glikemia przed śniadaniem wynosiła <7 mmol/l lub nocna hipoglikemia uniemożliwiała osiągnięcie odpowiedniej glikemii
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia		52 tyg.
Okres obserwacji		52 tyg.

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Badania dla porównania IG+BOLUS±OAD VS ID+BOLUS±OAD

Tabela 177. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Hollander 2008)

Badanie	Hollander 2008	
Charakterystyka badania		
Ocena w skali Jadad	3	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
	Randomizacja	Randomizacja centralna z zastosowaniem systemu telefonicznego, w stosunku 2:1 (ID:IG)
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>

<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i>	
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	I-rzędowe: poziom HbA1c na końcu badania II-rzędowe: docelowe HbA1c ( $\leq 7,0\%$ ) z/bez hipoglikemii; zmiana masy ciała; dobowy profil glikemii, w tym FPG; końcowa dawka dobowy insuliny Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem, ciężkiej, nocnej; działania niepożądane	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.	
<b>Analiza ITT</b>	Nie zachowana, w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa brano pod uwagę populację mITT	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 21,5% vs 20% (IG+BOLUS±OAD VS ID+BOLUS±OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 3% vs 6% (IG+BOLUS±OAD VS ID+BOLUS±OAD)	
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Novo Nordisk</i>	
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Hollander 2008</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>TDM2 trwająca <math>\geq 12</math> mies.;</li> <li>BMI: <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>HbA1c: 7,0-<math>\leq 11\%</math>;</li> <li>terapia OADs lub insuliną <math>\pm</math> OADs przez <math>&gt;4</math> mies.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>brak.</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>IG+BOLUS±OAD</b>	<b>ID+BOLUS±OAD</b>
<b>Liczebność</b>	105	214
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	58 (11)	59 (11)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	55 (52,4)	130 (60,7)
<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	91,5 (17,9)	93,3 (17,5)
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	8,8 (1,1)	8,6 (1,0)
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	31,7 (4,7)	31,5 (4,7)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	13,4 (7,8)	13,6 (8,1)
<b>Terapia stosowana Tylko OAD</b>	17 (16,2)	42 (19,6)

wyjściowo, n (%)	Insulina	34 (32,4)	79 (36,9)
	Insulina + OAD	54 (51,4)	93 (43,5)
<b>Charakterystyka interwencji</b>			
	IGlar przed snem + OAD w dawce sprzed badani + IAsp jako bolus (N=105)		IDet przed snem (±rano) + OAD w dawce sprzed badani + IAsp jako bolus (N=214)
<b>Dawkowanie</b>	Jeśli przed rozpoczęciem badani pacjent stosował insulinę bazową >1 dziennie, całkowitą dawkę zredukowano o 30% i podawano raz na dobę. Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie ze zdefiniowanym algorytmem w celu osiągnięcia glikemii w osoczu na czczo ≤6 mmol/l (≤ 108 mg/dL). Pacjentom z grupy ID podawano 2 dawki insuliny jeśli poziom glukozy przed kolacją wynosił ≤6 mmol/L.		
<b>Sposób podawania leku</b>	Iniekcje podskórne (insulina)		Iniekcje podskórne (insulina)
<b>Okres leczenia</b>	52 tygodnie		
<b>Okres obserwacji</b>	52 tygodnie		

Tabela 178. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Raskin 2009)

Badanie	Raskin 2009
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	2
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe
<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
<b>Randomizacja</b>	Randomizacja w stosunku 2:1 (ID:IG); brak szczegółowego opisu randomizacji
<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	I-rzędowe: poziom HbA1c na końcu badania; II-rzędowe: docelowe HbA1c (<7,0%) z/bez hipoglikemii, dobowy profil glikemii w tym FPG, końcowa dawka dobowy insulin. Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem, ciężkiej, nocnej; działania niepożądane
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania.



<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie bezpieczeństwa
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 14% vs 18% (IG+BOLUS±OAD VS ID+BOLUS±OAD); Z powodu zdarzeń niepożądanych: 2,3% vs 3,9% (IG+BOLUS±OAD VS ID+BOLUS±OAD)
<b>Źródła finansowania</b>	Novo Nordisk
<b>Publikacje do badania</b>	Raskin 2009

#### Kryteria włączenia

- wiek  $\geq$  18 lat;
- TDM2 trwająca  $\geq$  12 mies.;
- BMI:  $\leq$  40 kg/m<sup>2</sup>;
- HbA<sub>1c</sub>: 7,0- $\leq$  11%;
- terapia OADs lub insuliną  $\pm$  OADs przez  $>$ 4 mies.

#### Kryteria wykluczenia

- retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki żółtej, które wymagały leczenia na 6 mies. przed rozpoczęciem badania;
- nawracająca ciężka hipoglikemia;
- przewidywana zmiana w leczeniu mająca wpływ na metabolizm glukozy;
- zaburzenia czynności wątroby, nerek mogące wpłynąć na uczestnictwo w badaniu;
- zaburzenia pracy serca;
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IG+BOLUS±OAD	ID+BOLUS±OAD
<b>Liczebność</b>	131	254
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach (SD)</b>	12,5 (6,8)	11,9 (7,4)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	131 (51,6)	79 (60,3)
<b>Grupa etniczna, n (%)</b>	Hiszpanie/Latynosi	41 (16,1)
	Nie-hiszpanie/Latynosi	213 (83,9)
<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	94,4 (18,1)	97,8 (18,3)
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	8,4 (1)	8,4 (1)
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	32,6 (4,8)	33 (4,4)
<b>Terapia stosowana przed rozpoczęciem</b>	<b>Monoterapia OAD</b>	6 (4,6)
	9 (3,5)	

badania, n (%)	Terapia łączona OAD	42 (16,5)	20 (15,3)
	Insulina bez OAD	83 (32,7)	41 (31,3)
	Insulina + OAD	120 (47,2)	64 (48,9)

**Charakterystyka interwencji**

	IGlar przed snem + OAD w dawce sprzed badani + IAsp jako bolus (N=131)	IDet przed snem (±rano) + OAD w dawce sprzed badani +IAsp jako bolus (N=254)
--	--	--

**Dawkowanie**

Jeśli przed rozpoczęciem badania pacjent stosował insulinę bazową >1 dziennie, całkowitą dawkę zredukowano o 30% i podawano raz na dobę. Dawka insuliny była mierzona zgodnie ze zdefiniowanym algorytmem w celu osiągnięcia glikemii w osoczu na czczo ≤6 mmol/l (≤ 108 mg/dL). Pacjentom z grupy ID podawano 2 dawki insuliny jeśli poziom glukozy przed kolacją wynosił ≤6 mmol/L.

Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	26 tygodni	
Okres obserwacji	26 tygodni	

Badania dla porównania IG+OAD VS MIX

Tabela 179. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Al-Shaikh 2006)

Badanie	Al-Shaikh 2006
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	2
Liczba ośrodków	jednoośrodkowe
<b>Metodyka</b>	
Typ badania	Jednoośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
Randomizacja	Zastosowana, brak opisu
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>Non-equivalence</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: poziom glikemii na czczo, popołudniowy poziom glukozy, stężenie HbA1c, zmiana poziomu HbA1c, zmiana masy ciała
Informacja o utracie pacjentów z badania	+
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności

<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Wszyscy zrandomizowani pacjenci ukończyli badanie.	
<b>Źródła finansowania</b>	Brak danych	
<b>Publikacje do badania</b>	Al-Shaikh 2006	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 2 (zgodnie z kryteriami ADA);</li> <li>• nieprawidłowa kontrola glikemii podczas terapii OADs (maksymalne dawki metforminy i SU) przez co najmniej 3 miesiące;</li> <li>• poziom HbA1C &gt; 8%;</li> <li>• FBG &gt; 140 mg/dl.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• przewlekła choroba nerek;</li> <li>• ciężkie choroby serca;</li> <li>• wiek &gt; 70 lat.</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>IG+OAD</b>	<b>MIX</b>
<b>Liczebność</b>	111	110
<b>Wiek, średnia w latach, zakres (średnia)</b>	43-70 (56,3)	
<b>Płeć męska, n (%)</b>	124 (56)	
<b>Charakterystyka interwencji</b>		
<b>Dawkowanie</b>	IGlar + OADs + OADs w dawce sprzed badania (N=111)	IMT 30/70 (przed śniadaniem i kolacją) (N=110)
Początkowa dawka IGLar 14 IU/dobę; dawka ustalana tygodniowo, zależnie od poziomów FBG, początkowa dawka IGLar 1 IU/kg.		
<b>Sposób podawania leku</b>	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
<b>Okres leczenia</b>	24 tygodnie	
<b>Okres obserwacji</b>	24 tygodnie	
<b>Tabela 180. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Janka 2005)</b>		
<b>Badanie</b>	Janka 2005	
<b>Charakterystyka badania</b>		

<b>Ocena w skali Jadad</b>	3	
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe	
<b>Metodyka</b>	<b>Typ badania</b>	Wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A) przeprowadzone w schemacie grup równoległych
	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja centralna ze stratyfikacją
	<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-equivalence</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<u>I-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c; <u>II-rzędowe:</u> średni dobowy profil glikemii, w tym FBG, stężenie HbA1c, średni poziom glikemii, docelowy poziom HbA1c $\leq 7\%$ z/bez epizodów nocnej hipoglikemii, docelowa gl kemia na czczo, zmiana masy ciała, średnia dawka insuliny; Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; epizody hipoglikemii objawowej; działania niepożądane	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych.	
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Z powodu zdarzeń niepożądanych: 0,6% vs 3,2% (IG+OAD VS MIX).	
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Sanofi-Aventis</i>	
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Janka 2005</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2 od przynajmniej 1 roku;</li> <li>wiek 35-75 lat;</li> <li>leczenie metforminą i SU przez co najmniej 1 miesiąc przed badaniem;</li> <li>BMI &lt; 35 kg/m<sup>2</sup>; 5) poziom HbA1C od 7,5% do 10,5%; 6) poziom FPG <math>\geq 120</math> mg/dl.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła choroba nerek;</li> <li>ciężkie choroby serca;</li> <li>wiek &gt; 70 lat.</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>IG+OAD</b>	<b>MIX</b>
<b>Liczebność</b>	177	187
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	60,9 (8,7)	60,4 (9,1)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	61 (34,5)	57 (30,5)



Masa ciała, średnia w kg (SD)	85,1 (14,7)	84,6 (14,2)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,85 (0,98)	8,83 (0,87)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	29,5 (3,6)	29,6 (3,6)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	9,9 (7,3)	9,9 (6,4)

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	IGlar (rano)+ OADs + OADs: glimperymid w dawce 3 lub 4 g, metformina w dawce sprzed badania (N=177)	IMT 30/70 (przed śniadaniem i kolacją) (N=187)
------------	--	---

Badania poprzedzone od 1 do 4 tygodniowym okresem skriningu. Terapia pochodnymi sulfonylomocznika została zastąpiona glimperymidem.

Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	1-4 tyg. skriningu + 24 tyg. leczenia	
Okres obserwacji	1-4 tyg. skriningu + 24 tyg. leczenia	

Tabela 181. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Schiel 2007)

Badanie	Schiel 2007
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	3
Liczba ośrodków	jednoośrodkowe
Typ badania	Jednoośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)
Randomizacja	Randomizacja centralna
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>Non-equivalence</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	Skuteczność: zmiana poziomu HbA <sub>1c</sub> , poziom glikemii we krwi na czczo, zmiana masy ciała, końcowa dawka dobową insuliny, satysfakcja z leczenia, parametry diagnostyczne czynności wątroby, nerek. Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; działania niepożądane.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych.

<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa		
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Z powodu zdarzeń niepożądanych: 9% vs 0% (IG+OAD VS MIX).		
<b>Źródła finansowania</b>	Sanofi-Aventis		
<b>Publikacje do badania</b>	Schiel 2007		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 2 od co najmniej 5 lat;</li> <li>• nieprawidłowa kontrola glikemii (HbA1C ≥ 8%; FBG ≥ 6,6 mmol/l);</li> <li>• terapia mieszaną insuliny ludzkiej (25/75 lub 30/70);</li> <li>• insulinoterapia nie dłużej niż od 5 lat;</li> <li>• BMI &gt; 27 kg/m<sup>2</sup> i ≤ 35 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• poziom peptydu C na czczo ≥ 0,2 nmol/l.</li> </ul>			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nieprawidłowa czynność nerek i wątroby;</li> <li>• ciąża;</li> <li>• stan psychiczny uniemożliwiający pacjentowi zrozumienie celu i możliwych konsekwencji badania;</li> <li>• dowody na brak współpracy ze strony pacjenta lub niezdolność do stawiania się na wizyty w okresie obserwacji.</li> </ul>			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	IG+OAD (IG + glimepiryd)	IG+OAD (IG + glimepiryd + metformina)	MIX
<b>Liczebność</b>	17	18	17
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	61,7 (10,7)	65,4 (8,5)	69,8 (6,4)
<b>Płeć żeńska, n (%)</b>	9 (53)	8 (44)	8 (47)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	15,3 (8,4)	14,2 (8)	16,3 (6,7)
<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	93,4 (18,6)	89,3 (11,1)	87,3 (14,7)
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	8,22 (0,69)	8,14 (0,90)	8,08 (0,84)
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	32,2 (3)	31,2 (2,8)	30,9 (2,9)
<b>Okres stosowania terapii insuliną, średnia w latach (SD)</b>	3,8 (1,9)	4,3 (1,7)	4,3 (1,4)
Charakterystyka interwencji			
<b>Dawkowanie</b>	IGLar (rano)+ OADs + OADs:                      IMT 30/70 (przed śniadaniem i kolacją)		

	glimperyamid w dawce 3 lub 4 g, metformina w dawce sprzed badania (N=177)	(N=187)
	Badania poprzedzone od 1 do 4 tygodniowym okresem skriningu. Terapia pochodnymi sulfonylomocznika została zastąpiona glimperyamidem.	
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	4 tyg. fazy run in + 16 tyg. leczenia	
Okres obserwacji	1-4 tyg. skriningu + 24 tyg. leczenia	

Badania dla porównania IG+OAD VS MIX+OAD

Tabela 182. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (*DURABLE 1*)

Badanie	<i>DURABLE 1</i>	
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	3	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	
Typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)	
Metodyka	Randomizacja	Randomizacja ze stratyfikacją, przeprowadzona z użyciem systemu odpowiedzi głosowej
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: docelowy poziom <u>HbA1c</u> ; II-rzędowe: zmiana poziomu HbA1c, docelowy poziom HbA1c <7% i ≤6,5, średni dobowy profil gl kemii, zmiana masy ciała. Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; działania niepożądane.	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych.	
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 12% vs 14% (IG+OAD VS MIX+OAD). Z powodu zdarzeń niepożądanych: 6% vs 15% (IG+OAD VS MIX+OAD).	
Źródła finansowania	<i>Eli-Lilly</i>	
Publikacje do badania	<i>Buse 2009</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>		

- cukrzyca typu 2;
- wiek:30-80;
- pacjenci nieleczeni insuliną;
- HbA1C >7% podczas terapii ≥OADss (minimum 1500 mg/dobę metforminy, połowa dawki maksymalnej pochodnej sulfonylomoczn ka, 30 mg/dobę pioglitazonu lub 4 mg/dobę rozyglitazonu) trwającej 3 mies.

#### Kryteria wykluczenia

- długookresowe leczenie insuliną;
- stosowanie leków antyhipergl kemicznych;
- BMI>45 kg/m<sup>2</sup>;
- przebyta niedawno poważna hipoglikemia w wywiadzie;
- współtowarzyszące choroby układu krwiotwórczego, nowotworowe, nerek, serca, wątroby lub układu pokarmowego;
- stosowanie sterydów ogólnoustrojowo;
- ciąża lub karmienie piersią.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IG+OAD	MIX+OAD	
<b>Liczebność</b>	1046	1045	
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	57 (10)	57 (10)	
<b>Płeć męska, n (%)</b>	552 (52,8)	552 (52,8)	
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Kaukaska</b>	668 (63,9)	651 (62,3)
	<b>Wschodnio- /Południowowsch odnio-azjatycka</b>	27 (2,6)	18 (1,7)
	<b>Zachodnio- azjatycka</b>	136 (13)	139 (13,3)
	<b>Hiszpanie</b>	116 (11,1)	136 (13)
	<b>Czarna/Afrykanie</b>	70 (6,7)	62 (5,9)
	<b>Inne</b>	29 (2,8)	39 (3,)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	9,3 (5,9)	9,7 (6,3)	
<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	88 (21)	89 (21)	
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	9,0 (1,2)	9,1 (1,3)	
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	32 (6)	32 (6)	

#### Charakterystyka interwencji



	IG + OAD w dawce sprzed badania (N=1046)	ILis 75/25 + OADs w dawce sprzed badania (N=1045)
Dawkowanie	Po pierwszym etapie badania, do dalszego etapu leczenia włączano pacjentów, którzy uzyskali HbA1c ≤ 7,5%. Pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej kontroli glikemii po 6 mies. (HbA1c > 7,0%) włączano do badania towarzyszącego.	
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	24 tygodnie (pierwszy etap badania) + 24 miesiące (kolejny etap badania)	
Okres obserwacji	24 tygodnie (pierwszy etap badania) + 24 miesiące (kolejny etap badania)	

Tabela 183. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Kann 2006)

Badanie	Kann 2006
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	3
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe
<b>Metodyka</b>	
Typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)
Randomizacja	Randomizacja, ukryte kody randomizacji
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: zmiana poziomu HbA1c; II-rzędowe: średni dobowy profil glikemii, poziom glukozy w osoczu na czczo, zmiana masy ciała. Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; epizody hipoglikemii objawowej; działania niepożądane.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem.
Analiza ITT	Nie zachowana, zastosowano mITT
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 9% vs 10% (IG+OAD VS MIX+OAD).
Źródła finansowania	<i>Novo Nordisk</i>
Publikacje do badania	<i>Kann 2006</i>

#### Kryteria włączenia

- 1 cukrzyca typu 2 od przynajmniej 6 miesięcy;
- HbA<sub>1c</sub> >7% i ≤12%;
- BMI ≤40;
- nie leczenia insuliną dłużej niż 7 dni w ciągu 6 ostatnich miesięcy;
- obecna terapia metforminą (≥2g/dobę) lub pochodnymi sulfonilomocznika w dawce nie mniejszej niż połowa dawki maksymalnej (lub kombinacją obydwu).

#### Kryteria wykluczenia

- uzależnienie od alkoholu lub leków w wywiadzie;
- nieprawidłowa funkcja nerek lub wątroby;
- schorzenia sercowo-naczyniowe;
- przyjmowanie leków, które mają wpływ na regulację glukozy;
- ciąża (także planowana) lub karmienie piersią.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IG+OAD	MIX+OAD
Liczebność	127	128
Wiek, średnia w latach (SD)	61 (8,9)	61,5 (9,3)
Płeć męska, n (%)	62 (49)	69 (54)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	10,2 (6,7)	10,3 (7,5)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	86,6 (14,1)	84,2 (16,8)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,9 (1,3)	9,21 (1,4)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	30,6 (4,4)	29,9 (4,9)
Osoby palące, n (%)	17 (13,4)	12 (9,4)

#### Charakterystyka interwencji

IG (pora przyjmowania zgodnie z preferencją pacjenta) + OADs w dawce sprzed badania (N=127)

BIAsp 30/70 + OADs w dawce sprzed badania (N=128)

#### Dawkowanie

Badanie poprzedzono 2-tygodniowym okresem skriningu, w czasie którego pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię OADs. Pacjenci w grupie IG, którzy wcześniej nie przyjmowali glimepirydu, (a w grupie mieszanekmetforminy) rozpoczęli stosowanie leku równocześnie z insulinoterapią. Początkowa dawka BIAsp wynosiła 0,1IU/kg, a w IG 0,2

	IU/kg.	
<b>Sposób podawania leku</b>	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
<b>Okres leczenia</b>	2 tyg. Skriningu + 26 tyg. leczenia	
<b>Okres obserwacji</b>	2 tyg. Skriningu + 26 tyg. leczenia	

Tabela 184. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Raskin 2005)

Badanie	Raskin 2005
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe
<b>Typ badania</b>	wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)
<b>Randomizacja</b>	Randomizacja ze stratyfikacją
<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-equivalence</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	I-rzędowe: zmiana poziomu HbA1c; II-rzędowe: docelowy poziom HbA1c (<7,0% lub ≤6,5%), poziom i zmiana glukozy w osoczu na czczo (80-110 mg/dl), docelowy poziom glukozy w osoczu na czczo, średni dobowy profil glikemii, zmiana masy ciała, końcowa dawka dobową insulin. Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; działania niepożądane.
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych.
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 6% vs 15% (IG+OAD VS MIX). Z powodu zdarzeń niepożądanych: 1% vs 3% (IG+OAD VS MIX).
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Novo Nordisk</i>
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Raskin 2005</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 2;</li> <li>• wiek 18-75 lat;</li> <li>• BMI ≤ 40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• masa ciała &lt; 125 kg;</li> <li>• poziom HbA1C ≥ 8%;</li> </ul>	

- leczenie metforminą (w monoterapii lub w kombinacji z innym lekiem) przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem).

#### Kryteria wykluczenia

- ciąża;
- karmienie piersią;
- kobiety niestosujące antykoncepcji.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IG+OAD (IG + glimepiryd)	MIX+OAD
Liczebność	116	117
Wiek, średnia w latach (SD)	52,3 (9,8)	52,6 (10,6)
Płeć męska, n (%)	56 (48)	53 (45)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	8,9 (4,8)	9,5 (5,9)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	89,9 (19)	90,6 (18,8)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	9,8 (1,4)	9,7 (1,5)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	31,4 (5,3)	31,5 (5,5)
Wcześniejsze stosowanie TZD, n (%)	38 (33)	38 (32)

#### Charakterystyka interwencji

Dawkowanie	IGlar (przed snem) + OADs: metformina w dawce 1500– 2550 mg/dzień; pioglitazon w dawce sprzed badania (N=116)	BIAsp 70/30 (przed śniadaniem i kolacją) OADs: metformina w dawce 1500– 2550 mg/dzień; pioglitazon w dawce sprzed badania (N=17)
------------	---	--

Przed badaniem 4-tygodniowy okres wprowadzenia (terapia metforminą)

Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	4 tyg. fazy run-in + 28 tyg. leczenia	
Okres obserwacji	4 tyg. fazy run-in + 28 tyg. leczenia	

Tabela 18S. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Robbins 2007)

Badanie	Robbins 2007
Charakterystyka badania	



Ocena w skali Jadad	3	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	
Typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)	
Metodyka	Randomizacja	Randomizacja centralna ze stratyfikacją
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	<i>Superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: stężenie HbA1c; II-rzędowe: docelowy poziom HbA1c ≤ 7% lub ≤ 6,5%, średni dobowy profil glikemii, w tym FBG, dobowa zmienność glikemii (M-value), zmiana masy ciała, średnia dawka insuliny; Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; działania niepożądane.	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych.	
Analiza ITT	Nie zachowana, zastosowano mITT	
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 14% vs 9,5% (IG+OAD VS MIX+OAD). Z powodu zdarzeń niepożądanych: 0,6% vs 3,2% (IG+OAD VS MIX+OAD).	
Źródła finansowania	Brak danych	
Publikacje do badania	Robbins 2007	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2 (zgodnie z kryteriami WHO);</li> <li>wiek 35-75 lat;</li> <li>poziom HbA1C 6,5%-11%; klinicznie akceptowalny poziom cholesterolu LDL (wg decyzji badacza z danego ośrodka);</li> <li>terapia metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika;</li> <li>nie więcej niż 2 dawki insuliny dziennie przez ostatnie 3 miesiące.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie pompy insulinowej;</li> <li>trzy lub więcej iniekcji insuliny dziennie lub całkowita dawka dobową insuliny ponad &gt;2 IU/kg;</li> <li>zmiana typu lub dawki leków modyfikujących poziom lipidów;</li> <li>stosowanie glitazonów w okresie 3 miesięcy przed badaniem;</li> <li>poziom triglicerydów na czczo &gt;4,5 mmol/l;</li> <li>kreatynina w osoczu &gt; 134 μmol/L (mężczyźni) lub &gt;109 μmol/L (kobiety);</li> <li>choroby wątroby;</li> <li>ciąża.</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		

Cecha populacji/parametr	IG+OAD	MIX+OAD
Liczebność	158	157
Wiek, średnia w latach (SD)	58,1 (8,9)	57,4 (9,2)
Płeć męska, n (%)	78 (49,4)	79 (50,3)
Rasa, n (%)	Biała	100 (63,3)
	Hiszpanie	26 (16,4)
	Azjaci	23 (14,6)
	Czarna	9 (5,7)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	12,5 (6,8)	11,3 (5,8)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	88,1 (19)	89,1 (20,4)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	7,8 (1,0)	7,8 (0,9)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	32 (6)	32,1 (6,3)
Okres stosowania terapii insuliną, średnia w latach (SD)	4,9 (5,3)	3,9 (4,4)
<b>Charakterystyka interwencji</b>		
Dawkowanie	IG + OAD w dawce sprzed badania, metformiana w dawce 1000 – 2000 mg/dobę (N=158)	BILis50/50 (przed śniadaniem i kolacją) + OADs w dawce sprzed badania, metformiana w dawce 1000 – 2000 mg/dobę (N=157)
Przed badaniem: 6-tygodniowy okres wprowadzenia; Pacjentów informowano o tym jaka jest prawidłowa dla nich dieta i ćwiczenia, jak rozpoznać hipoglikemię i jak monitorować glikemię we krwi. Pacjencie niestosujący OADs przed badaniem rozpoczęli stosowanie metforminy.		
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	6±2 tyg. fazy run-in + 24 tyg. leczenia	
Okres obserwacji	6±2 tyg. fazy run-in + 24 tyg. leczenia	
<b>Tabela 186. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Strojek 2009)</b>		
Badanie	Strojek 2009	

Charakterystyka badania	
Ocena w skali Jadad	3
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe
<b>Metodyka</b>	
Typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)
Randomizacja	Randomizacja blokowa
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority, superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: stężenie HbA1c; II-rzędowe: docelowy poziom HbA1c <7% lub ≤6,5%; redukcja HbA1c o >1%; HbA1c <7,0% bez epizodów hipoglikemii; średni dobowy profil glikemii; zmiana masy ciała; średnia dawka insuliny; satysfakcja z leczenia. Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; epizody hipoglikemii objawowej; działania niepożądane; parametry diagnostyczne określające ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych.
Analiza ITT	Nie zachowana
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 9% vs 11% (IG+OAD VS MIX+OAD). Z powodu zdarzeń niepożądanych: 1,7% vs 2,2% (IG+OAD VS MIX+OAD).
Źródła finansowania	<i>Novo Nordisk</i>
Publikacje do badania	<i>Strojek 2009</i>
Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typ 2;</li> <li>pacjenci nieleczeni insuliną;</li> <li>wiek: ≥18 lat;</li> <li>HbA1c &gt;7,0% oraz ≤11,0%;</li> <li>BMI: ≤40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>terapia ≤3 OADs na 6 mies. przed rozpoczęciem badania (w tym stosowanie metforminy lub leków wpływających na sekrecję insuliny co najmniej w połowie maksymalnej dawki na ≥2 mies. przed badaniem, przy czym randomizacji podlegał pacjent przyjmujący stabilne dawki OADs na tydzień przed randomizacją, poziom glukemii wynosił ≥6,0 mmol/L przez 3 kolejne dni oraz ≥1 poposiłkowa glikemia wynosiła ≥8 mmol/L.</li> </ul>	
Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>znana lub podejrzewana alergia na leki stosowane w badaniu;</li> <li>leczenie tiazolidynodionami w ciągu ostatnich 5 mies.;</li> <li>stwierdzona nieświadomość hipoglikemii lub nawracające epizody poważnej hipoglikemii w ostatnich 6 mies.;</li> <li>poważna choroba mięśnia sercowego, nerek lub nieprawidłowe wyniki parametrów hematologicznych lub biochemicznych lub jakiegokolwiek stan zdrowia oraz przyjmowanie leków mogących zakłócić przebieg badania;</li> <li>planowanie ciąży, ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul>	

Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	IG+OAD	MIX+OAD	
Liczebność	238	231	
Wiek, średnia w latach (SD)	56,1 (10)	55,9(9,7)	
Płeć męska, n (%)	98 (41,2)	108 (46,8)	
Rasa, n (%)	Indianie Północnej Ameryki lub rdzenni mieszkańcy Alaski	11 (4,6)	13 (5,6)
	Azjaci	79 (33,2)	76 (32,9)
	Czarna lub Afroamerykanie	7 (2,9)	10 (4,3)
	Inni	6 (2,5)	3 (1,3)
	Biała	133 (55,9)	125 (54,1)
	Nieznana	2 (0,8)	4 (1,7)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	9,5 (6,1)	9,1 (5,8)	
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,5 (1,1)	8,5 (1)	
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	29,2 (4,5)	29 (4,6)	
Charakterystyka interwencji			
	IG (przed snem) + OAD: metformina i glimperyamid (N=238)	BIAsp 30 + OAD: metformina i glimperyamid (N=231)	
Dawkowanie	Badanie poprzedzone było 4 tyg., okresem run-in, kiedy to ustalano dawkę metforminy i glimepirydu. Leczenie BIAsp 30 rozpoczęto w dawce 12 U podawanej raz dziennie przed kolacją, natomiast IGlar podawano w takiej samej dawce przed snem. Miareczkowanie przeprowadzono raz w tygodniu.		
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)	
Okres leczenia	4 tyg. fazy run in + 26 tyg. leczenia		
Okres obserwacji	4 tyg. fazy run in + 26 tyg. leczenia		

Badania dla porównania IG+bolus+OAD VS MIX+OAD



**Tabela 187. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (DURABLE 2)**

Badanie		DURABLE 2			
<b>Charakterystyka badania</b>					
Ocena w skali Jadad	3				
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe				
<b>Metodyka</b>	Typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)			
	Randomizacja	Randomizacja z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej			
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>			
	Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority</i>			
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: docelowy poziom HbA1c; II-rzędowe: zmiana poziomu HbA1c; docelowy poziom HbA1c <7% i ≤7,0; zmiana masy ciała; średnia dawka insuliny; Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; ciężkie działania niepożądane.				
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych.				
Analiza ITT	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa				
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 18% vs 14% (IG+bolus±OAD VS MIX±OAD). Z powodu zdarzeń niepożądanych: 1% vs 1% (IG+bolus±OAD VS MIX±OAD).				
Źródła finansowania	<i>Eli Lilly</i>				
Publikacje do badania	<i>Miser 2010</i>				
<b>Kryteria włączenia</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z badania DURABLE, którzy ukończyli 6 mies. etap leczenia ale poziom HbA1c wynosił &gt;7,0%</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>brak</li> </ul>					
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>					
Cecha populacji/parametr	IG+bolus±OAD		MIX±OAD		
	BBT1	BBT2	LM75/25	LM50/50	
Liczebność	199	171	200	174	
Wiek, średnia w latach (SD)	58,2 (9,7)	54,5 (9,1)	55,9 (10,1)	55,4 (10)	
Płeć męska, n (%)	102 (51)	85 (5)	108 (54)	91 (52)	

<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	9,3 (5,8)	9,6 (6)	8,9 (6)	10 (6,7)	
<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	89,3 (21,6)	91,9 (23,4)	90,1 (23,5)	93,6 (24,2)	
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	8 (1)	8 (9)	8 (1)	8 (0,9)	
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	32,5 (6,1)	33 (6,1)	32,4 (6,7)	33,3 (6,5)	
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Biała</b>	119 (60)	88 (51)	120 (60)	90 (52)
	<b>Zachodnioazjatycka</b>	37 (19)	45 (26)	37 (19)	42 (24)
	<b>Hiszpańska</b>	27 (14)	16 (9)	18 (9)	21 (12)
	<b>Wschodnio- południowoschodnioazjatycka</b>	6 (3)	4 (2)	7 (4)	6 (3)
	<b>Czarna/Afrykańska</b>	6 (3)	9 (5)	11 (6)	6 (3)
	<b>Inna</b>	4 (2)	9 (5)	7 (4)	9 (5)

**Charakterystyka interwencji**

<b>Dawkowanie</b>	IG+ OAD w dawce sprzed badania z wyjątkiem pochodnych sulfonylomocznika+ ILis jako bolus (N=370)	LM 75/25 i 50/50 + OAD w dawce sprzed badania z wyjątkiem pochodnych sulfonylomocznika+ ILis jako bolus (N=374)
-------------------	--	---

W tej fazie badanie zaprzestano stosowania LM 75/25 i 50/50 pochodne sulfonylomocznika.

<b>Sposób podawania leku</b>	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
<b>Okres leczenia</b>	24 tyg. leczenia	
<b>Okres obserwacji</b>	24 tyg. leczenia	

Tabela 188. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Jain 2010)

Badanie	Jain 2010
<b>Charakterystyka badania</b>	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	3
<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe
<b>Metodyka Typ badania</b>	wieloośrodkowe, randomizowane, open-label (podtyp II A)

<b>Randomizacja</b>	Randomizacja ze stratyfikacją	
<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie typu <i>open-label</i>	
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i>	
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	I-rzędowe: zmiana poziomu HbA1c; II-rzędowe: docelowy poziom HbA1c ≤ 6,5, < 7,0 i < 7,5%; dobowy profil glikemii; zmiana masy ciała; średnia dawka insuliny. Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; działania niepożądane.	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych.	
<b>Analiza ITT</b>	Nie zachowana	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 11% vs 13% (IG+bolus±OAD VS MIX±OAD). Z powodu zdarzeń niepożądanych: 4% vs 6% (IG+bolus±OAD VS MIX±OAD).	
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Eli Lilly</i>	
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Jain 2010</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 2;</li> <li>• wiek: 30-80;</li> <li>• HbA1c: 7,5% – 12%; podczas terapii ≥ 2 OADs trwającej ≥ 3 mies.;</li> <li>• pacjenci nieleczeni insuliną;</li> <li>• wyrażenie woli i zdolność do prowadzenia samodzielnego pomiaru poziomu glukozy we krwi.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥ 1 epizod poważnej hipoglikemii w ciągu ostatnich 6 mies.;</li> <li>• BMI &gt; 40 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• stosowanie tiazolidynodionów w dawkach większych niż zalecane w skojarzeniu z insuliną;</li> <li>• stosowanie leków antyhiperglikemicznych innych niż: metformina, pochodne sulfonilomocznika i tiazolidynodionów;</li> <li>• niewydolność serca klasy III/IV, niewydolność nerek, aktywna choroba wątroby lub poziom ALT dwukrotnie przekraczający górną granicę normy.</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	<b>MIX±OAD</b>
<b>Liczebność</b>	195	188
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	59,9 (9,6)	58,9 (8,8)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	101 (51,8)	86 (45,7)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	12 (7,3)	11,4 (5,6)

Masa ciała, średnia w kg (SD)	78,8 (15,2)	78,2 (15,3)	
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	9,3 (1,2)	9,5 (1,2)	
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	28,8 (4,5)	29,1 (4,4)	
Rasa, n (%)	Kaukaska	116 (59,5)	110 (58,5)
	Hiszpańska	32 (16,4)	33 (17,6)
	Czarna/Afrykańska	0 (0)	1 (0,5)
	Wschodnioazjatycka	20 (10,3)	19 (10,1)
	Zachodnioazjatycka	27 (13,8)	9,5 (1,2)

Charakterystyka interwencji		
	IGlar (rano)+ bolus + OADs w dawce sprzed badania, ILis jako bolus (N=195)	BLis 50/50 (przed kolacją)+ OADs w dawce sprzed badania (N=188)
Dawkowanie	<p>Terapię rozpoczynano od 1 dawki na dobę, a następnie zwiększano do 3. Terapię rozpoczynano od 10 U BLis/50/50 podawanej przed kolacją i również 10 U IGLar podawanej rano. Jeśli poziom glikemii wynosił <math>\geq 10</math> mmol, insulinoterapię rozpoczynano od 12 U w obydwu grupach. Dopuszczano możliwość miareczkowania insuliny przez okres uznany przez badaczy za odpowiedni. Po randomizacji pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię OADs. BLis 50/50 mogła zostać zastąpiona BLis 75/25.</p>	
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	36 tyg.	
Okres obserwacji	36 tyg.	

**Tabela 189. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Rosenstock 2008)**

Badanie		Rosenstock 2008
Charakterystyka badania		
Ocena w skali Jadad	3	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	
Metodyka	Typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)
	Randomizacja	Randomizacja ze stratyfikacją



<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie typu <i>open-label</i>	
<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Non-inferiority</i>	
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	I-rzędowe: zmiana poziomu HbA1c; II-rzędowe: dobowy profil glikemii, w tym FBG; docelowy poziom HbA1c (<7,5%, <7%, ≤6,5%, ≤6%); zmiana masy ciała; średnia dawka insuliny Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; epizody hipoglikemii objawowej; działania niepożądane.	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem.	
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 16% vs 16% (IG+bolus±OAD VS MIX±OAD).	
<b>Źródła finansowania</b>	<i>Eli Lilly</i>	
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Rosenstock 2008</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• cukrzyca typu 2 (zgodnie z kryteriami WHO);</li> <li>• wiek 30-75 lat;</li> <li>• nieprawidłowa kontrola glikemii (poziom HbA1C ≥7,5 % i ≤12 %); przy stosowaniu IGLar min. 90 dni w dawce ≥30 IU/dobę w kombinacji z od 1 do 3 OAD.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• terapia insuliną posiłkową</li> <li>• co najmniej 1 epizod poważnej hipoglikemii w okresie 6 miesięcy przed badaniem;</li> <li>• BMI &gt;45 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>• krańcowa insulinooporność; (całkowita dawka insuliny &gt;2,0 IU/kg);</li> <li>• zastoinowa niewydolność serca wymagająca farmakoterapii;</li> <li>• niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA;</li> <li>• niewydolność nerek w wywiadzie (poziom kreatyniny w osoczu ≥1,5 mg/dl (M) lub ≥1,2 mg/dl (K);</li> <li>• choroba wątroby.</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	<b>MIX±OAD</b>
<b>Liczebność</b>	187	187
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	55,4 (9,8)	54 (9,2)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	99 (53)	98 (52)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	10,9 (6,3)	11,2 (6,2)
<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	99,1 (19,8)	99,8 (21,3)

HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,83 (1,04)	8,89 (1,09)	
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	34,1 (5,3)	34,8 (5,5)	
Rasa, n (%)	Kaukaska	103 (55,1)	102 (54,6)
	Hiszpańska	49 (26,2)	53 (28,3)
	Czarna/Afrykańska	25 (13,4)	18 (9,6)
	Inne	10 (5,3)	14 (7,5)

#### Charakterystyka interwencji

IG (przed snem)+ OADw dawce sprzed badania + ILis jako bolus (N=187)

BILis 50/50 (przed posiłkami) + OAD w dawce sprzed badania (N=187)

#### Dawkowanie

Po randomizacji pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię OADs, z wyjątkiem SU i glinidów. W trakcie badania 79% pacjentów w grupie mieszanek oraz 76% w grupie IGLar było leczonych OADs. W przypadku gdyby BILis 50/50 okazała się niewystarczająca do osiągnięcia docelowej glikemii po posiłku wieczornym badacze byli upoważnieni do zmiany jej na BILis 75/25.

Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	24 tyg.	
Okres obserwacji	24 tyg.	

Tabela 190. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (*Tinahones 2014*)

Badanie	<i>Tinahones 2014</i>
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	3
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe
Typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)
Randomizacja	Randomizacja generowana komputerowo
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority, superiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: zmiana poziomu HbA <sub>1c</sub> po 24 tygodniach; II-rzędowe: zmiana poziomu HbA <sub>1c</sub> po 12 tygodniach; odsetek pacjentów osiągających poziom HbA <sub>1c</sub> <7 i 6,5% w 24 tygodniu leczenia, zmiana FPG po 12 i 24 tygodniach; 7- punktowy profil SMBG po 12 i 24 tygodniach;

	średnia dawka insuliny; zmiana masy ciała. Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; epizody hipoglikemii objawowej; działania niepożądane.	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych.	
<b>Analiza ITT</b>	Nie zachowana	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 9% vs 7% (IG+bolus±OAD VS MIX±OAD). Z powodu zdarzeń niepożądanych: 0,4% vs 0,9% (IG+bolus±OAD VS MIX±OAD).	
<b>Źródła finansowania</b>	Eli Lilly	
<b>Publikacje do badania</b>	Tinahones 2014	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 18–75 lat;</li> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>nieprawidłowa kontrola glikemii (poziom HbA1c <math>\geq 7,5</math> i <math>\leq 10,5\%</math>, FPG <math>\leq 6,7</math> mmol/l lub <math>&gt; 6,7</math> mmol/l w przypadku, gdy zwiększenie dawki IGLar było nie dozwolone ze względu na bezpieczeństwo);</li> <li>terapia metforminą w stałych dawkach (<math>\geq 1500</math>mg/dzień przez min. 8 tygodni) i/lub pioglitazonem w stałych dawkach [<math>\geq 30</math> mg/dzień (<math>\geq 15</math> mg/dzień - Korea) przez minimum 12 tygodni];</li> <li>terapia IGLar przez min. 90 dni przed skringiem.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>BMI <math>&gt;45</math>kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>T1DM;</li> <li>terapia pioglitazonem w dawce wyższej od maksymalnej dawki zarejestrowanej w leczeniu skojarzonym z insulinią;</li> <li>terapia insulinią posiłkową powyżej dwóch tygodni w okresie 12 tygodniowego skringu;</li> <li><math>&gt;1</math> epizodu hipoglikemii ciężkiej w okresie 24 tygodni przed skringiem;</li> <li>współistnienie chorób towarzyszących stanowiących przeciwwskazanie do stosowania badanych interwencji;</li> <li>pacjenci, którzy aktualnie lub w przeszłości uczestniczyli w innych badaniach klinicznych w okresie 30 dni skringu;</li> <li>ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	<b>MIX±OAD</b>
<b>Liczebność</b>	240	236
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	57,7 (9,1)	57,4 (9,9)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	98 (40,8)	116 (49,2)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	11,3 (6,8)	12,2 (7,7)
<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	78,5 (15,2)	78,7 (15,6)

HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,6 (0,7)	8,7 (0,8)	
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	29,8 (5,1)	29,4 (5,1)	
Rasa, n (%)	Biała	136 (56,7)	133 (56,4)
	Azjatycka	80 (33,3)	80 (33,9)
	Czarna/Afroamerykanie	1 (0,4)	5 (2,1)
	Indianie Ameryki Północnej/ rdzenni mieszkańcy Alaski	17 (7,1)	15 (6,4)

**Charakterystyka interwencji**

Dawkowanie	IGlar (przed snem) + OAD w dawce sprzed badania + ILis jako bolus, bolus podawano przed największym posiłkiem w ciągu dnia (N=242)	LM 75/25 ( przed śniadaniem i obiadem) + OAD w dawce sprzed badania. ILis podawana dawce równoważnej do dobowej dawki IGLar przyjmowanej przed badaniem (N=236)
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	2 tyg. skringingu + 24 tyg. leczenia	
Okres obserwacji	2 tyg. skringingu + 24 tyg. leczenia	

Tabela 191. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Vora 2015)

Badanie	Vora 2015
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	3
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe
Typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)
Randomizacja	Randomizacja generowana komputerowo, z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej, ze stratyfikacją
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: stężenie HbA <sub>1c</sub> ; II-rzędowe: docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> <7%; zmiana masy ciała; średnia dawka insuliny dobowej; satysfakcja z leczenia.



Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii; działania niepożądane.

**Informacja o utracie pacjentów z badania** Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych.

**Analiza ITT** Nie zachowana

**Utrata pacjentów z badania** Ogółem: 8% vs 14% (IG+bolus±OAD V5 MIX±OAD).  
Z powodu zdarzeń niepożądanych: 1% vs 0,6% (IG+bolus±OAD V5 MIX±OAD).

**Źródła finansowania** Sanofi

**Publikacje do badania** Vora 2015

#### Kryteria włączenia

- cukrzyca typ 2;
- pacjenci leczeni insuliną bazalną przez co najmniej 3 miesiące;
- wiek: 18-75 lat;
- HbA<sub>1c</sub> ≥7,5% oraz ≤11,0%;
- BMI: ≤40 kg/m<sup>2</sup>.

#### Kryteria wykluczenia

- Wcześniejsze leczenie insulinami krótko-działającymi, szybko-działającymi lub dwufazowymi
- Leczenie agonistami receptora glukagonopodobnego peptydu 1 lub inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IG+bolus±OAD	MIX±OAD
Liczebność	170	164
Wiek, średnia w latach (SD)	61,6 (8)	61,6 (8,9)
Płeć męska, n (%)	123 (72,4)	119 (72,6)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	12,9 (6,2)	13 (6,6)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	91,5 (15,7)	90,8 (15,4)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,6 (0,9)	8,6 (0,9)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	31,2 (4,1)	31 (4,3)
Okres stosowania obecnej terapii, średnia w latach (SD)	2,1 (2,2)	2,4 (2,7)

#### Charakterystyka interwencji

**Dawkowanie** IG/glulizyna raz dziennie      Insulina aspart/insulina protaminowa 30/70 dwa razy dziennie

Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	8-12 tyg. fazy run-in + 24 tyg. leczenia	
Okres obserwacji	8-12 tyg. fazy run-in + 24 tyg. leczenia	

Tabela 192. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Bowering 2012)

Badanie	Bowering 2012	
<b>Charakterystyka badania</b>		
Ocena w skali Jadad	3	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	
Typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)	
Metodyka	Randomizacja	Randomizacja ze stratyfikacją
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: zmiana poziomu HbA1c; II-rzędowe: docelowy poziom HbA1c < 7% i ≤ 6,5; popołudniowy poziom glikemii, średni dobowy profil glikemii; profil lipidowy; zmiana masy ciała; końcowa dawka dobową insuliny; jakość życia. Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; działania niepożądane.	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych.	
Analiza ITT	Nie zachowana	
Utrata pacjentów z badania	Ogółem: 12% vs 20% (IG+bolus±OAD VS MIX±OAD). Z powodu zdarzeń niepożądanych: 2,4% vs 1,9% (IG+bolus±OAD VS MIX±OAD).	
Źródła finansowania	<i>Eli Lilly</i>	
Publikacje do badania	<i>Bowering 2012</i>	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2;</li> <li>wiek: 30-80 lat;</li> <li>HbA1c ≥ 53 mmol/mol oraz &lt; 97 mmol/mol podczas terapii OADs;</li> <li>brak terapii insuliną od ≥ 3 mies.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie leków antyhiperglikemicznych (z wyjątkiem metforminy, pioglitazonu lub pochodnych sulfonylomocznika);</li> </ul>		

- BMI ≥ 35 kg/m<sup>2</sup>;
- niewydolność serca klasy III/IV;
- zaburzenia czynności nerek lub aktywna choroba wątroby;
- ≥ 1 epizod poważnej hipoglikemii w ciągu 24 tyg. przed rozpoczęciem badania.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	IG+bolus±OAD	MIX±OAD
Liczebność	212	211
Wiek, średnia w latach (SD)	56,29 (9,35)	56,68 (8,03)
Płeć żeńska, n (%)	107 (50,5)	118 (55,9)
Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	9,98 (5,54)	10,61 (6,18)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	72,80 (13,99)	73,84 (16,06)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	9,03 (1,05)	8,98 (1,04)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	27,54 (4,03)	27,85 (4,11)

Charakterystyka interwencji		
	IG (przed snem) + OAD pochodne sulfonilomocznika w dawce sprzed badania + ILis jako bolus (N=212)	ILis 75/25 (przed kolacją) + OAD pochodne sulfonilomocznika w dawce sprzed badania + ILis jako bolus (N=211)
Dawkowanie	<p>Terapię rozpoczynano od 1 dawki na dobę, a następnie zwiększano do 3. Terapię rozpoczynano od 10 U ILis/25 podawanej przed kolacją i również 10 U IGLar podawanej przed snem. Leczenia pioglitazonem przerywano na 2 tygodnie przed randomizacją w krajach, gdzie jego stosowanie w terapii skojarzonej było przeciwwskazane.</p>	
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	48 tyg.	
Okres obserwacji	48 tyg.	

Tabela 193. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (GINGER)

Badanie	GINGER
Charakterystyka badania	
Ocena w skali Jadad	3

<b>Liczba ośrodków</b>	wieloośrodkowe	
<b>Typ badania</b>	wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)	
<b>Metodyka</b>	<b>Randomizacja</b>	Randomizacja ze stratyfikacją
	<b>Zaślepienie</b>	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	<b>Hipoteza badawcza</b>	<i>Superiority</i>
<b>Oceniane w badaniu punkty końcowe</b>	<p><u>I-rzędowe</u>: zmiana poziomu HbA1c;</p> <p><u>II-rzędowe</u>: docelowy poziom HbA1c ≤ 7,0 lub ≤ 6,5%, dobowy profil glikemii, w tym FBG, zmiana masy ciała, średnia dawka insuliny;</p> <p><u>Bezpieczeństwo</u>: epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; działania niepożądane.</p>	
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych.	
<b>Analiza ITT</b>	Zachowana w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa	
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 16% vs 18% (IG+bolus±OAD vs MIX±OAD). Z powodu zdarzeń niepożądanych: 5% vs 2% (IG+bolus±OAD vs MIX±OAD).	
<b>Źródła finansowania</b>	Sanofi-Aventis	
<b>Publikacje do badania</b>	Fritsche 2010	
<b>Kryteria włączenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>cukrzyca typu 2 od ≥ 5 lat;</li> <li>terapia mieszanką insuliny ludzkiej (70/30 lub 75/25) z lub bez metforminy ≥ 3 mies. Przed skринingiem;</li> <li>HbA1c: 7,5 – 11% przed skринingiem i randomizacją.</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>BMI &gt; 38 kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>≥ 2 epizody poważnej hipoglikemii w ciągu ostatnich 3 mies.;</li> <li>hospitalizacja z powodu słabej kontroli glikemii ≤ 3 mies. przed randomizacją;</li> <li>zaburzenia czynności wątroby lub nerek;</li> <li>retinopatia proliferacyjna 6 mies. przed skринingiem;</li> <li>ciąża lub karmienie piersią.</li> </ul>		
<b>Charakterystyka wyjściowa pacjentów</b>		
<b>Cecha populacji/parametr</b>	<b>IG+bolus±OAD</b>	<b>MIX±OAD</b>
<b>Liczebność</b>	153	157
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	60,2 (7,5)	60,9 (7,8)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	83 (54,2)	75 (47,8)



Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)	12,8 (5,8)	12,5 (6,8)
Masa ciała, średnia w kg (SD)	87 (15,1)	84,3 (15)
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	8,6 (0,8)	8,5 (0,9)
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	30,3 (3,5)	29,8 (3,9)
Okres stosowania terapii insuliną, średnia w latach (SD)	5 (3,7)	4,7 (3,8)

Charakterystyka interwencji		
	IG (przed snem) + OAD w dawce sprzed badania + Insulina glulizowana jako bolus (N=153)	NPH/IReg lub NPH/aspart (rano i przed snem) + OADs w dawce sprzed badania + Insulina glulizowana jako bolus (N=157)
Dawkowanie	W okresie run-in period pacjenci przyjmujący NPH/RI 70/30 lub 75/25 kontynuowali leczenie lub zmieniono terapię na odpowiednio na NPH/RI 70/30; pacjenci stosujący NPH z lispro lub aspart otrzymali NPH/aspart 70/30. W okresie pierwszych 8 tygodni leczenia (treatment period) również miareczkowana była dawka insuliny.	
Sposób podawania leku	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)
Okres leczenia	8 tyg. fazy run-in + 52 tyg. leczenia	
Okres obserwacji	8 tyg. fazy run-in + 52 tyg. leczenia	

Tabela 194. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Giugliano 2014)

Badanie		Giugliano 2014
Charakterystyka badania		
Ocena w skali Jadad	3	
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe	
Metodyka	Typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)
	Randomizacja	Randomizacja z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej, ze stratyfikacją
	Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
	Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority</i>
Oceniane w badaniu punkty końcowe	I-rzędowe: HbA <sub>1c</sub> w 48 tygodniu leczenia;	

	<p>II-rzędowe: zmiana poziomu HbA1c; odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c <math>\leq 6,5\%</math> i <math>\leq 7\%</math>; 7-punktowy pomiar SMBG; dawka insuliny; zmiana masy ciała.</p> <p>Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem i ciężkiej; epizody hipoglikemii nocnej i objawowej; satysfakcja z leczenia; działania niepożądane.</p>
<b>Informacja o utracie pacjentów z badania</b>	Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych.
<b>Analiza ITT</b>	Nie zachowana
<b>Utrata pacjentów z badania</b>	Ogółem: 24% vs 19% (IG+bolus±OAD VS MIX±OAD). Z powodu zdarzeń niepożądanych: 1,2% vs 1,8% (IG+bolus±OAD VS MIX±OAD).
<b>Źródła finansowania</b>	Eli Lilly
<b>Publikacje do badania</b>	Giugliano 2014

#### Kryteria włączenia

- T2DM;
- wiek 30-74 lata;
- HbA1c  $\geq 7\%$  i  $<11\%$ ;
- BMI  $\leq 40$ ;
- terapia MET +  $\geq 1$  OAD przez min. 3 mies. przed rozpoczęciem badania;
- pacjenci, którzy spożywali śniadania zawierające  $<15\%$  zapotrzebowania kalorycznego w godz. 5:00-10:00.

#### Kryteria wykluczenia

- terapia innymi lekami obniżającymi glikemię lub pioglitazonem w dawkach wyższych niż zalecane w skojarzeniu z insuliną;
- $\geq 1$  epizod hipoglikemii ciężkiej w okresie 6 mies. poprzedzających włączenie do badania;
- terapia glikokortykosteroidami systemowymi;
- zaawansowana choroba serca;
- historia transplantacji nerki;
- choroba wątroby;
- nowotwór złośliwy;
- schorzenia wpływające na wiarygodność pomiaru HbA1c;
- oznaczenie w okresie skriningu SMBG  $\leq 70$ mg/dl bez diety lub bez ćwiczeń fizycznych lub FPG i SMBG  $\leq 130$  mg/dl przez 3 kolejne dni.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IG+bolus±OAD	MIX±OAD
<b>Liczebność</b>	173	171
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	54,2 (8,6)	54,3 (8,9)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	81 (47)	87 (51)

Masa ciała, średnia w kg (SD)	78,7 (16,8)	79,7 (15,6)	
HbA <sub>1c</sub> , średnia w % (SD)	9,07 (0,99)	8,98 (0,95)	
BMI, średnia w kg/m <sup>2</sup> (SD)	29,1 (4,5)	29,6 (4,7)	
Rasa, n (%)	Kaukaska	97 (56)	101 (59)
	Afrykańska	2 (1)	1 (0,6)
	Hiszpańska	44 (25)	40 (23)
	Azjatycka	30 (17)	29 (17)

**Charakterystyka interwencji**

IG+ OAD w dawce sprzed badania ILis jako bolus (≤ 3×dzień) (N=173)	LM75/25 + OAD i/lub LM 50/50 + OAD w dawce sprzed badaniac (N=171)
---	---

**Dawkowanie**

Pacjenci rozpoczęli terapię IG w dawce 10U OD rano lub wieczorem, a terapią MIX LM50 10U przed lunchem a LM25 przed obiadem OD. Dawki insuliny były dopasowywane w trakcie leczenia zgodnie z algorytmem w zależności od uzyskiwanej kontroli glikemii. Jako ostatni etap intensyfikacji dodawano insulinę lispro w dawce stanowiącej ok. 10% dawki insuliny bazalnej.

**Sposób podawania leku**

Iniekcje podskórne (insulina)

Iniekcje podskórne (insulina)

**Okres leczenia**

2 tyg. Skriningu + 48 tyg. leczenia

**Okres obserwacji**

2 tyg. Skriningu + 48 tyg. leczenia

**Tabela 195. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Riddle 2013)**

Badanie	Riddle 2013
<b>Charakterystyka badania</b>	
Ocena w skali Jadad	3
Liczba ośrodków	wieloośrodkowe
Typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane, <i>open-label</i> (podtyp II A)
Randomizacja	Randomizacja ze stratyfikacją, z użyciem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej
Zaślepienie	Brak, badanie typu <i>open-label</i>
Hipoteza badawcza	<i>Non-inferiority, superiority</i> (dla porównania IGLar-1 vs MIX pod względem redukcji poziomu HbA <sub>1c</sub> testowano założenie <i>non-inferiority</i> , dla porównania IGLar-3 vs MIX pod

względem uzyskania docelowego poziomu HbA1c testowano założenie *superiority*)

**Oceniane w badaniu punkty końcowe**

I-rzędowe: zmiana poziomu HbA1c (populacja PP dla porównania IGLar 1 vs BiAsp); odsetek pacjentów osiągających HbA1c <7% (dla porównania IGLar vs MIX);

II rzędowe: zmiana poziomu HbA1c (dla porównania IGLar vs BiAsp); redukcja FPG; odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c <7% (dla porównania IGLar 1 vs BiAsp); odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez epizodów umiarkowanej/ciężkiej hipoglikemii; zmiana dawki insuliny; zmiana wagi ciała

Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem; objawowych i ciężkich; działania niepożądane.

**Informacja o utracie pacjentów z badania** Została przedstawiona szczegółowa informacja na temat utraty pacjentów z badania ogółem oraz z powodu działań niepożądanych.

**Analiza ITT** Nie zachowana

**Utrata pacjentów z badania** Ogółem: 23% vs 28% i 20% vs 28% (IG+bolus±OAD VS MIX±OAD).  
Z powodu zdarzeń niepożądanych: 2,6% vs 2% i 2,6% vs 2% (IG+bolus±OAD VS MIX±OAD).

**Źródła finansowania** Sanofi-Aventis

**Publikacje do badania** Riddle 2013

#### Kryteria włączenia

- Wiek 30–80 lat;
- T2DM ≥ od 2 lat;
- BMI <45kg/m<sup>2</sup>;
- brak kontroli glikemii (HbA1c >7,5% na etapie skriningu oraz HbA1c>7% w momencie randomizacji) pomimo ≥ 3 miesięcznej terapii OAD (MET, SU lub poglitozonu) w stabilnych dawkach.

#### Kryteria wykluczenia

- terapia OAD innymi niż wymienione w kryteriach włączenia;
- terapia insuliną >1 tygodnia w przeciągu ostatnich 12 miesięcy;
- brak świadomości występowania hipoglikemii w przeszłości;
- ciąża/planowanie ciąży lub karmienie piersią.

#### Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parametr	IG+bolus±OAD (1)	IG+bolus±OAD (2)	MIX±OAD
<b>Liczebność</b>	194	194	194
<b>Wiek, średnia w latach (SD)</b>	53,8 (9,08)	54,8 (10,52)	53,7 (10,70)
<b>Płeć męska, n (%)</b>	88 (45,4)	78 (40,2)	85 (43,8)
<b>Czas trwania cukrzycy typu 2, średnia w latach, (SD)</b>	9 (5,72)	9,4 (6,80)	9,5 (5,88)

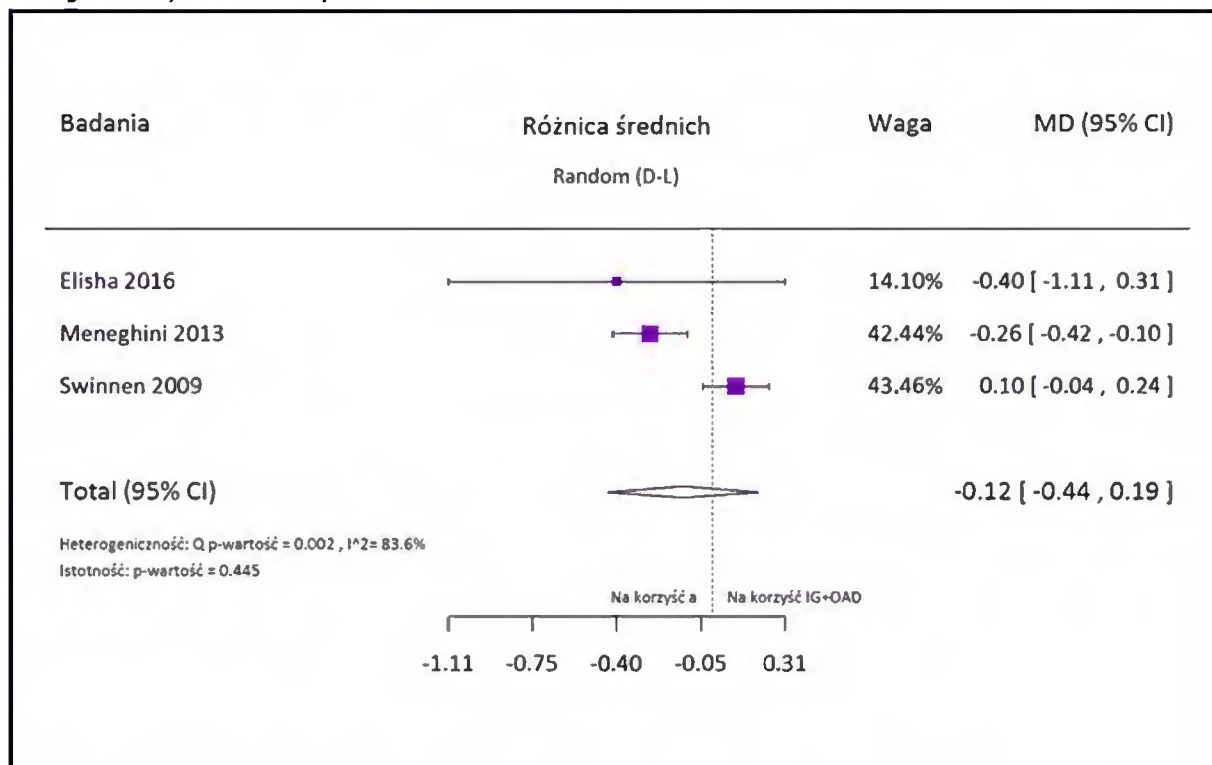


<b>Masa ciała, średnia w kg (SD)</b>	97,2 (20,86)	95,2 (19,21)	98,2 (20,51)	
<b>HbA<sub>1c</sub>, średnia w % (SD)</b>	9,4 (1,7)	9,4 (1,7)	9,3 (1,6)	
<b>BMI, średnia w kg/m<sup>2</sup> (SD)</b>	33,4 (5,98)	32,7 (5,79)	33,4 (5,60)	
<b>Rasa, n (%)</b>	<b>Biała</b>	145 (74,7)	146 (75,3)	154 (79,4)
	<b>Czarna</b>	32 (16,5)	32 (16,5)	27 (13,9)
	<b>Azjatycka/Orientalna</b>	5 (2,6)	7 (3,6)	5 (2,6)
	<b>Wielorasowi</b>	1 (0,5)	1 (0,5)	0 (0)
	<b>Inni</b>	11 (5,7)	8 (4,1)	8 (4,1)
<b>Charakterystyka interwencji</b>				
<b>Dawkowanie</b>	IGlar1 ± bolus + OAD w dawce sprzed badania, IGlu (≤1x) (N=194)		BiAsp 70/30 + OAD w dawce sprzed badania (N=194)	
	Lub IGlar3 ± bolus + OAD w dawce sprzed badania, IGlu (≤3x) (N=194)			
W okresie run-in period pacjenci przyjmowali OAD w dawce sprzed badania, leki, pochodne sulfonilomocznika zostały zastąpione glimepirydem, natomiast dawka pioglitazonu została zredukowana do 30 mg/dzień. Insulina bazalna była dodawana po 12 tygodniu w zależności od poziomu HbA <sub>1c</sub> .				
<b>Sposób podawania leku</b>	Iniekcje podskórne (insulina)	Iniekcje podskórne (insulina)		
<b>Okres leczenia</b>	4 tyg. fazy run-in i 60 tygodni leczenia			
<b>Okres obserwacji</b>	4 tyg. fazy run-in i 60 tygodni leczenia			

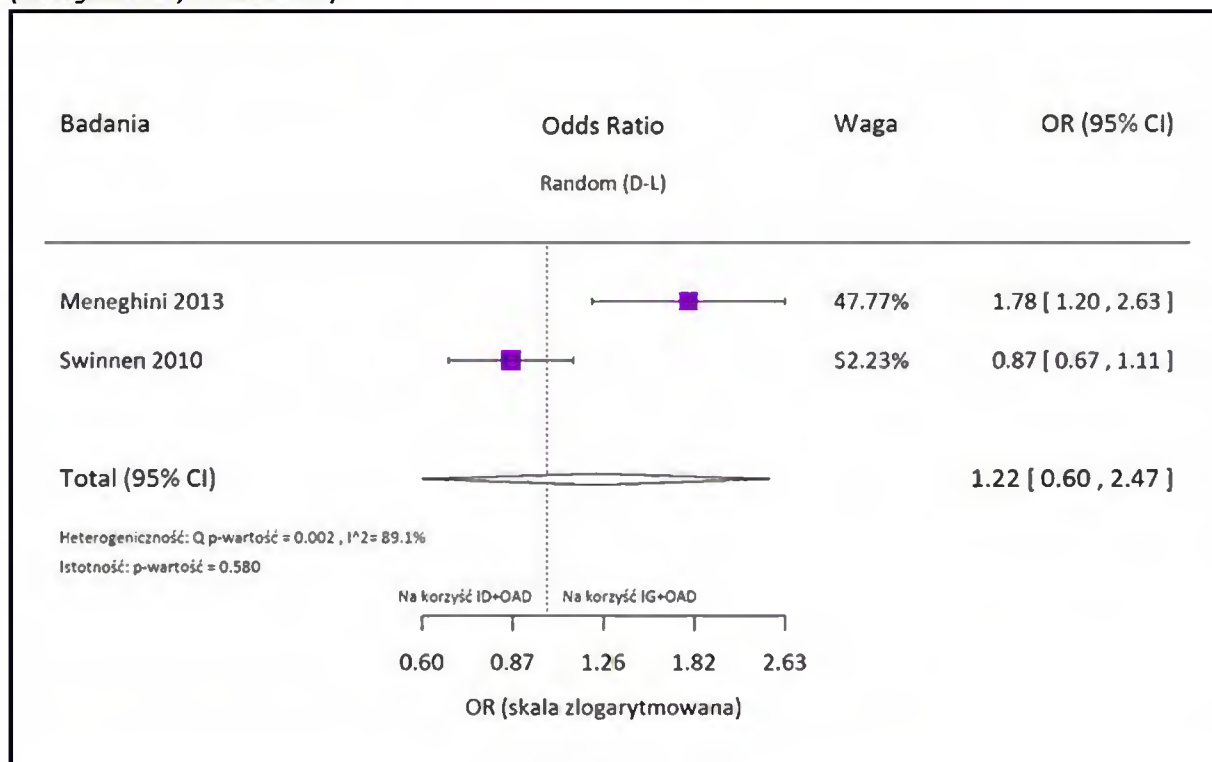
## 16.4. Wykresy przeprowadzonych metaanaliz

### Porównanie IG+OAD vs ID+OAD

Wykres 1. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie HbA<sub>1c</sub> po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010)

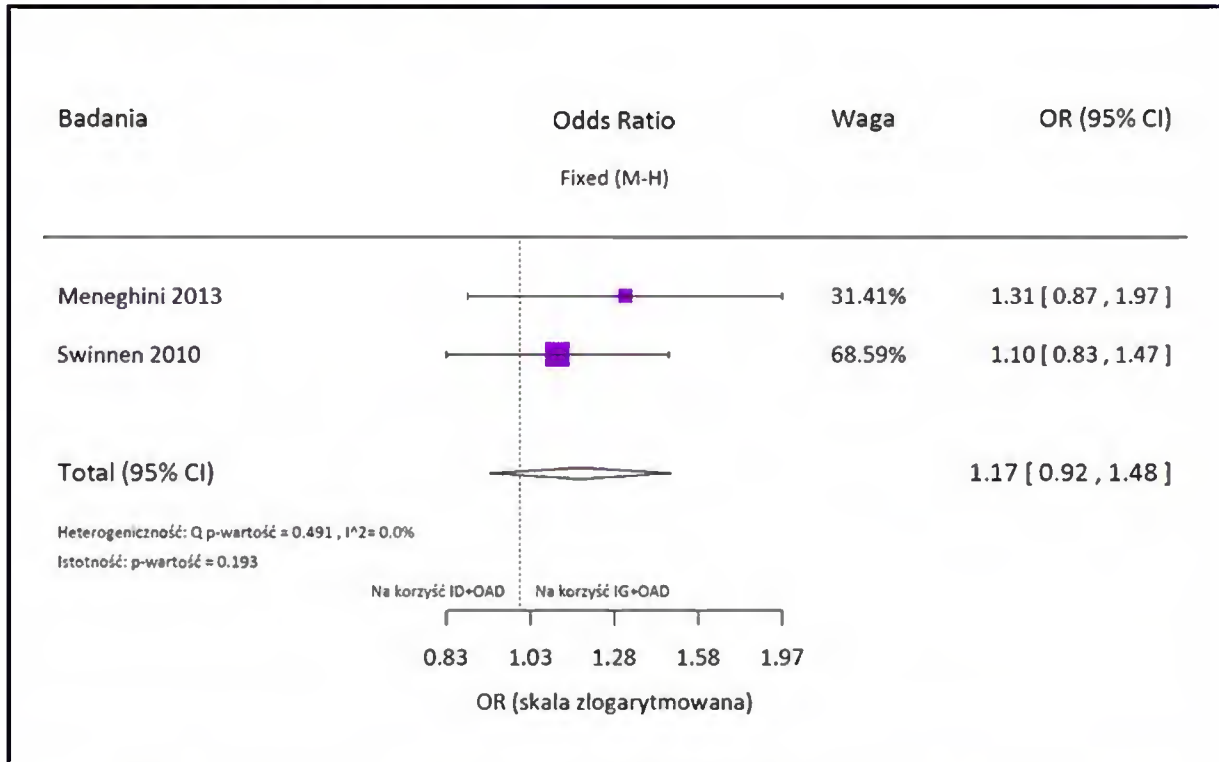


Wykres 2. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA<sub>1c</sub> ≤7% po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010)

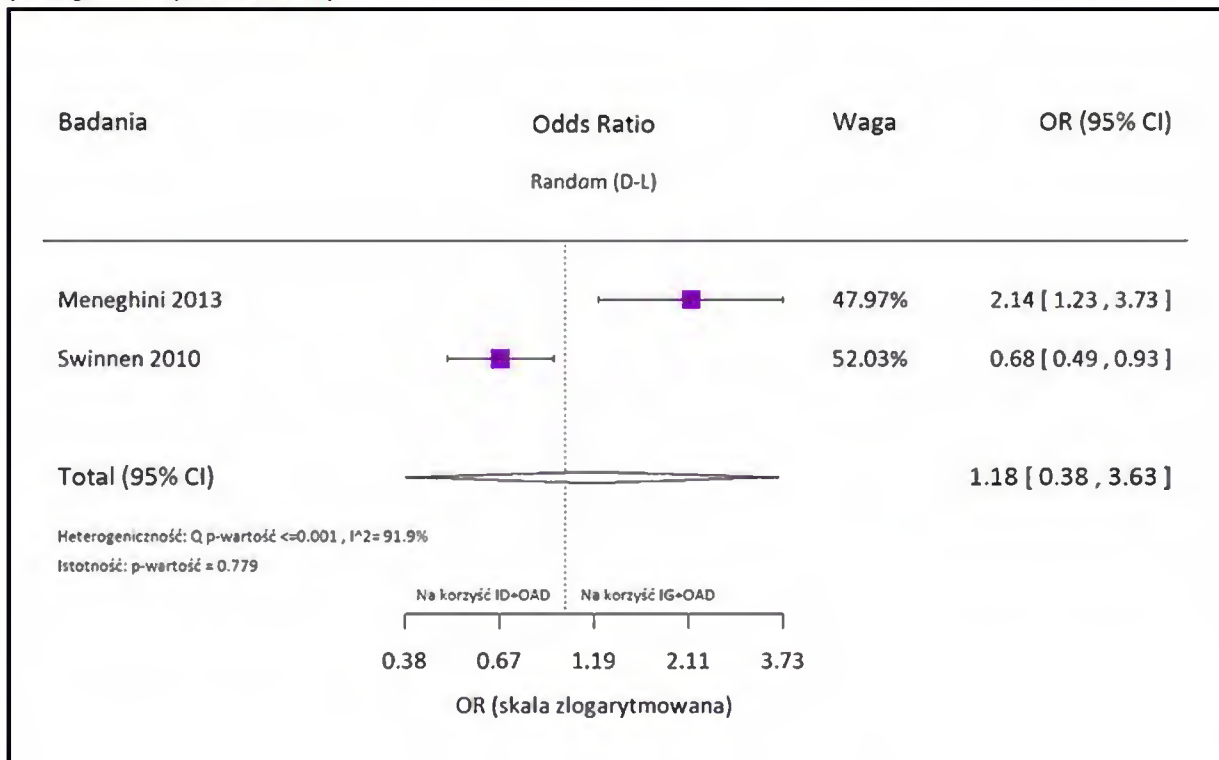


Wykres 3. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA<sub>1c</sub> ≤7% bez hipoglikemii objawowej po 24-26 tyg. leczenia;

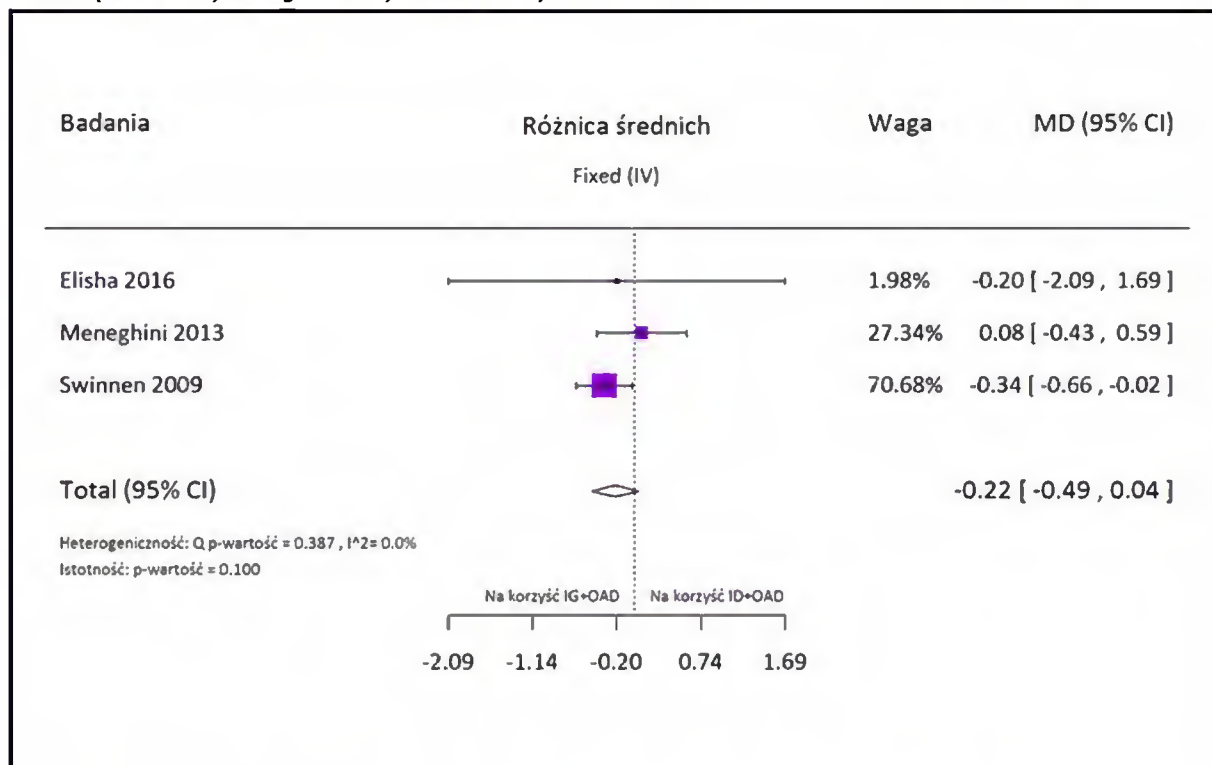
**IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010)**



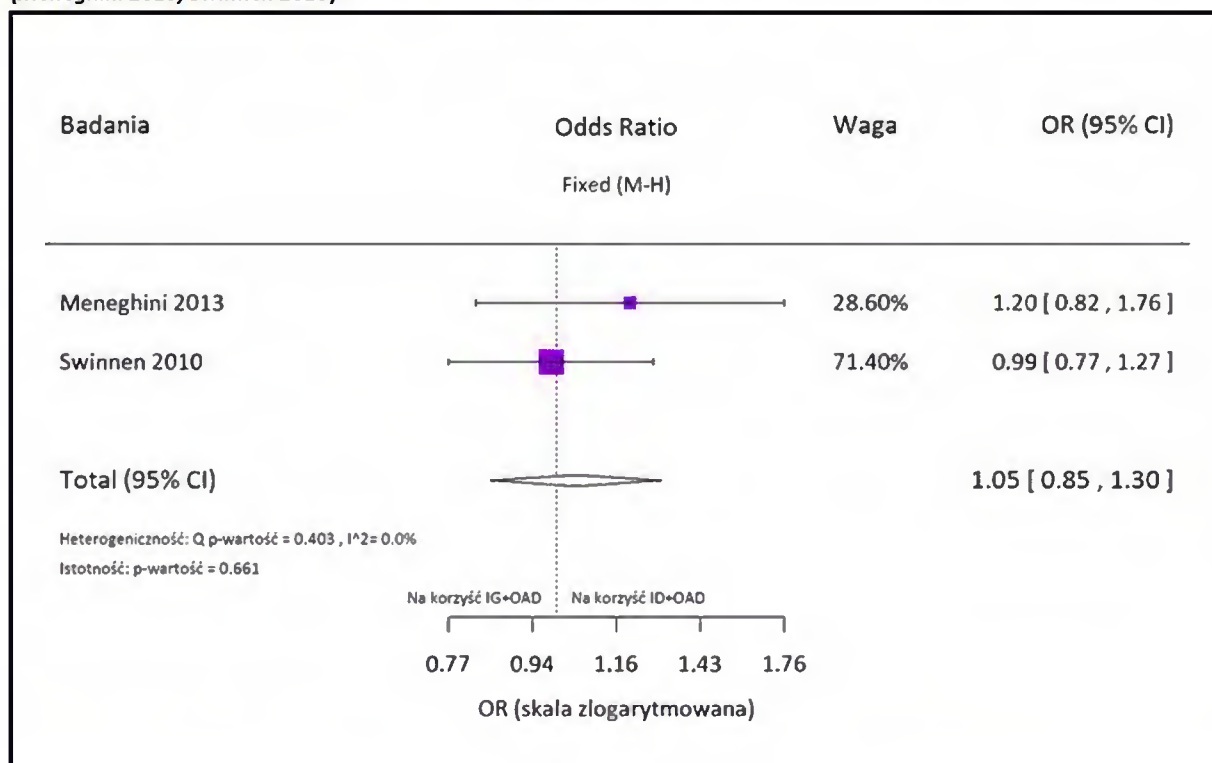
**Wykres 4. Metaanaliza ilorazu szans wystapienia redukcji HbA1c <6,5% po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010)**



**Wykres 5. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie glukozy w osoczu na czczo po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010)**



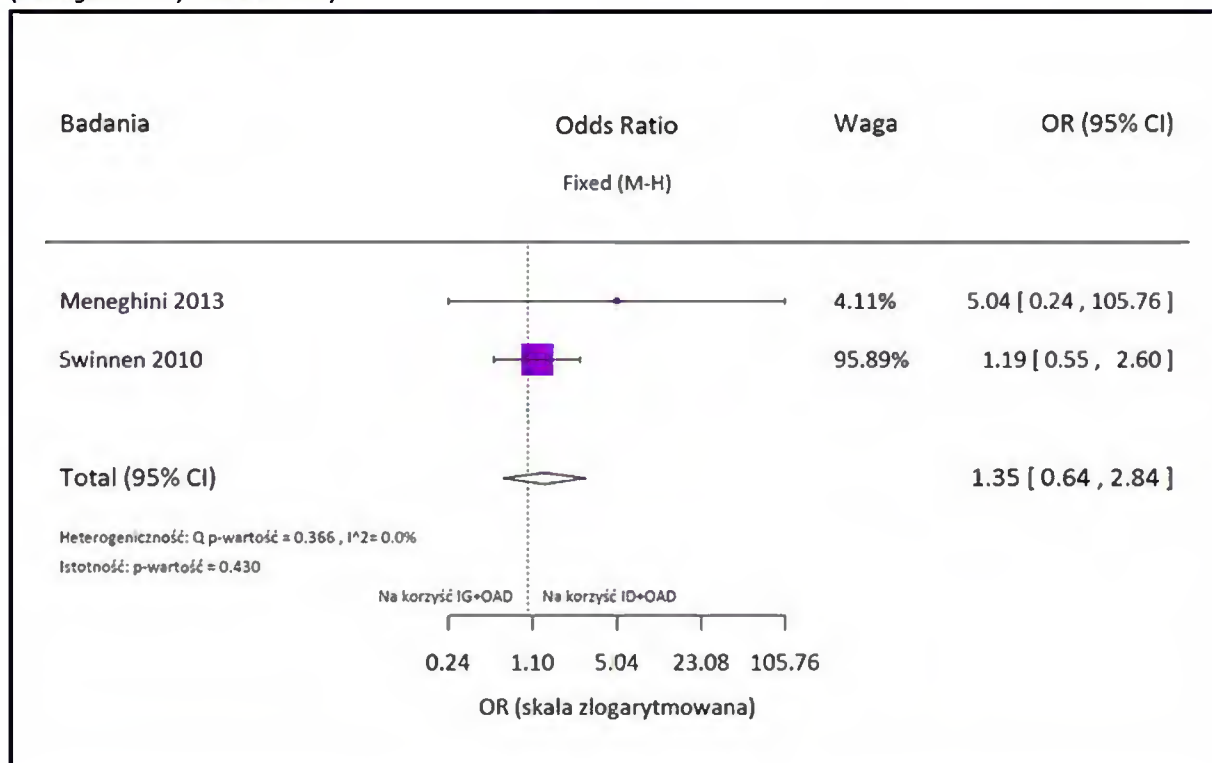
**Wykres 6. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii objawowej po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010)**



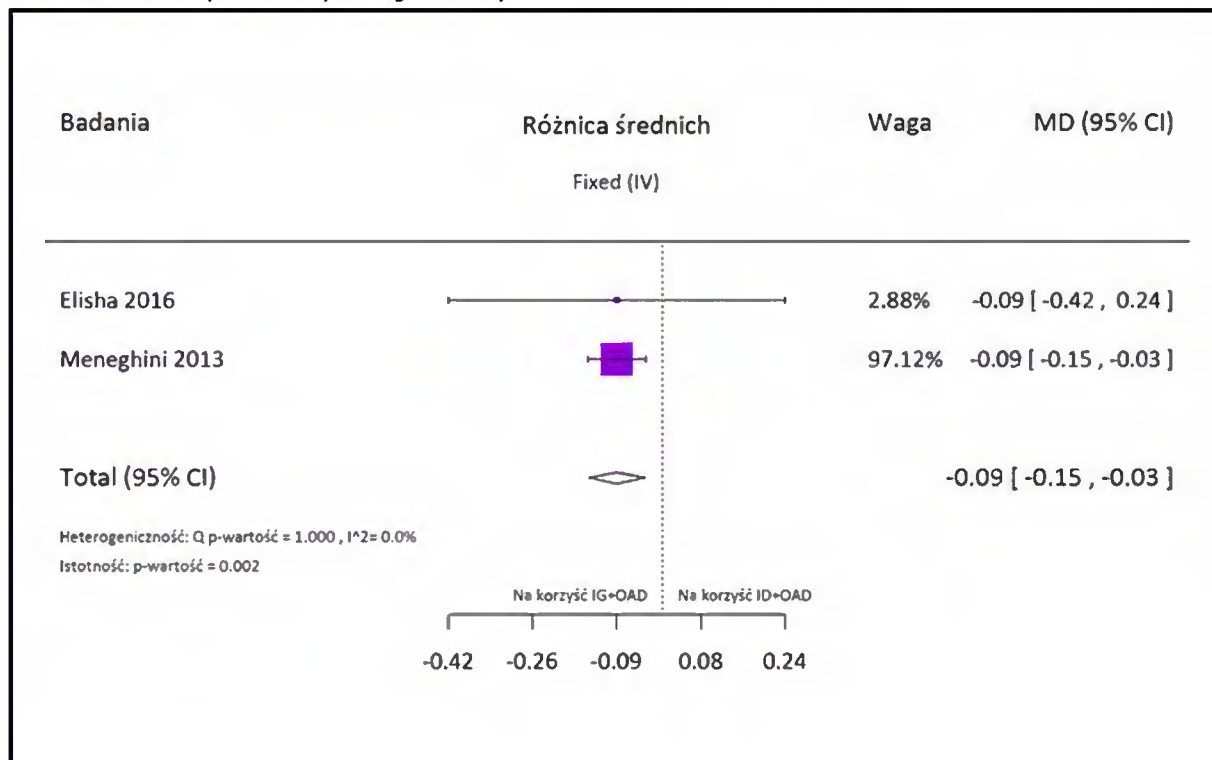
**Wykres 7. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD**



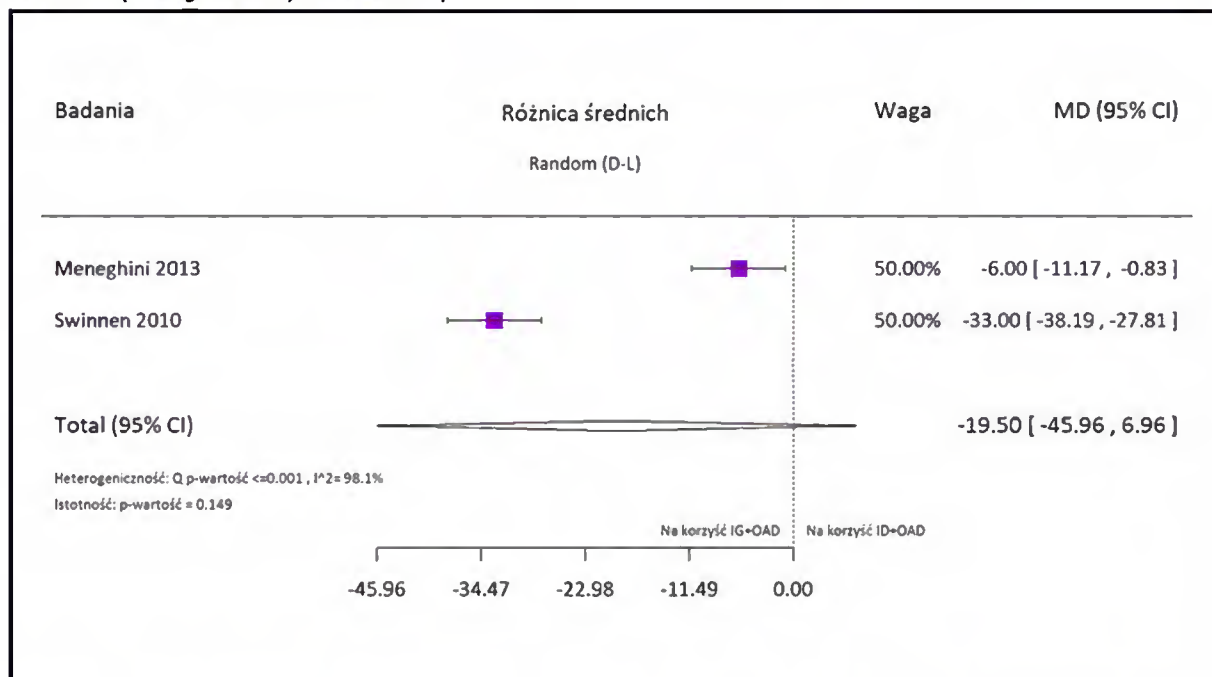
(Meneghini 2013, Swinnen 2010)



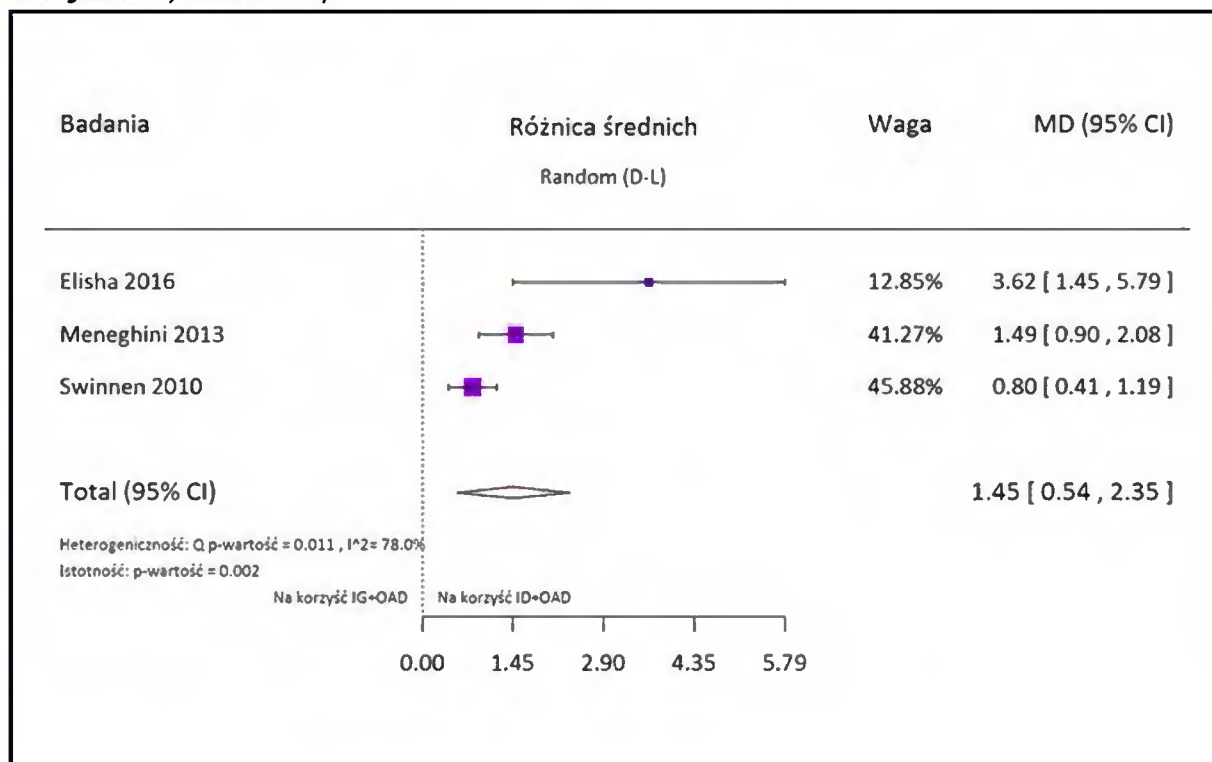
Wykres 8. Metaanaliza średnich końcowych różnic w końcowej dawce dobowej insuliny [U/kg] po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Elisha 2016, Meneghini 2013)



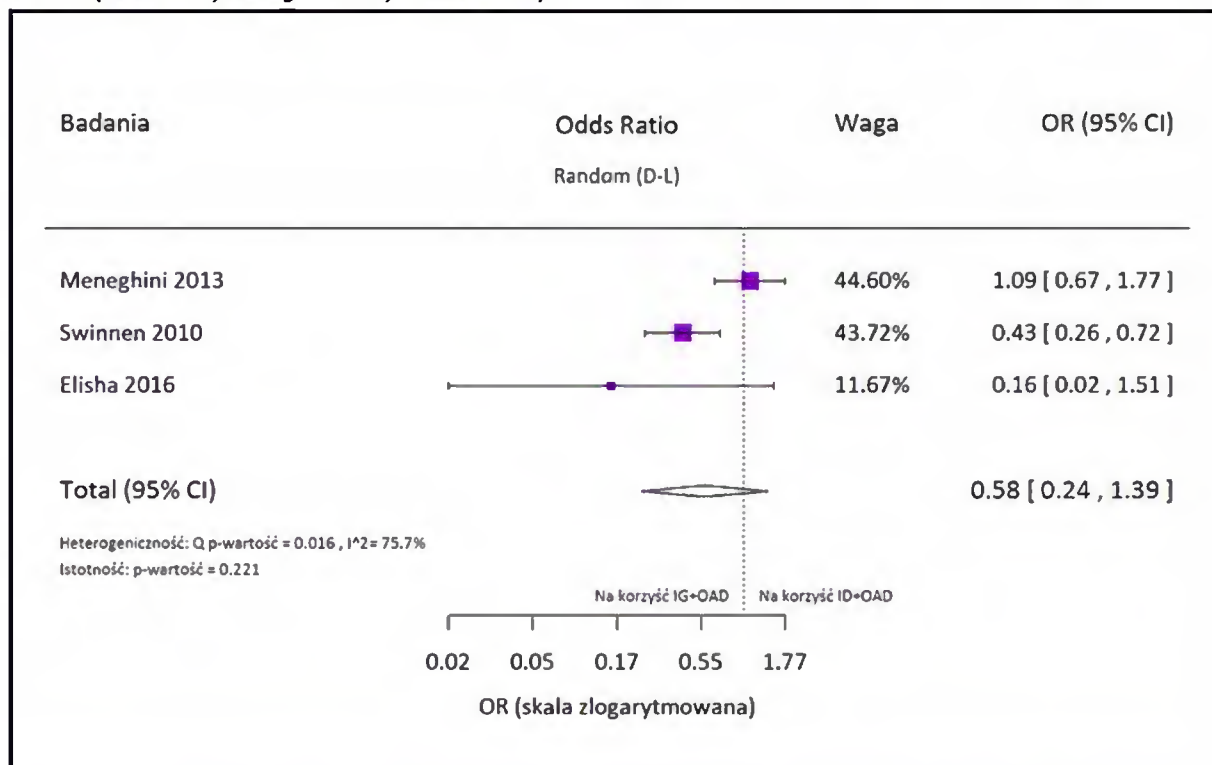
Wykres 9. Metaanaliza średnich końcowych różnic w końcowej dawce dobowej insuliny [U] po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010)



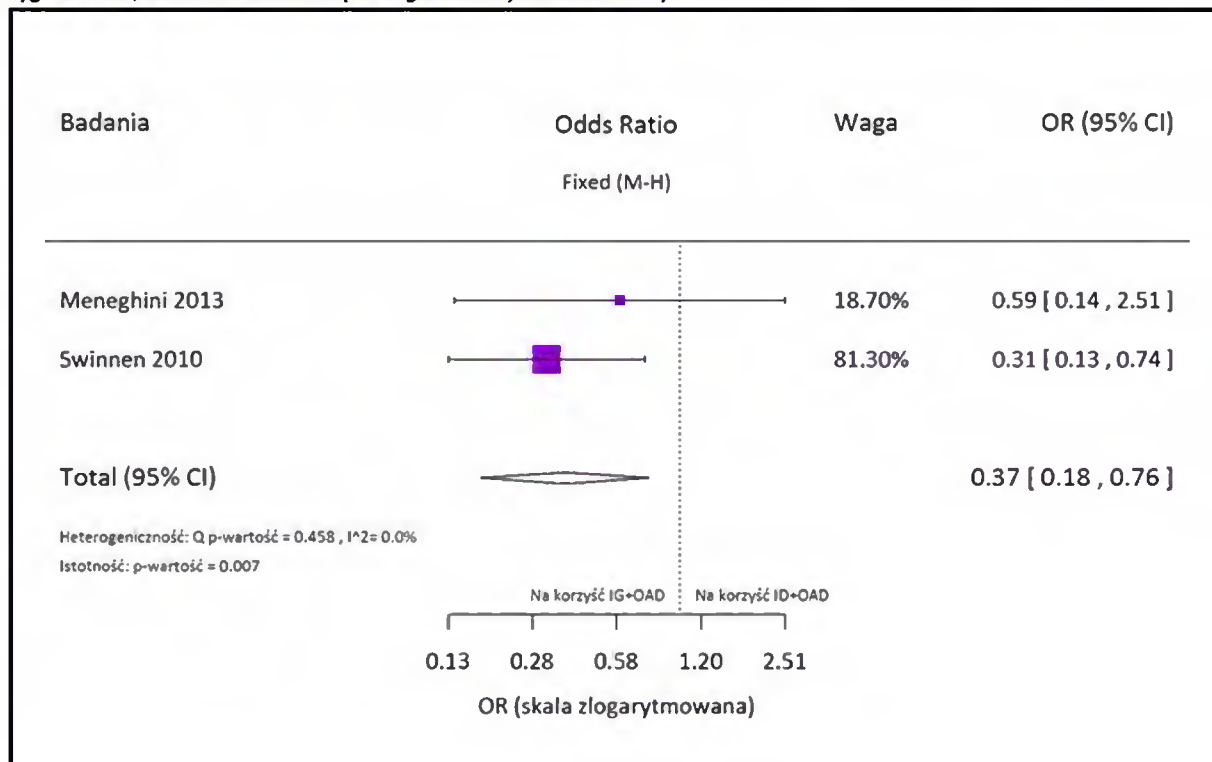
Wykres 10. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w masie ciała po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010)



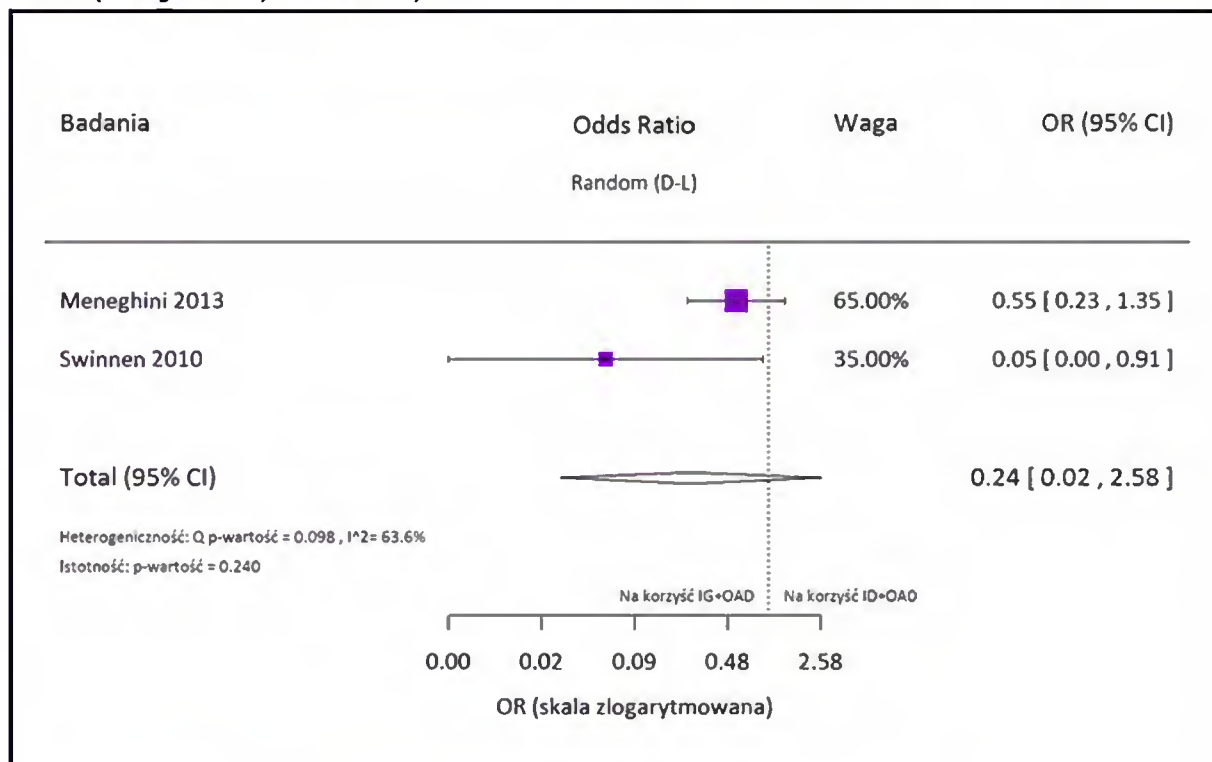
**Wykres 11. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem; 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010)**



**Wykres 12. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010)**

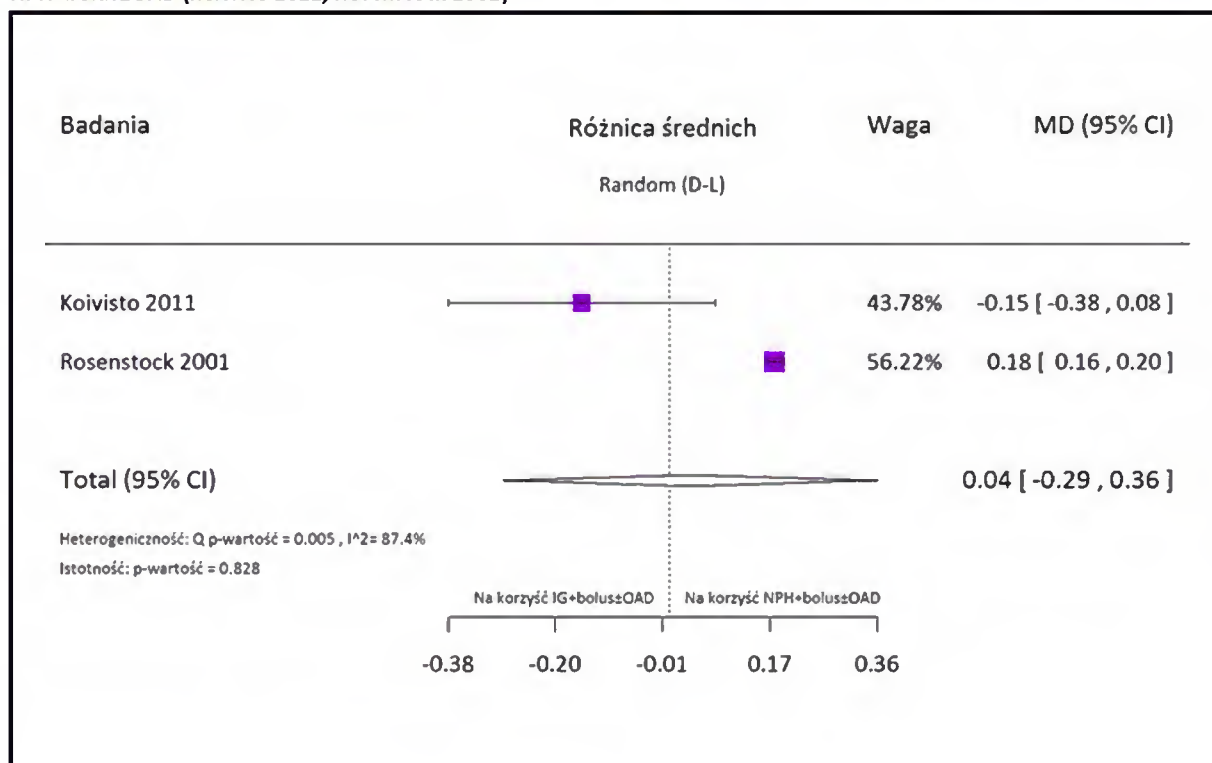


**Wykres 13. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia; 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010)**



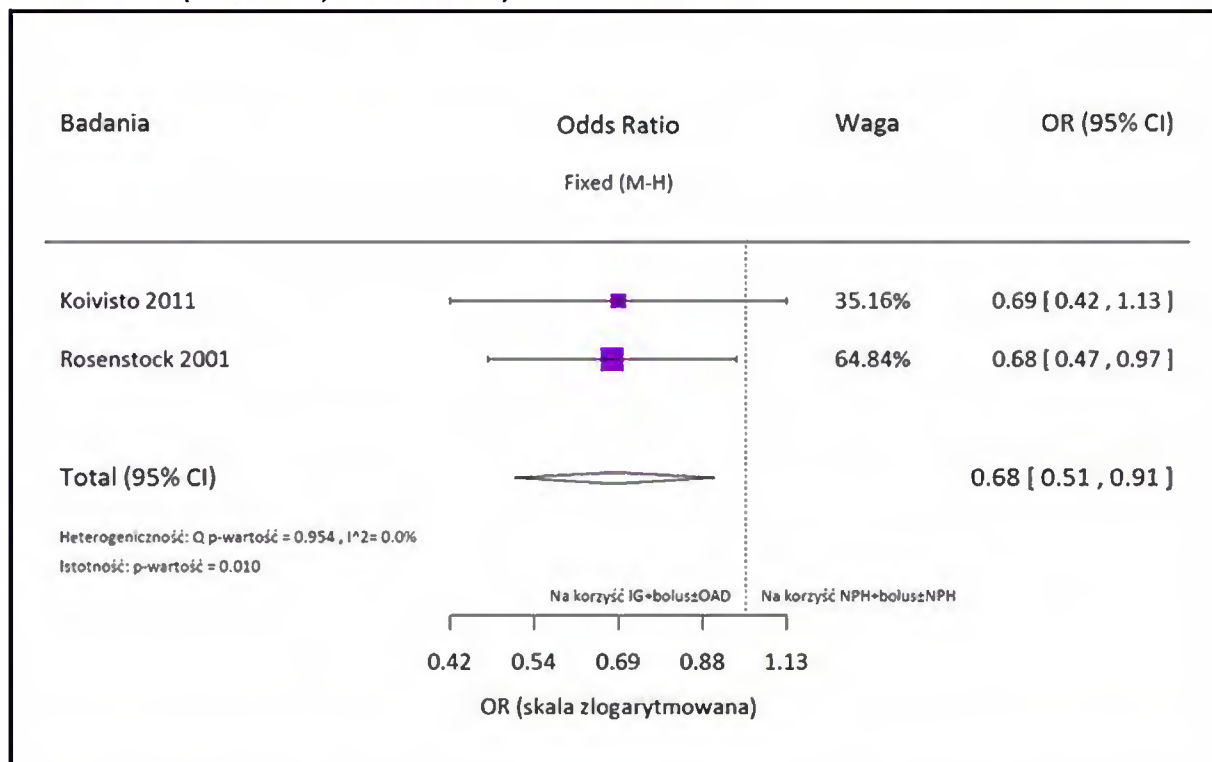
Porównanie IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD

**Wykres 14. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie HbA1c po 24-28 tyg. leczenia; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001)**

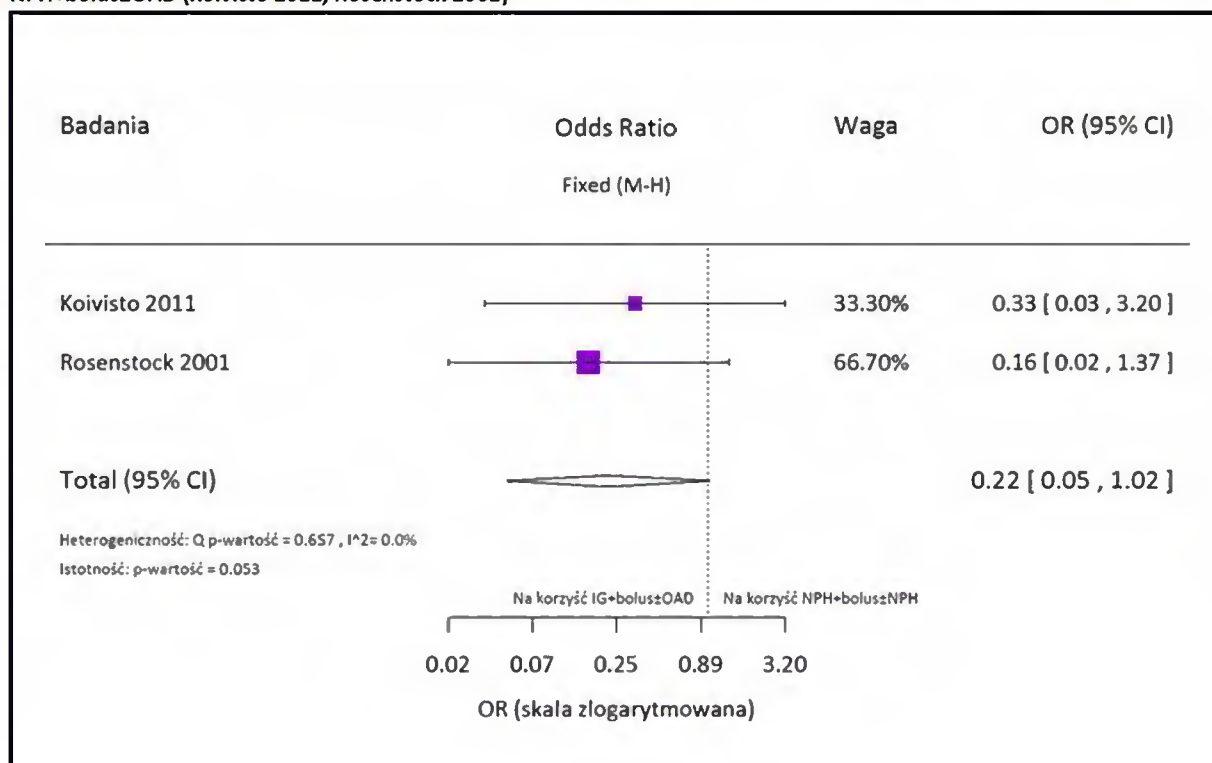




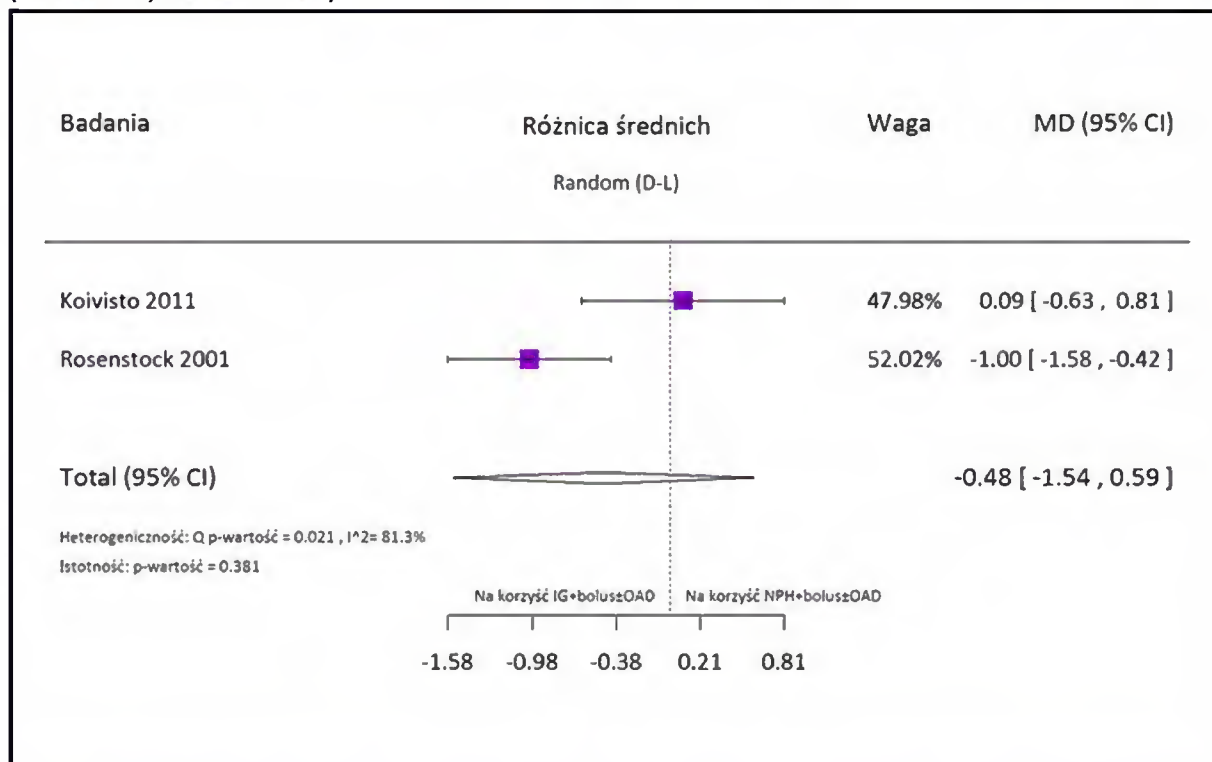
**Wykres 15. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii nocnej po 24-28 tyg. leczenia; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001)**



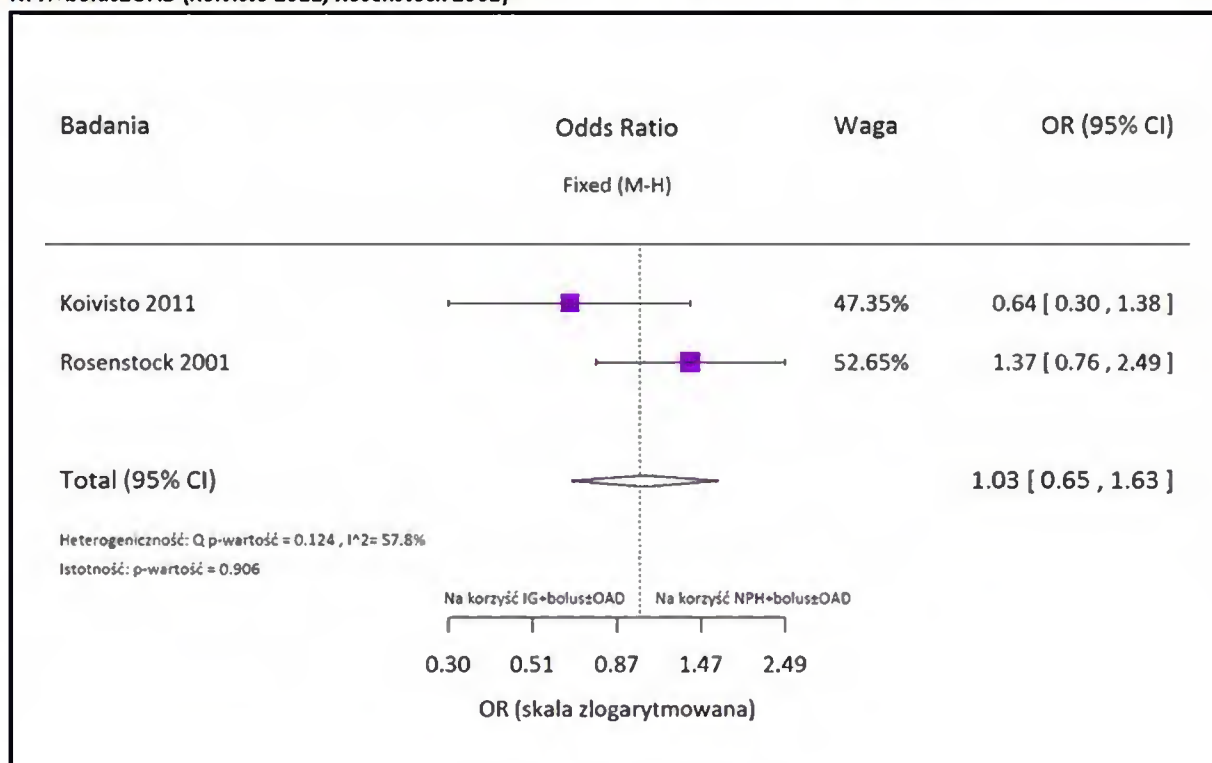
**Wykres 16. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej po 24-28 tyg. leczenia; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001)**



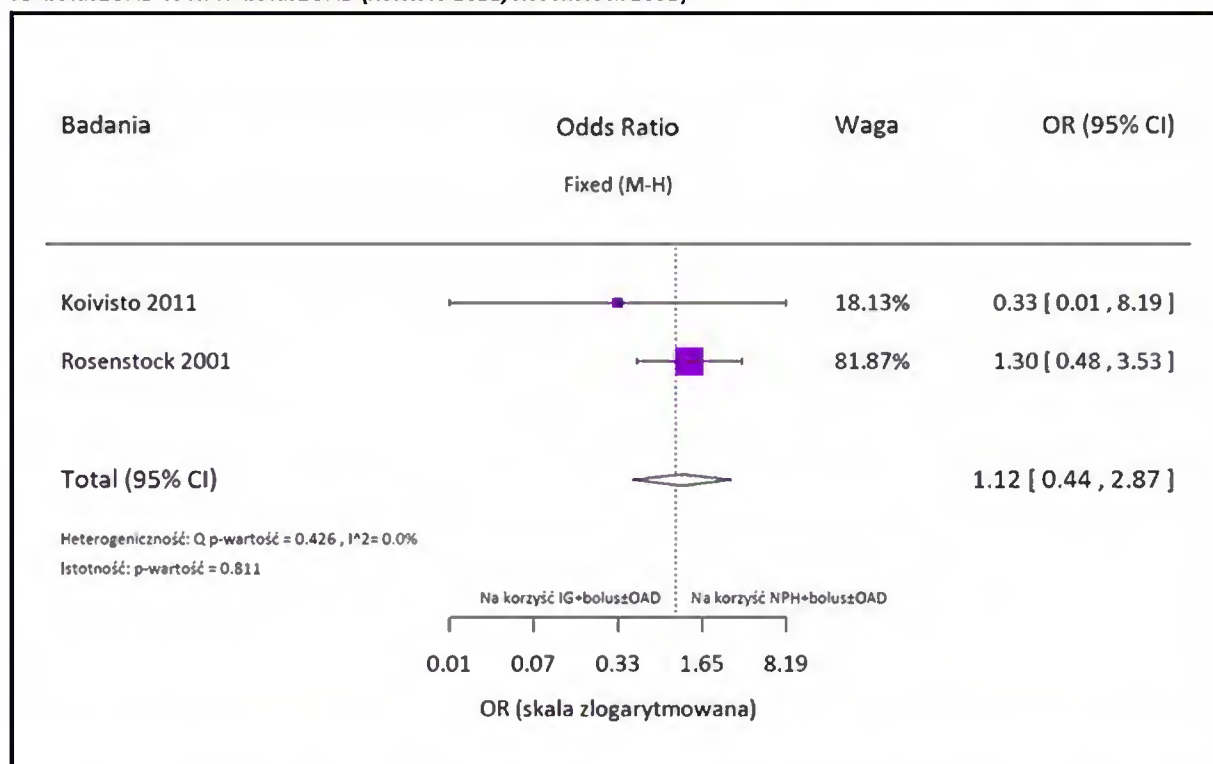
Wykres 17. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w masie ciała po 24-28 tyg. leczenia; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001)



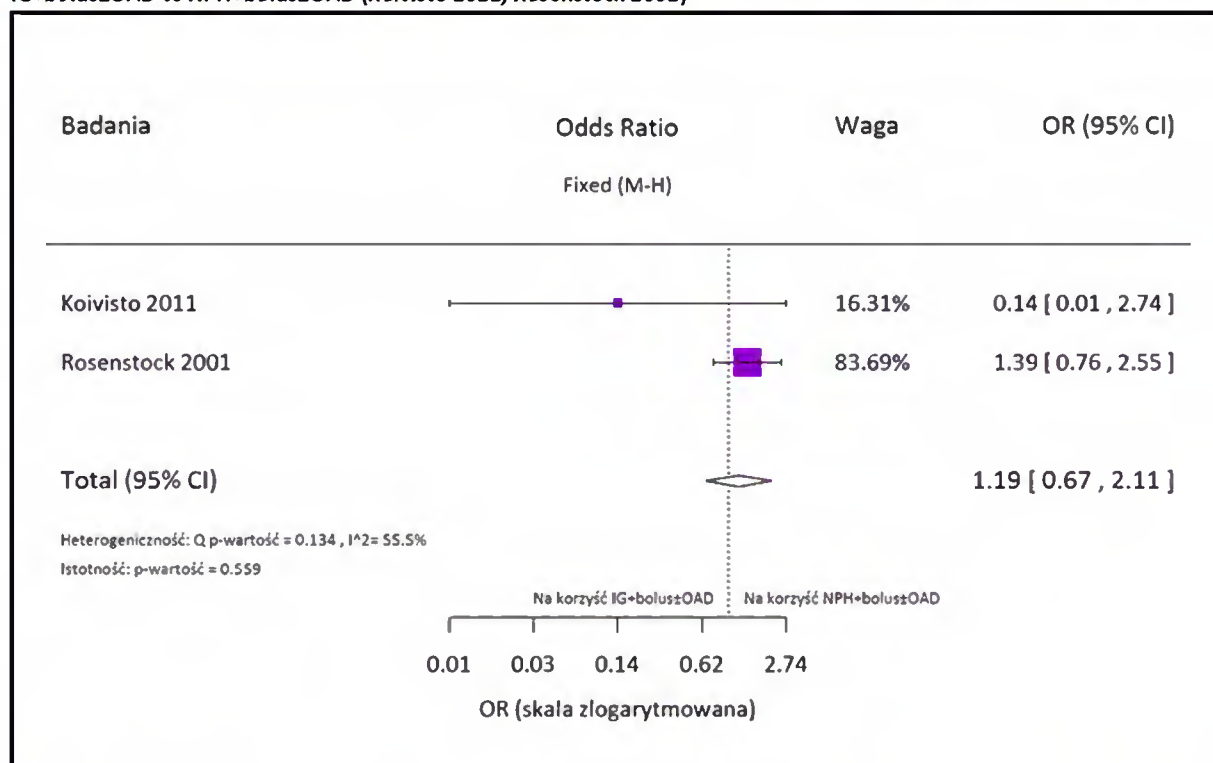
Wykres 18. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001)



**Wykres 19. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001)**



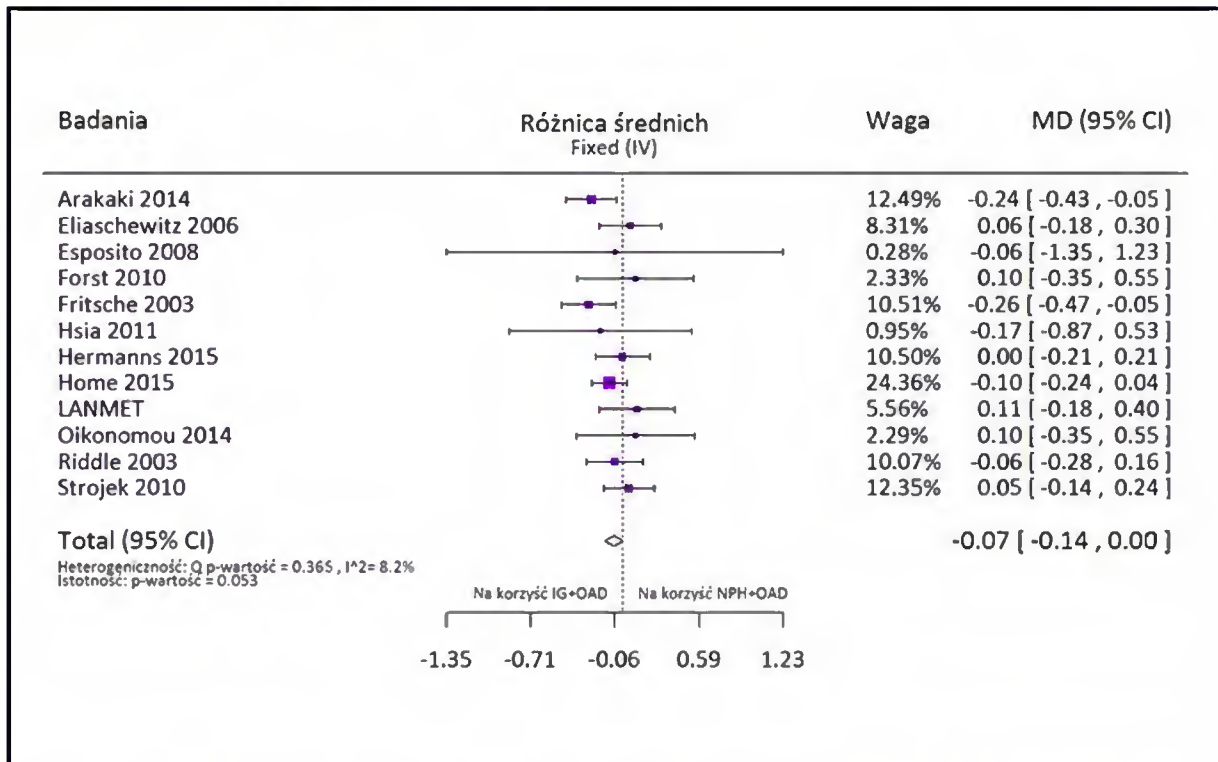
**Wykres 20. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem po 24-28 tyg. leczenia; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001)**



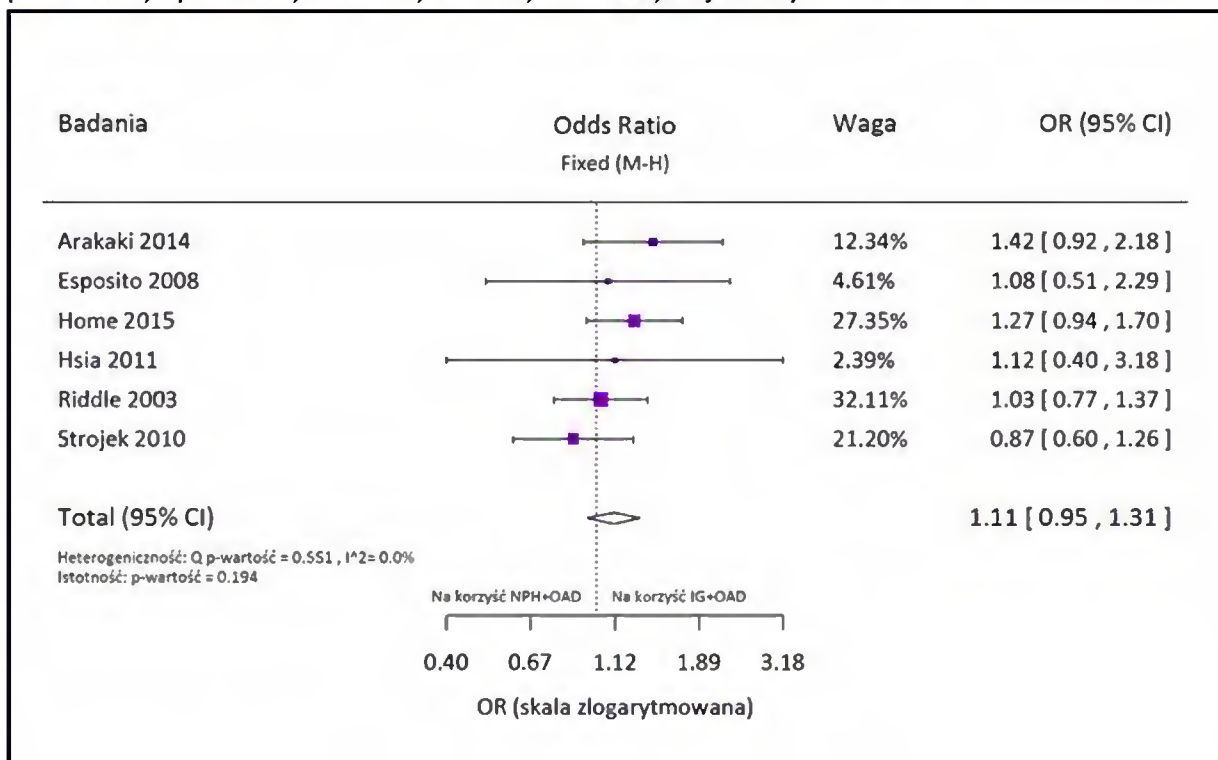
Porównanie IG+OAD vs NPH+OAD

**Wykres 21. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie HbA<sub>1c</sub> po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET,**

Oikonomou 2014, Riddle 2003, Strojek 2010)

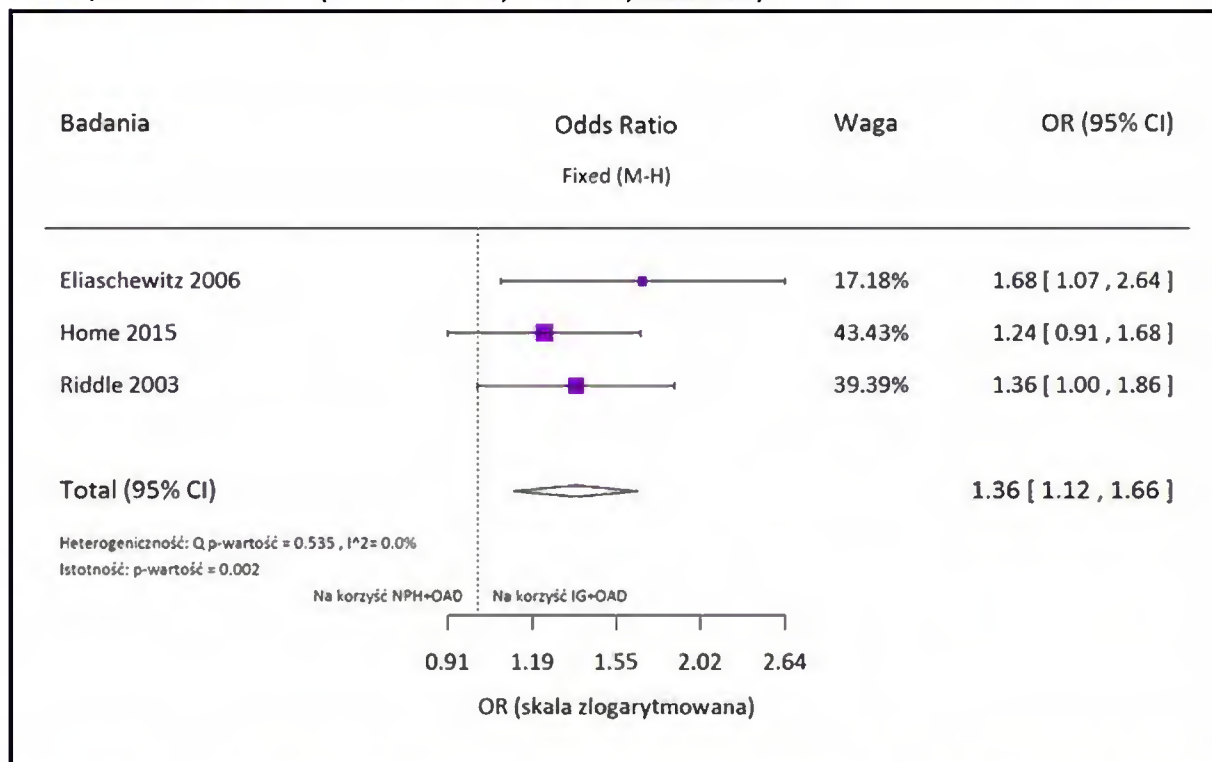


Wykres 22. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA<sub>1c</sub> ≤7% po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Esposito 2008, Home 2015, Hsia 2011, Riddle 2003, Strojek 2010)

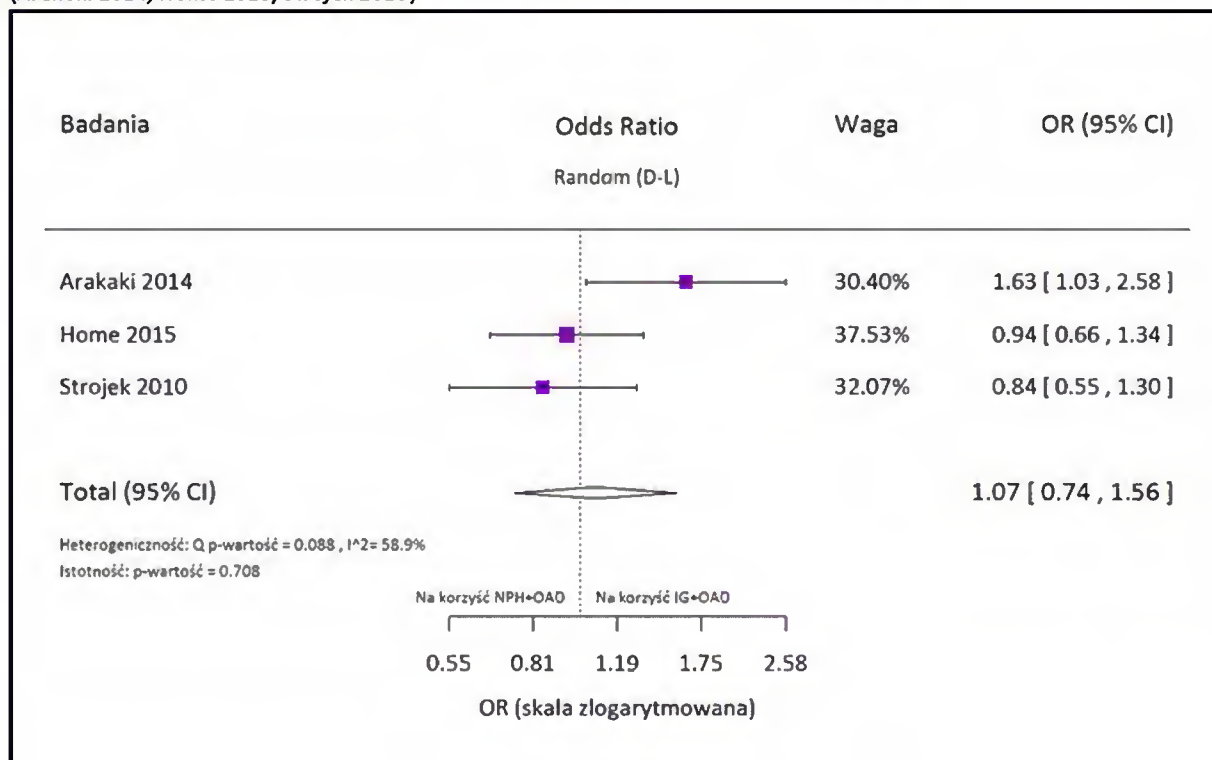




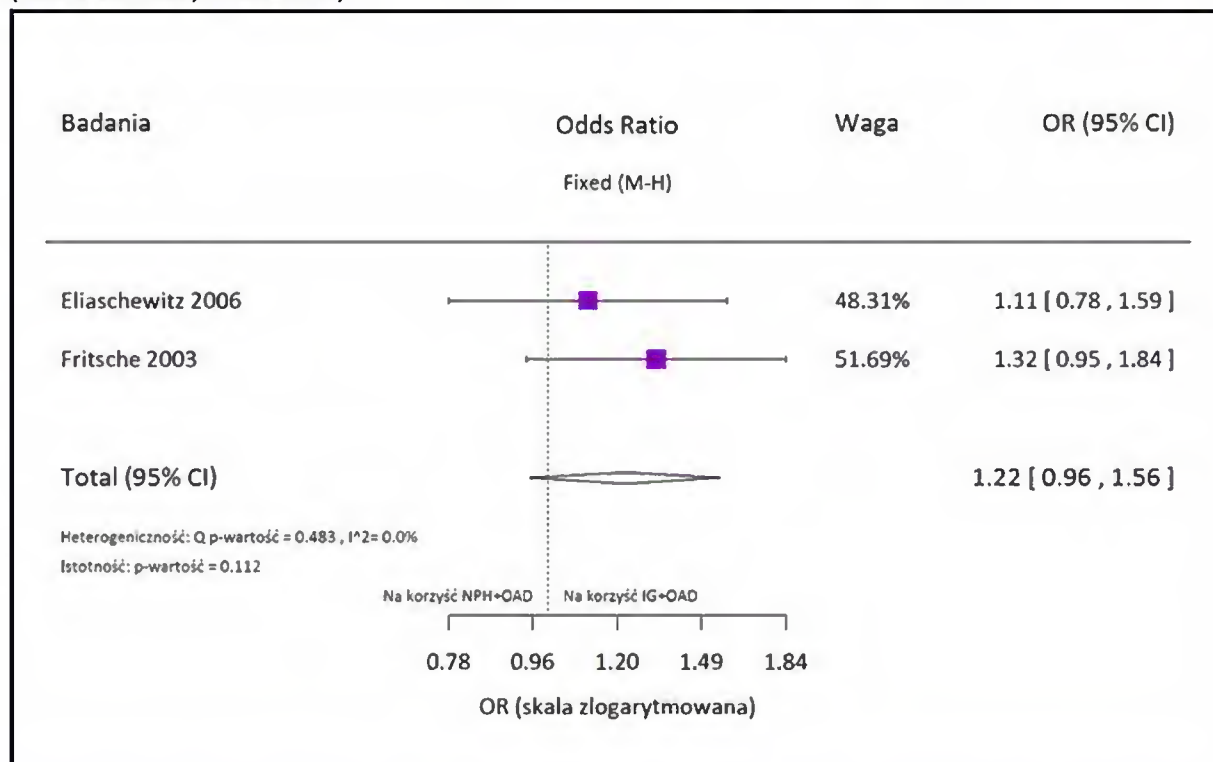
**Wykres 23. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA<sub>1c</sub> ≤7% przy braku hipoglikemii nocnej po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Home 2015, Riddle 2003)**



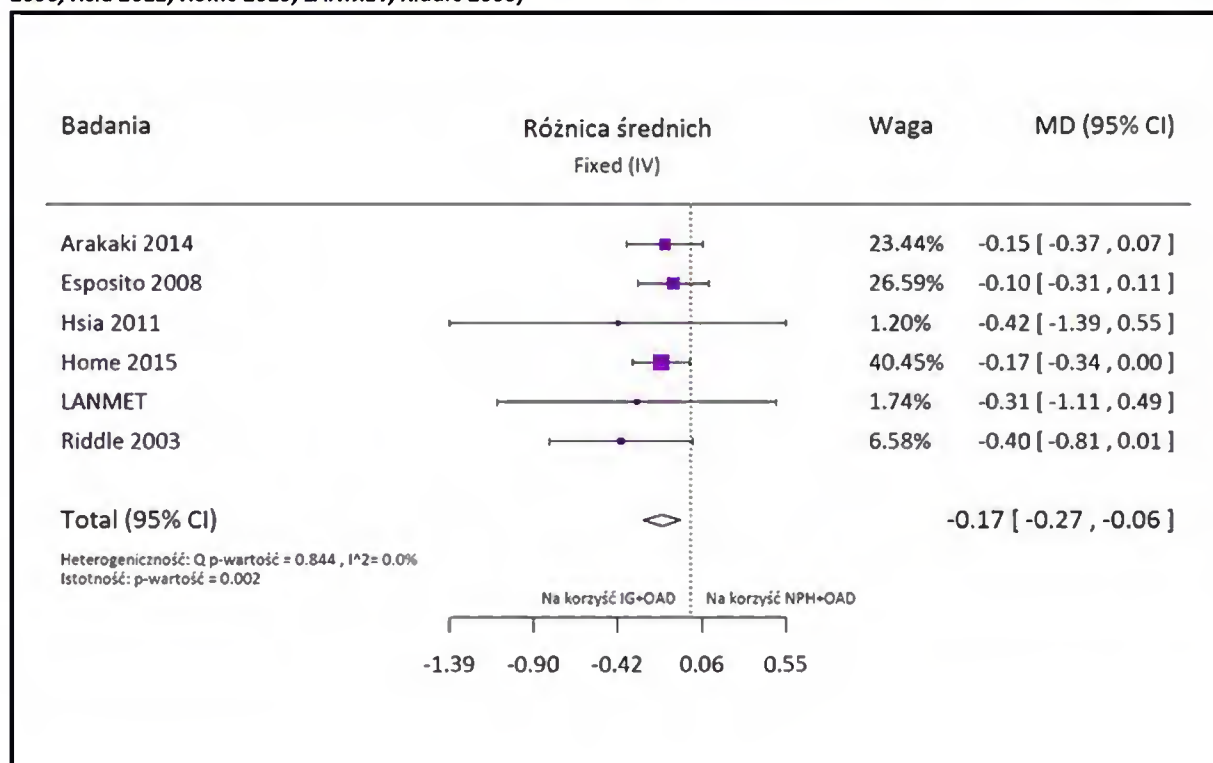
**Wykres 24. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA<sub>1c</sub> <6,5% po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Home 2015, Strojek 2010)**



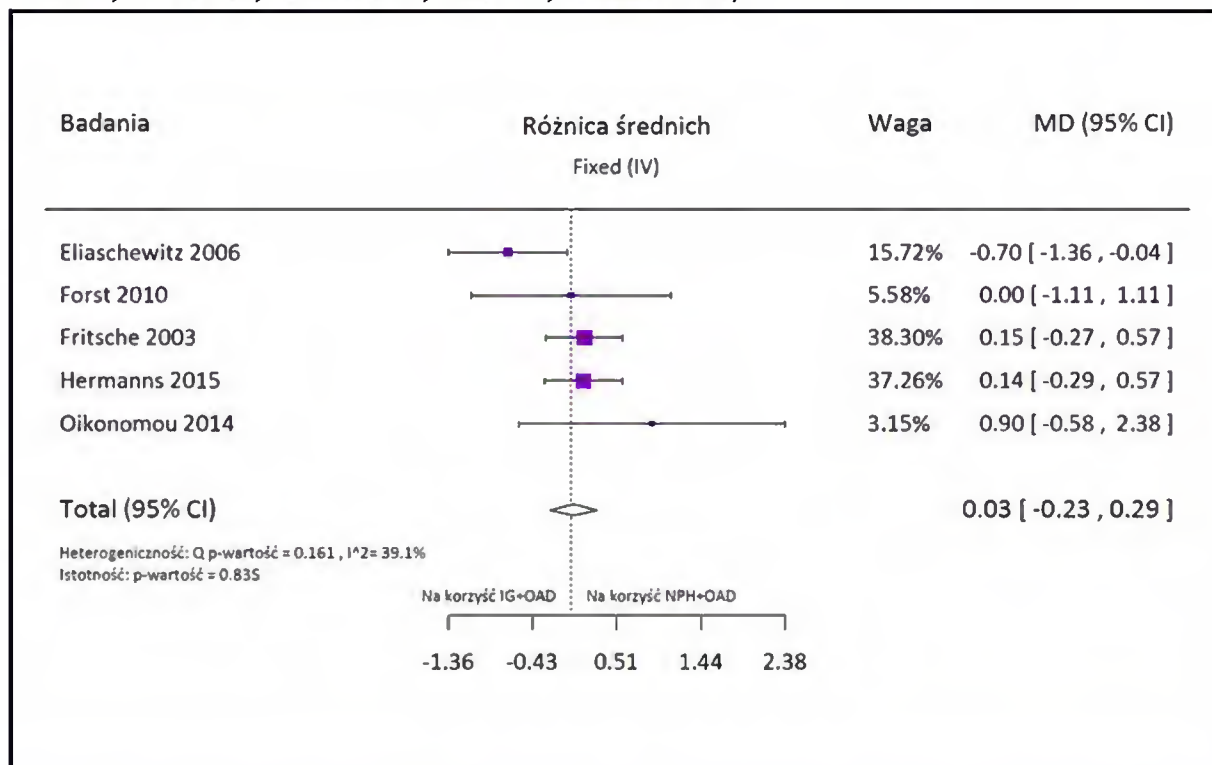
**Wykres 25. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA<sub>1c</sub> ≤7,5% po 24 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Fritsche 2003)**



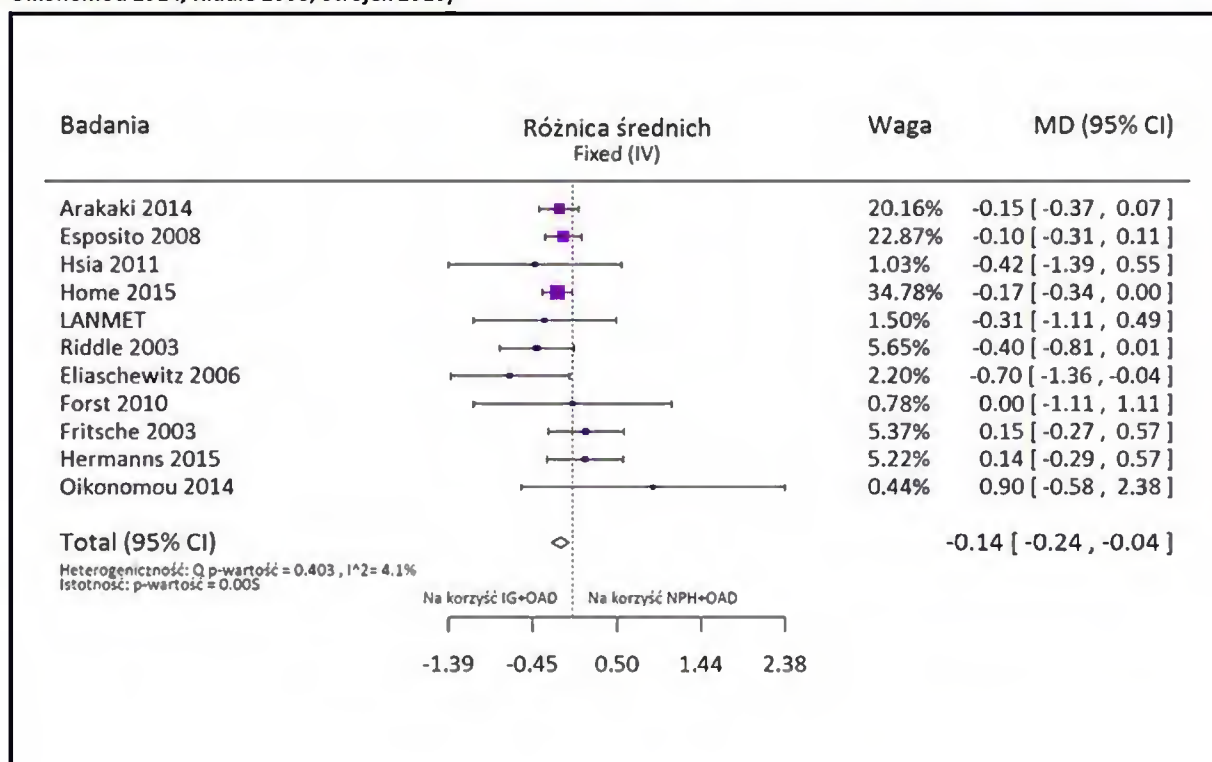
**Wykres 26. Metaanaliza różnicy średniej zmiany FPG po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Esposito 2008, Hsia 2011, Home 2015, LANMET, Riddle 2003)**



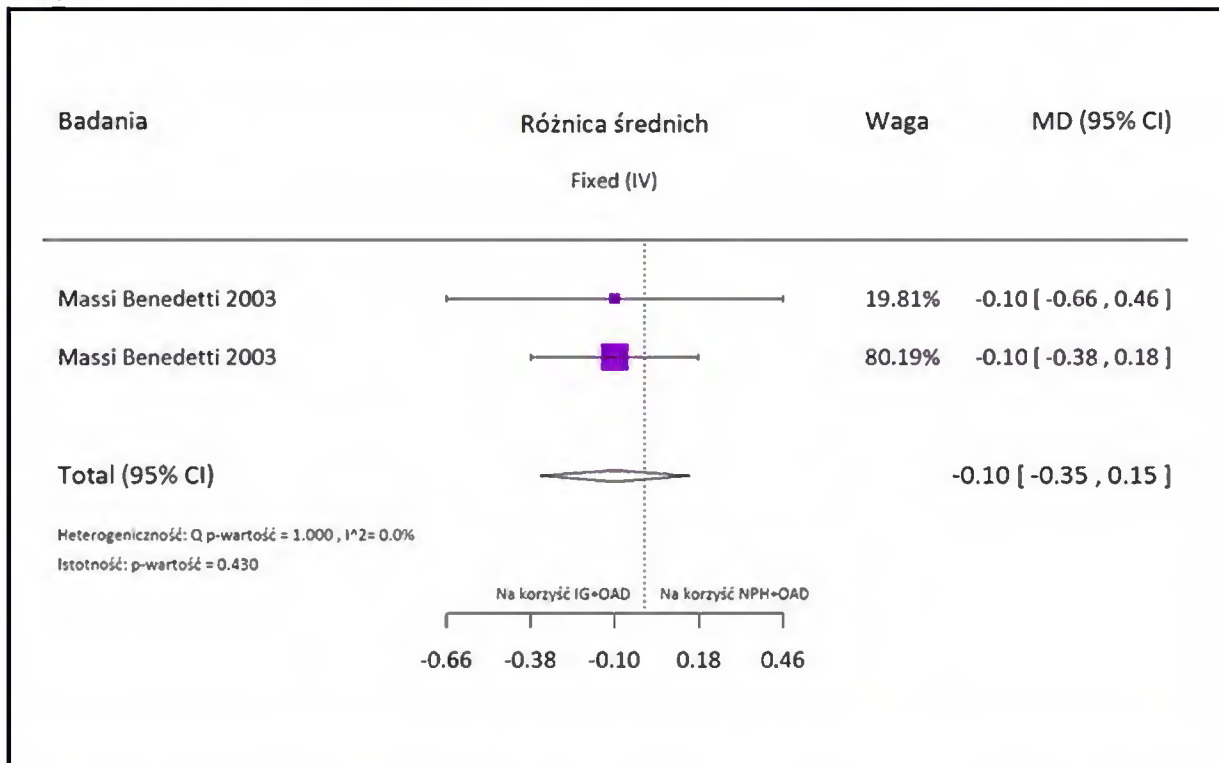
Wykres 27. Metaanaliza różnicy średniej zmiany FBG po 12-24 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Forst 2010, Fritsche 2003, Hermanns 2015, Home 2015, Oikonomou 2014)



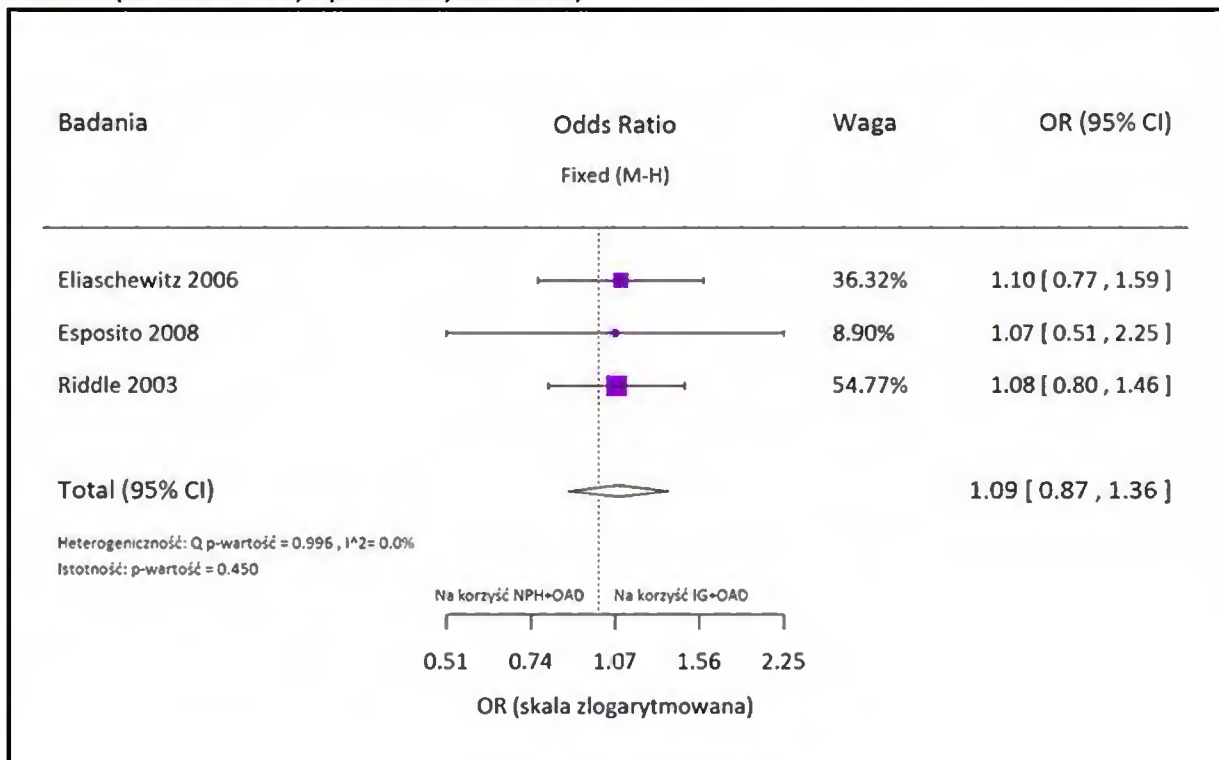
Wykres 28. Metaanaliza różnicy średniej zmiany FPG i FBG po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaszewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Riddle 2003, Strojek 2010)



Wykres 29. Metaanaliza różnicy średniej zmiany FPG i FBG po 52 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Massi Benedetti 2003)

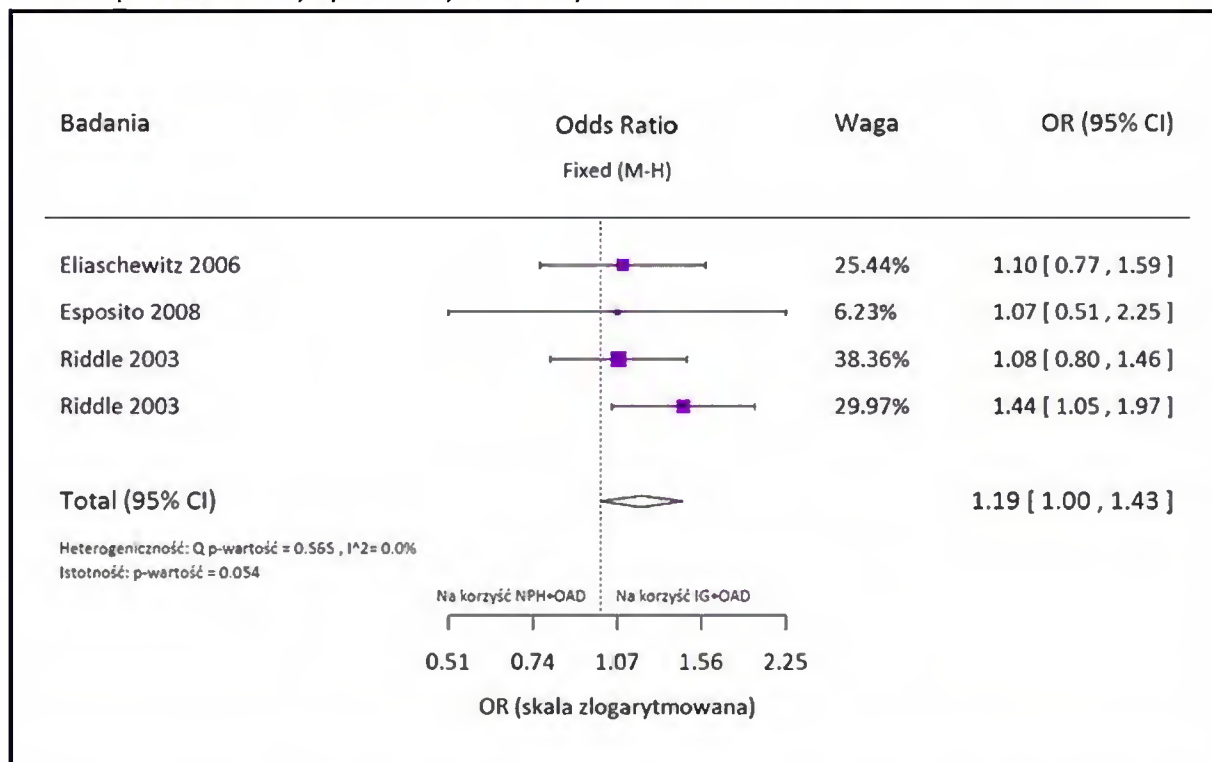


Wykres 30. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji poziomu FPG ≤5,5 mmol/l po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Riddle 2003)

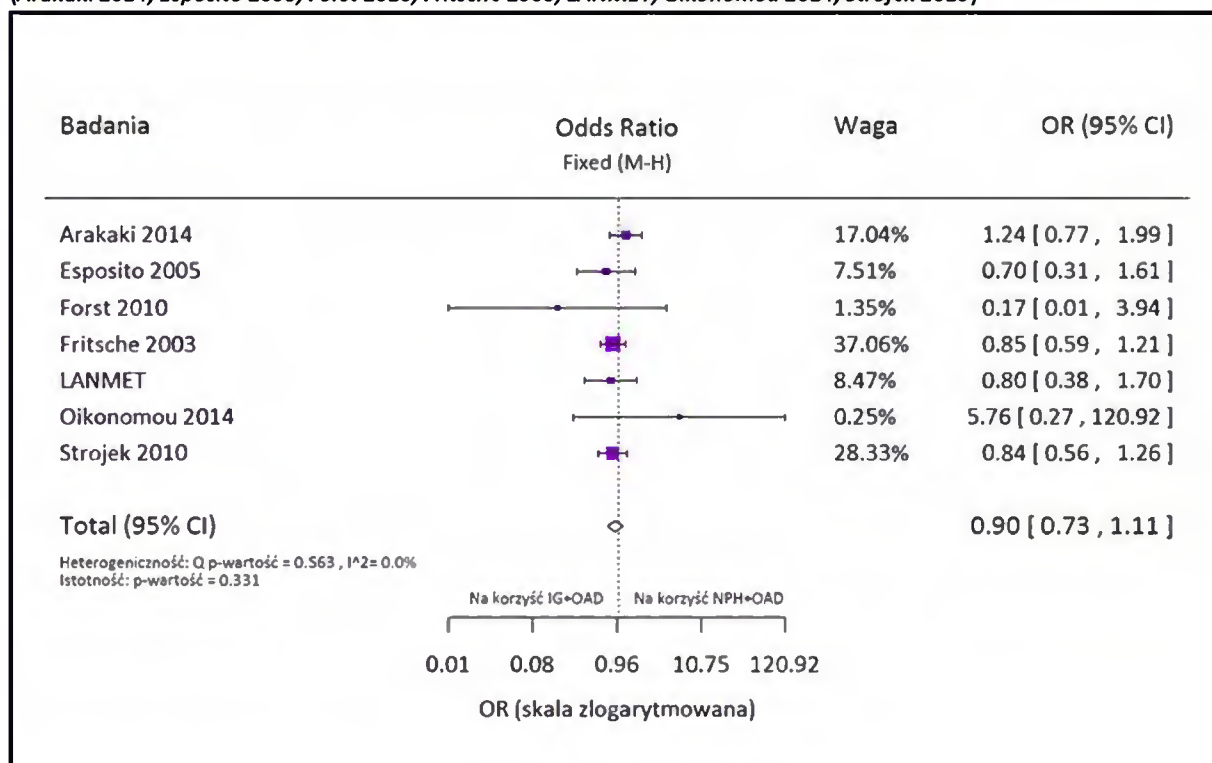




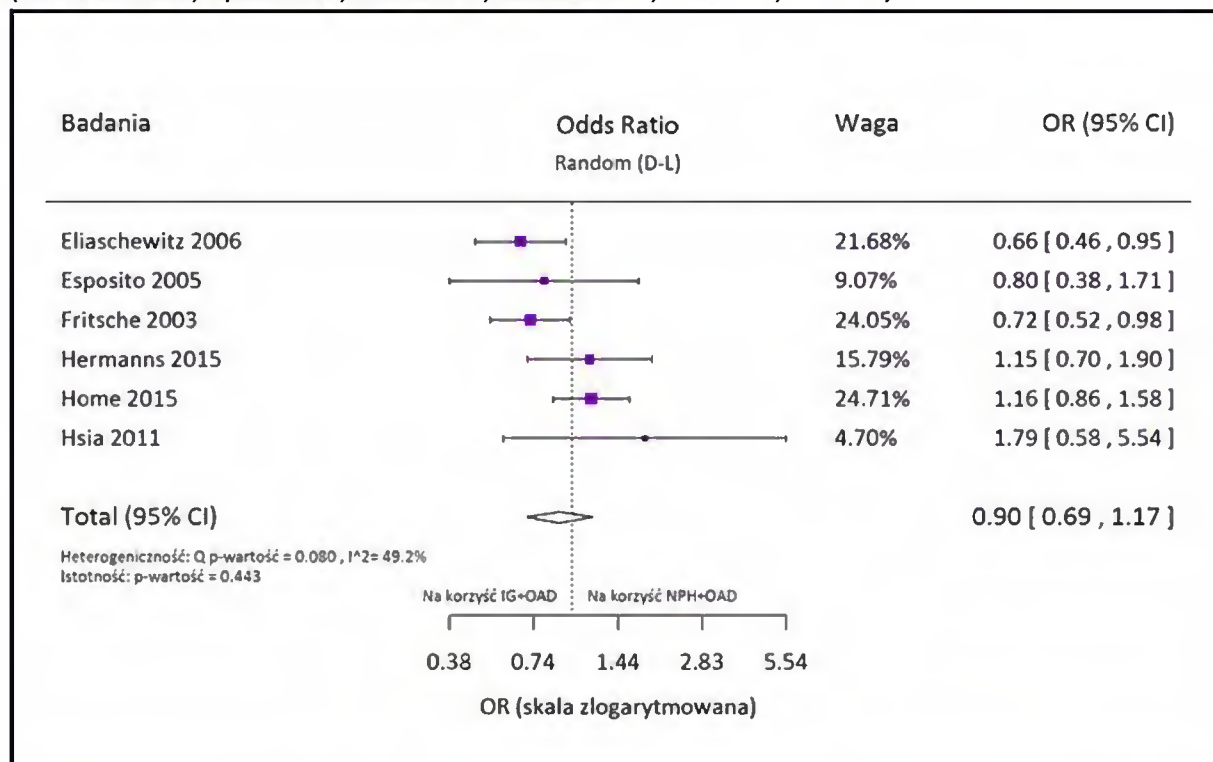
Wykres 31. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji poziomu FPG ogółem po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Riddle 2003)



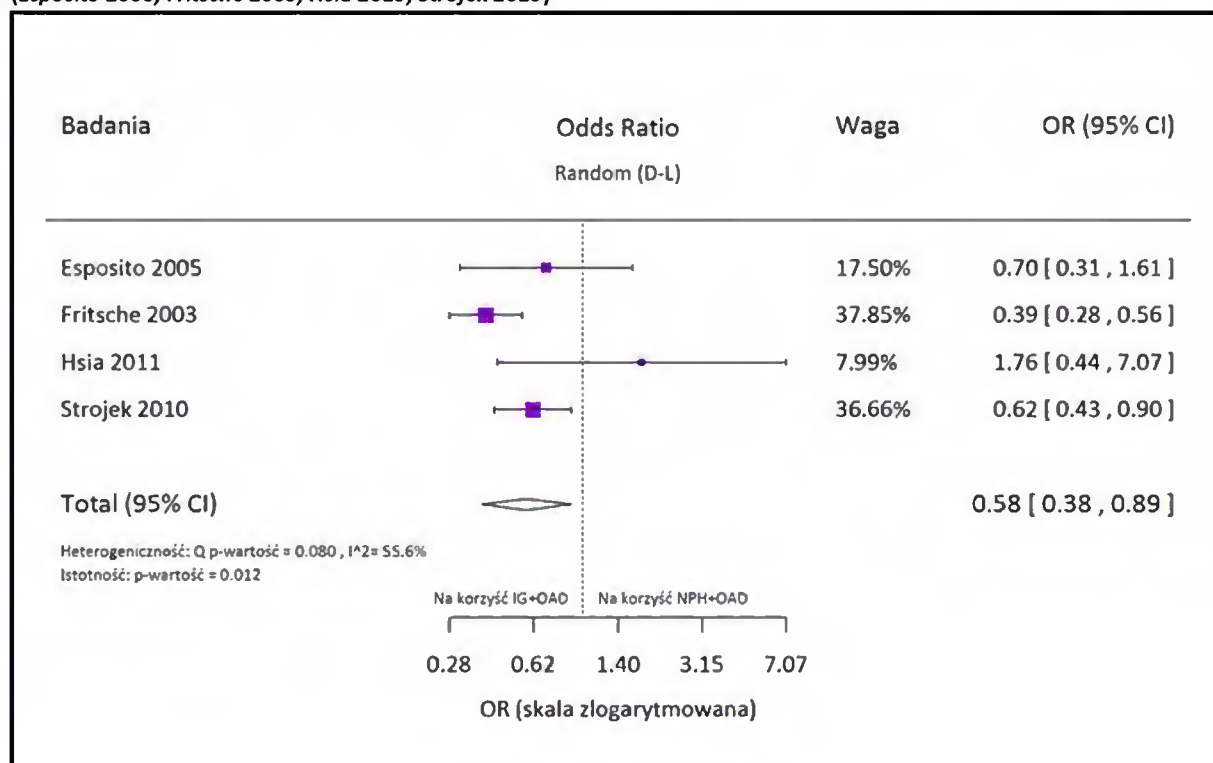
Wykres 32. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ogółem po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, LANMET, Oikonomou 2014, Strojek 2010)



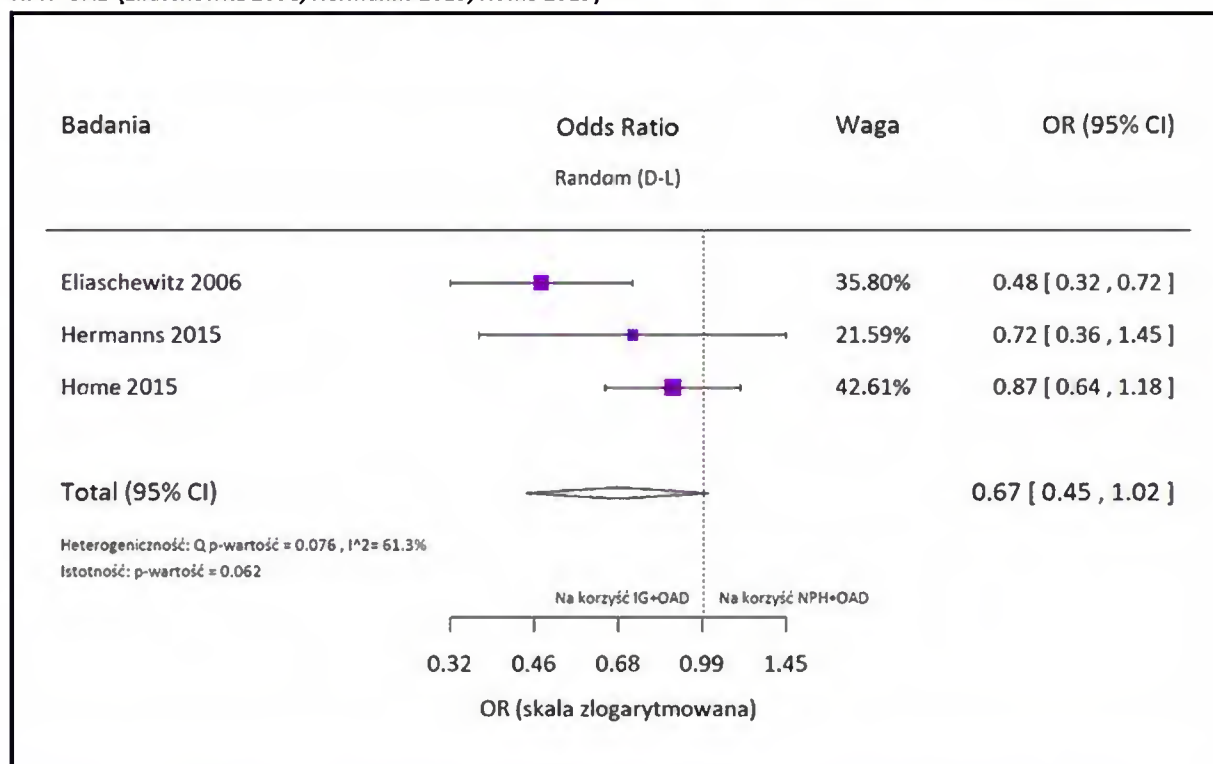
Wykres 33. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii objawowej po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewicz 2006, Esposito 2008, Fritsche 2003, Hermanns 2015, Home 2015, Hsia 2015)



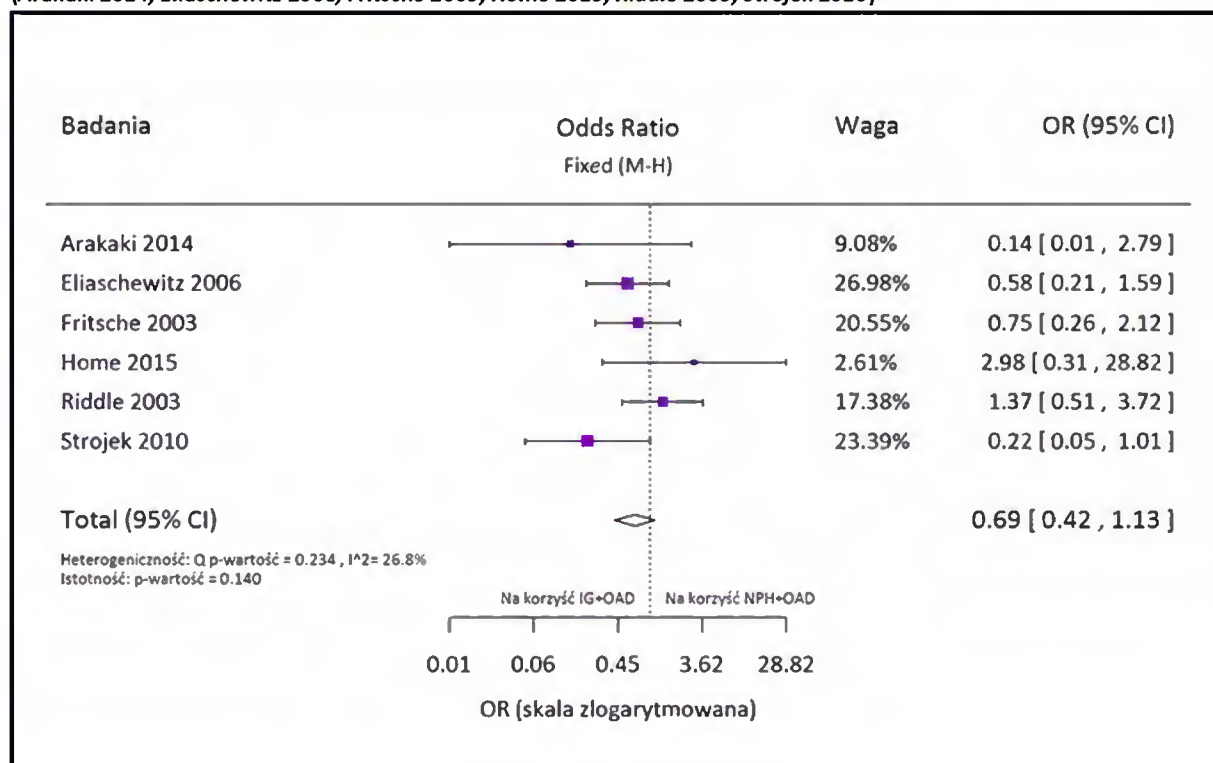
Wykres 34. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii nocnej po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Esposito 2008, Fritsche 2003, Hsia 2015, Strojek 2010)



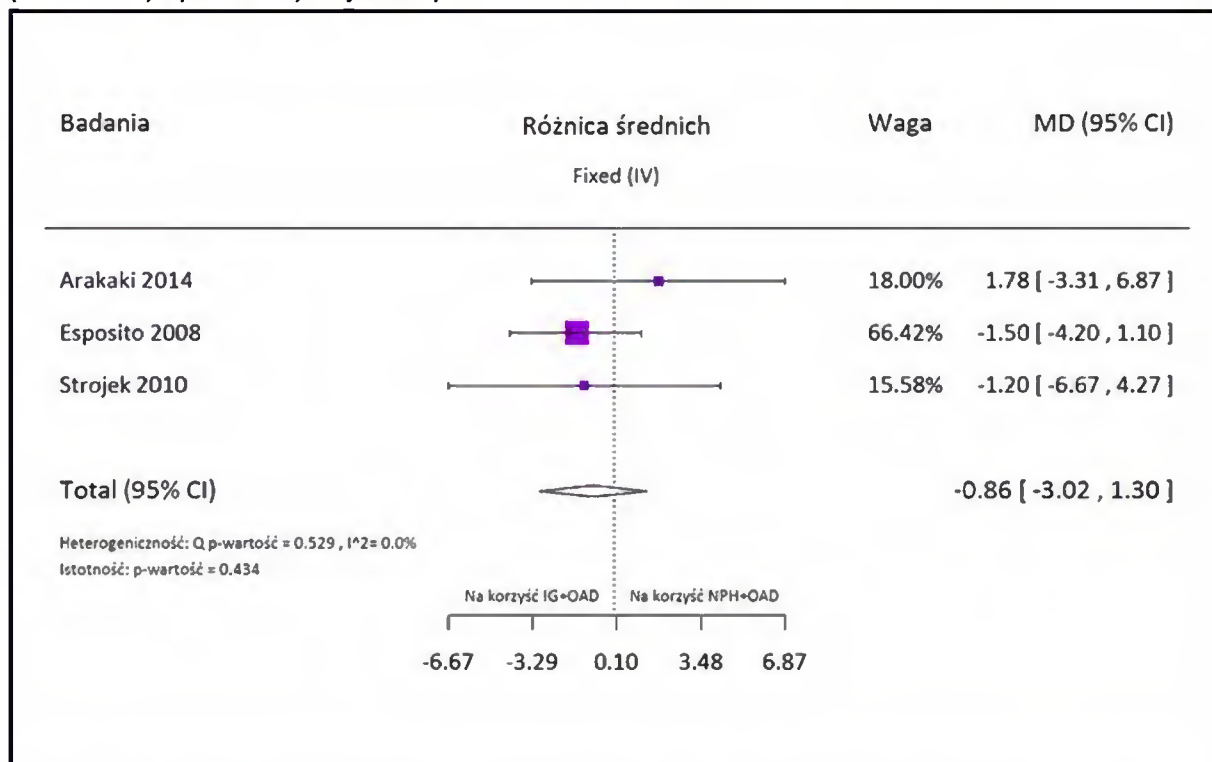
**Wykres 35. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii nocnej objawowej po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaschewitz 2006, Hermanns 2015, Home 2015)**



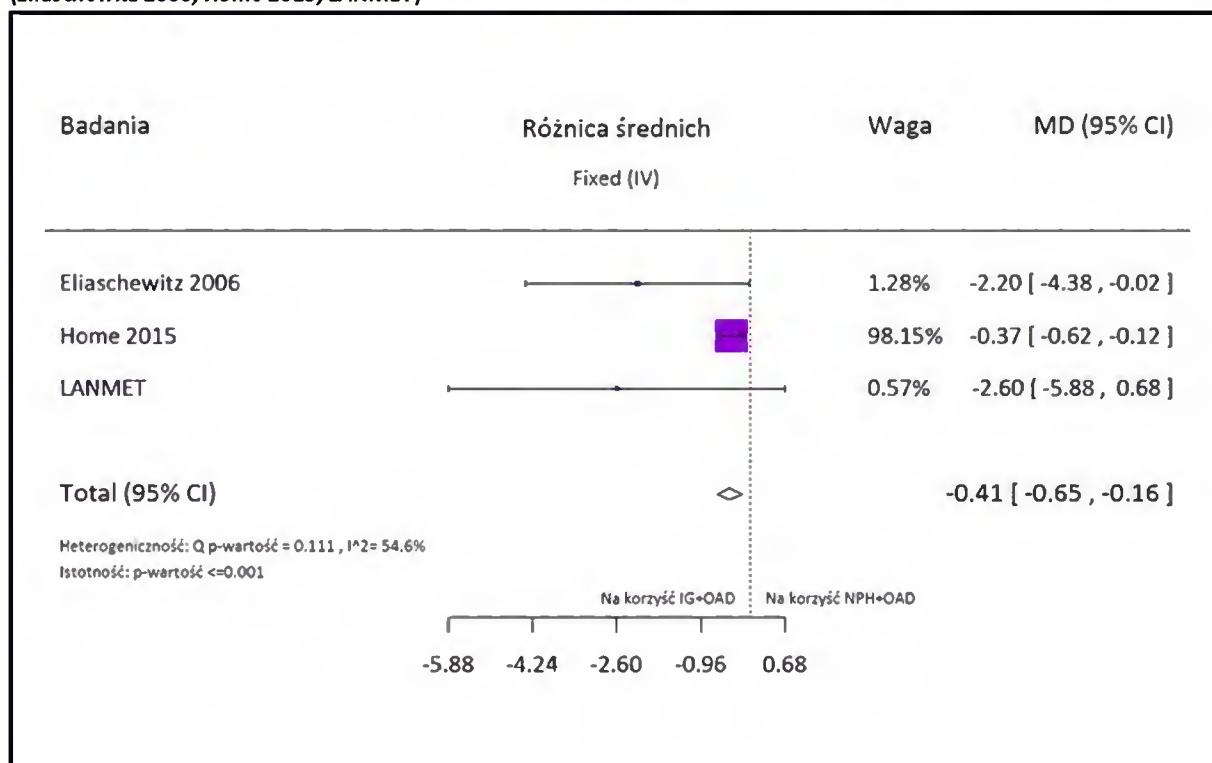
**Wykres 36. . Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Fritsche 2003, Home 2015, Riddle 2003, Strojek 2010)**



**Wykres 37. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii ogółem po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Esposito 2008, Strojek 2010)**

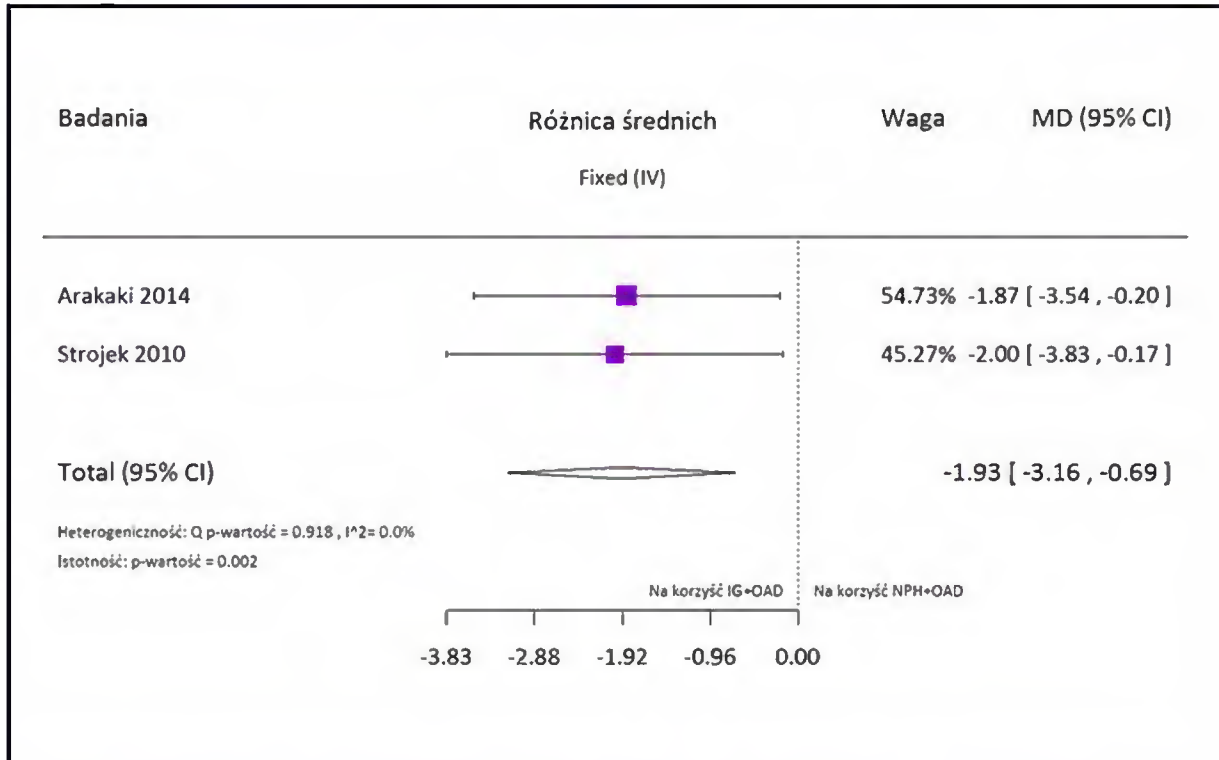


**Wykres 38. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii objawowej po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Home 2015, LANMET)**

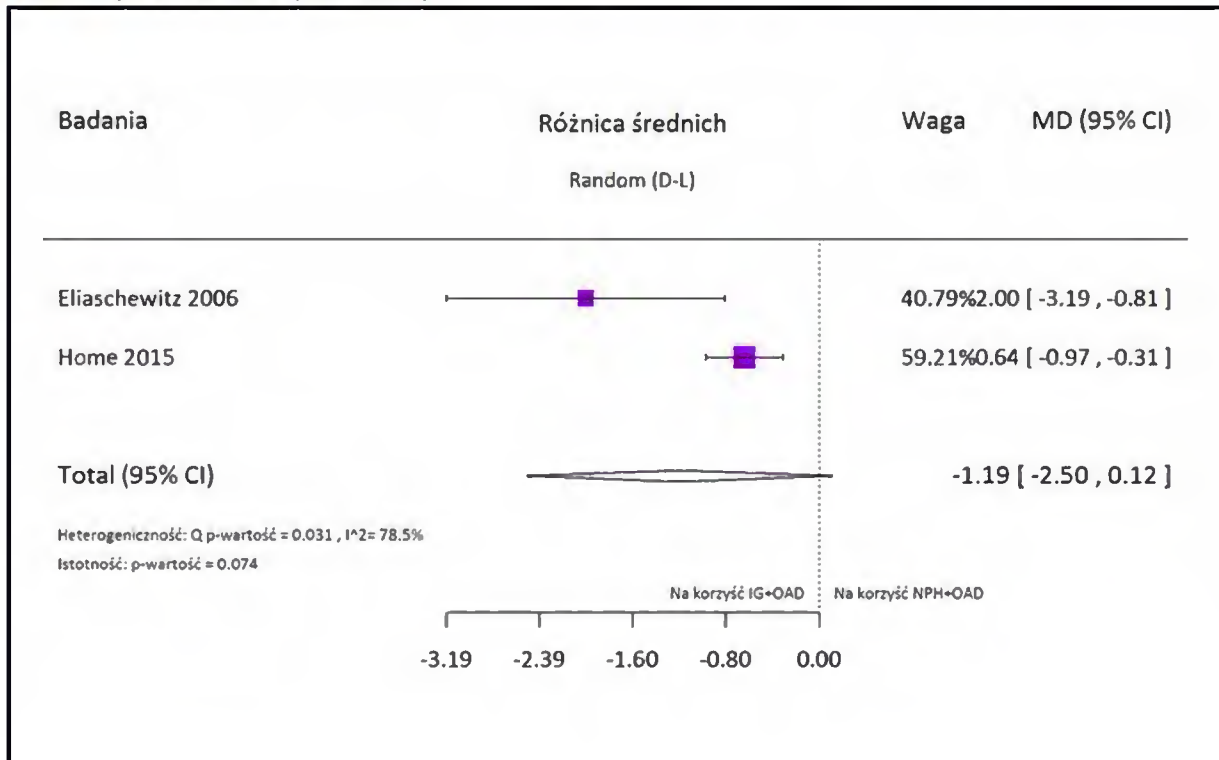




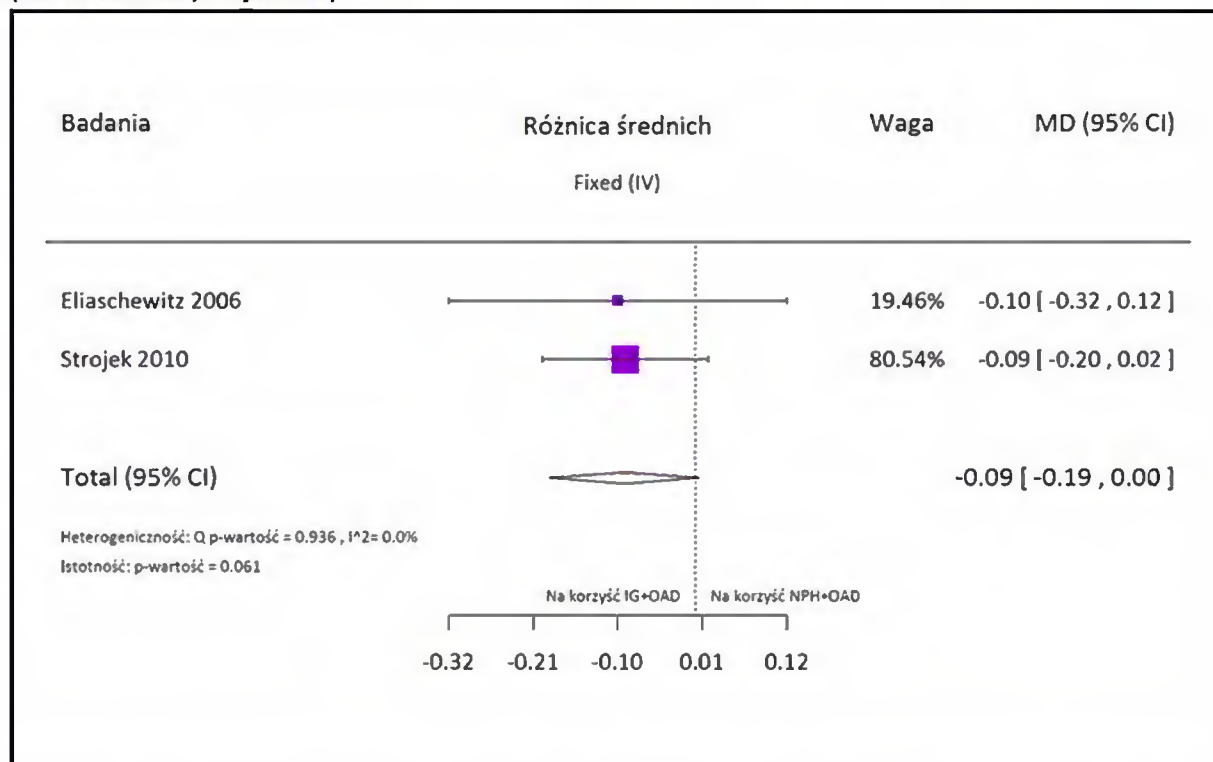
Wykres 39. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii nocnej po 24 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Strojek 2010)



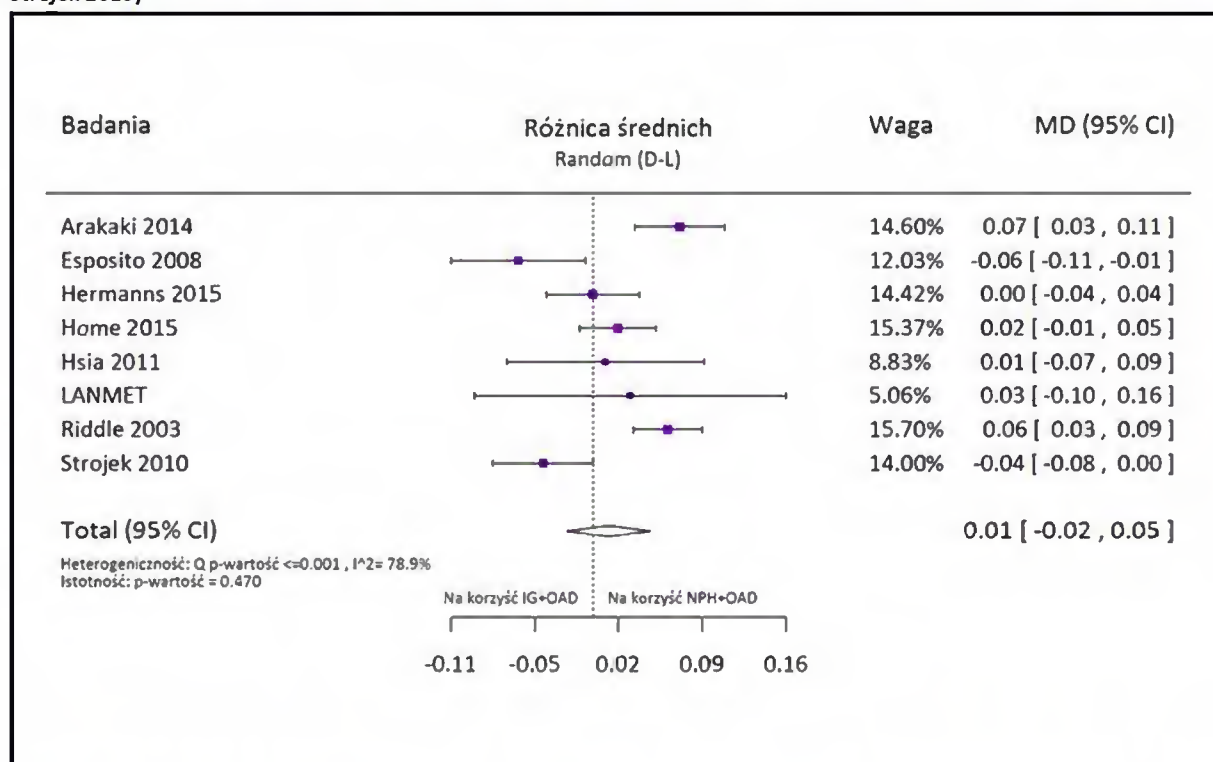
Wykres 40. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii nocnej objawowej po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Home 2015)



Wykres 41. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii ciężkiej po 24 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Strojek 2010)

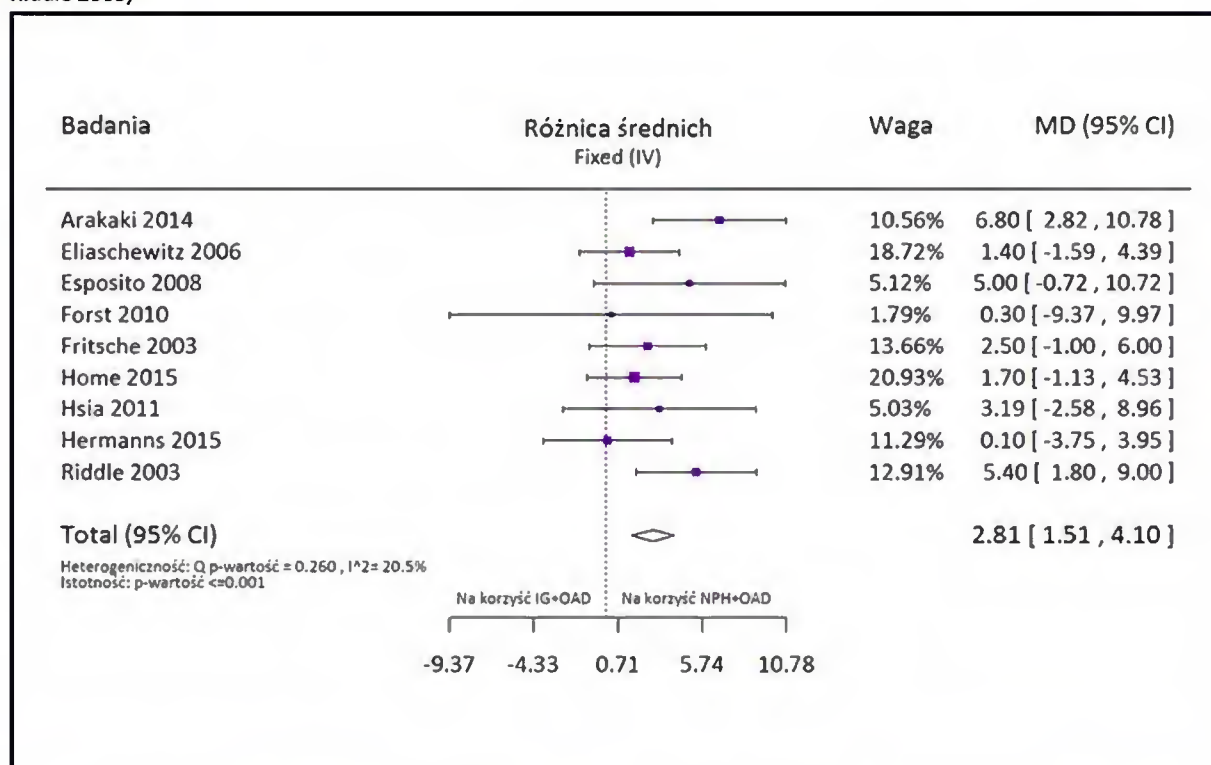


Wykres 42. Metaanaliza średnich końcowych różnic w końcowej dawce dobowej insulin [U/kg] po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Esposito 2008, Hermanns 2015, Home 2015, Hsia 2011, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010)

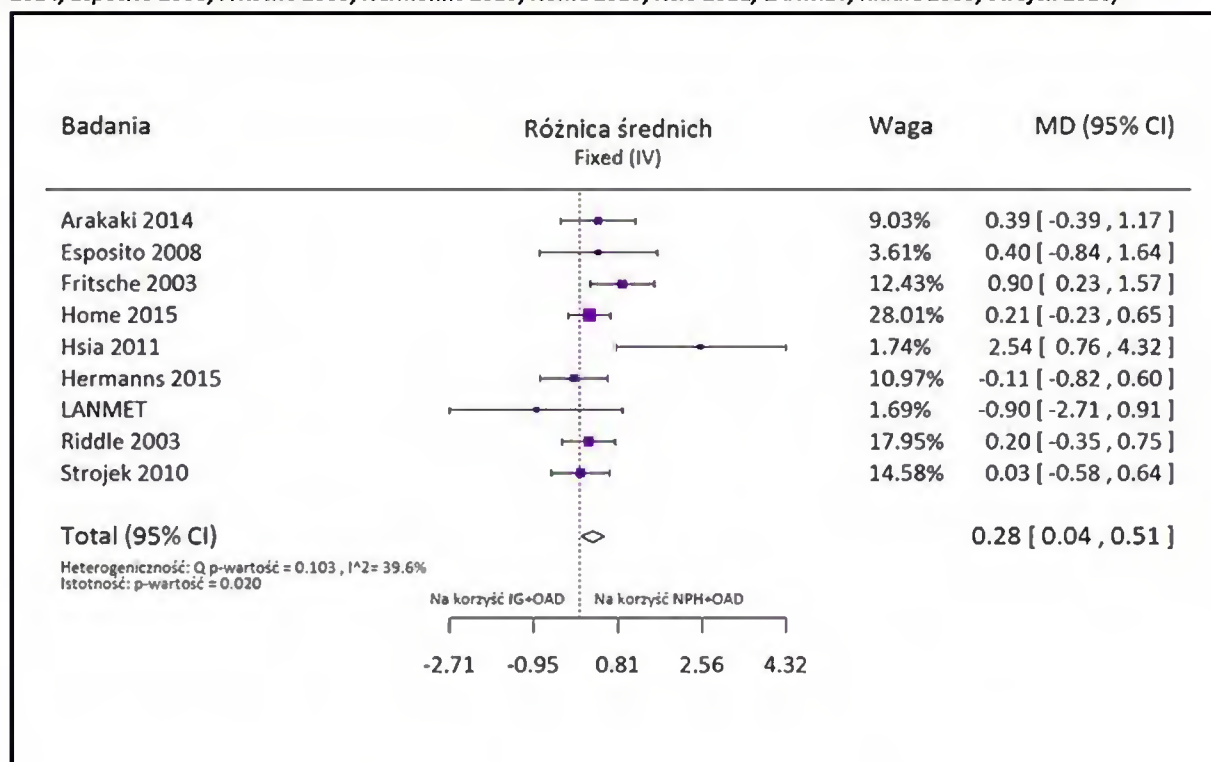


Wykres 43. Metaanaliza średnich końcowych różnic w końcowej dawce dobowej insulin [U] po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaszewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Home 2015, Hsia 2011,

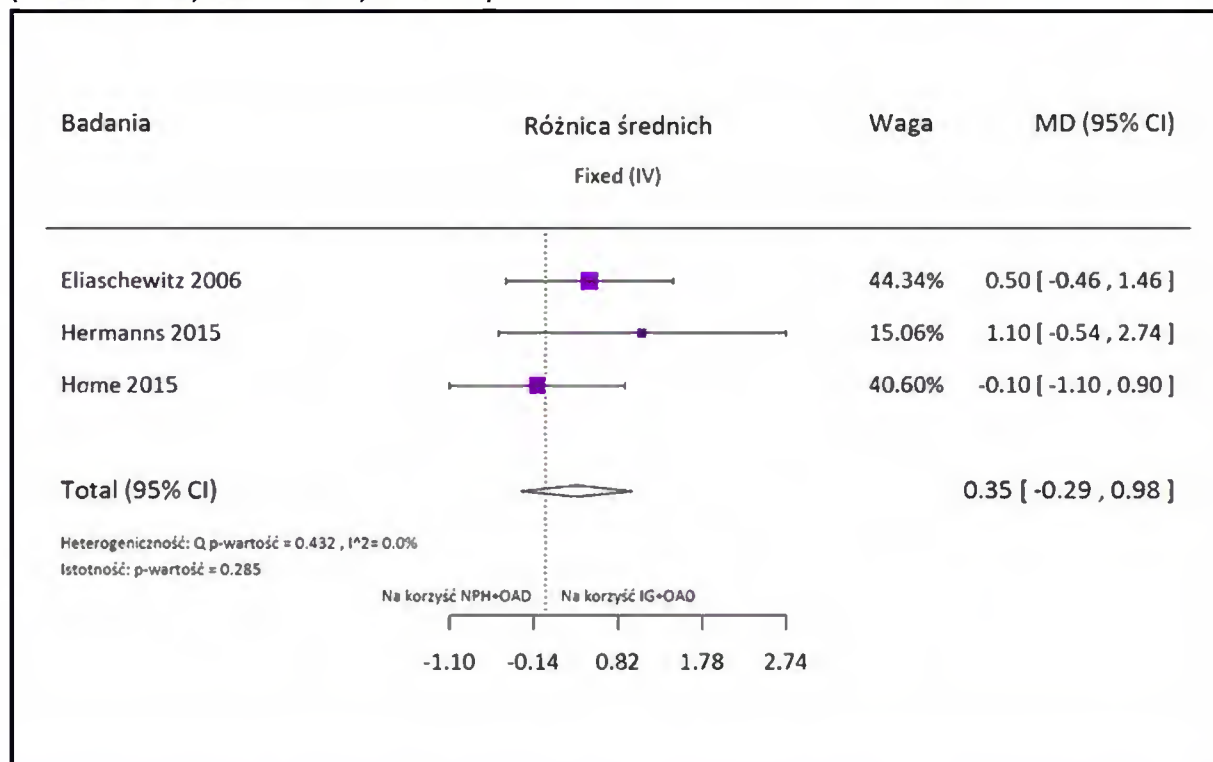
Riddle 2003)



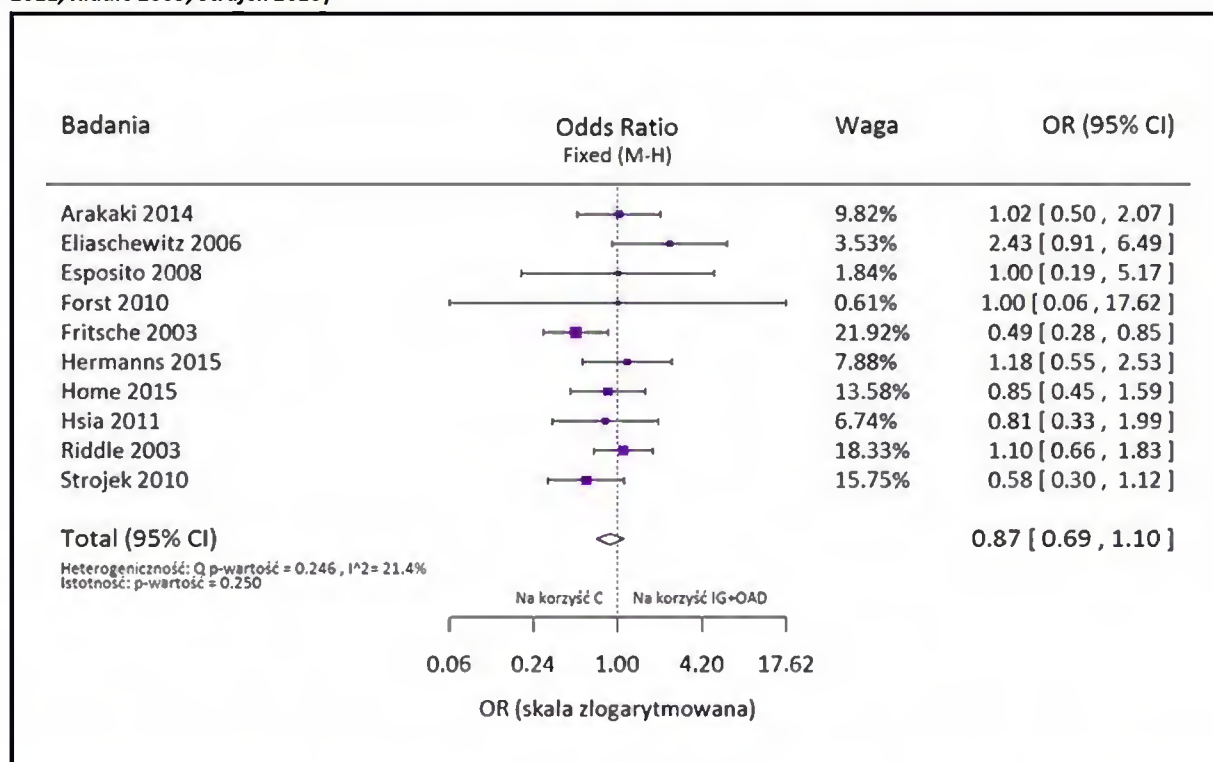
Wykres 44. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w masie ciała po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Esposito 2008, Fritsche 2003, Hermanns 2015, Home 2015, Hsia 2011, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010)



Wykres 45. Metaanaliza średniej zmiany liczby punktów w skali DT5Q po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Hermanns 2015, Home 2015)



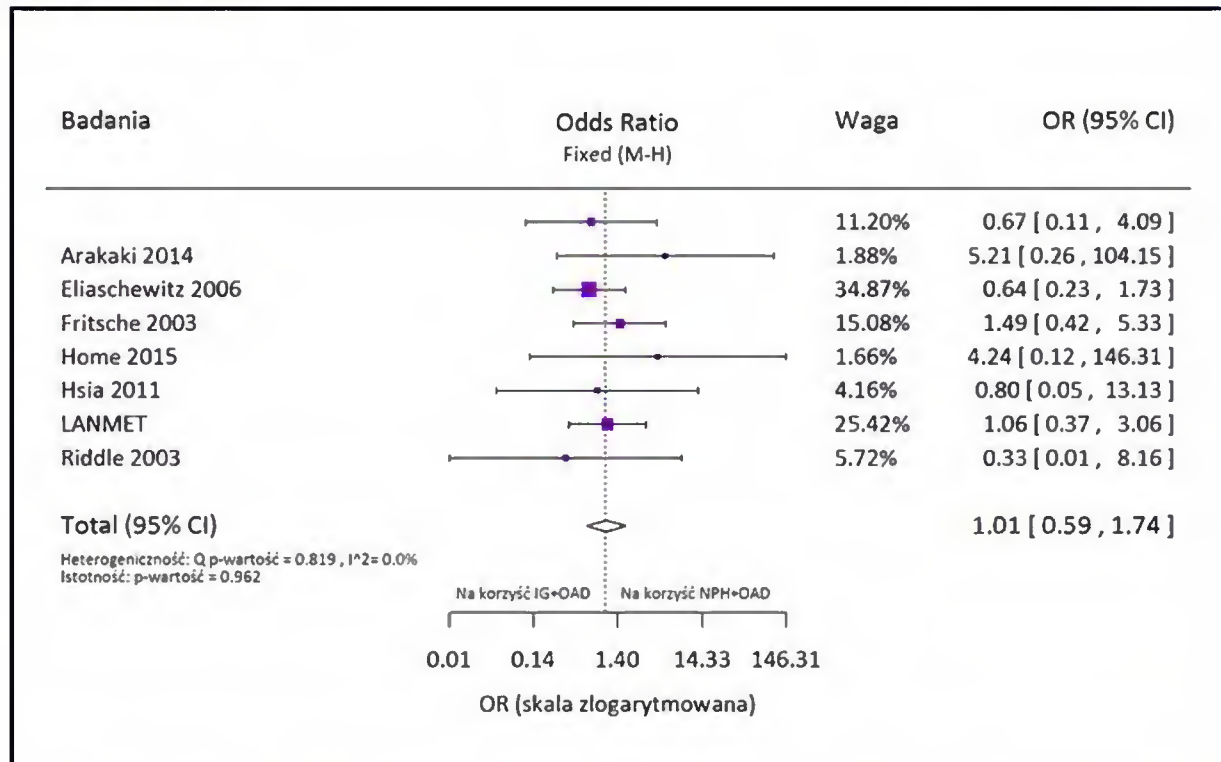
Wykres 46. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaszewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hermanns 2015, Home 2015, Hsia 2011, Riddle 2003, Strajek 2010)



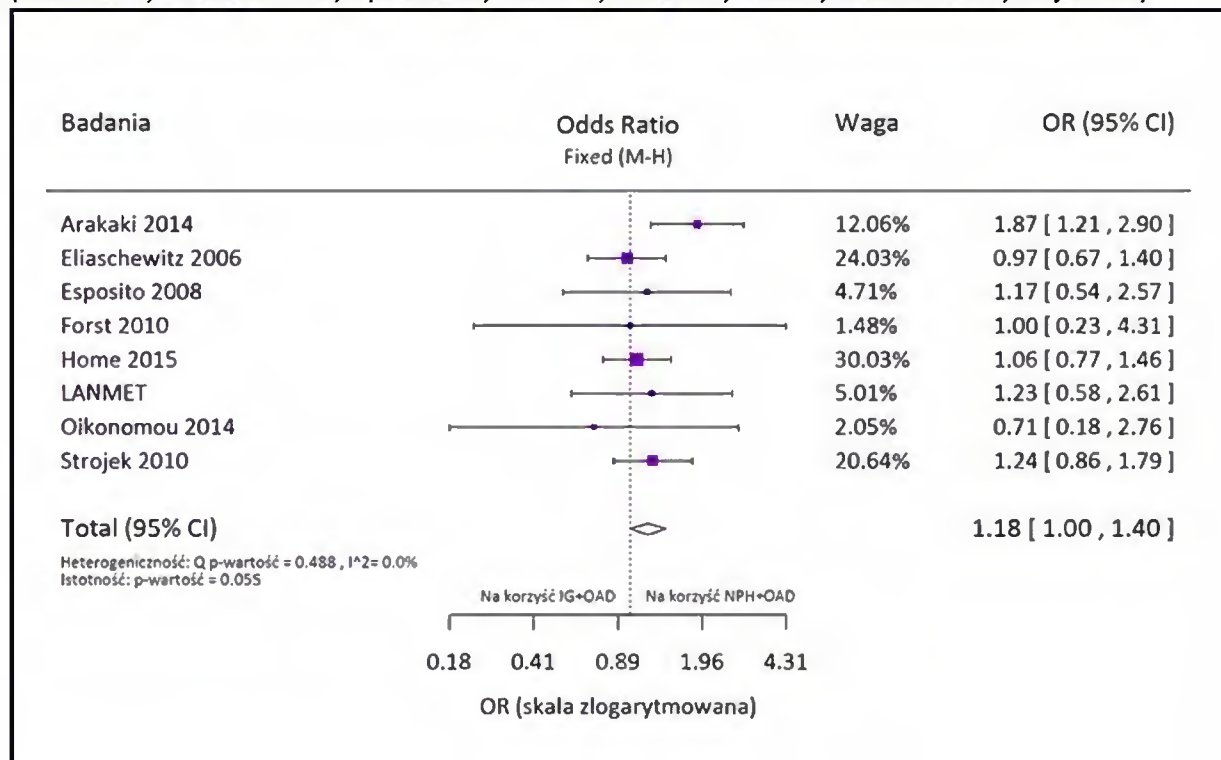
Wykres 47. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaszewitz 2006, Fritsche 2003, Home 2015, Hsia 2011, LANMET,



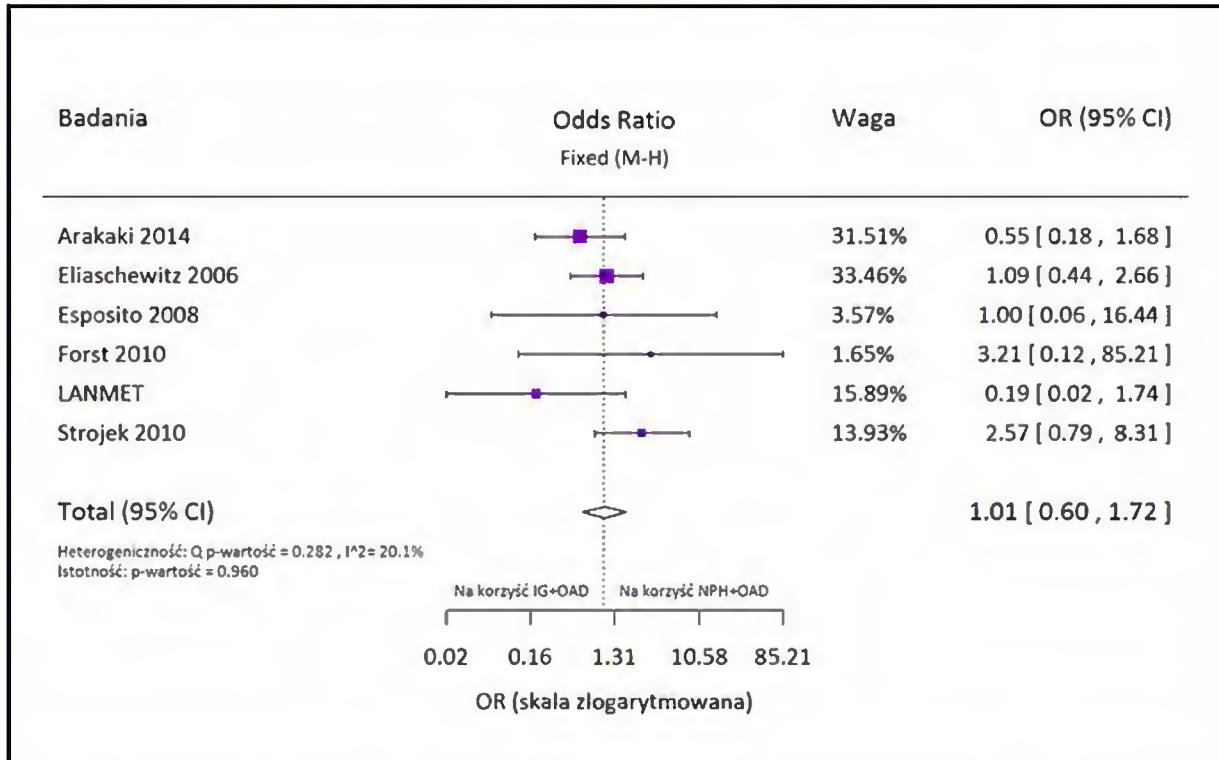
Riddle 2003, Strojek 2010)



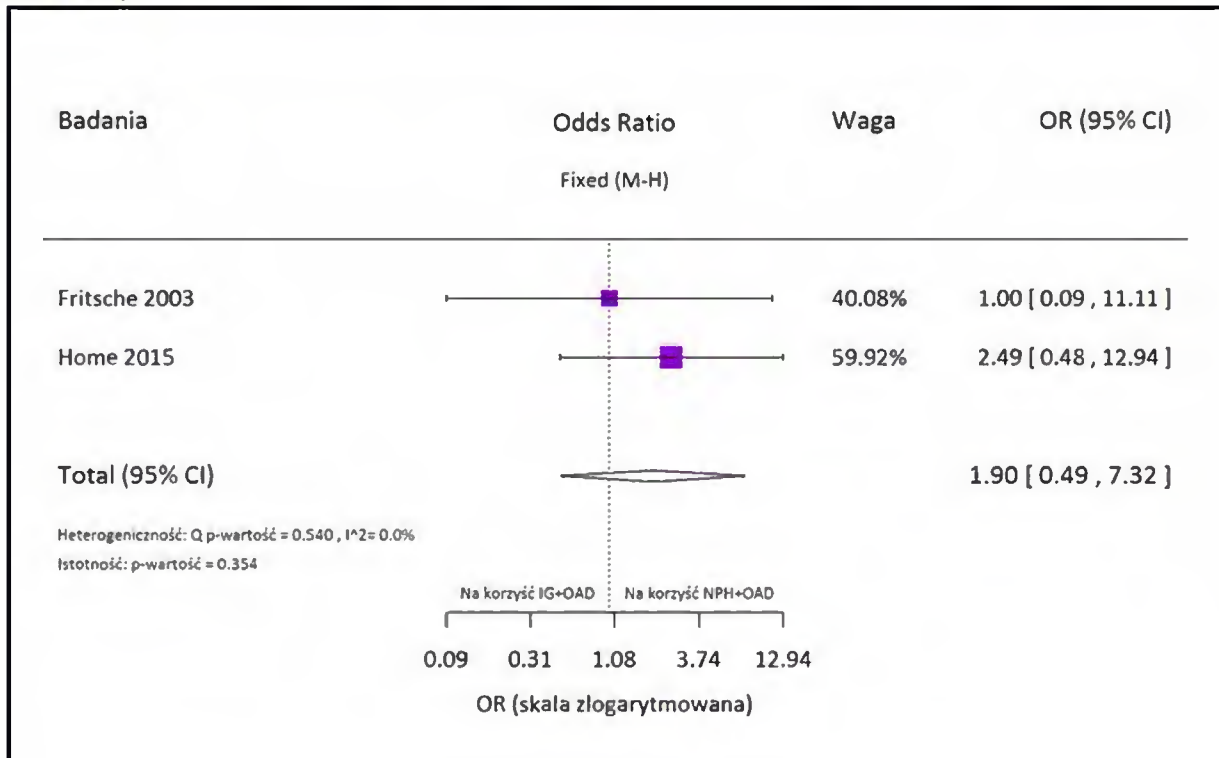
Wykres 48. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Strojek 2010)



Wykres 49. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, LANMET, Strojek 2010)

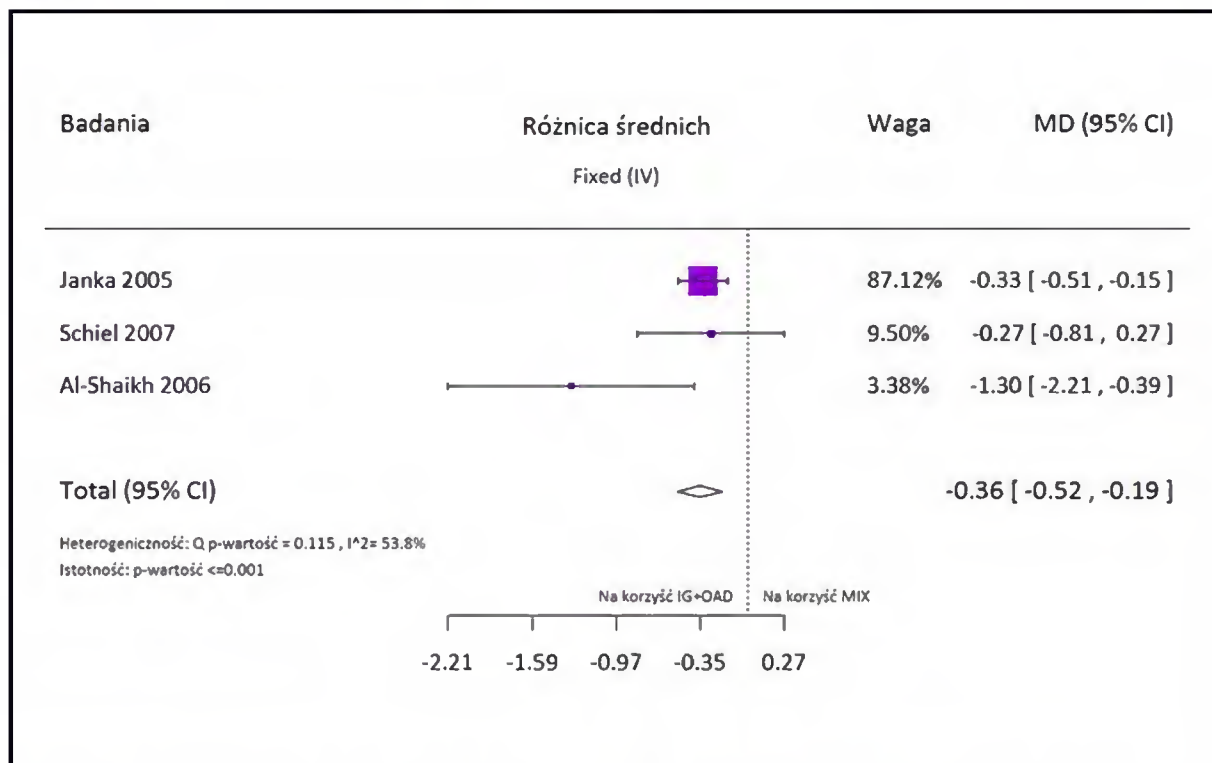


Wykres 50. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zgonów po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Fritsche 2003, Home 2015)

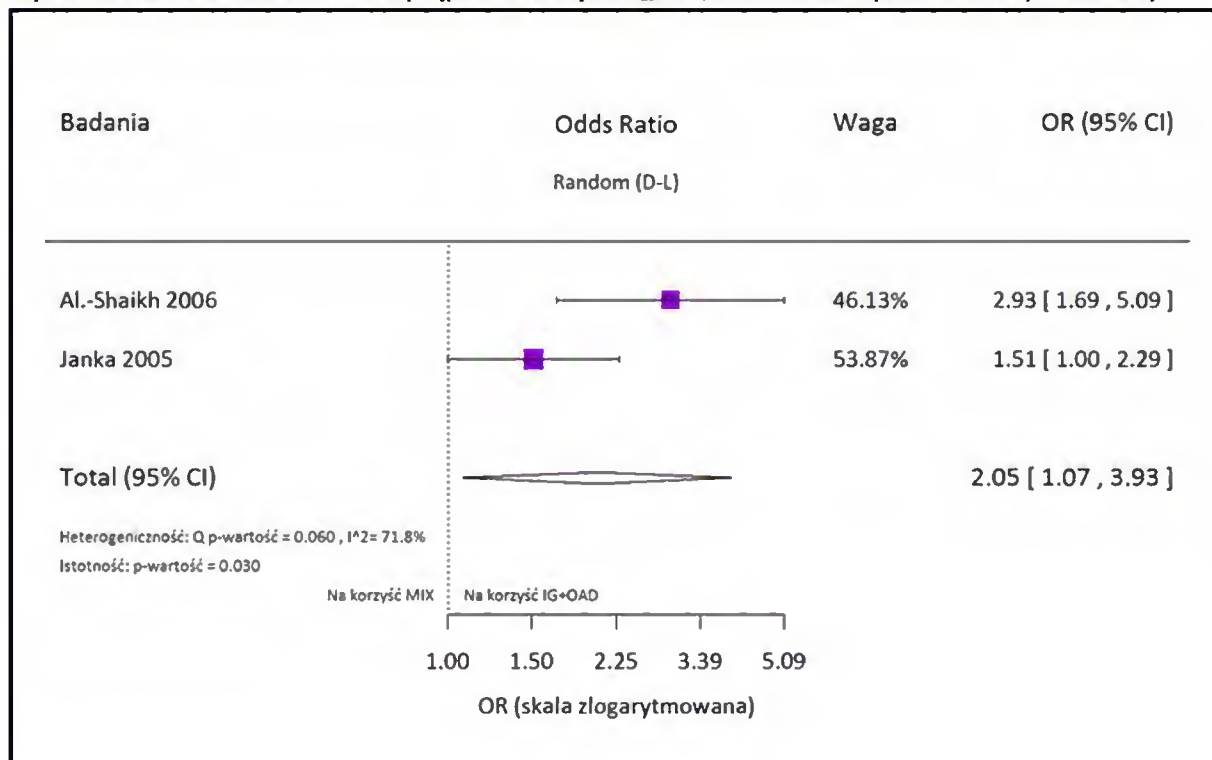


Porównanie IG+OAD vs MIX

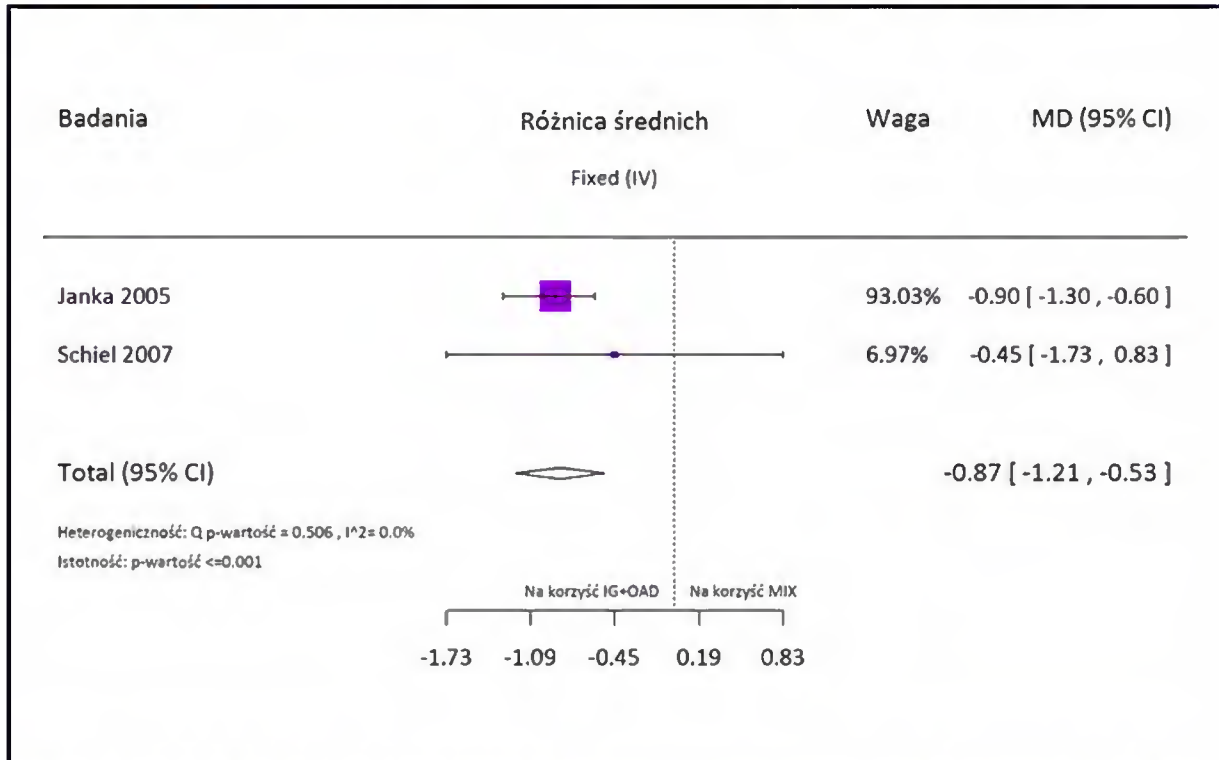
Wykres 51. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie HbA<sub>1c</sub>; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005, Schiel 2007)



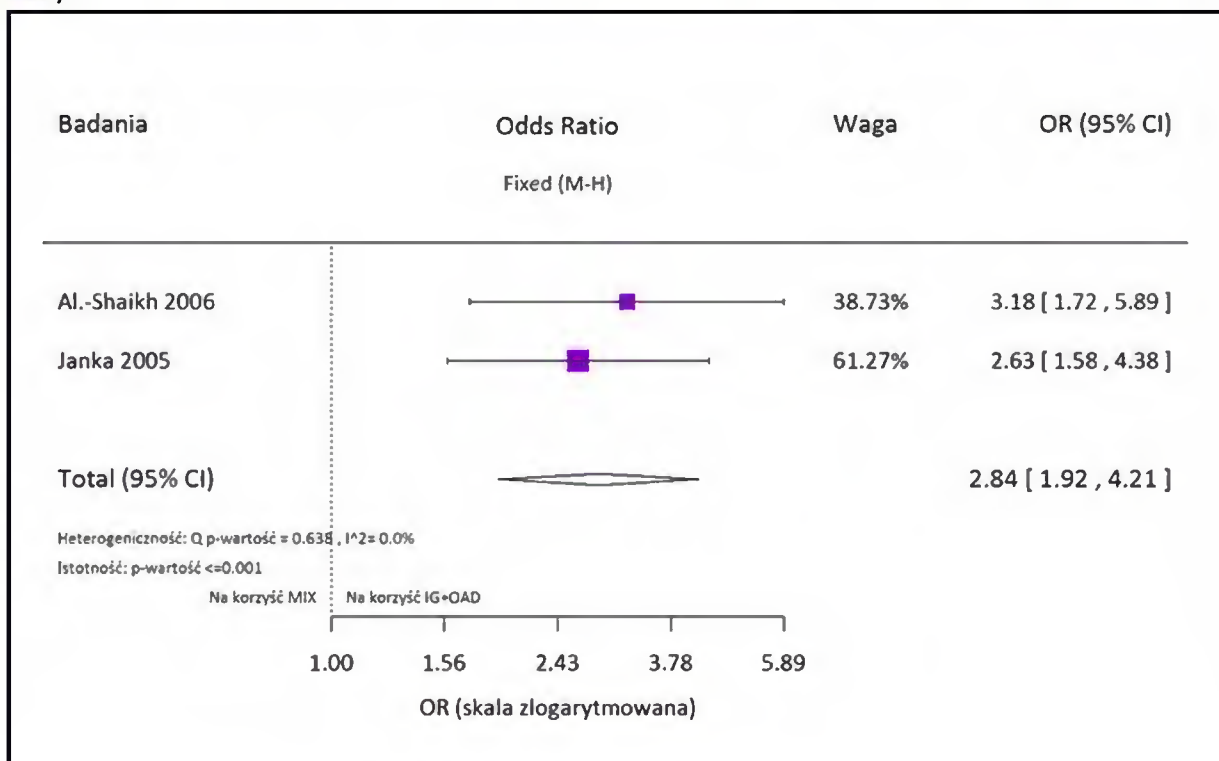
Wykres 52. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA<sub>1c</sub> ≤7%; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005)



Wykres 53. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie FBG; IG+OAD vs MIX (Janka 2005, Schiel 2007)

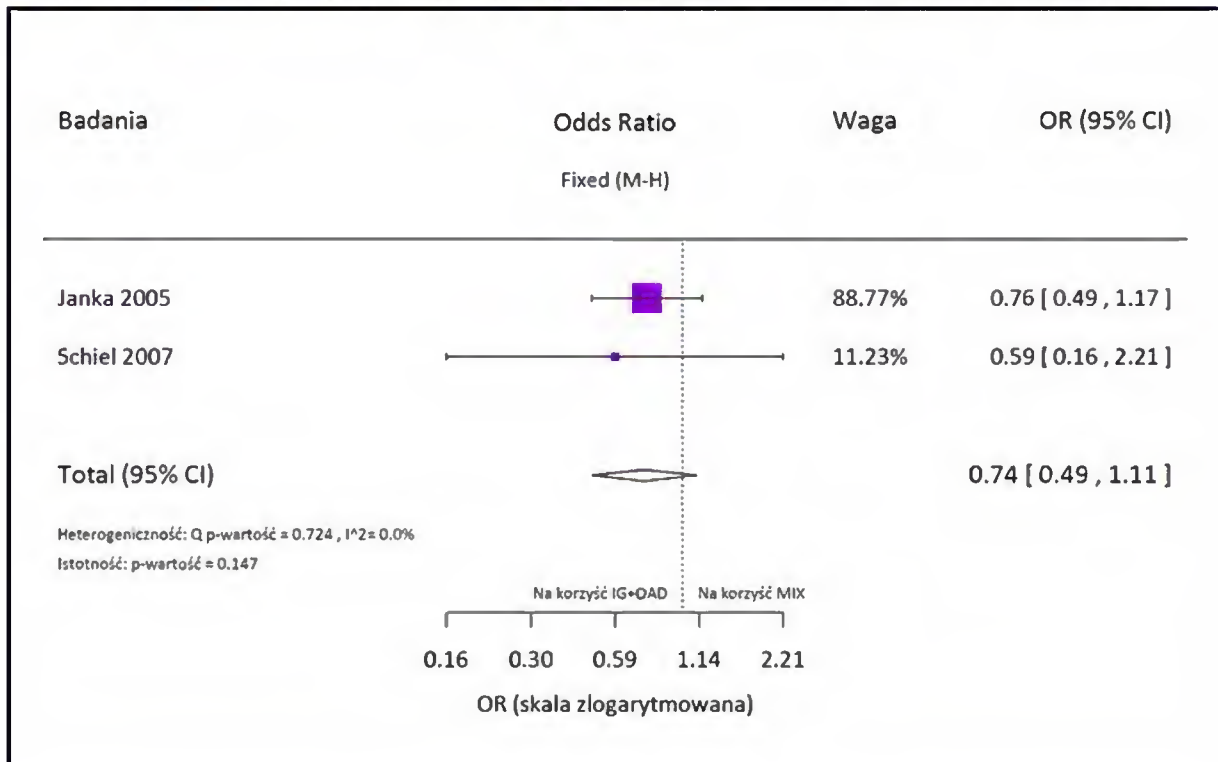


Wykres 54. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji FBG ≤5,5 mmol/l; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005)

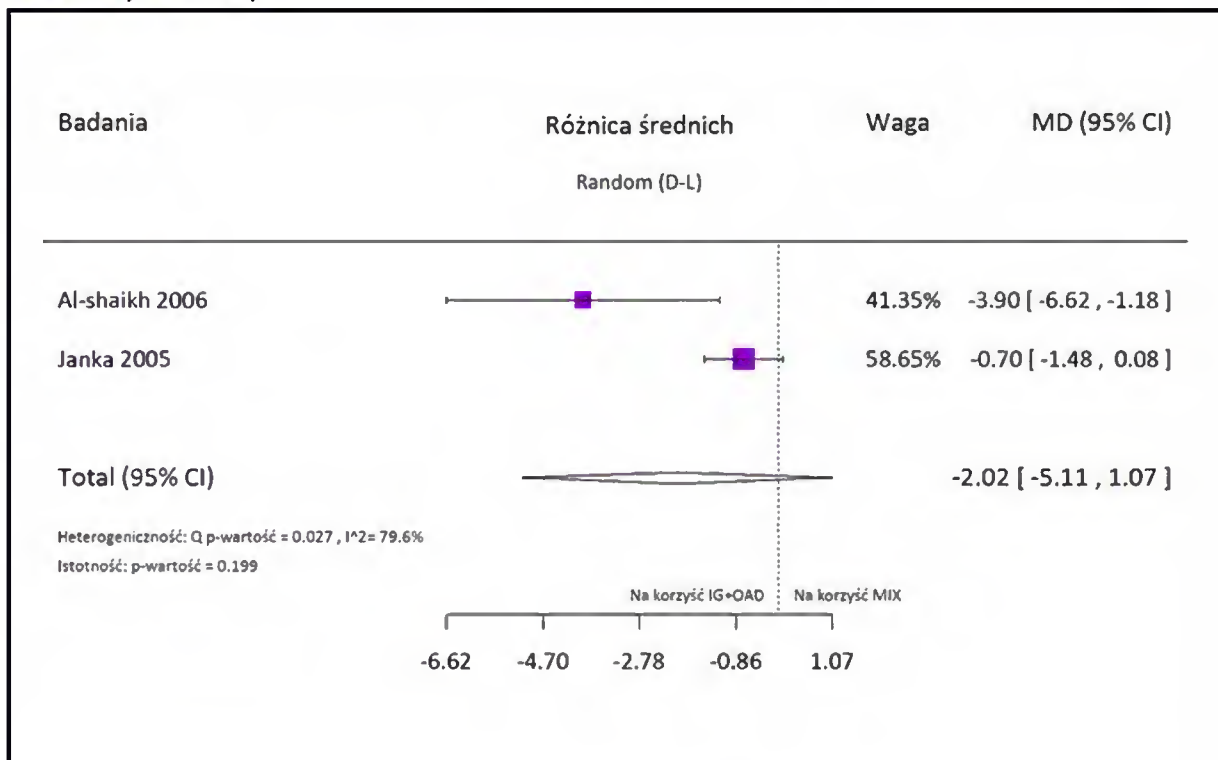




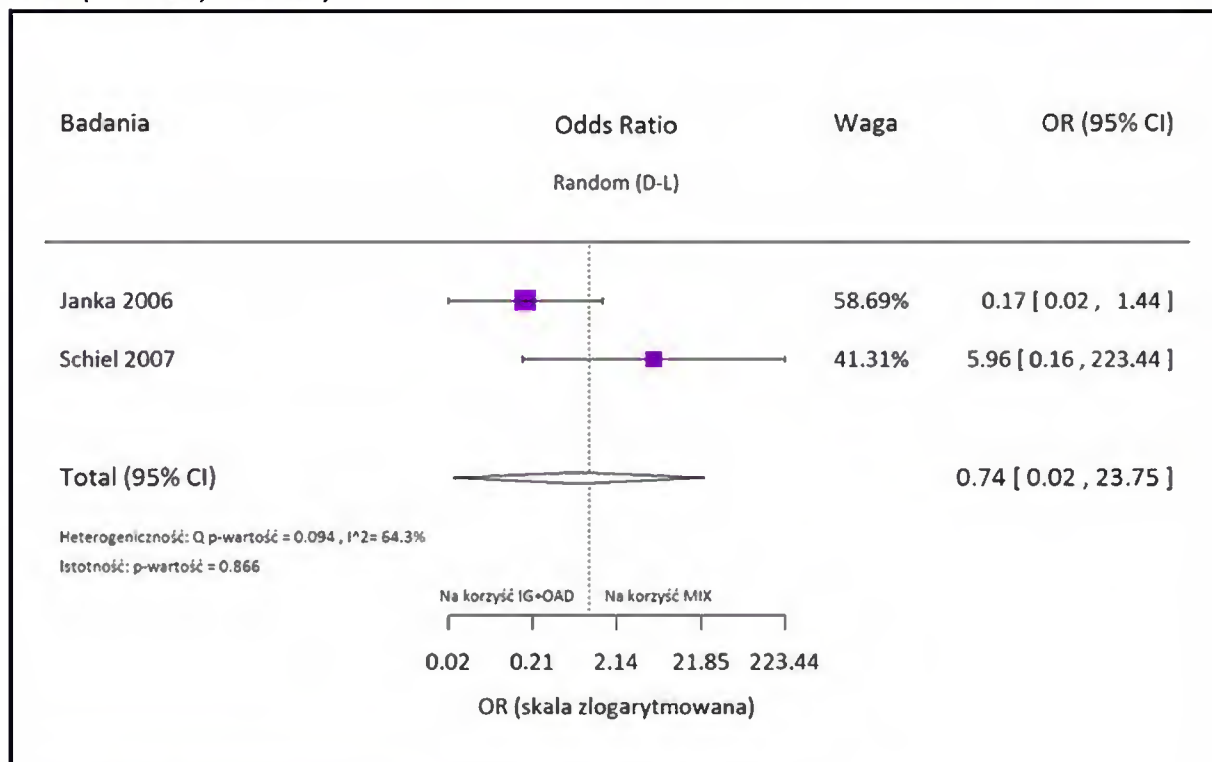
Wykres 55. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ogółem; IG+OAD vs MIX (Janka 2005, Schiel 2007)



Wykres 56. Metaanaliza różnicy średniej zmiany masy ciała (kg) względem wartości wyjściowej; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005)

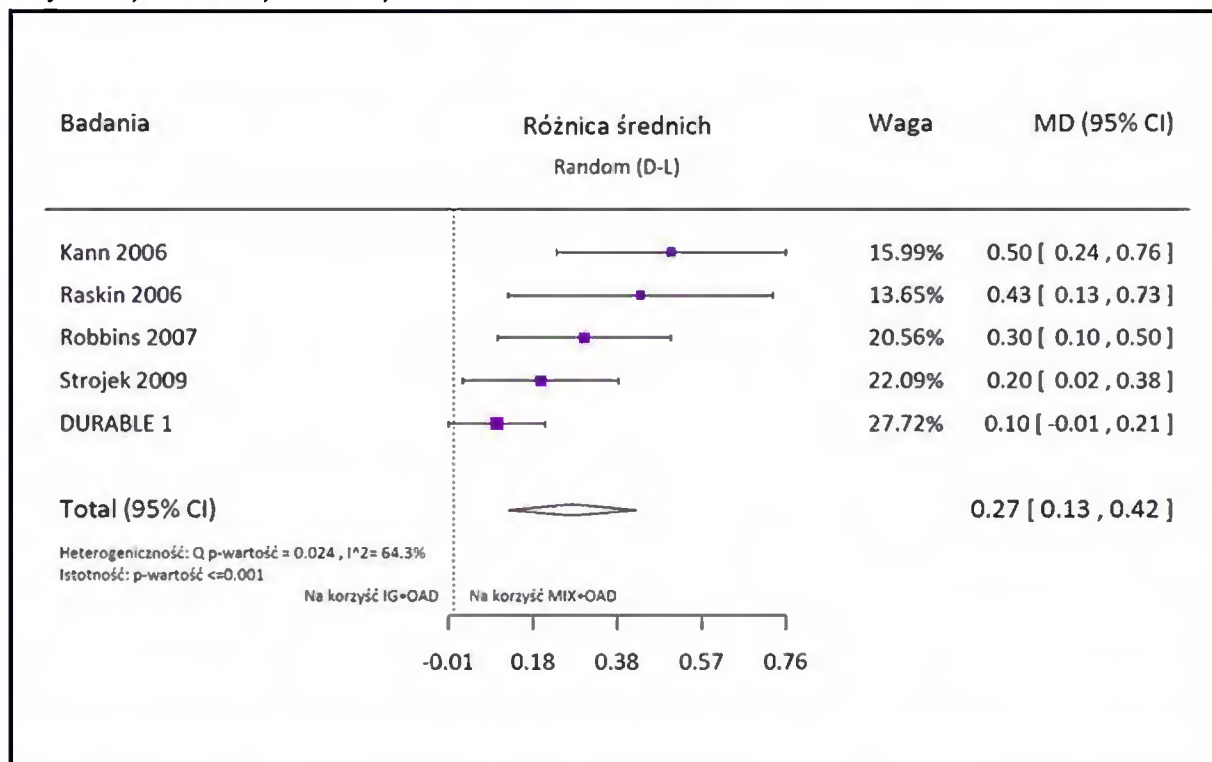


Wykres 57. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+OAD vs MIX (Janka 2005, Schiel 2007)

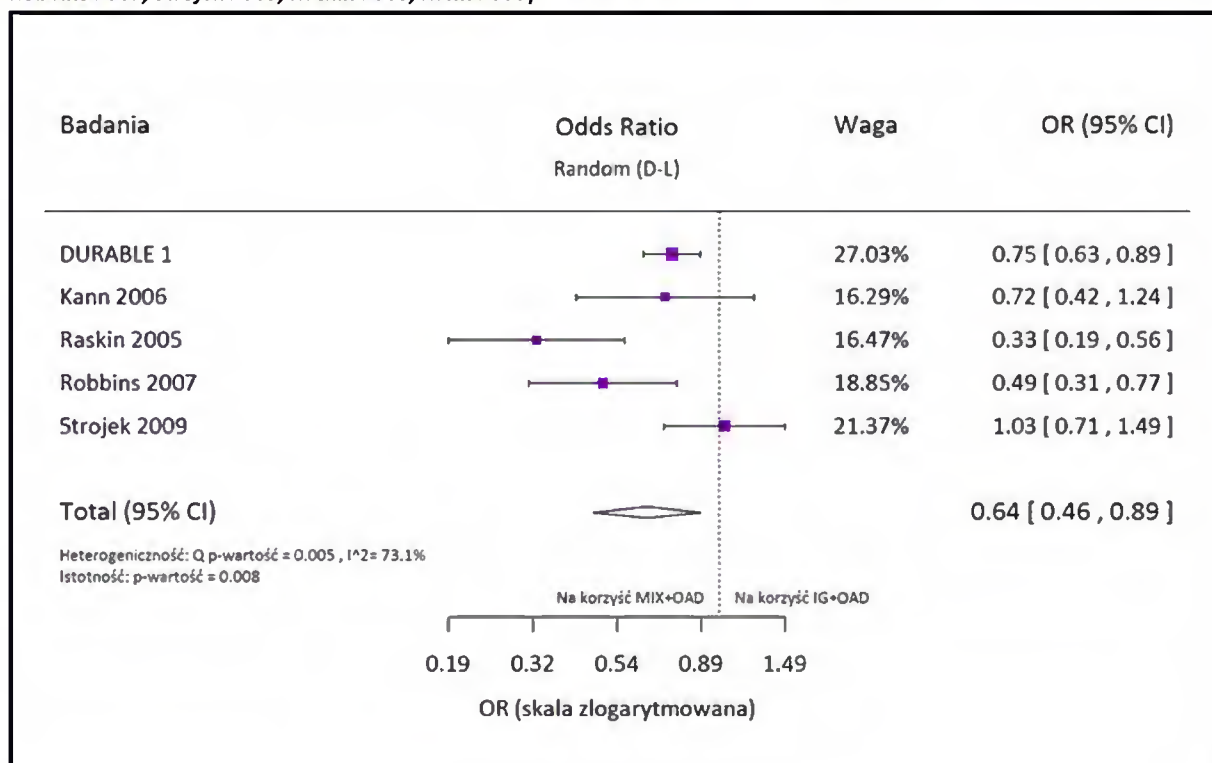


Porównanie IG+OAD VS MIX+OAD

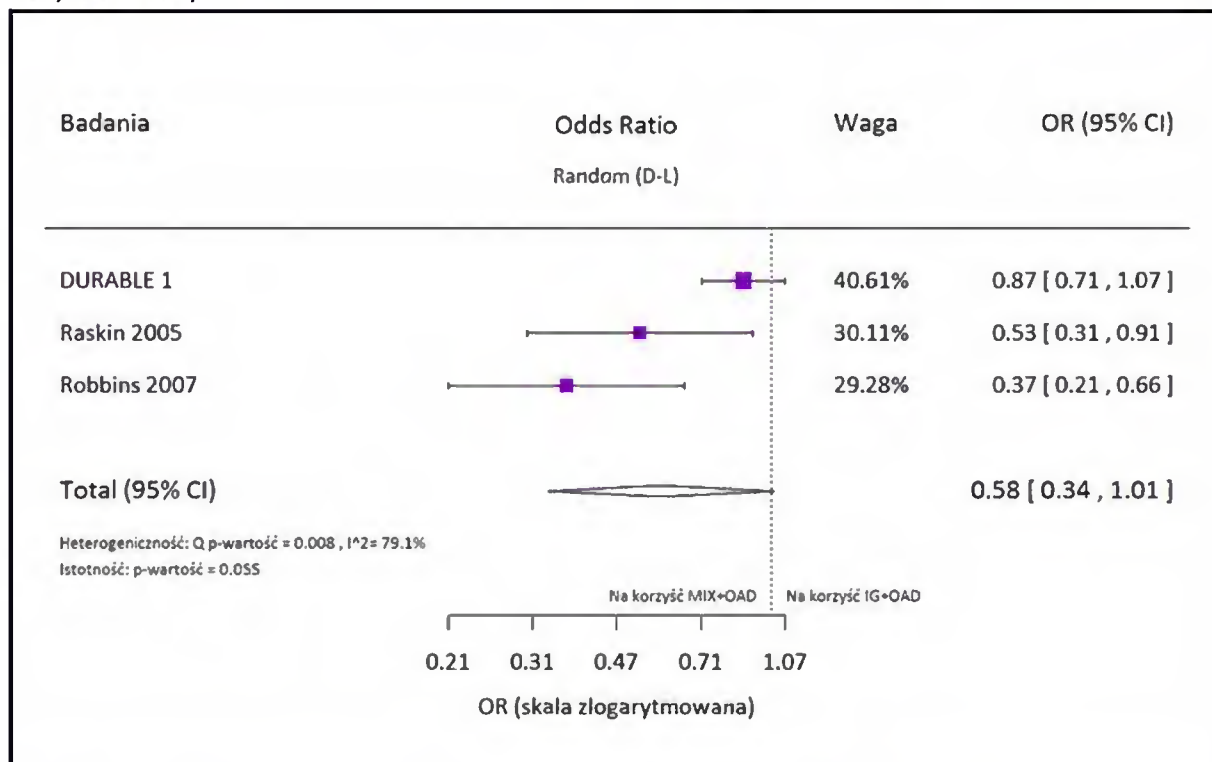
Wykres 58. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie HbA<sub>1c</sub>; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006)



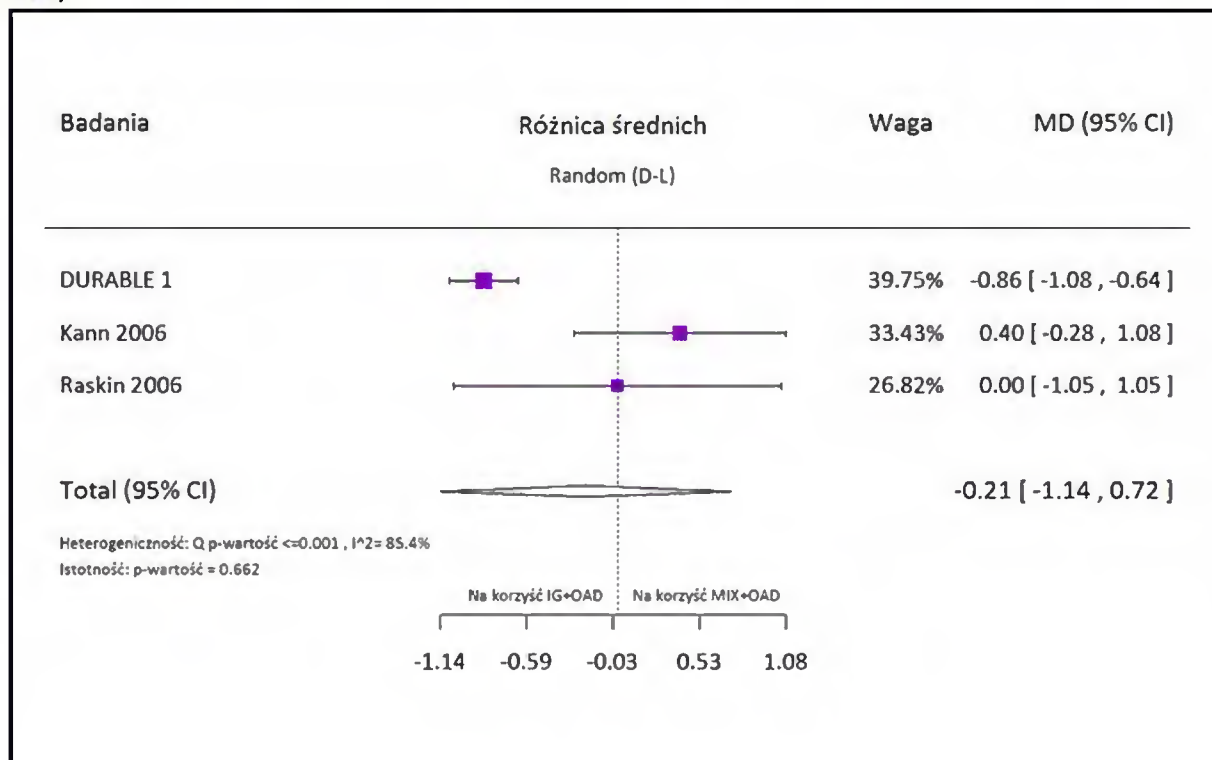
Wykres 59. Wykres 60. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA<sub>1c</sub> ≤ 7%; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006)



Wykres 61. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA1c  $\leq 6,5\%$ ; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Raskin 2005)

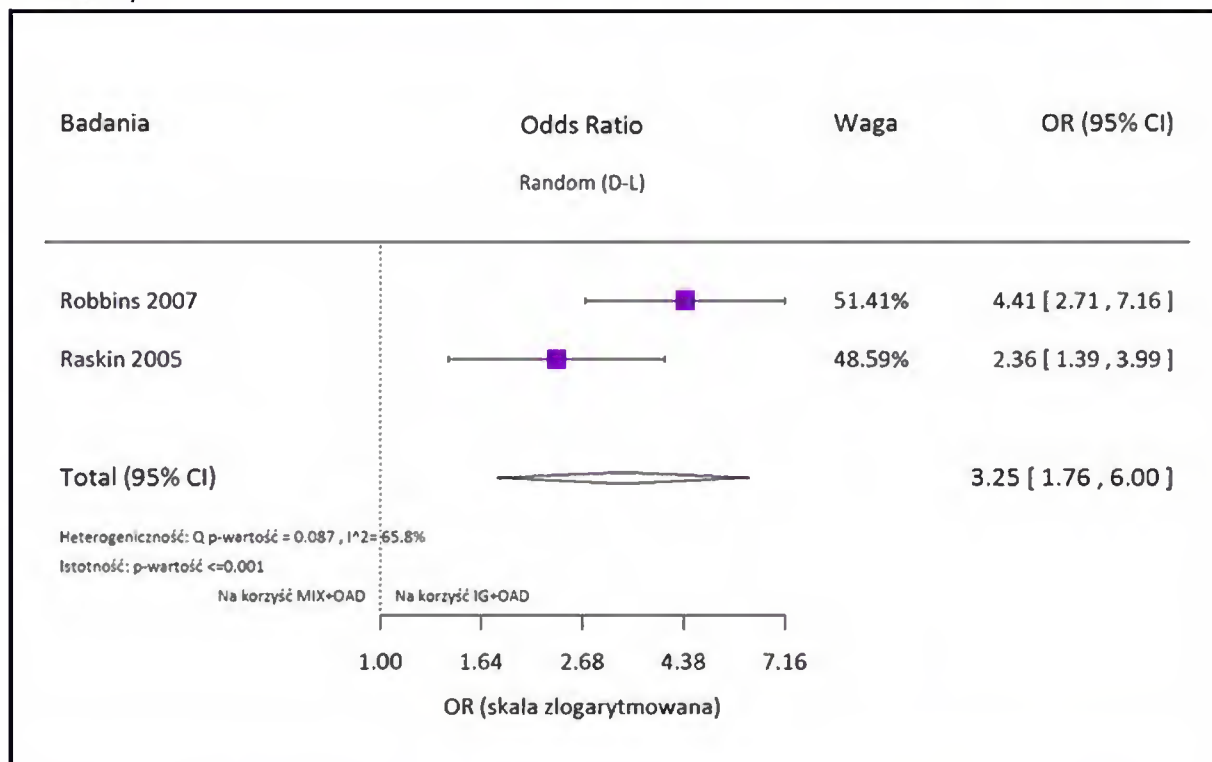


Wykres 62. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie FPG; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Raskin 2005, Kann 2006)

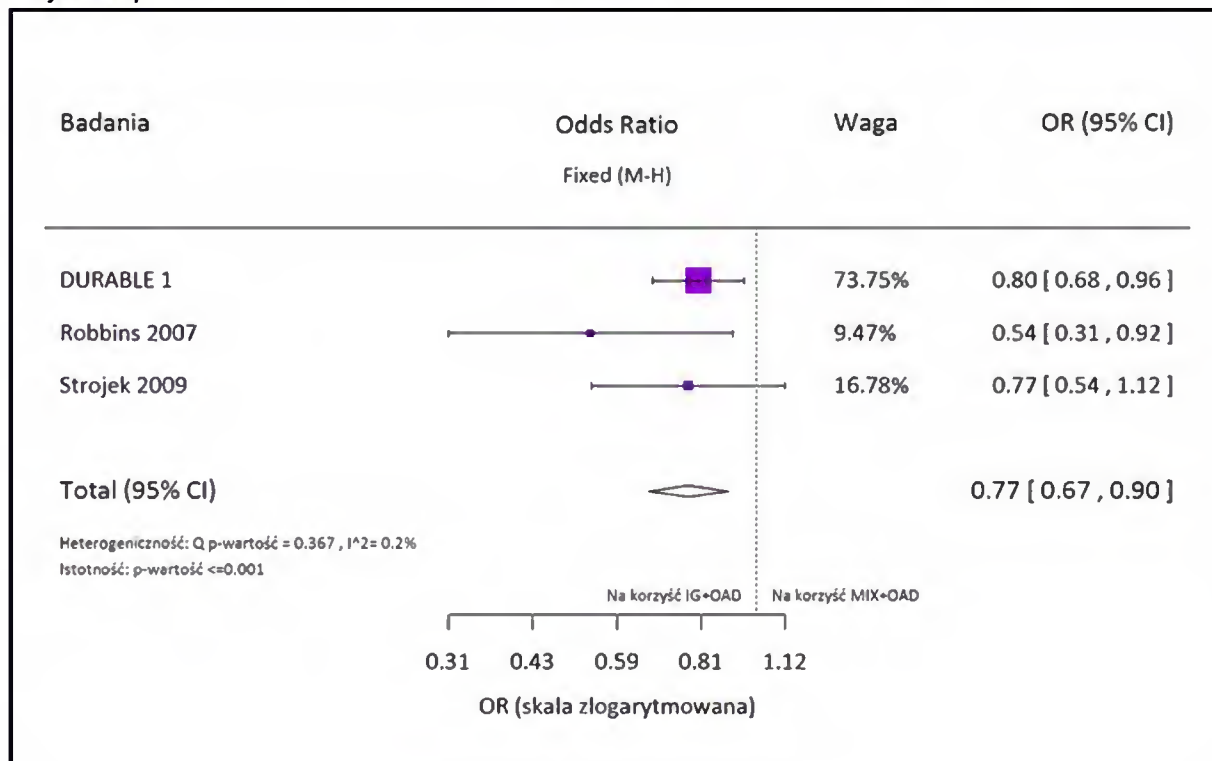




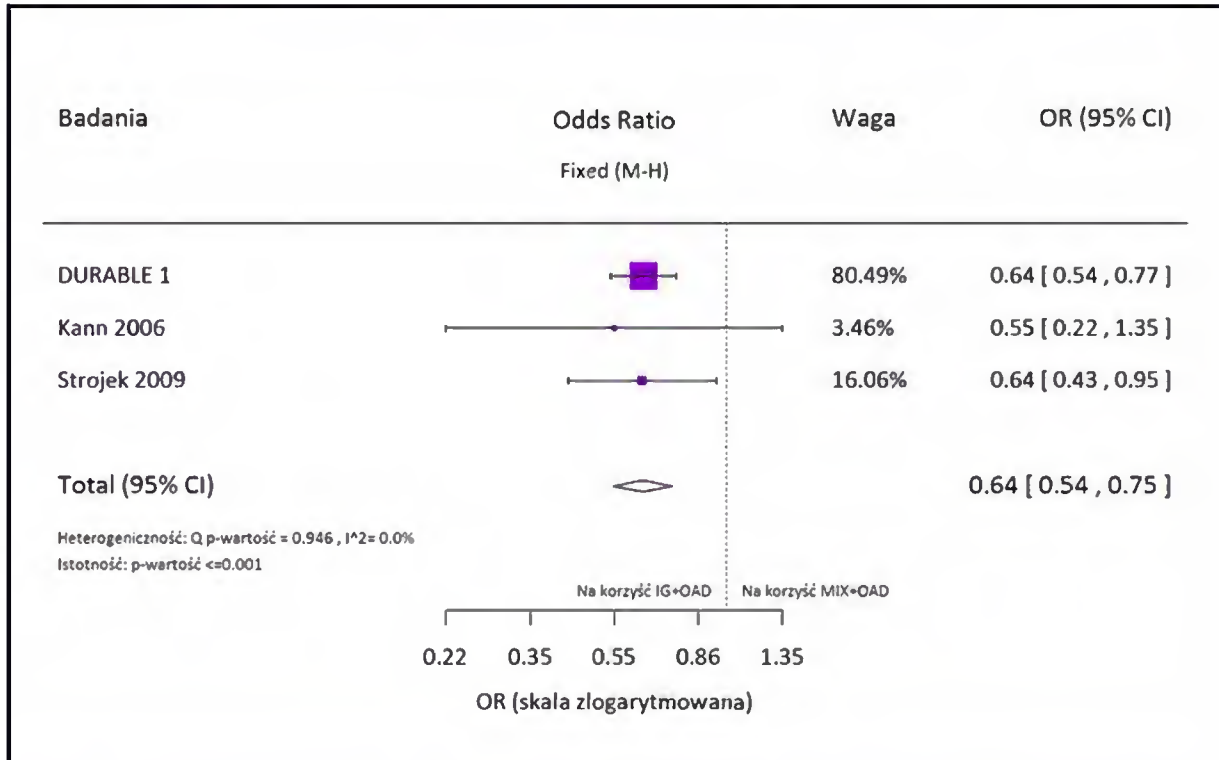
**Wykres 63. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia docelowych poziomów FBG i FPG; IG+OAD vs MIX+OAD (Robbins 2007, Raskin 2005)**



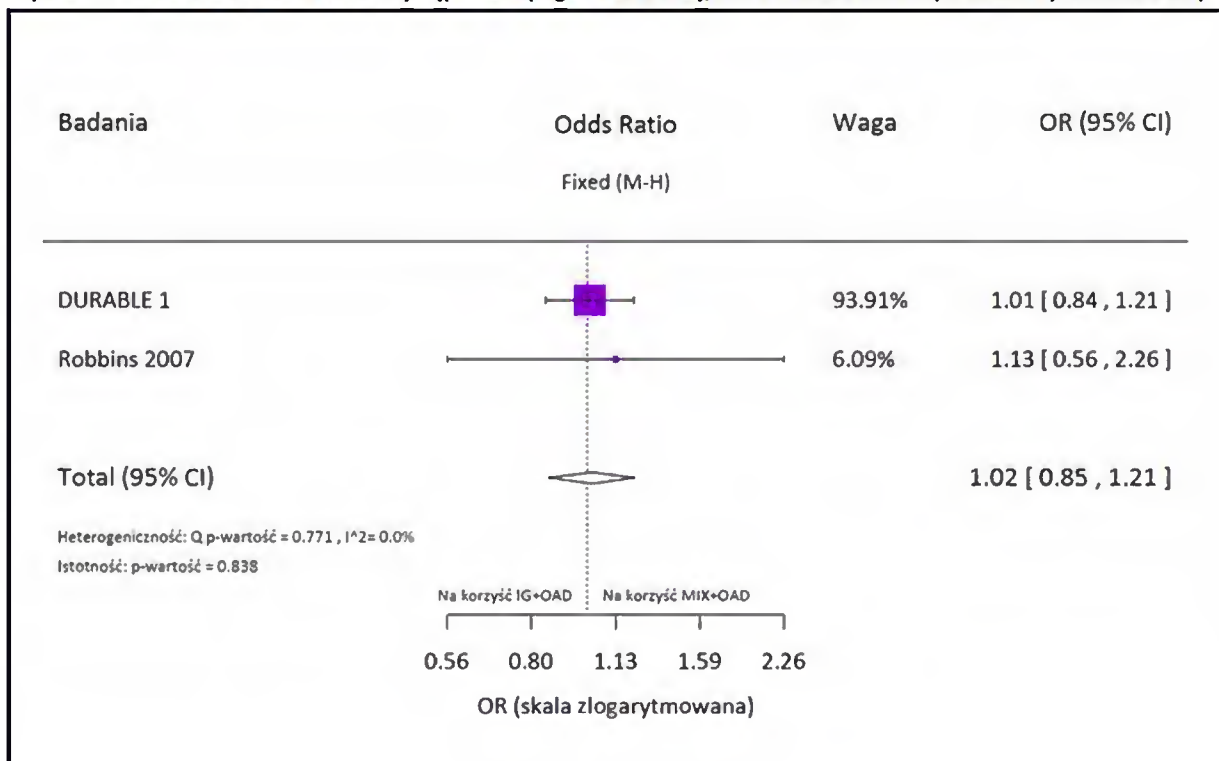
**Wykres 64. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ogółem; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009)**



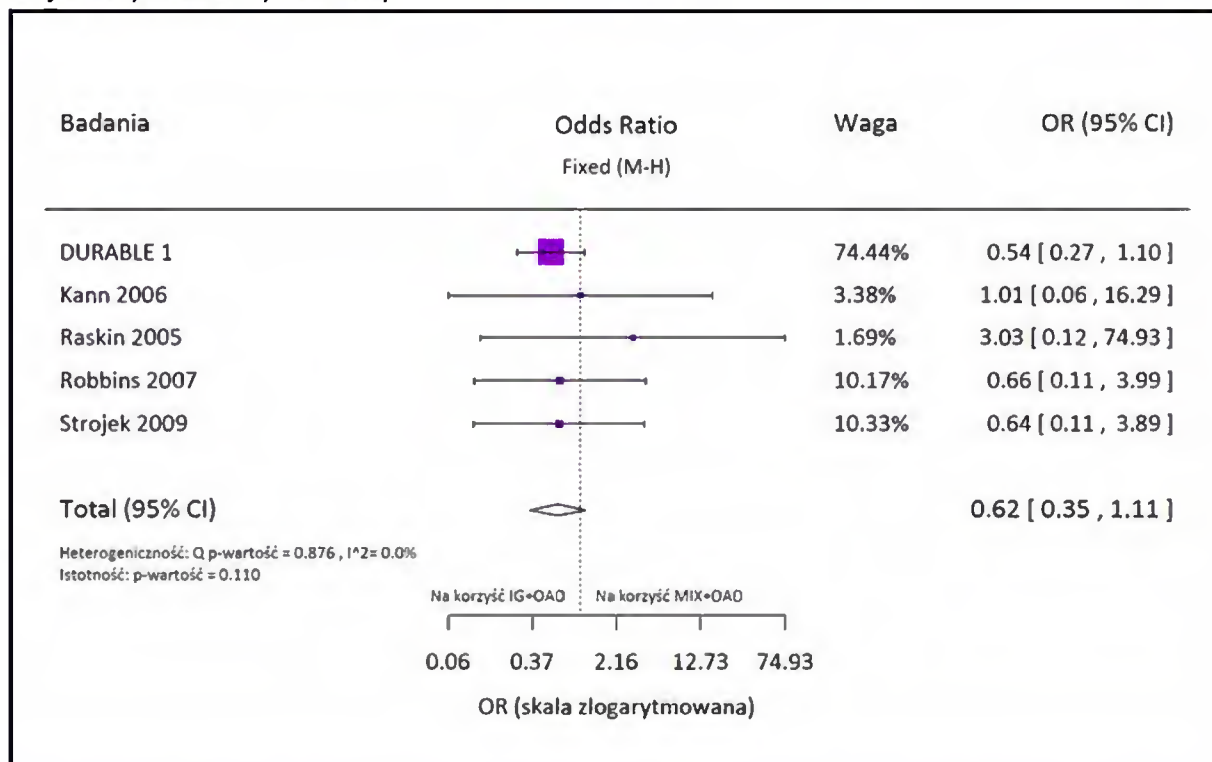
**Wykres 65. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii objawowej; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Strojek 2009, Kann 2006)**



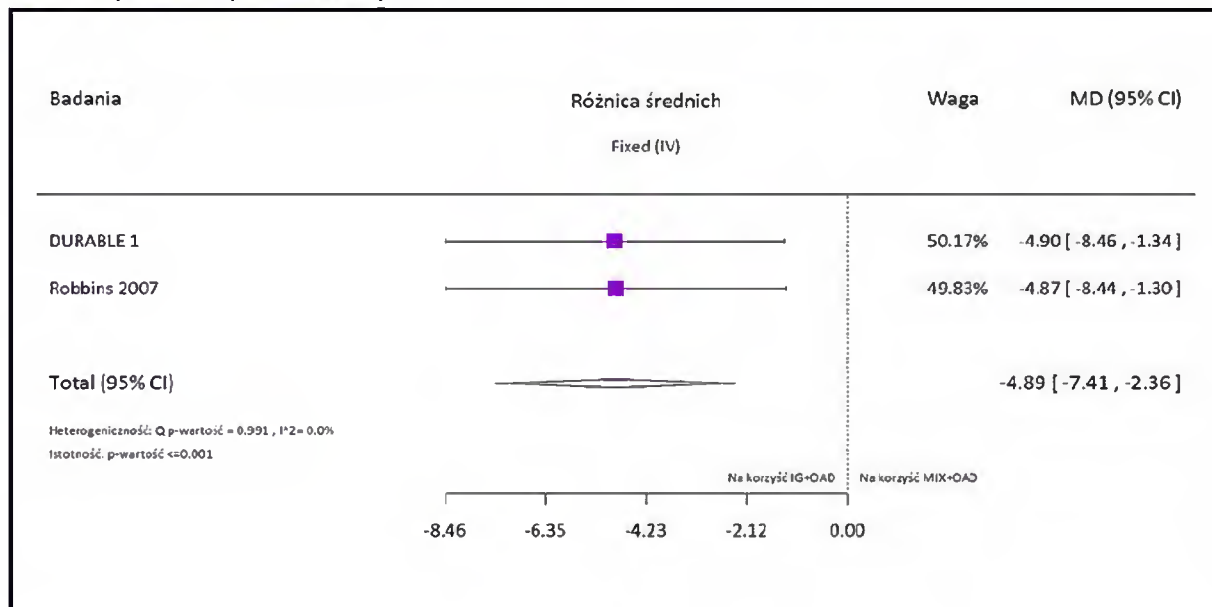
**Wykres 66. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii nocnej; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007)**



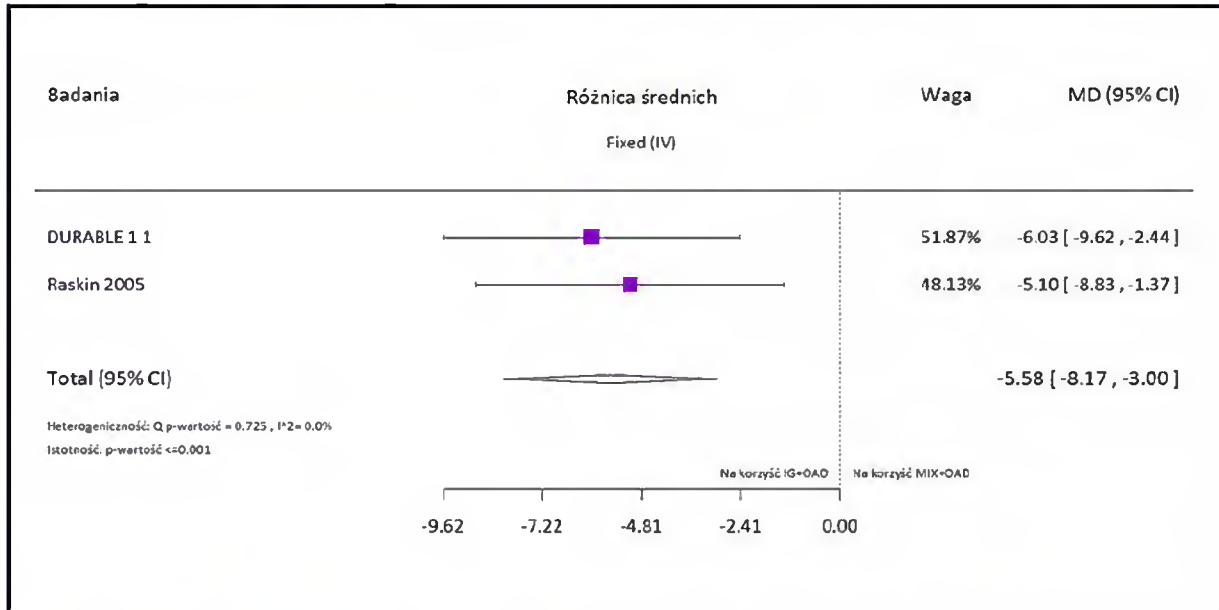
**Wykres 67. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006)**



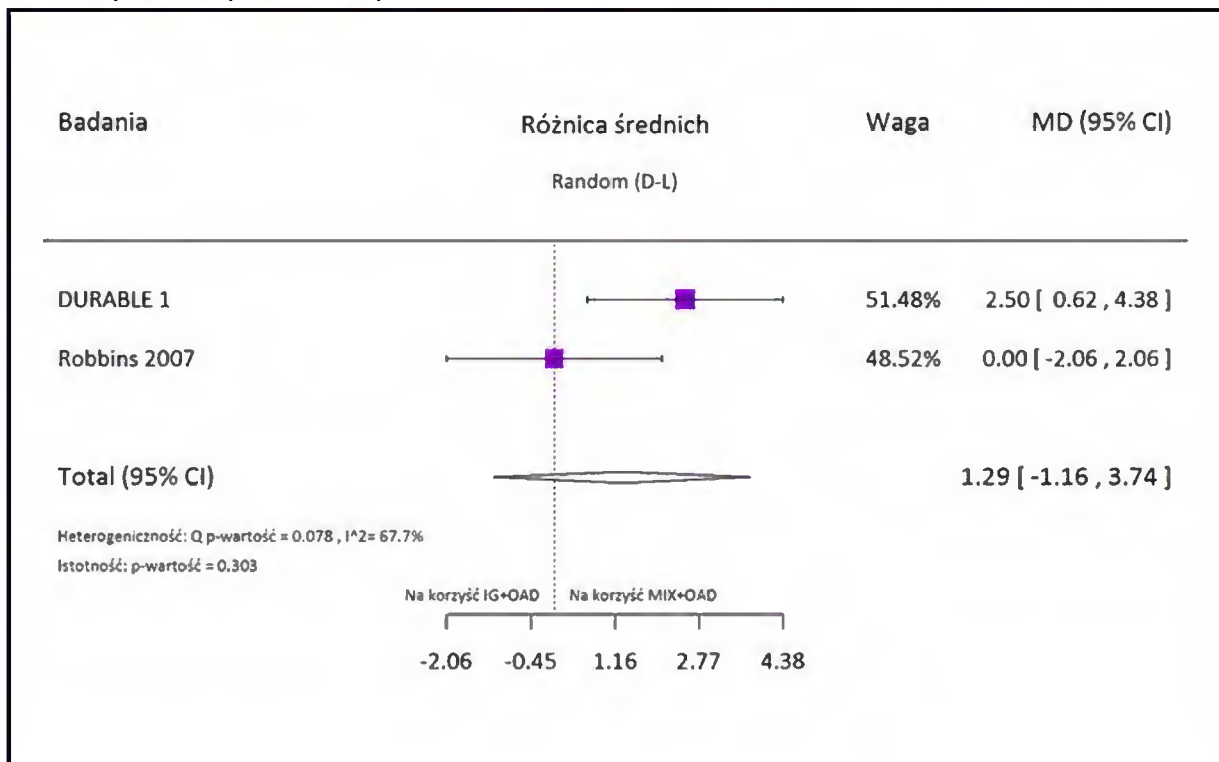
**Wykres 68. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii ogółem (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007)**



Wykres 69. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii objawowej (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Raskin 2005)

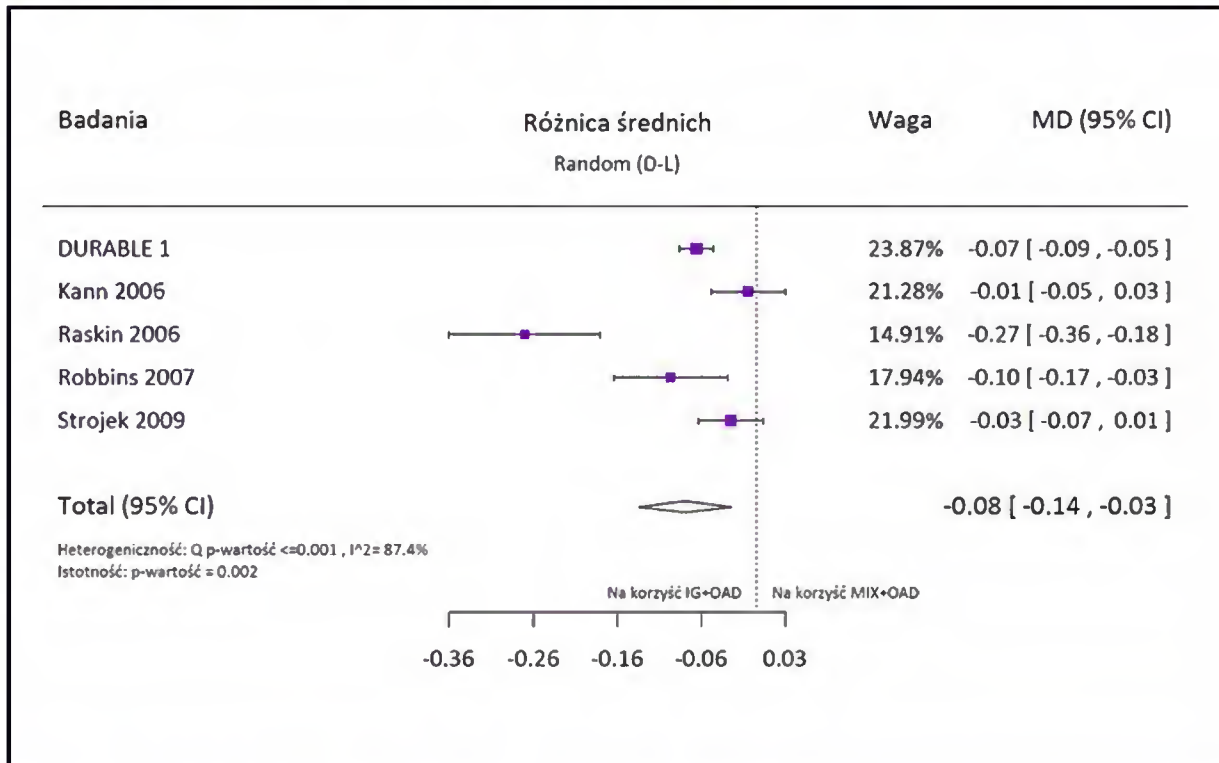


Wykres 70. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii nocnej (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007)

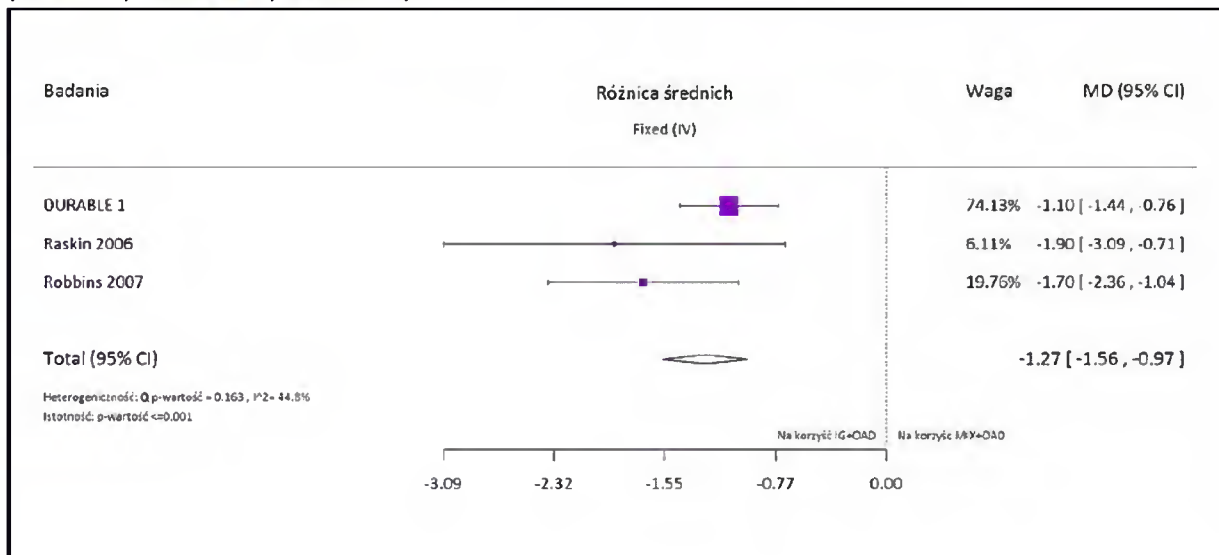




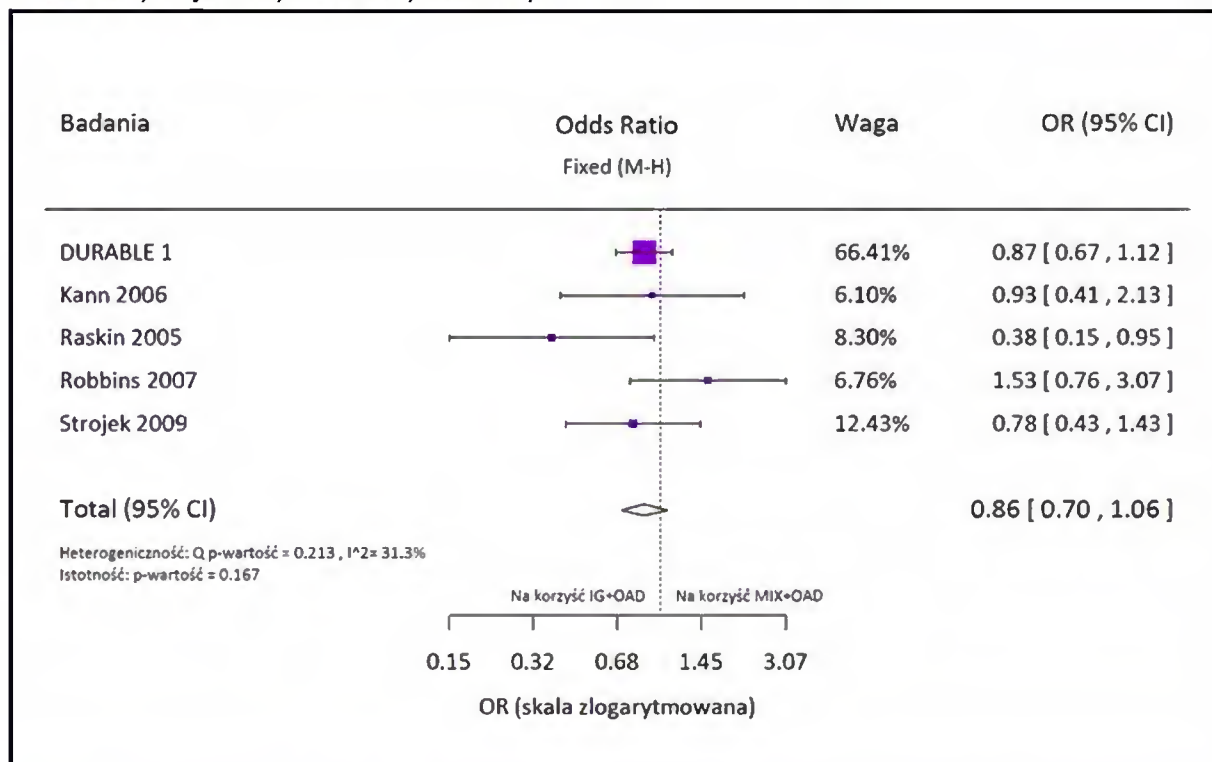
Wykres 71. Metaanaliza średnich końcowych różnic w końcowej dawce dobowej insulin [U/kg] oraz [U]; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Roskin 2005, Konn 2006)



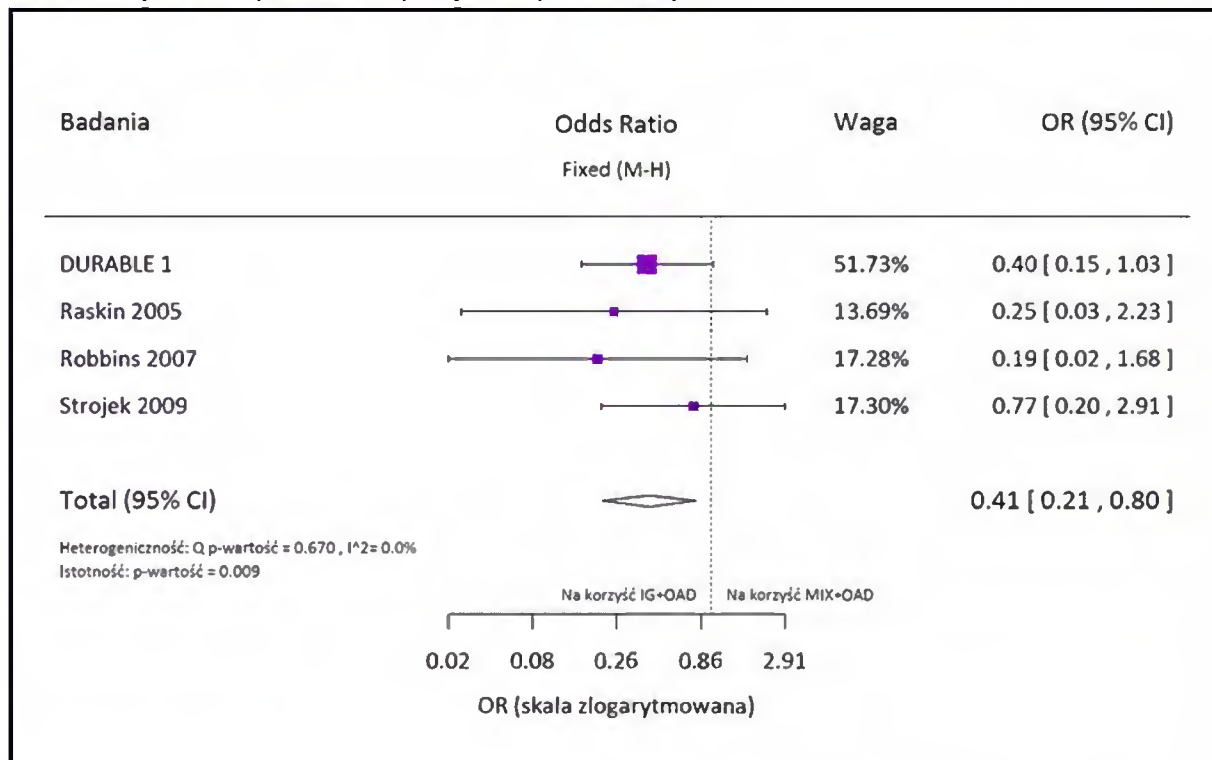
Wykres 72. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w masie ciała względem wartości wyjściowej; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Roskin 2005)



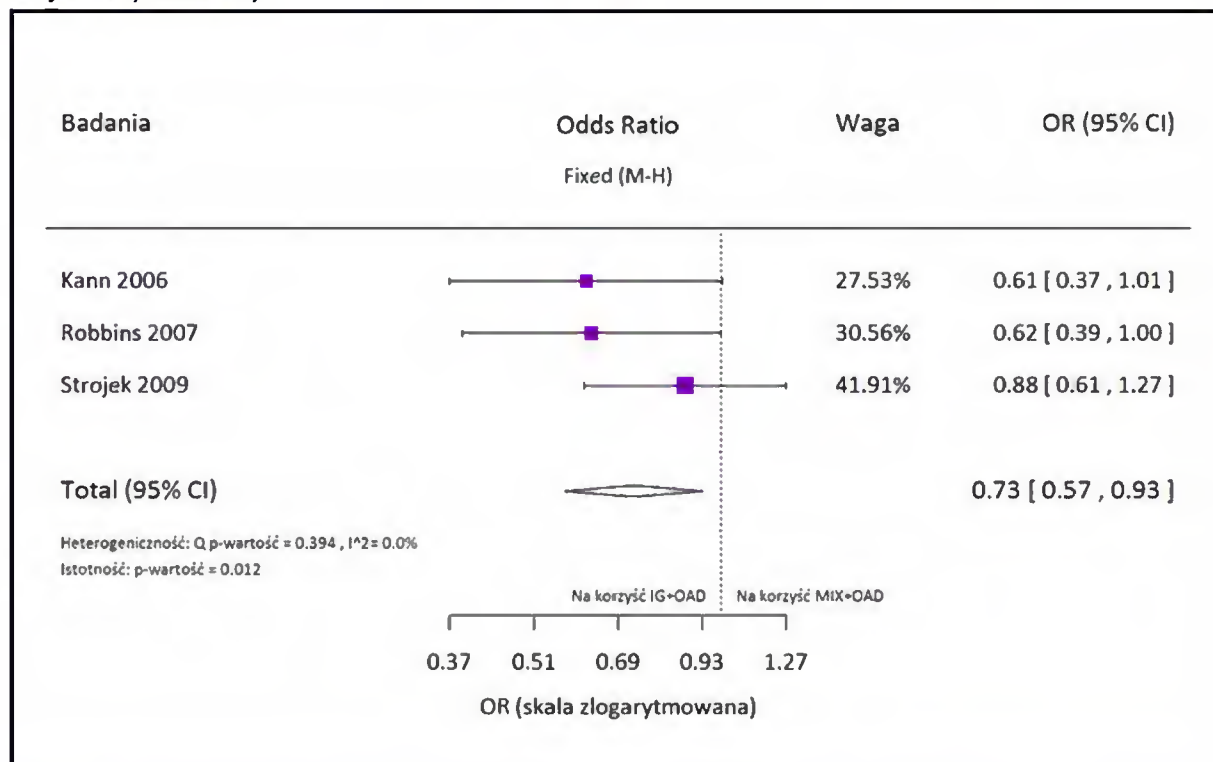
Wykres 73. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006)



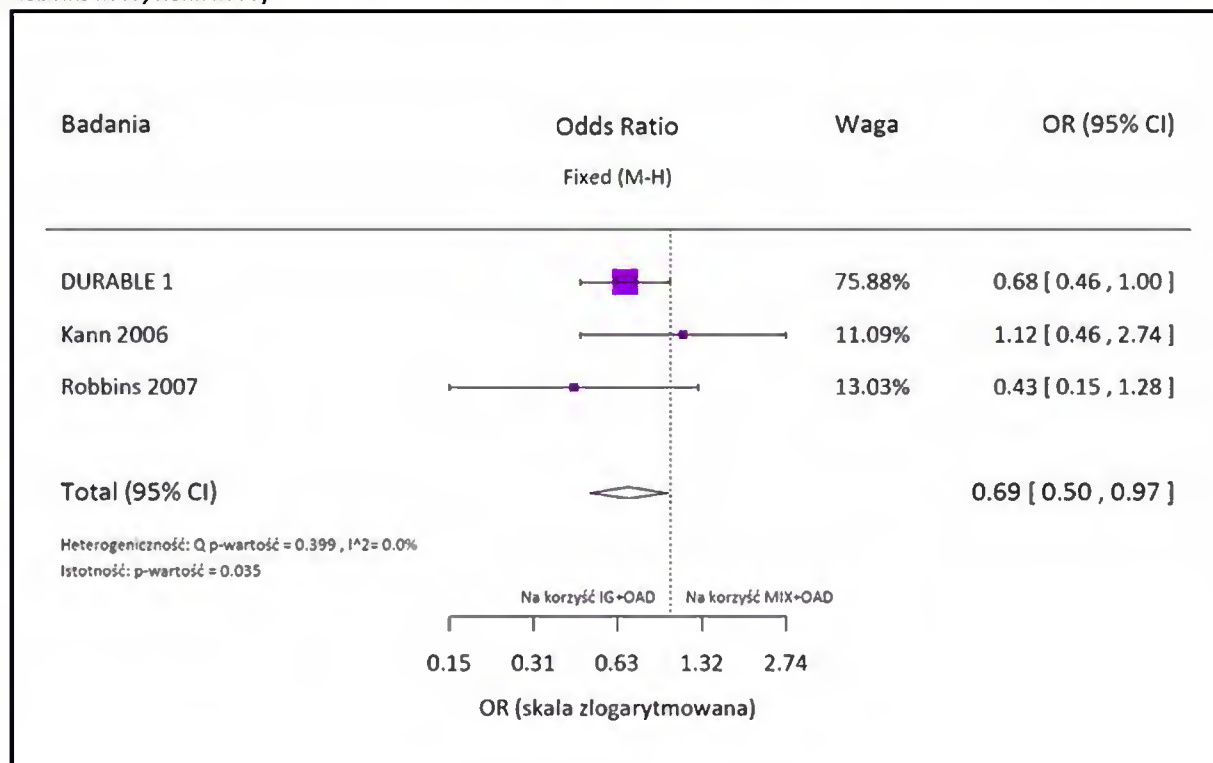
Wykres 74. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005)



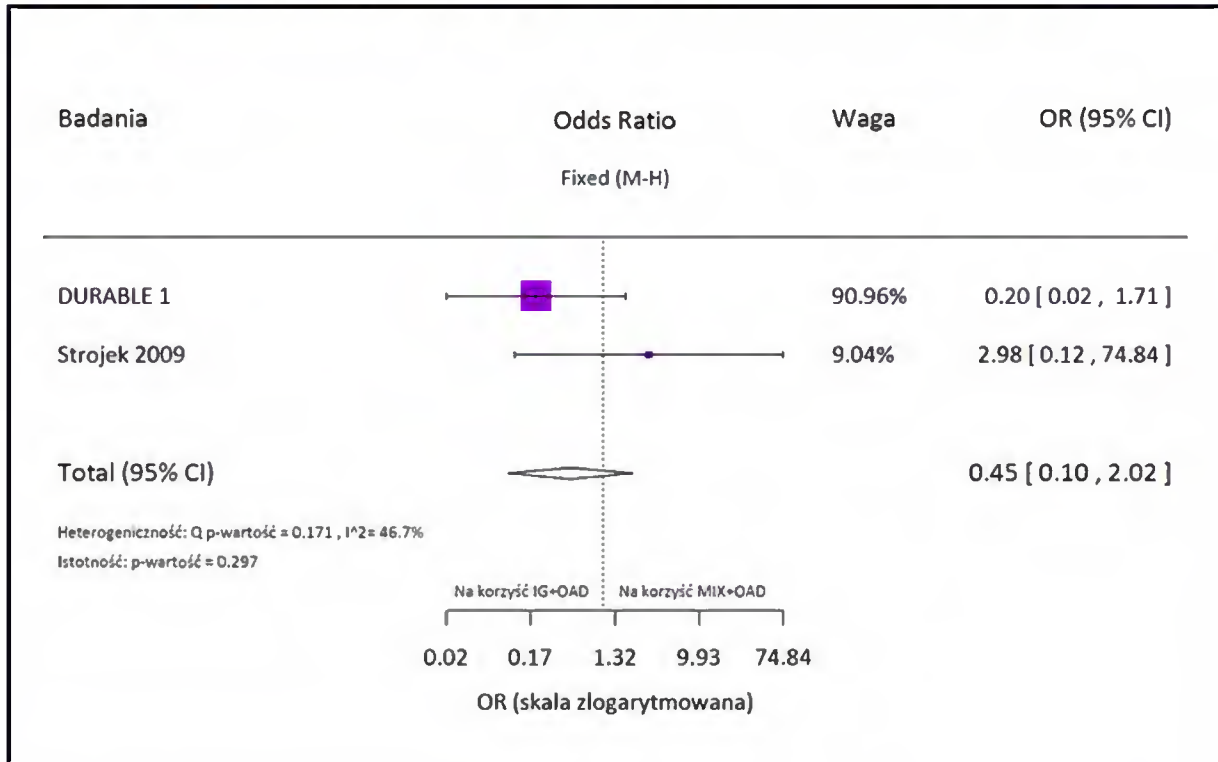
Wykres 75. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; IG+OAD vs MIX+OAD (Robbins 2007, Strojek 2009, Kann 2006)



Wykres 76. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Kann 2006)

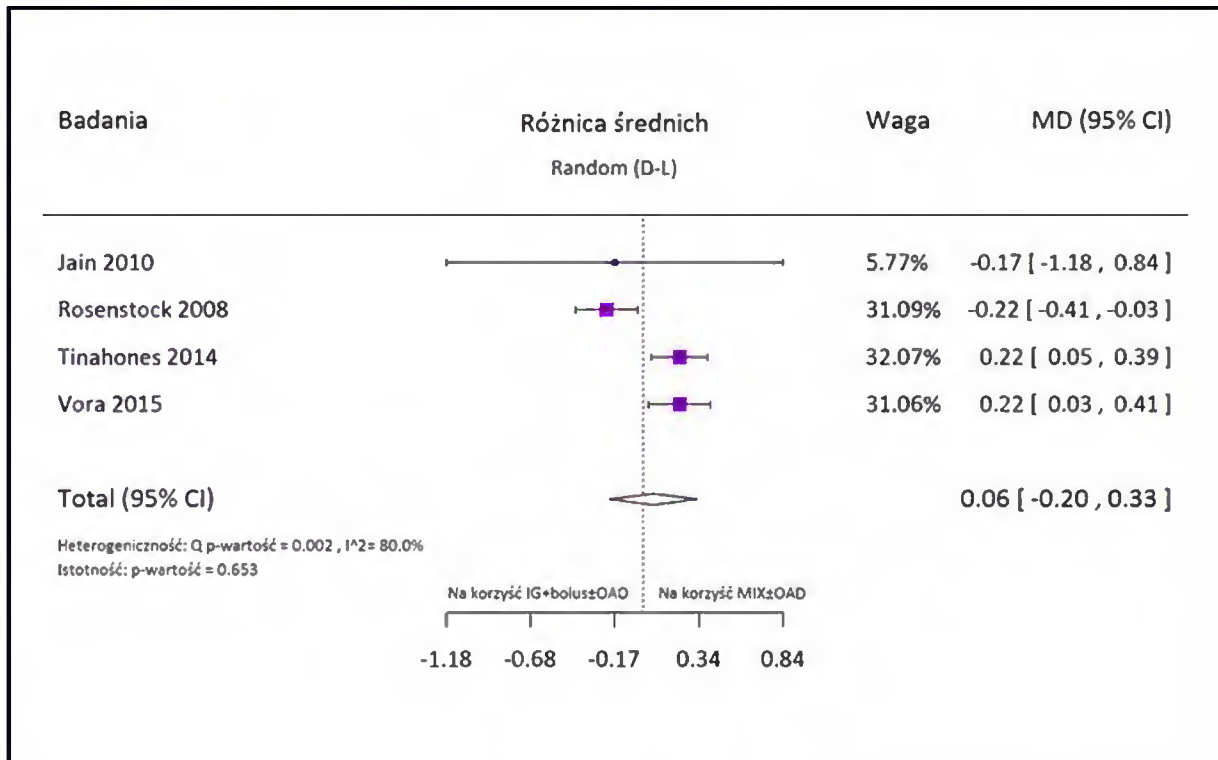


Wykres 77. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zgonów; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Strojek 2009)



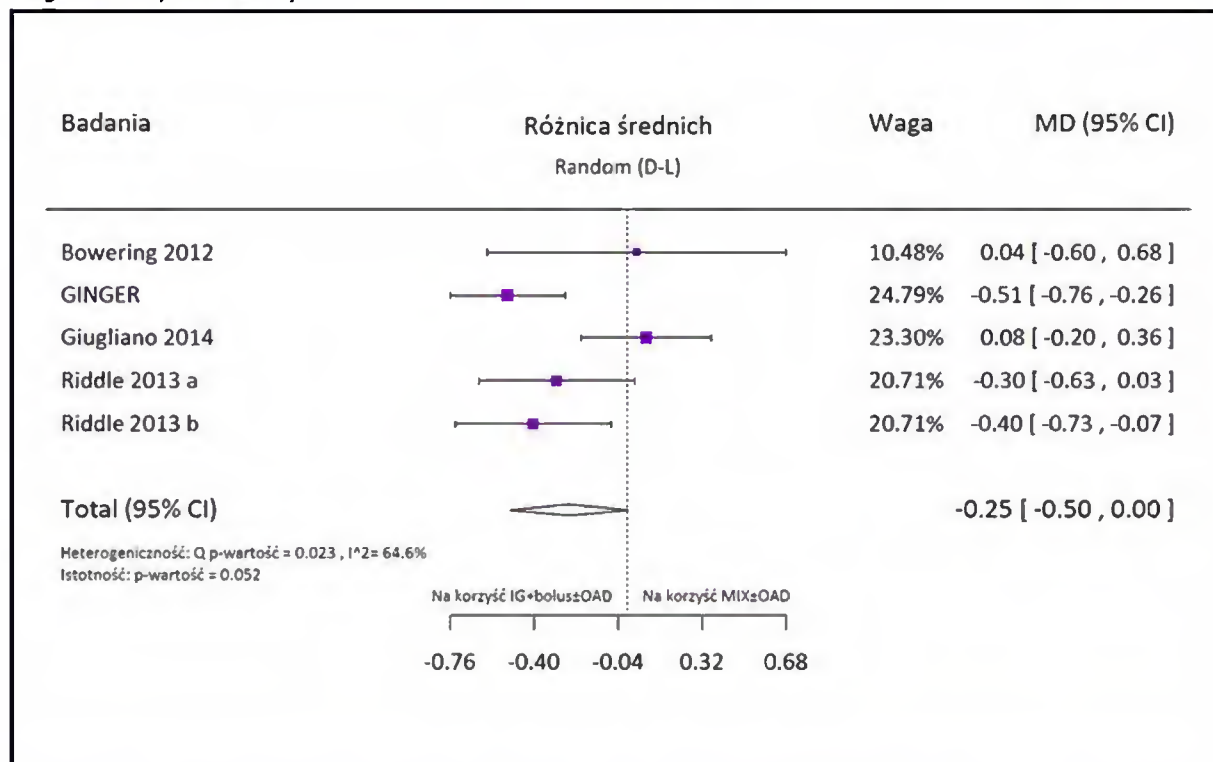
Porównanie IG+BOLUS±OAD VS MIX±OAD

Wykres 78. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie HbA<sub>1c</sub>; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vara 2015)

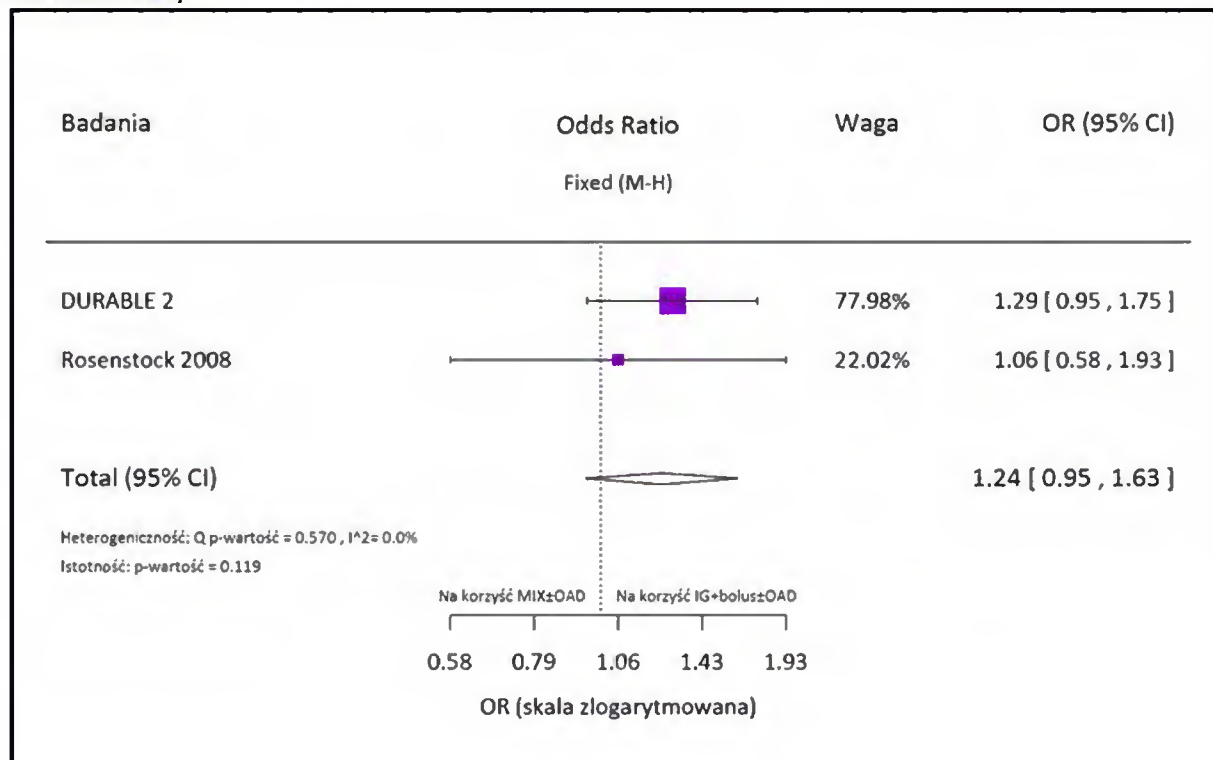




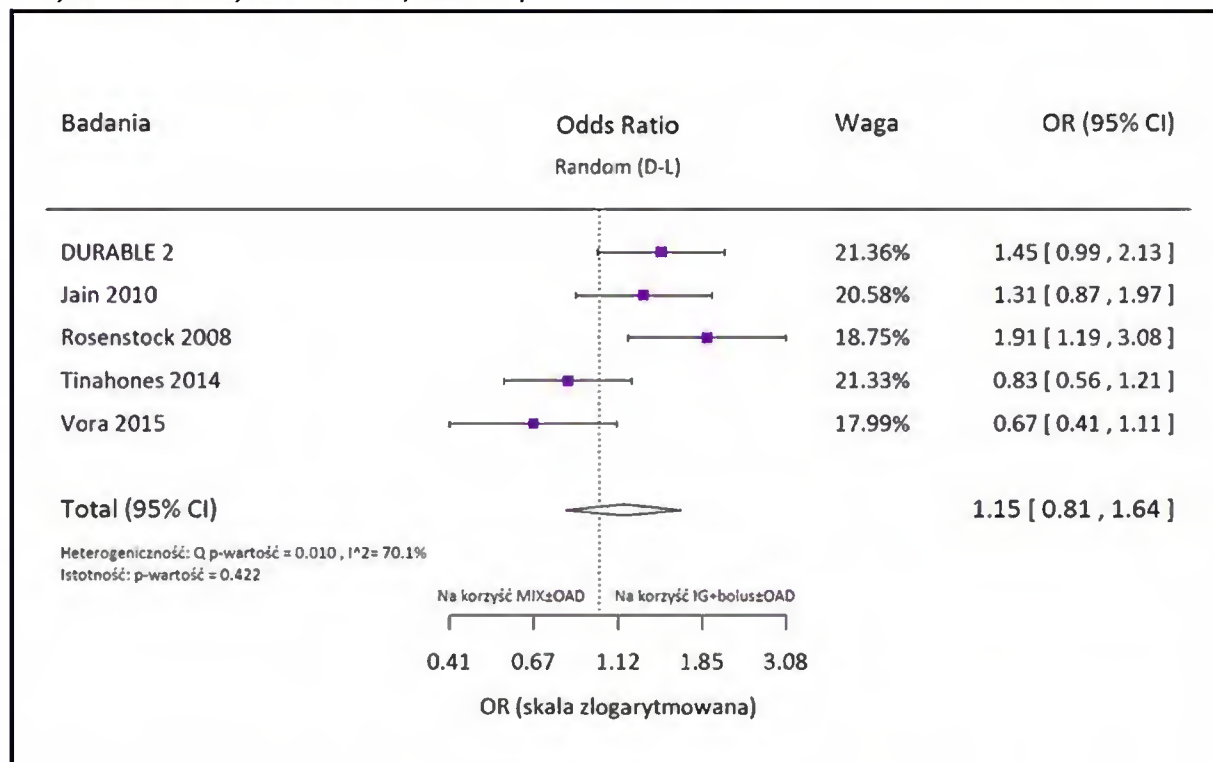
Wykres 79. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie HbA<sub>1c</sub>: IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013)



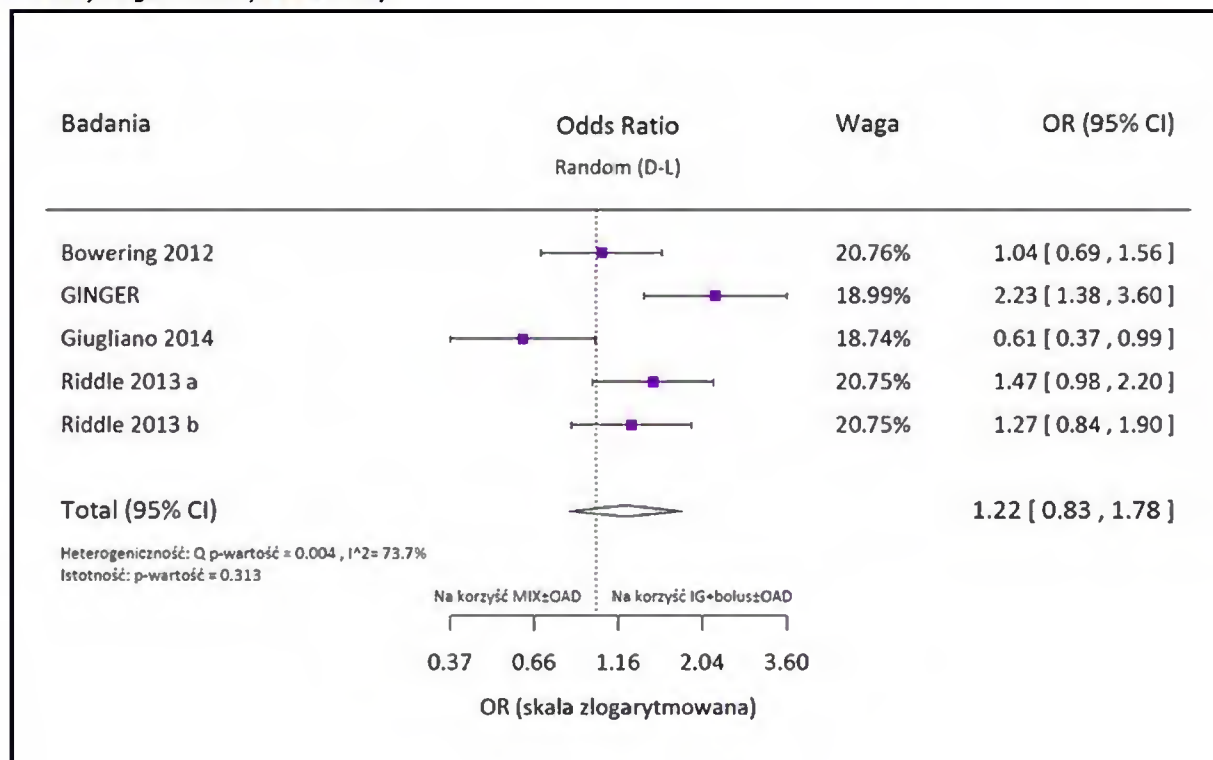
Wykres 80. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA<sub>1c</sub> <7,5%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Rosenstock 2008)



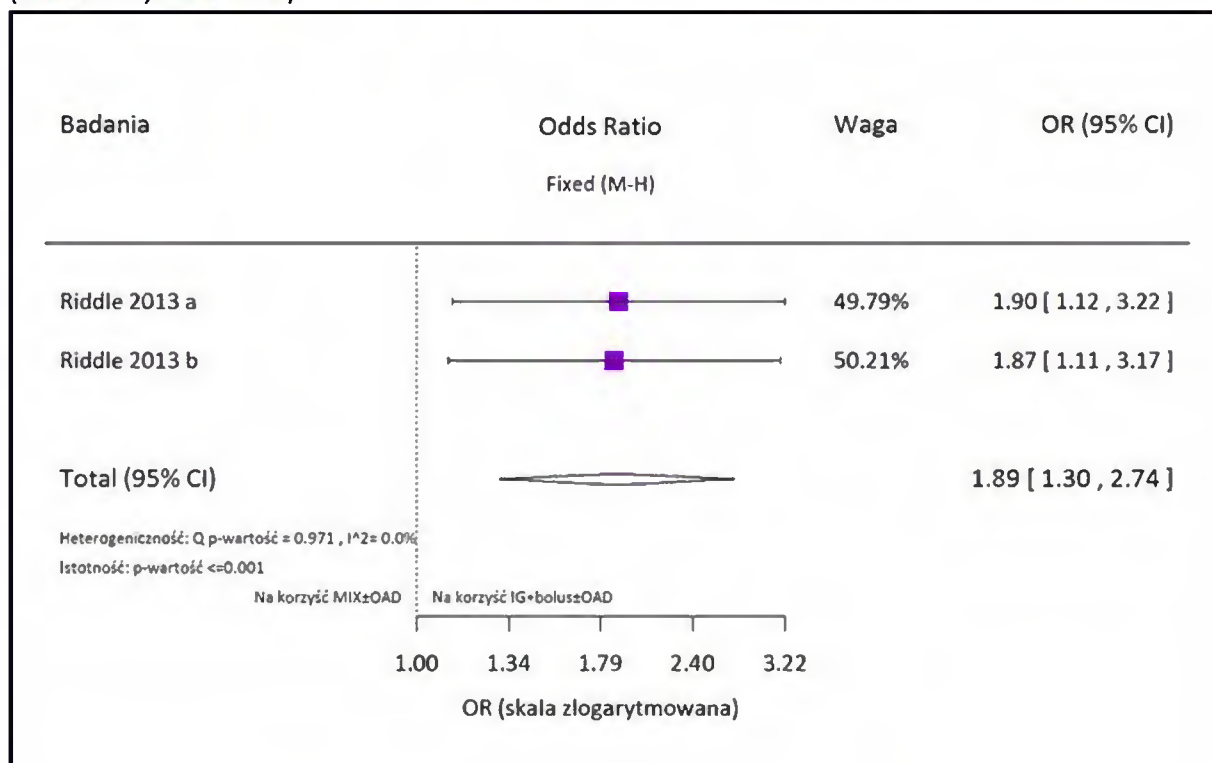
Wykres 81. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA1c  $\leq 7\%$ ; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vora 2015)



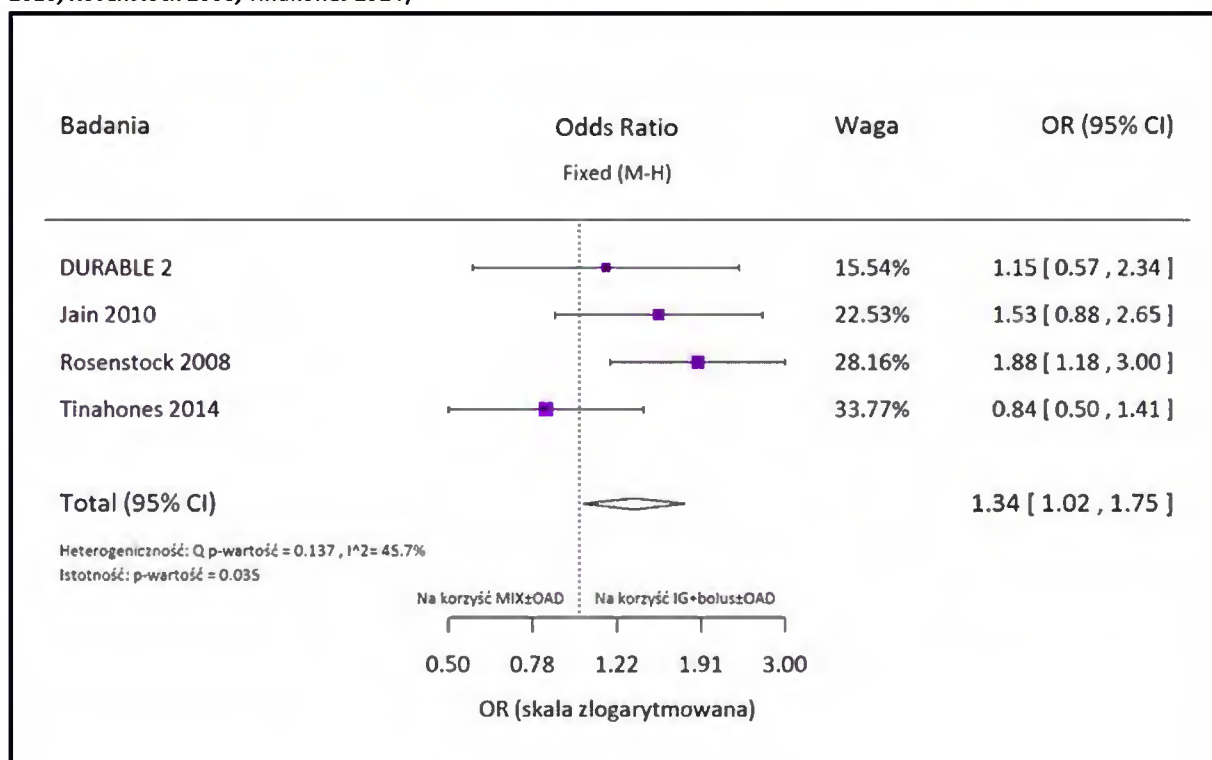
Wykres 82. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA1c  $\leq 7\%$ ; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013)



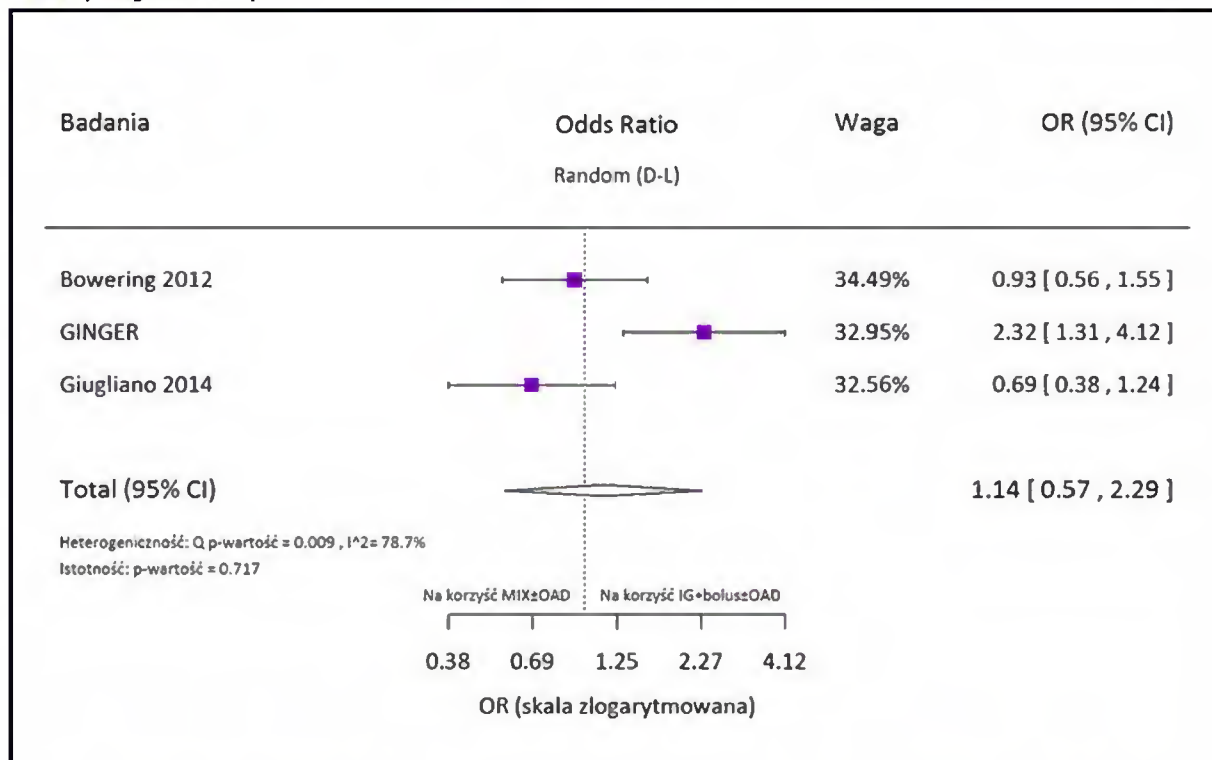
Wykres 83. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA1c  $\leq 7\%$  i braku hipoglikemii; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Riddle 2013a, Riddle 2013b)



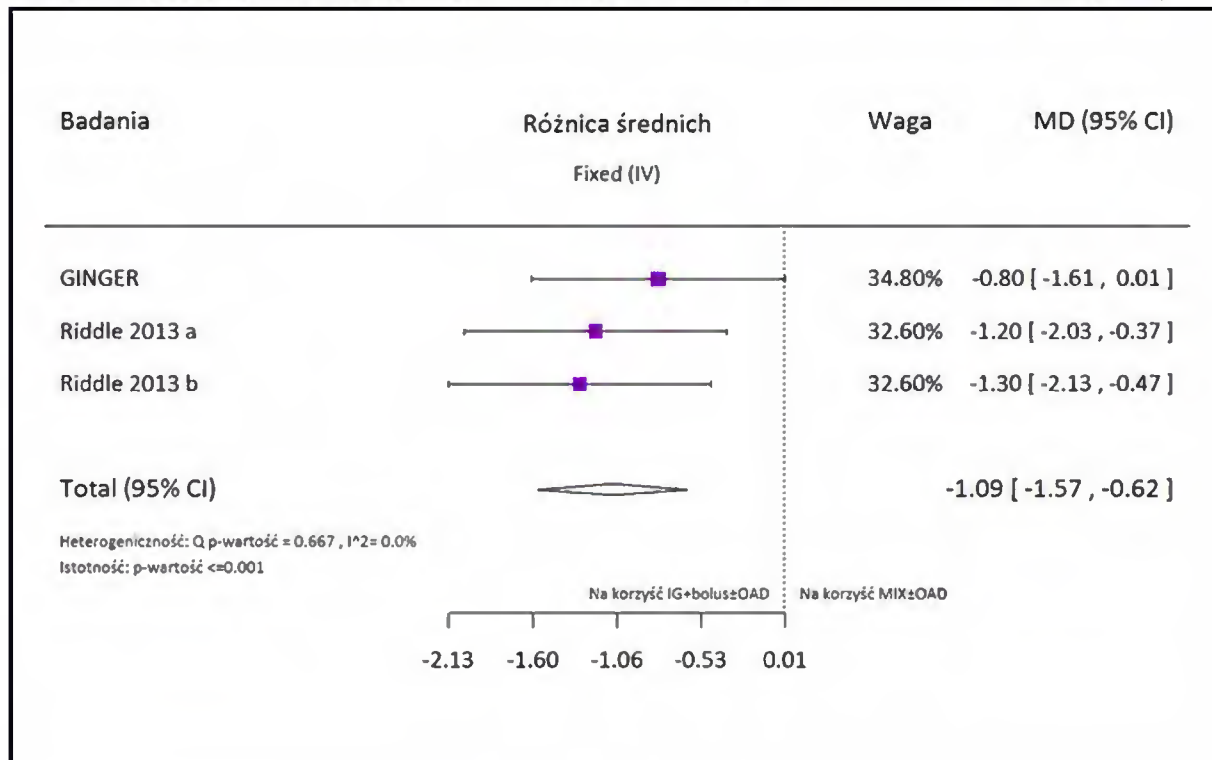
Wykres 84. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA1c  $\leq 6,5\%$ ; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014)



**Wykres 85. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA1c ≤6,5%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD [Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014]**

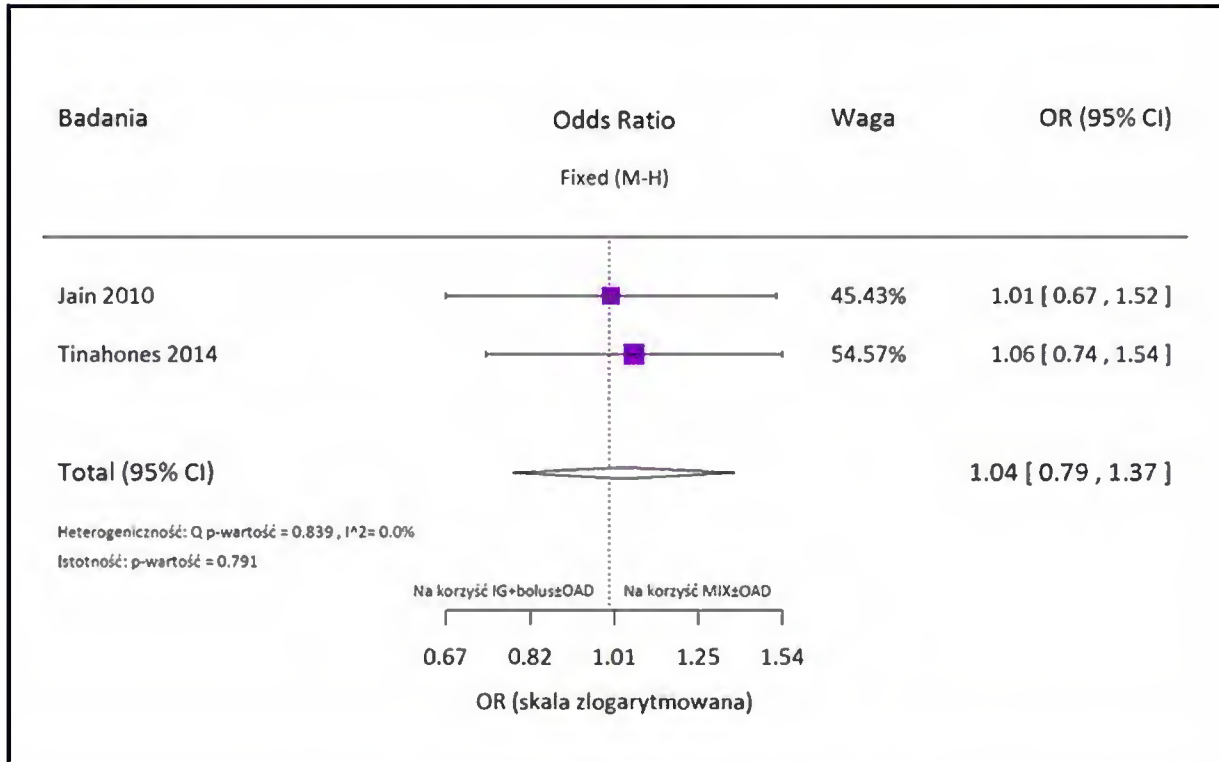


**Wykres 86. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie FPG; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (GINGER, Riddle 2013)**

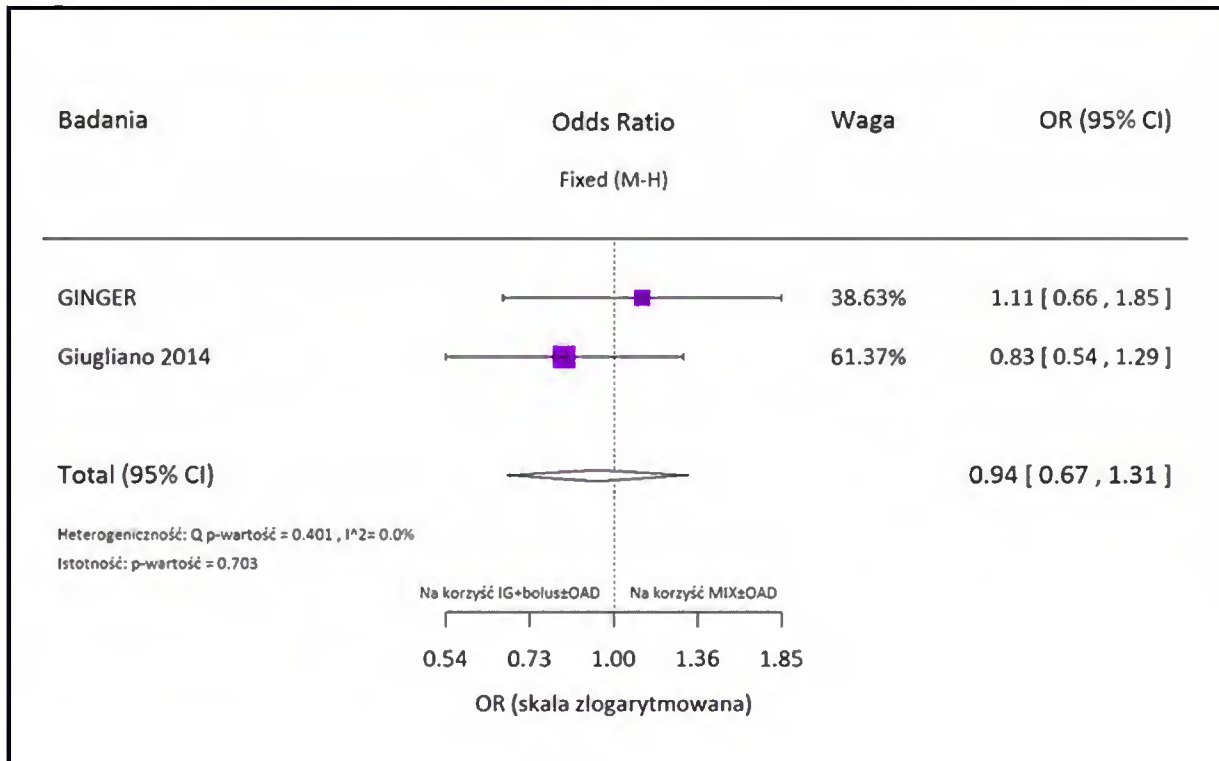




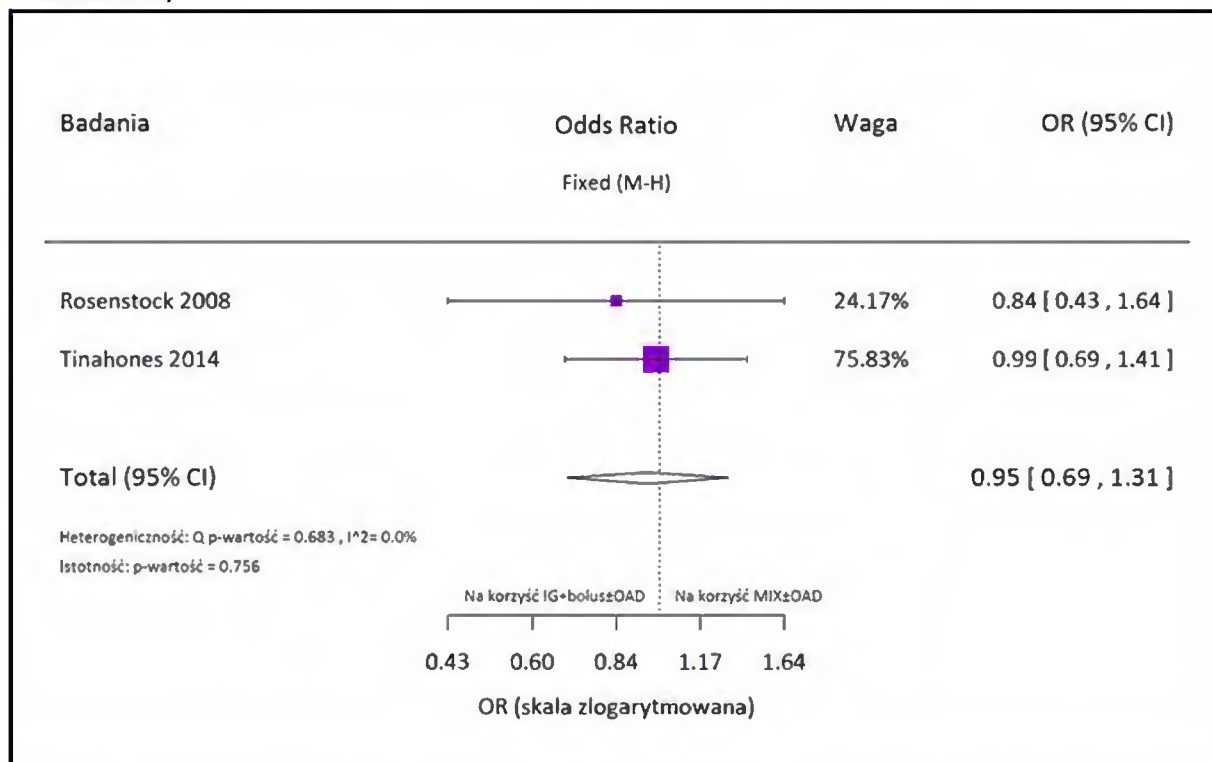
Wykres 87. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ogółem; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Jain 2010, Tinahones 2014)



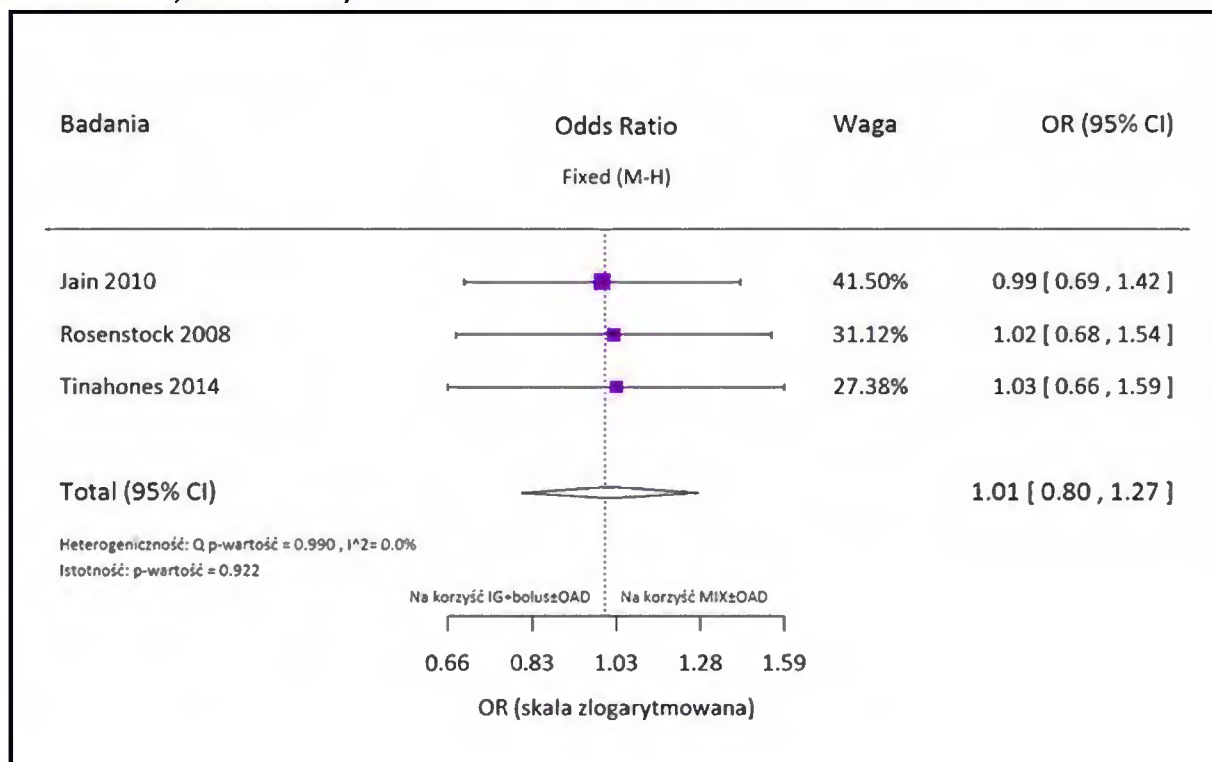
Wykres 88. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ogółem; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (GINGER, Giugliano 2014)



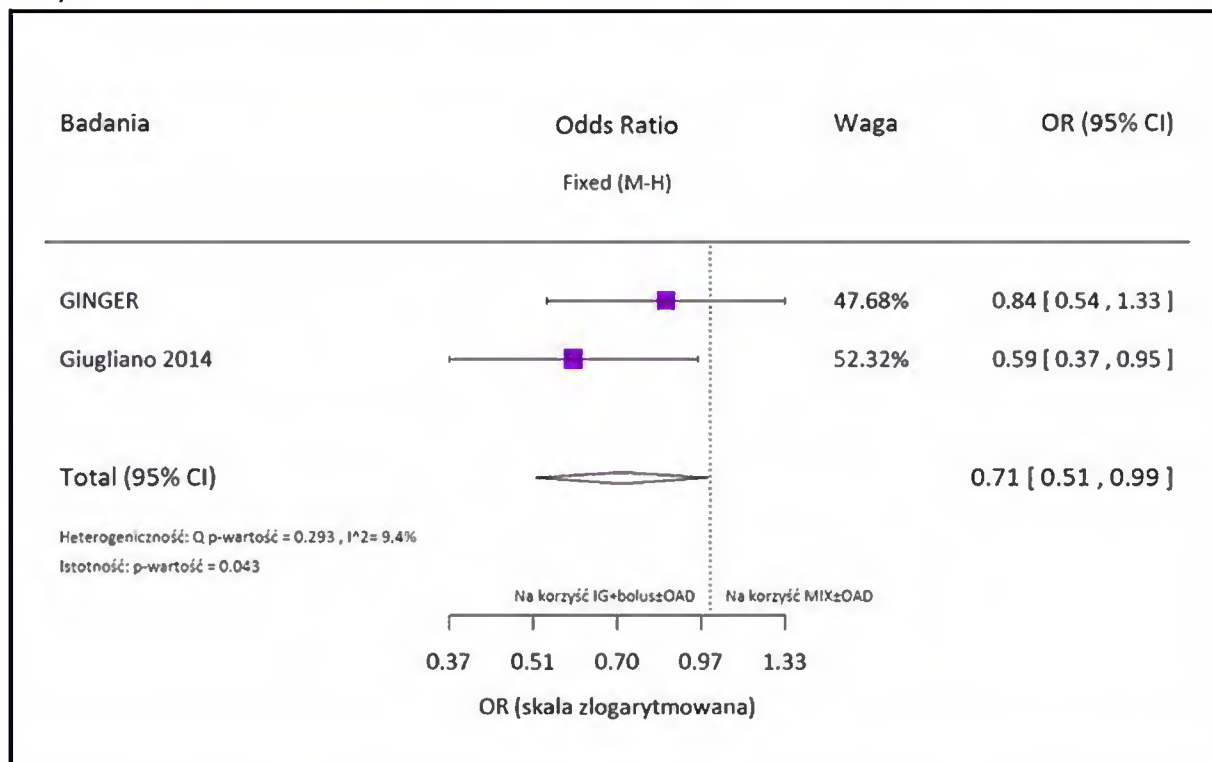
Wykres 89. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii objawowa; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Rosenstock 2008, Tinahones 2014)



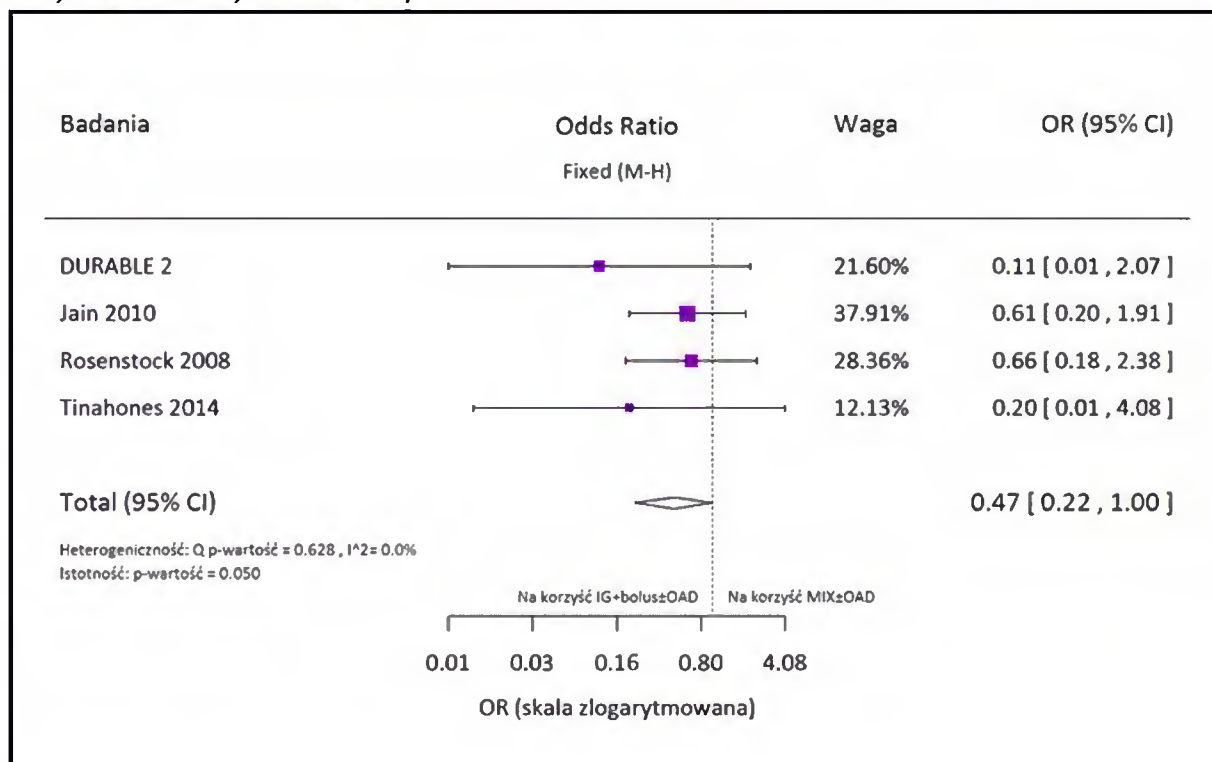
Wykres 90. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii nocnej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014)



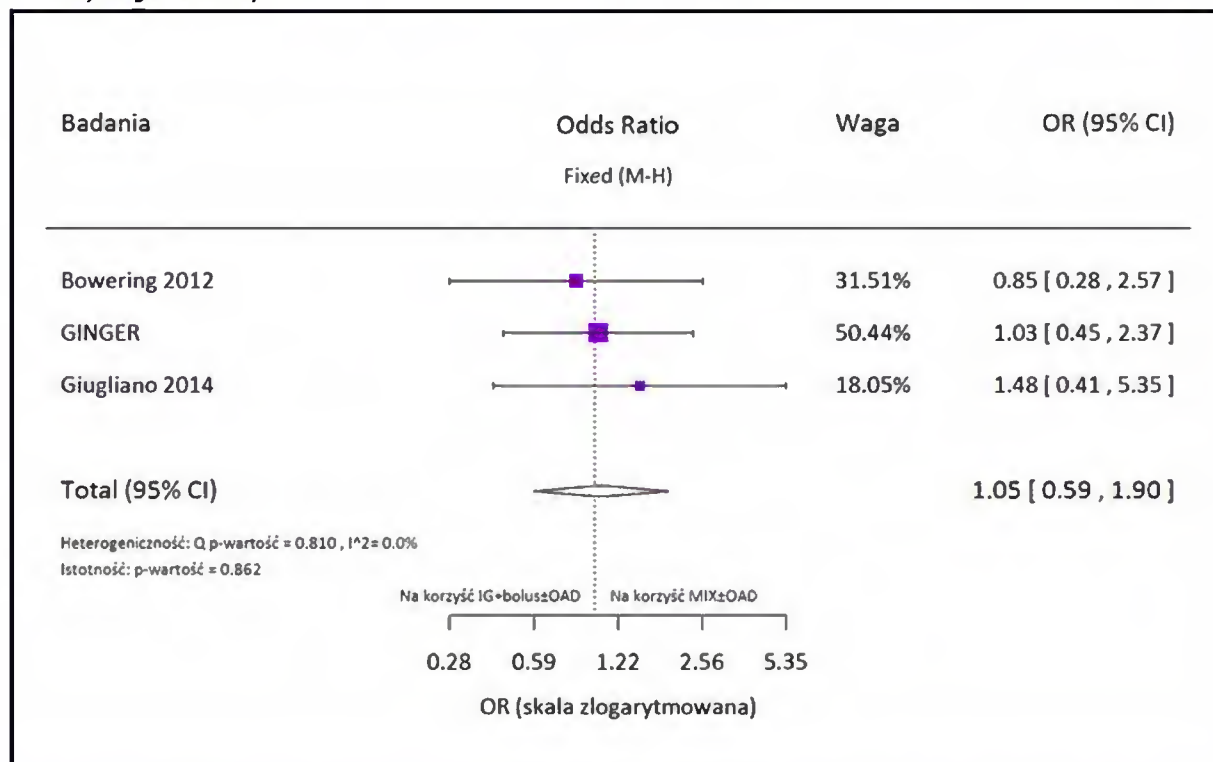
Wykres 91 Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii nocnej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (GINGER, Giugliano 2014)



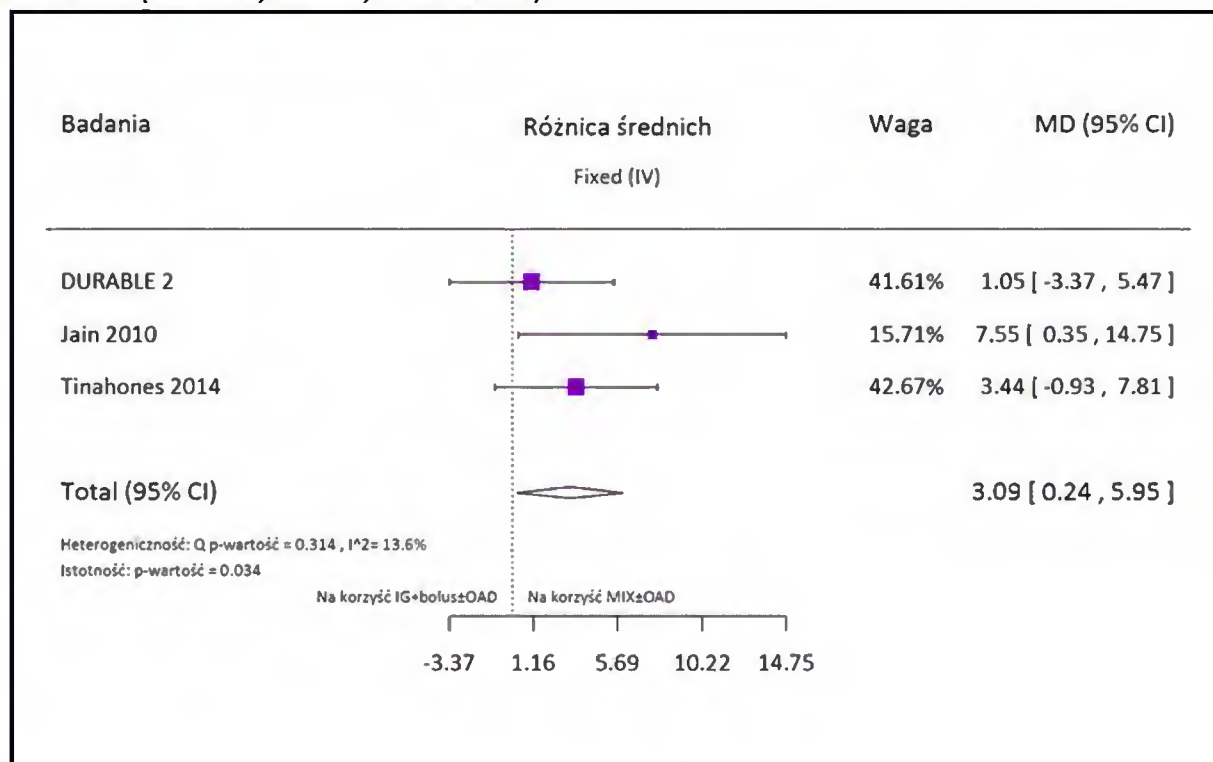
Wykres 92. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014)



Wykres 93. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014)

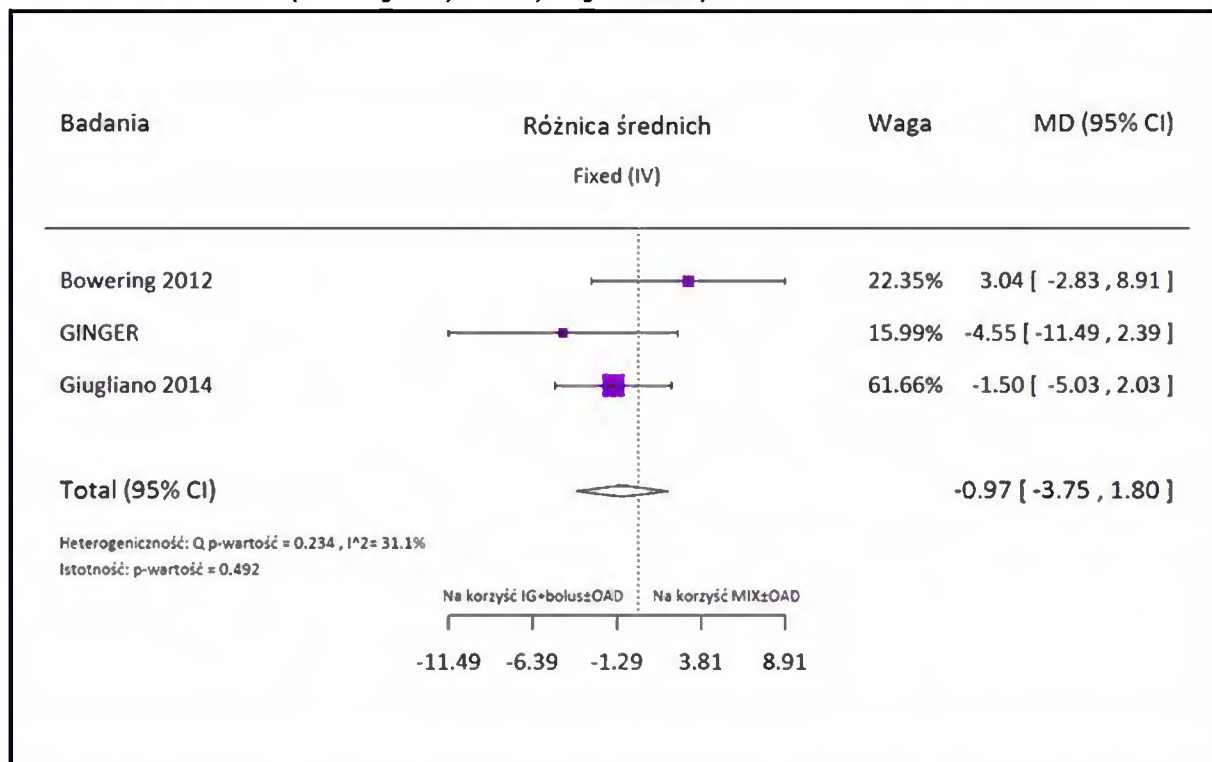


Wykres 94. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii ogółem (w przeliczeniu na pacjenta na rok) IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Tinahones 2014)

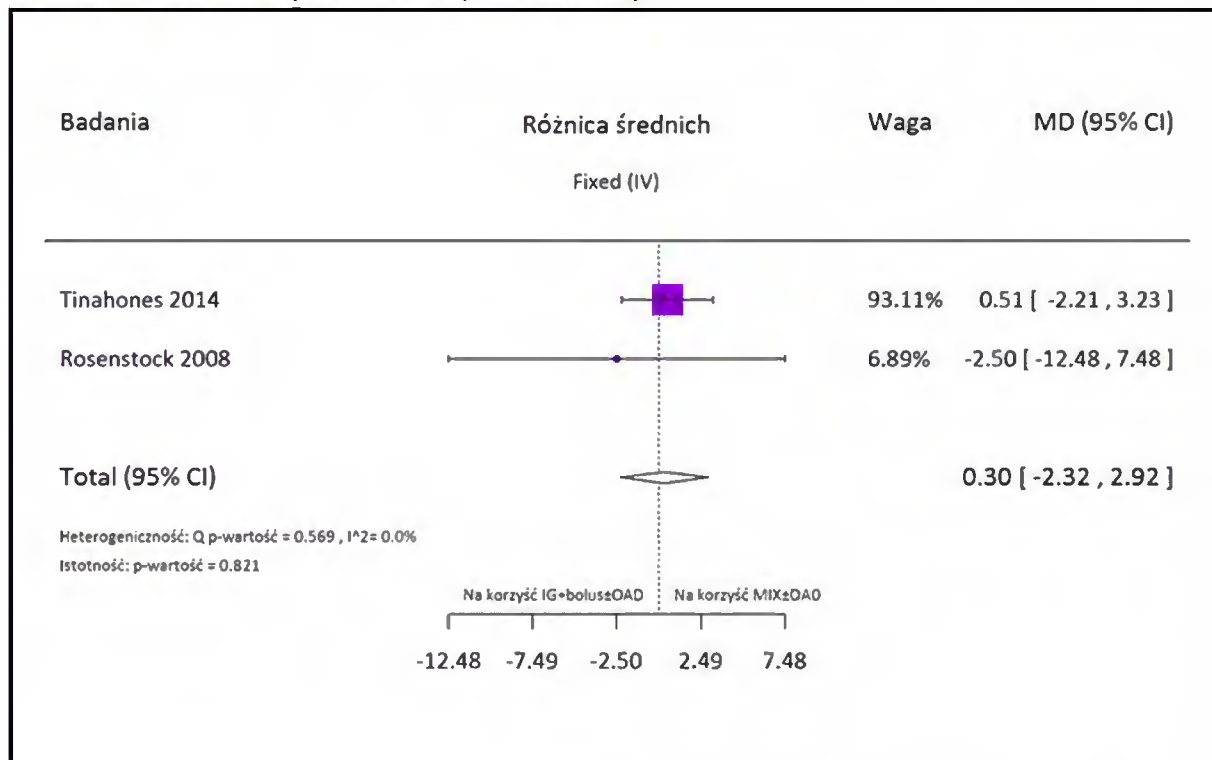




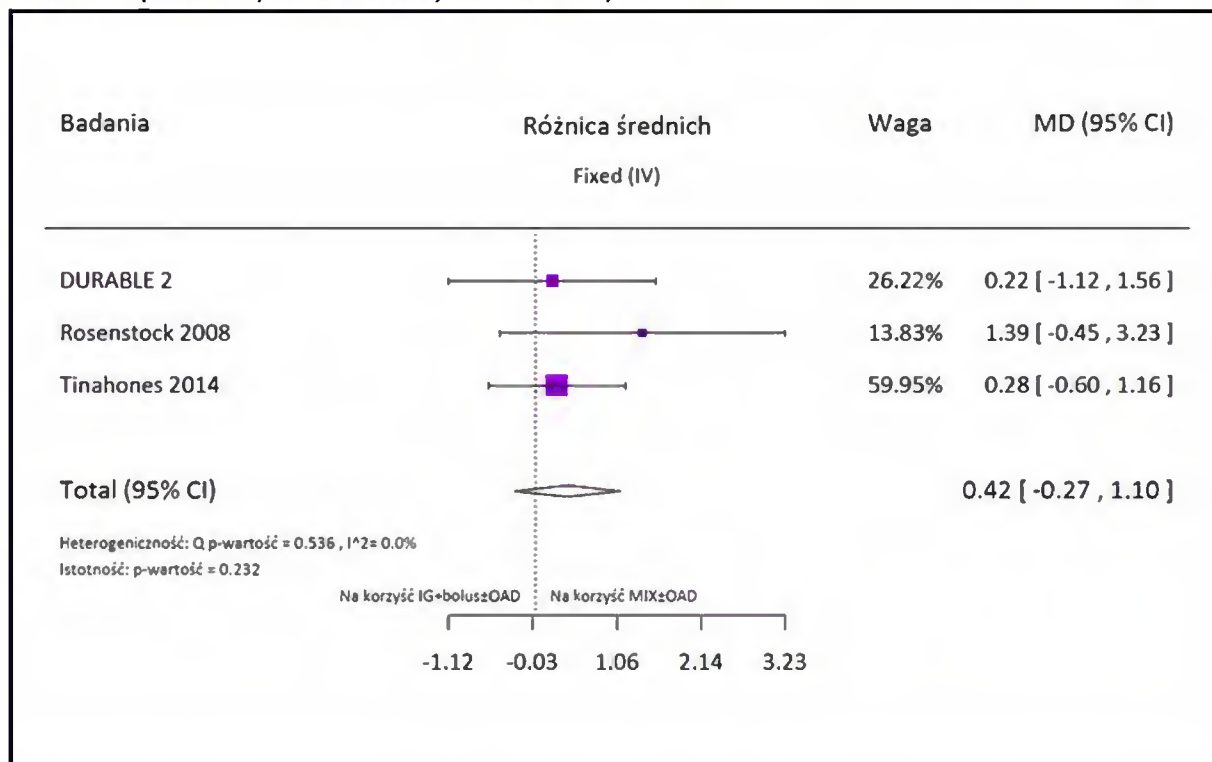
Wykres 95. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii ogółem (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014)



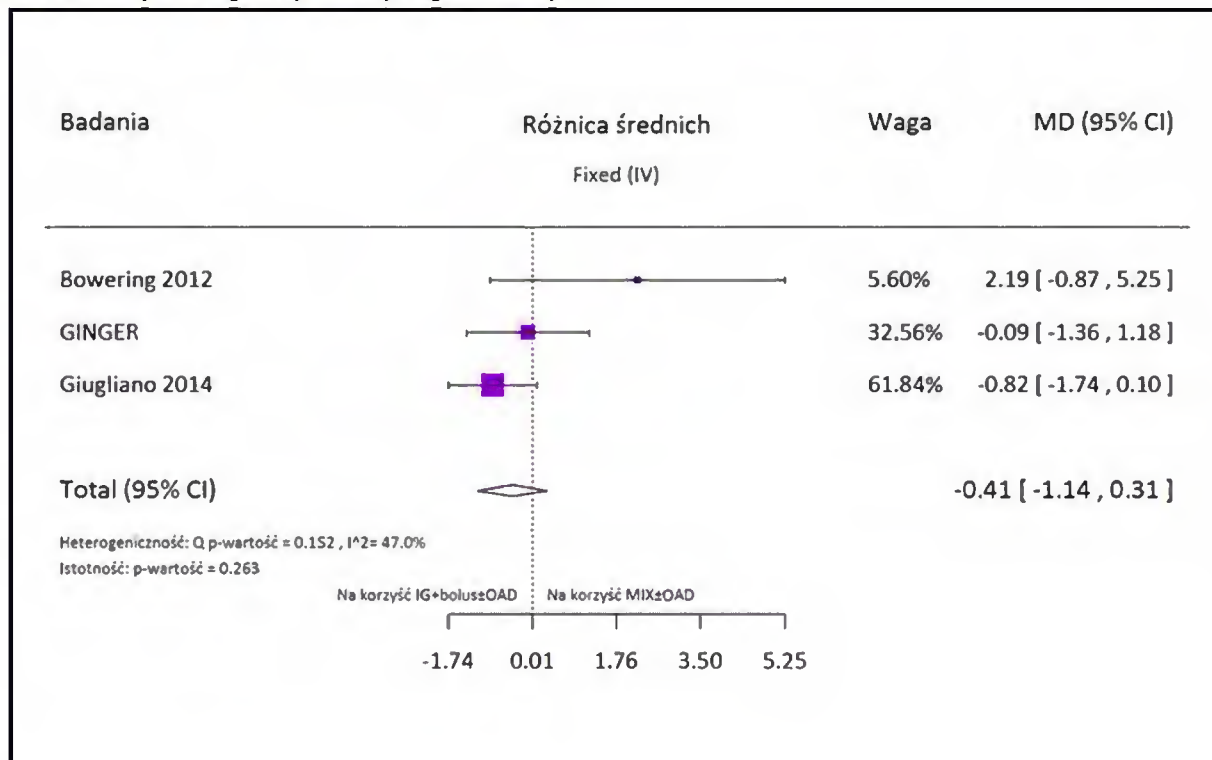
Wykres 96. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii objawowej (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Rosenstock 2008, Tinahones 2014)



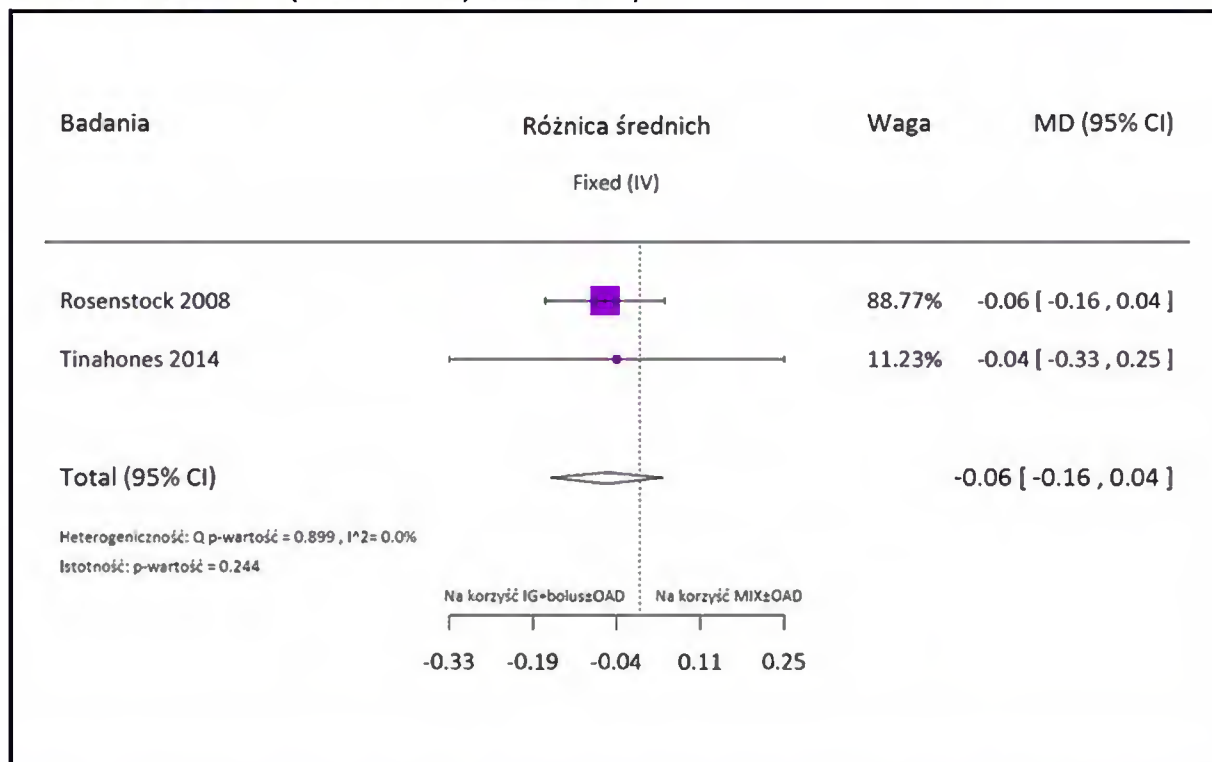
**Wykres 97. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii nocnej (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Rosenstock 2008, Tinahones 2014)**



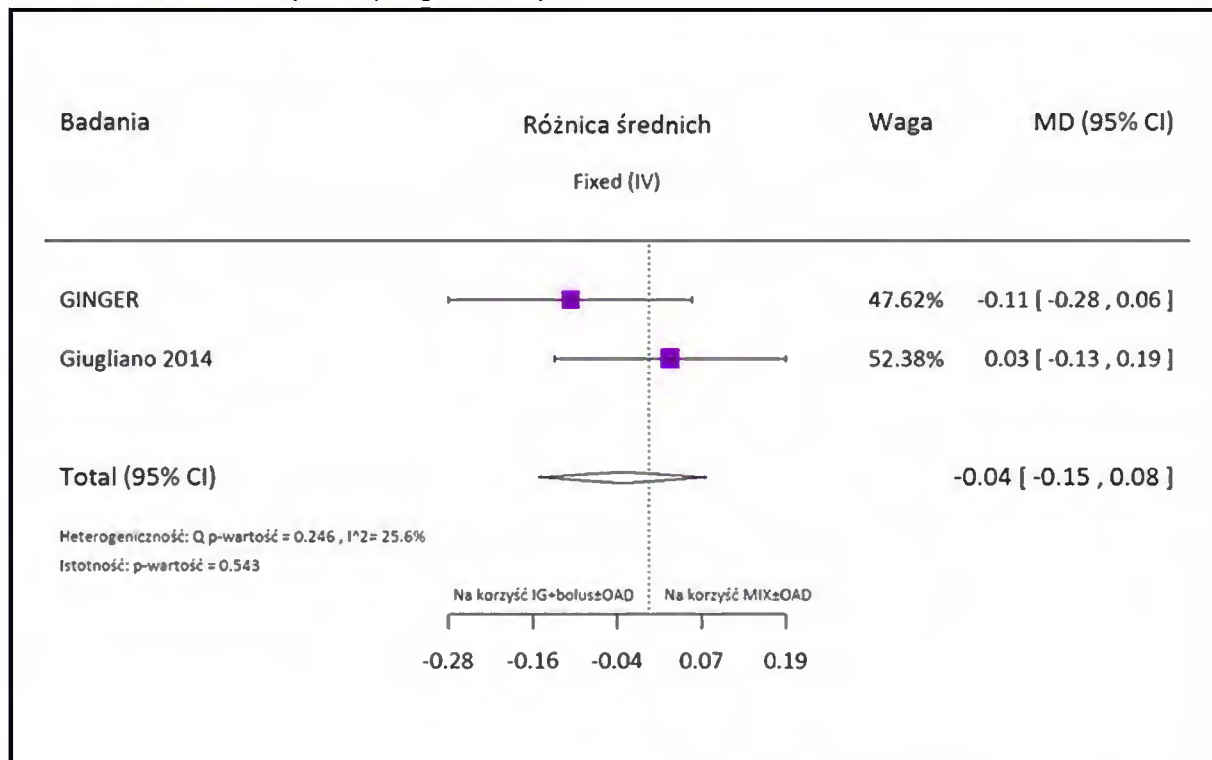
**Wykres 98. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii nocnej (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014)**



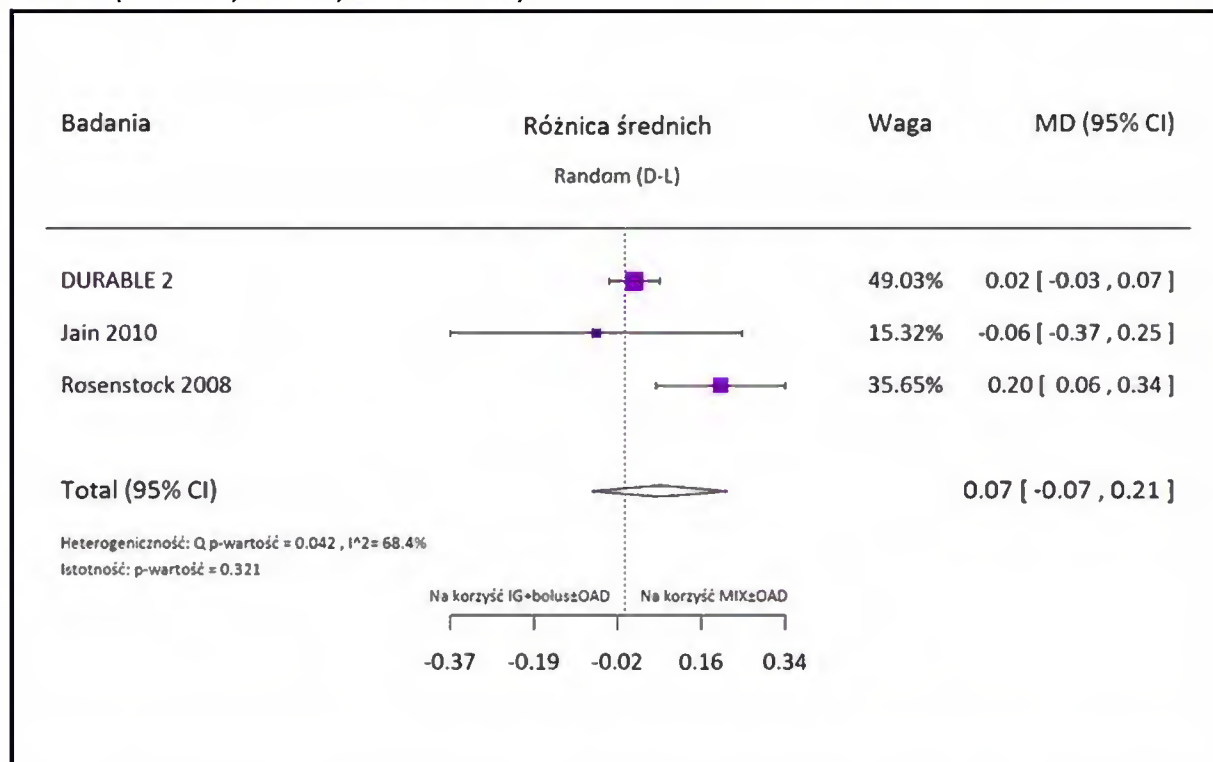
Wykres 99. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii ciężkiej (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Rosenstock 2008, Tinahones 2014)



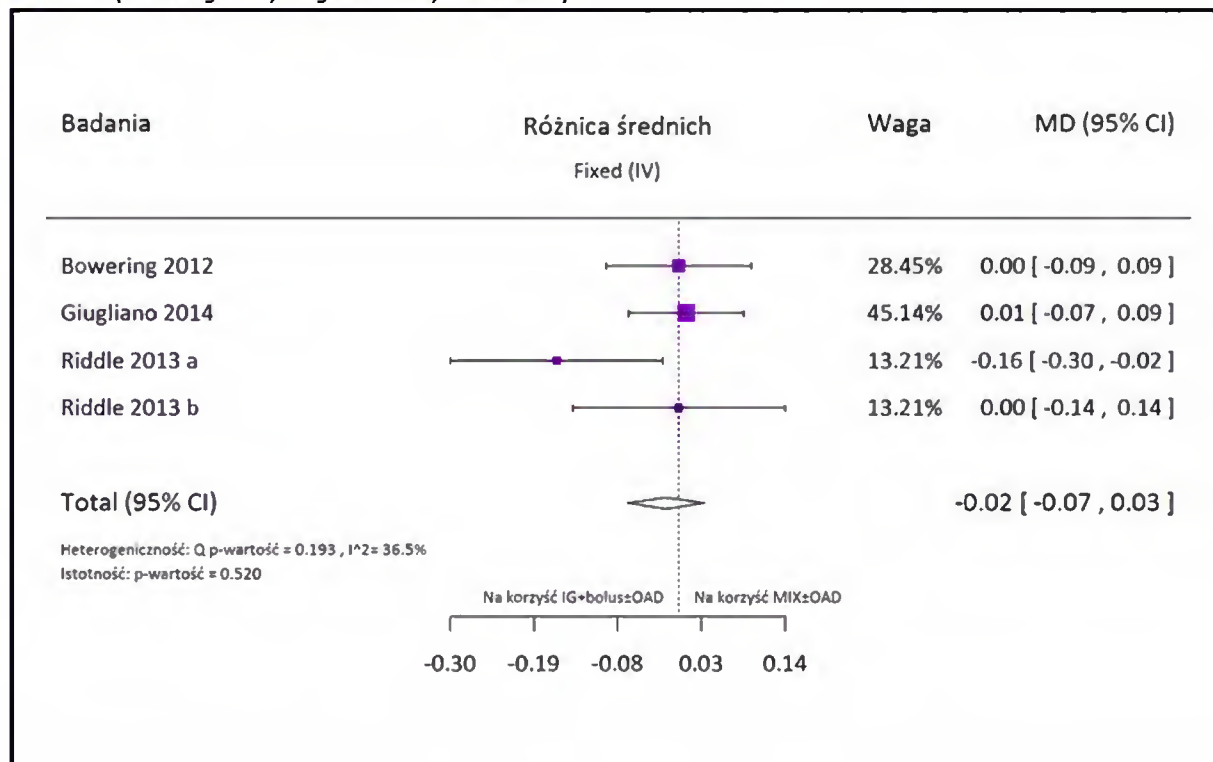
Wykres 100. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii ciężkiej (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (GINGER, Giugliano 2014)



**Wykres 101. Metaanaliza średnich końcowych różnic w końcowej dawce dobowej insuliny [U/kg]; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008)**

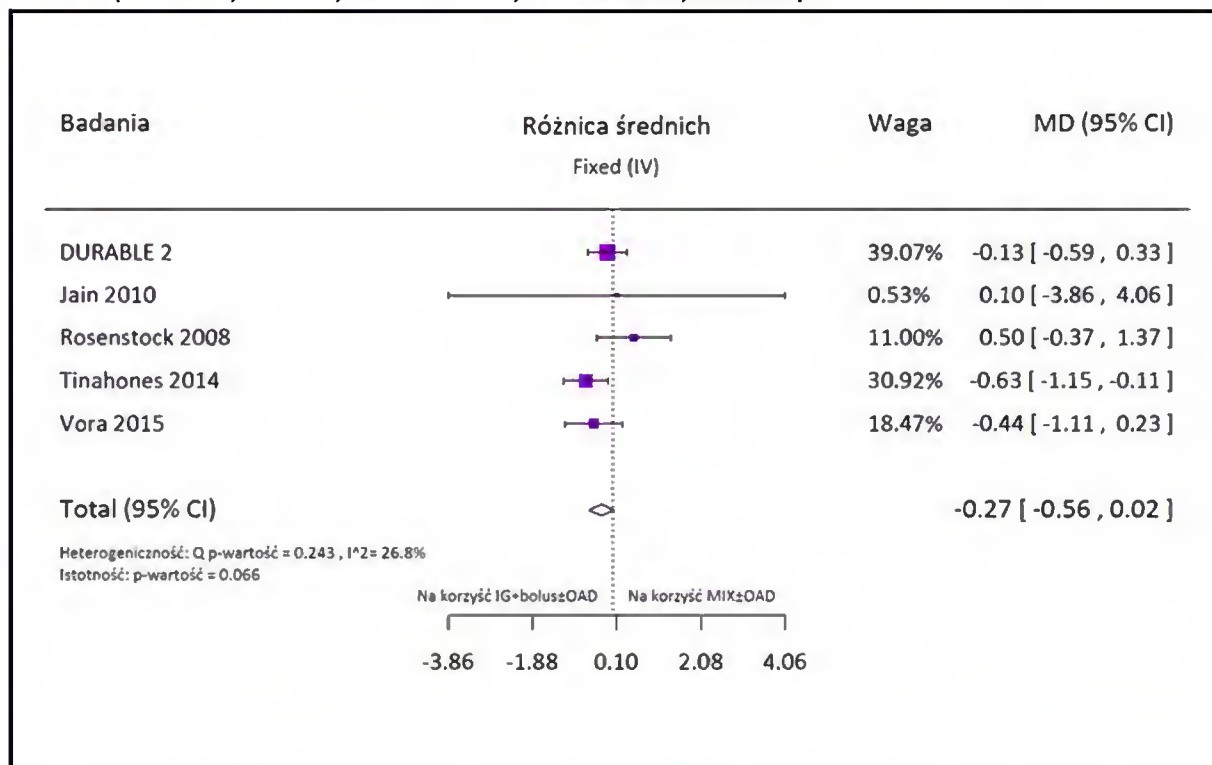


**Wykres 102. Metaanaliza średnich końcowych różnic w końcowej dawce dobowej insuliny [U/kg]; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, Giugliano 2014, Riddle 2013)**

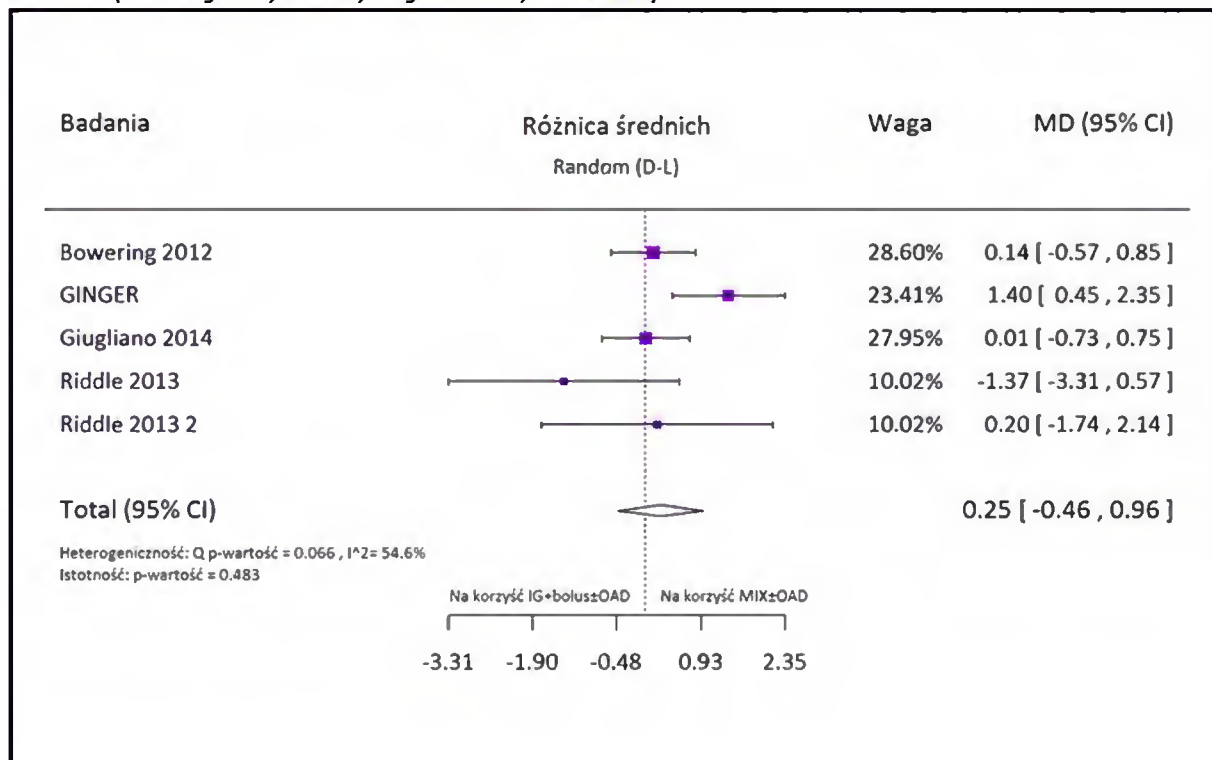




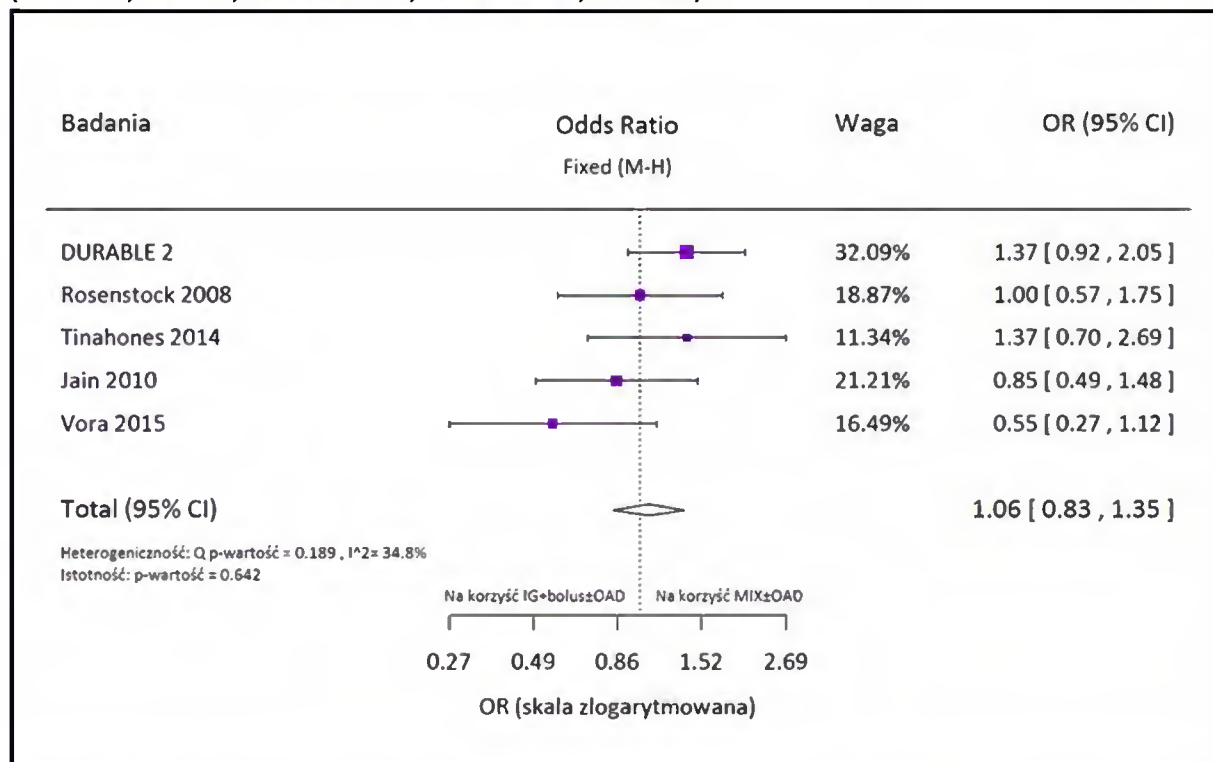
**Wykres 103. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w masie ciała względem wartości wyjściowej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vora 2015)**



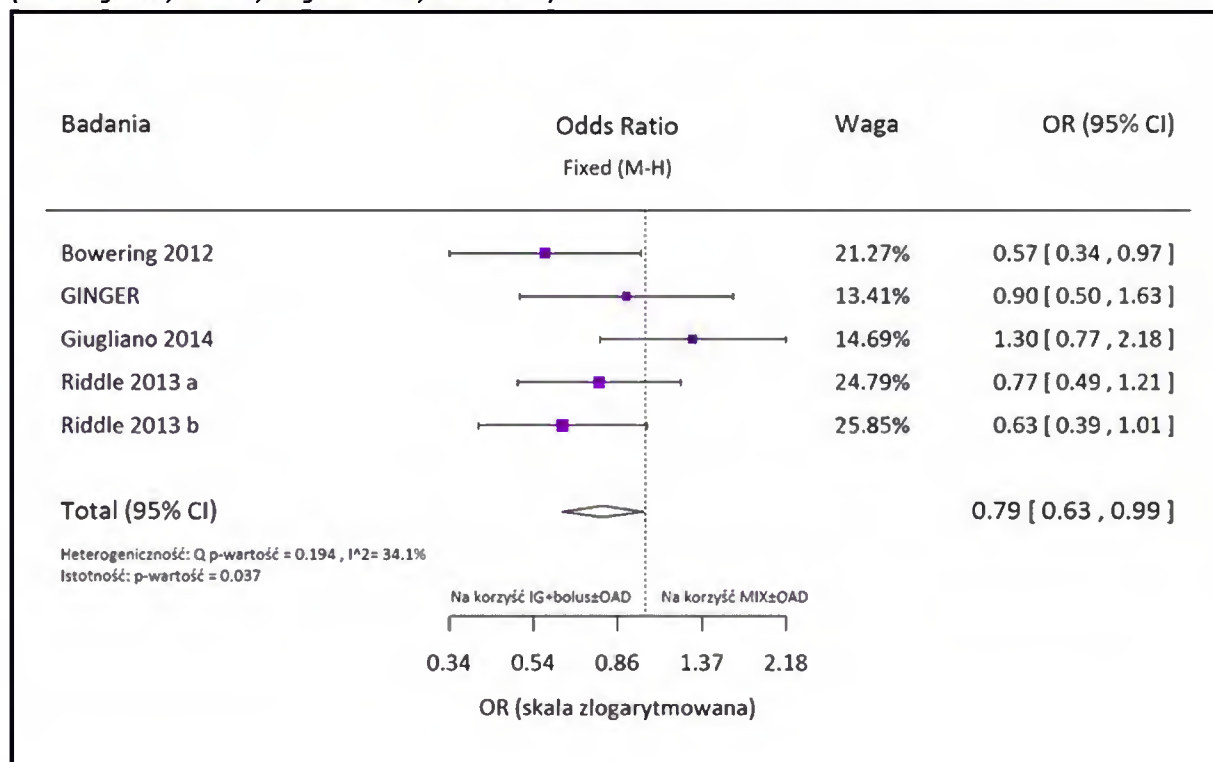
**Wykres 104. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w masie ciała względem wartości wyjściowej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013)**



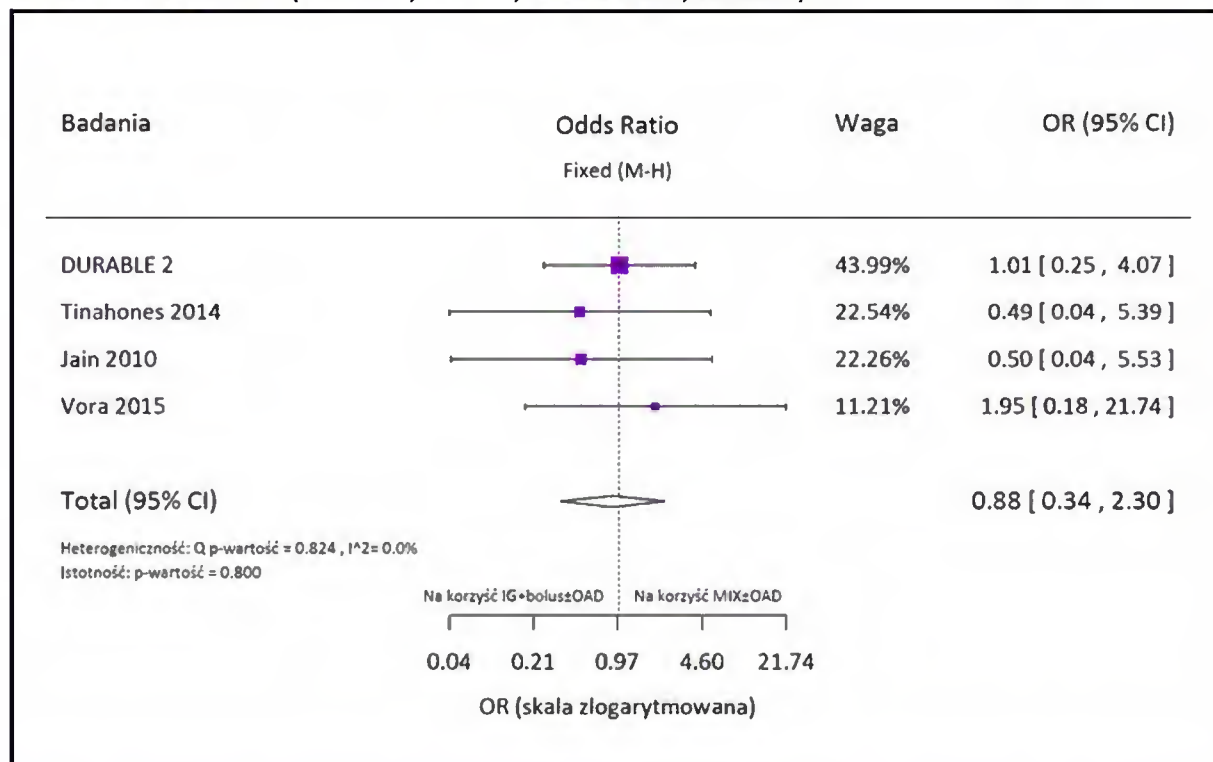
**Wykres 105. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vora 2015)**



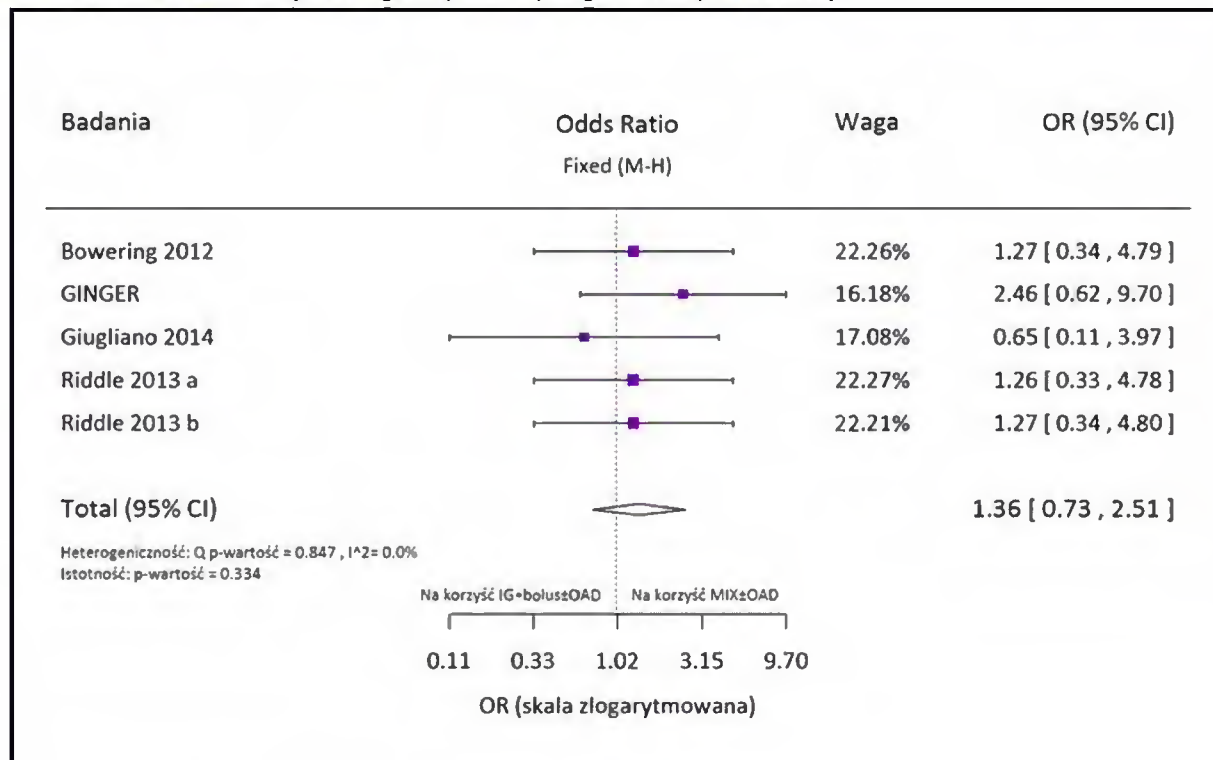
**Wykres 106. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013)**



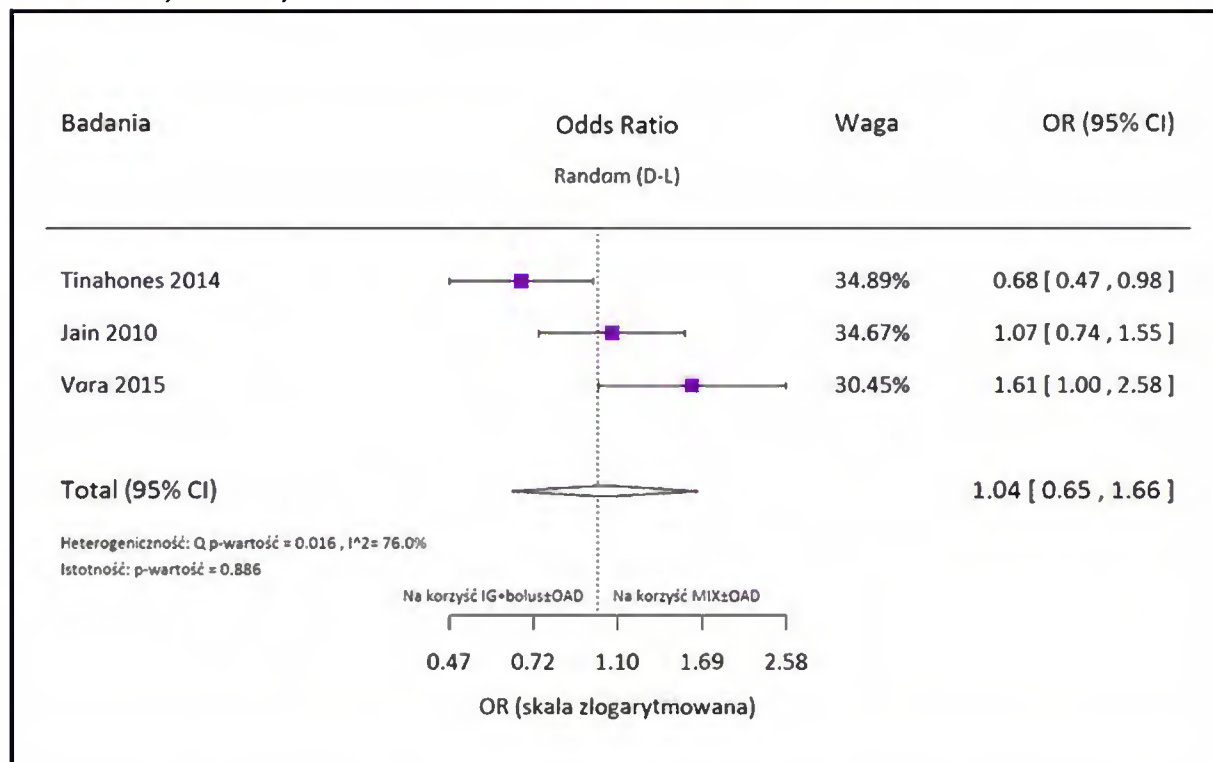
Wykres 107. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Tinahones 2014, Vora 2015)



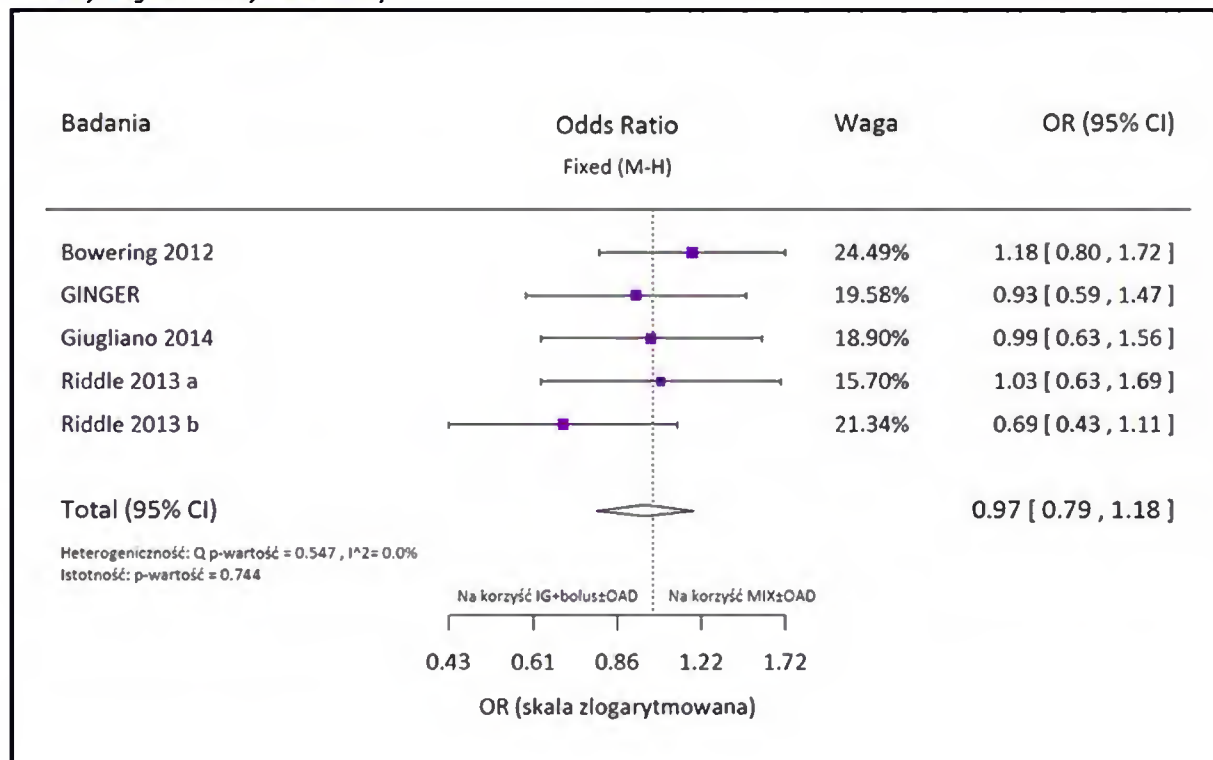
Wykres 108. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013)



Wykres 109. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Jain 2010, Tinahones 2014, Vara 2015)

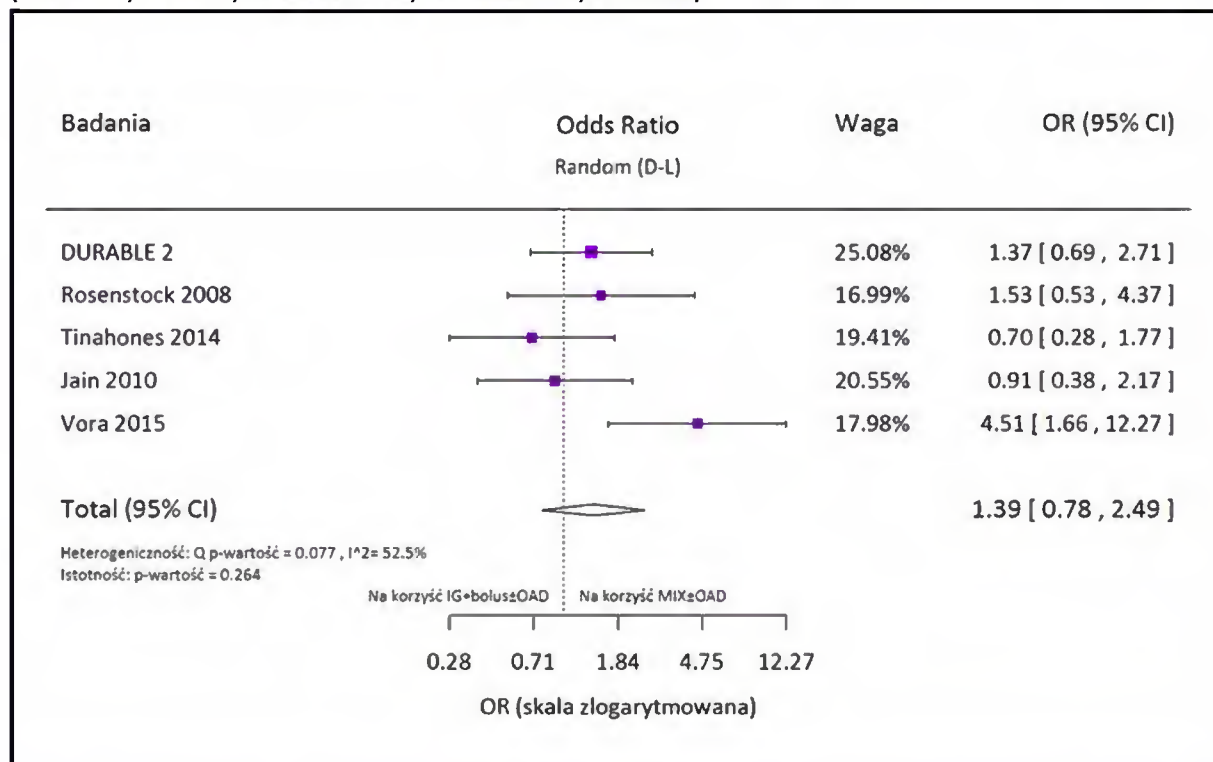


Wykres 110. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013)

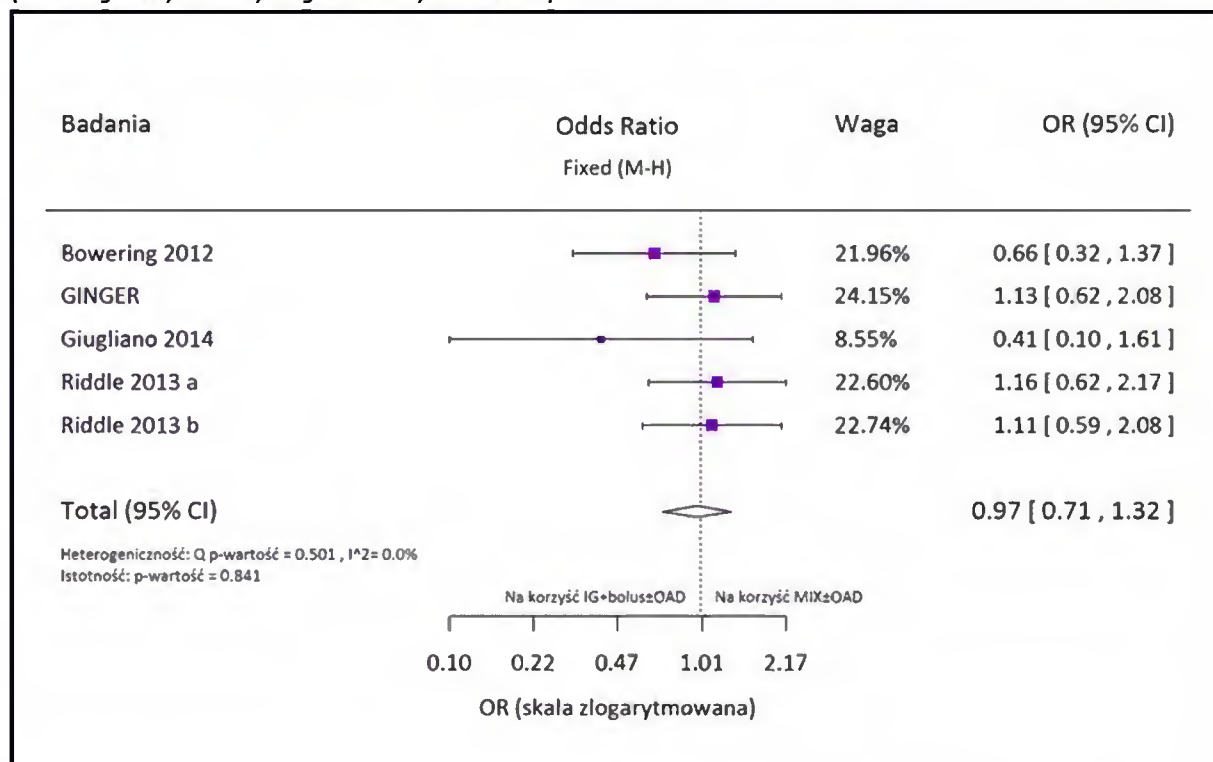




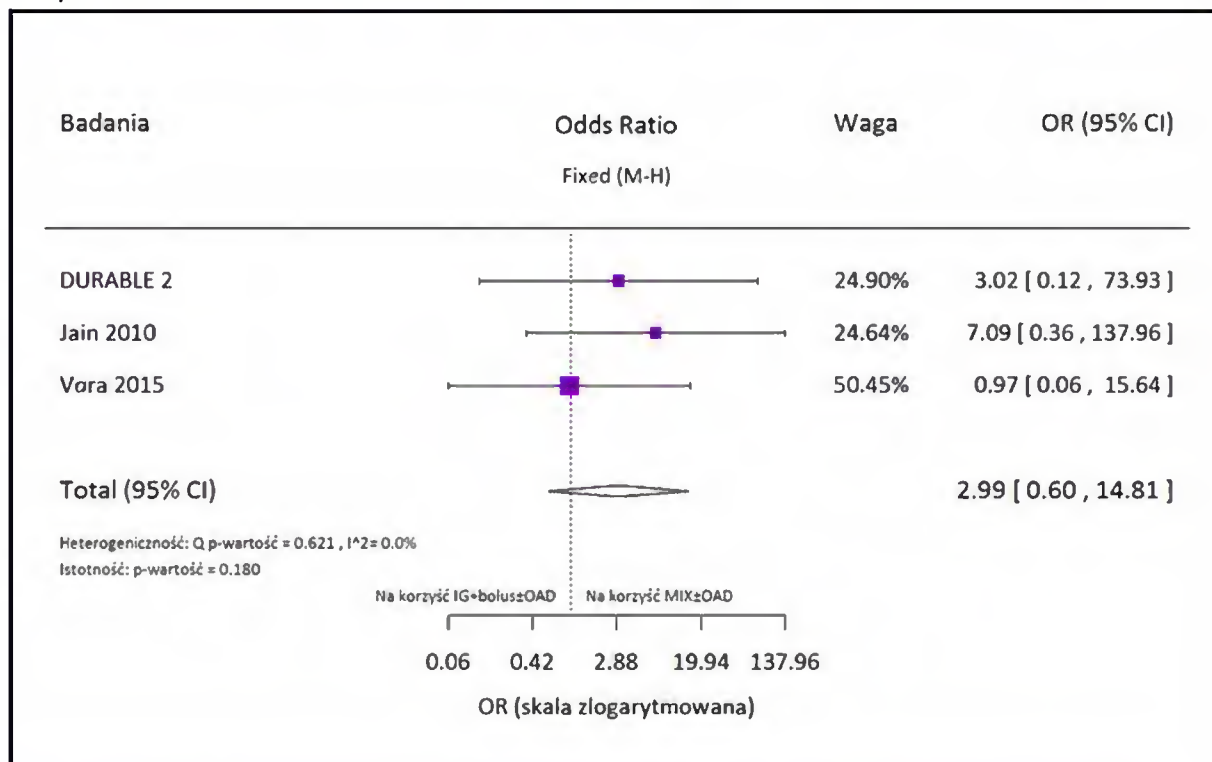
**Wykres 111. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vora 2015)**



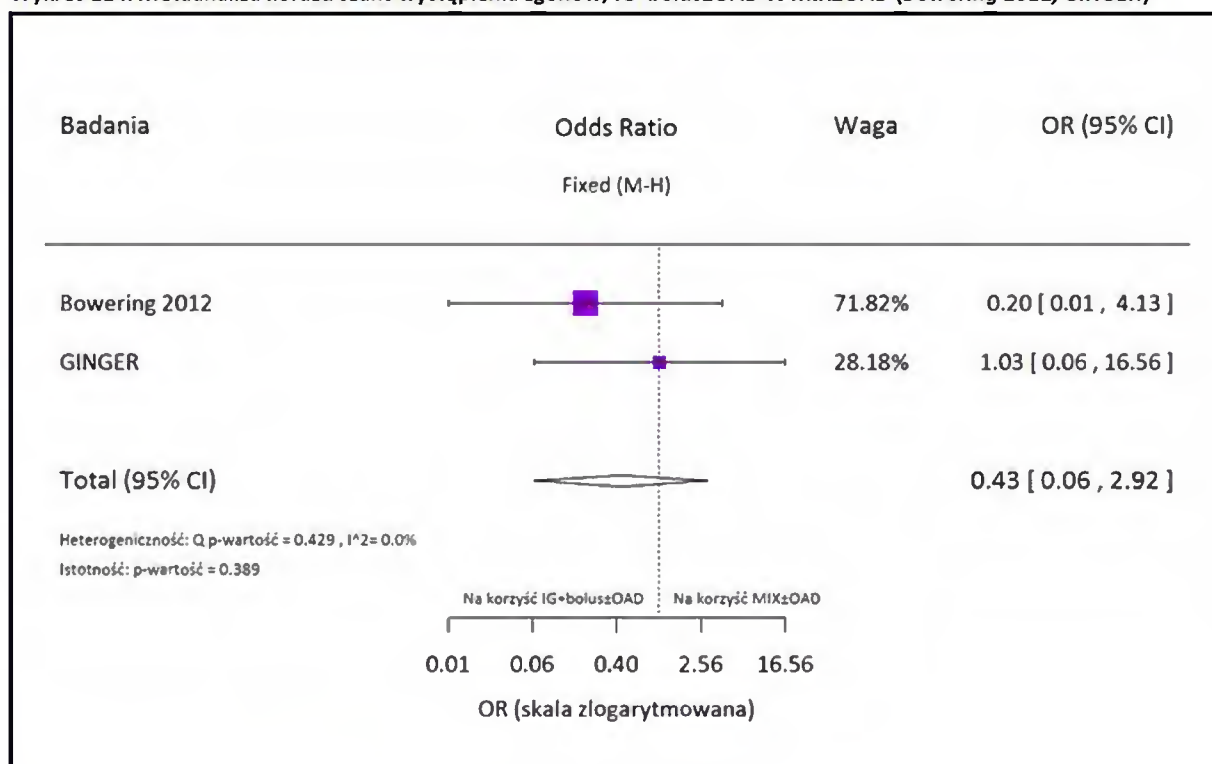
**Wykres 112. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013)**



Wykres 113. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zgonów; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Vora 2015)

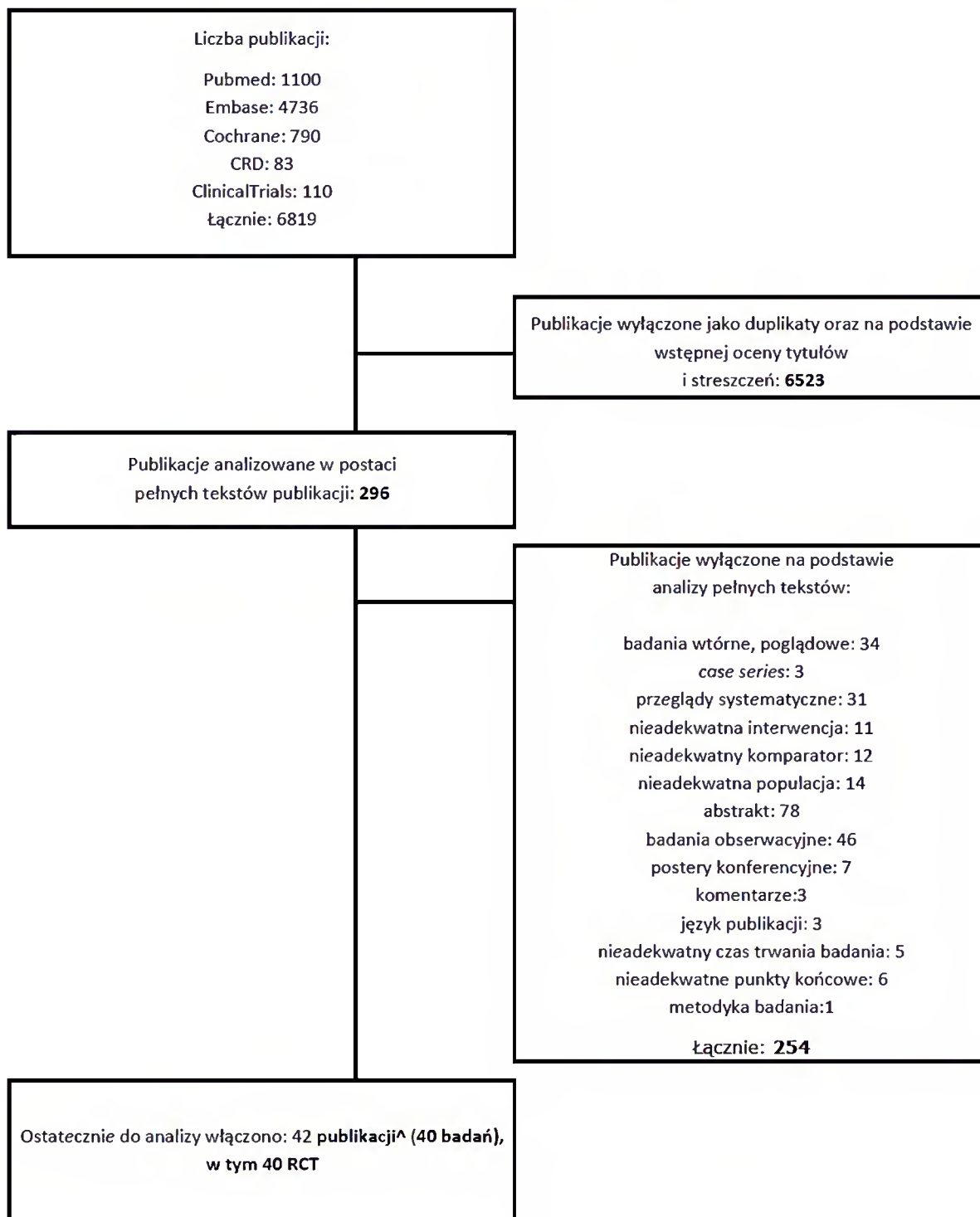


Wykres 114. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zgonów; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER)



## 16.5. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 115. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



<sup>^</sup>lub inne źródła danych, lub dane z rejestru *Clinical Trials.gov*

## 16.6. Opis skali Jadad

**Tabela 196. Opis skali Jadad**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	+1/0
MAX	5

**Tabela 197. Ocena wiarygodności badania Rosenstock 2009**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3



**Tabela 198. Ocena wiarygodności badania Arokaki 2014**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

**Tabela 199. Ocena wiarygodności badania Eliaschewitz 2006**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

**Tabela 200. Ocena wiarygodności badania Esposito 2008**

Pytanie	Liczba punktów
---------	----------------

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

**Tabela 201. Ocena wiarygodności badania Forst 2010**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	2

**Tabela 202. Ocena wiarygodności badania Fritsche 2003**

Pytanie	Liczba punktów
---------	----------------

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

**Tabela 203. Ocena wiarygodności badania *Hermanns 2015***

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

**Tabela 204. Ocena wiarygodności badania *Home 2015***

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak	1

Pytanie	Liczba punktów
„randomly”, „random”, „randomisation”)?	
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

Tabela 205. Ocena wiarygodności badania Hsia 2011

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	2

Tabela 206. Ocena wiarygodności badania LANMET (Yki-Järvinen 2006)

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak	1



Pytanie	Liczba punktów
„randomly”, „random”, „randomisation”)?	
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

Tabela 207. Ocena wiarygodności badania *Massi Benedetti 2003*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

Tabela 208. Ocena wiarygodności badania *Oikonomou 2014*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1

Pytanie	Liczba punktów
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	1
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	0
MAX	4

**Tabela 209. Ocena wiarygodności badania Riddle 2003**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

**Tabela 210. Ocena wiarygodności badania Strojek 2010**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np.	1

Pytanie	Liczba punktów
komputerowa itp.)?	
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

**Tabela 211. Ocena wiarygodności badania Koivisto 2011**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

**Tabela 212. Ocena wiarygodności badania Rosenstock 2001**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0

Pytanie	Liczba punktów
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	2

**Tabela 213. Ocena wiarygodności badania Conder 2014**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	0
MAX	1

**Tabela 214. Ocena wiarygodności badania Elisha 2016**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0



Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	2

**Tabela 215. Ocena wiarygodności badania Meneghini 2013**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	2

**Tabela 216. Ocena wiarygodności badania Swinnen 2010**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0

Pytanie	Liczba punktów
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 217. Ocena wiarygodności badania Rosenstock 2008**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 218. Ocena wiarygodności badania Hollander 2008**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0

Pytanie	Liczba punktów
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 219. Ocena wiarygodności badania Raskin 2009**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

**Tabela 220. Ocena wiarygodności badania Al-Shaikh 2006**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0

Pytanie	Liczba punktów
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	2

Tabela 221. Ocena wiarygodności badania Janka 2005

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

Tabela 222. Ocena wiarygodności badania Schiel 2007

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0



Pytanie	Liczba punktów
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 223. Ocena wiarygodności badania DURABLE 1**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 224. Ocena wiarygodności badania Kann 2006**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je	0

Pytanie	Liczba punktów
prawidłowo?	
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

**Tabela 225. Ocena wiarygodności badania Roskin 2005**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3

**Tabela 226. Ocena wiarygodności badania Robbins 2007**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0

Pytanie	Liczba punktów
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

 Tabela 227. Ocena wiarygodności badania *Strojek 2009*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

 Tabela 228. Ocena wiarygodności badania *DURABLE 2*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0

Pytanie	Liczba punktów
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

Tabela 229. Ocena wiarygodności badania Join 2010

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

Tabela 230. Ocena wiarygodności badania Rosenstock 2008

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0



Pytanie	Liczba punktów
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

 Tabela 231. Ocena wiarygodności badania *Tinahones 2014*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

 Tabela 232. Ocena wiarygodności badania *Vora 2015*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0

Pytanie	Liczba punktów
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

 Tabela 233. Ocena wiarygodności badania *Bowering 2012*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

 Tabela 234. Ocena wiarygodności badania *GINGER*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0

Pytanie	Liczba punktów
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

 Tabela 235. Ocena wiarygodności badania *Giugliano 2014*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
MAX	3

 Tabela 236. Ocena wiarygodności badania *Riddle 2013*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0

Pytanie	Liczba punktów
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
MAX	3



**16.7. Formularze ekstrakcji danych**

**16.7.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)**

Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadadi:..... Podtyp AOTM:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

---



---



---

## 16.7.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

**16.7.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

Badanie

Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

**16.7.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)**

Badanie

Okres obserwacji

Oceniana interwencja

Komparator

Istotność statystyczna różnicy (p)

Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

N	n	%	N	n	%
---	---	---	---	---	---

---



---

**16.7.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
---------	---

---



---



---



---

**16.7.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)**

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....



Analiza efektywności klinicznej dla produktu leczniczego Abosaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)

## 17. PIŚMIENNICTWO

### 17.1. Metodyka

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (dawniej Agencja Oceny Technologii Medycznych). Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. 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.
4. Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. ([www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org))
5. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2, Instytut Arcana, Kraków styczeń 2016
6. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. Quality of Reporting of Meta-analyses. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
7. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
8. Jadad AR, Moore RA, Carroll D i in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
9. Charakterystyka produktu leczniczego Abasaglar®.
10. Huedo-Medina TB, Sánchez-Meca J, Marín-Martínez F, Botella J., Assessing heterogeneity in meta-analysis: Q statistic or I2 index? *Psychol Methods*. 2006 Jun; 11(2):193-206.
11. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials* 1986;7:177-188.
12. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 (Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0)
13. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1351-1375
14. Newcombe, R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
15. Miller John J., The Inverse of the Freeman-Tukey Double Arcsine Transformation, *The American Statistician*, Vol. 32, No. 4 (Nov., 1978), p. 138.

### 17.2. Piśmiennictwo do przeglądów systematycznych

1. Rys P, Wojciechowski P, Siejka S, Małecki P, Hak Ł, Małecki MT, A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus – a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical Practice*, Volume 68, Issue 3, pages 304–313, March 2014.
2. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Niesyczyński G, Lis J, Syta A, Małecki MT. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin,

premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2015 Aug;52(4):649-62. doi: 10.1007/s00592-014-0698-4. Epub 2015 Jan 14.

### 17.3. Piśmiennictwo do analizy głównej

#### IG+OAD±BOLUS VS NPH+OAD±BOLUS

1. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, Riddle M, Hallé JP, Hramiak I, Johnston P, Davis M. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia.* 2009 Sep;52(9):1778-88.

#### IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD

2. Koivisto V, Cleall S, Pontiroli AE, Giugliano D. Comparison of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients: a prospective randomized open-label trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Dec;13(12):1149-57. doi: 10.1111/j.1463-1326.2011.01484.x.
3. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care.* 2001 Apr;24(4):631-6.

#### IG+OAD vs NPH+OAD

4. Arakaki RF, Blevins TC, Wise JK, Liljenquist DR, Jiang HH, Jacobson JG, Martin SA, Jackson JA. Comparison of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine once daily added to oral antihyperglycaemic medications and exenatide in type 2 diabetes: a prospective randomized open-label trial. *Diabetes Obes Metab.* 2014 Jun;16(6):510-8.
5. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, Ramirez LA, Jimenez J; Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. HOE 901/4013 LA Study Group. *Arch Med Res.* 2006 May;37(4):495-501.
6. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Gualdiero R, Schisano B, Ceriello A, Beneduce F, Feola G, Giugliano D. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008 Oct 21;149(8):531-9.
7. Forst T, Larbig M, Hohberg C, Forst S, Diessel S, Borchert M, Roth W, Pfützner A. Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial beta-cell protection in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010 May;12(5):437-41.
8. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring HU; 4001 Study Group. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003 Jun 17;138(12):952-9.
9. Hermanns N, Kulzer B, Kohlmann T, Jacob S, Landgraf W, Theobald K et al.: Treatment satisfaction and quality-of-life between type 2 diabetes patients initiating long- vs. intermediate-acting basal insulin therapy in combination with oral hypoglycemic agents—a randomized, prospective, crossover, open clinical trial. *Health Qual Life Outcomes* 2015, 13: 77.
10. Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, Pilorget V, Dain MP, Riddle MC. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Jan;17(1):15-22.
11. Hsia SH. Insulin glargine compared to NPH among insulin-naïve, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 Mar;91(3):293-9.
12. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hänninen J, Levänen H, Lahdenperä S, Lehtonen R, Ryysy L. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia.* 2006 Mar;49(3):442-51. Epub 2006 Feb 3.

13. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm Metab Res.* 2003 Mar;35(3):189-96.
14. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M; HOE 901/300s Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. HOE 901/3002 Study Group. *Diabetes Care.* 2000 Aug;23(8):1130-6.
15. Oikonomou D, Kopf S, Bauer R, Djuric Z, Cebola R, Sander A et al.: Influence of insulin and glargine on outgrowth and number of circulating endothelial progenitor cells in type 2 diabetes patients: a partially double-blind, randomized, three-arm unicenter study. *Cardiovascular diabetology* 2014, 13: 137.
16. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. *Diabetes Care.* 2003 Nov;26(11):3080-6.
17. Strojek K, Shi C, Carey MA, Jacober SJ. Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Oct;12(10):916-22

#### IG+OAD vs ID+OAD

18. Cander S, Gül ÖÖ, Dizdar OS, Aydın T, Ersoy CT. The Effect of Basal Analog Insulin on the Glycemic Variability in Type 2 Diabetics. *Turk Jem* 2014; 2: 33-38.
19. Elisha B, Azar M, Taleb N, Bernard S, Iacobellis G, Rabasa-Lhoret R. Body Composition and Epicardial Fat in Type 2 Diabetes Patients Following Insulin Detemir Versus Insulin Glargine Initiation. *Horm Metab Res*, September 2015 DOI 10.1055/s-0035-1554688.
20. Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, Nazeri A, Hollander P. *Diabetes Obes Metab.* 2013 Aug;15(8):729-36. doi: 10.1111/dom.12083. Epub 2013 Mar 13. Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes.
21. Swinnen SG, Dain MP, Aronson R, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AF, Snoek FJ, Devries JH, Hoekstra JB, Holleman F. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care.* 2010 Jun;33(6):1176-8. doi: 10.2337/dc09-2294. Epub 2010 Mar 3.
22. Sanne, Swinnen SG, Snoek FJ, Dain MP, DeVries JH, Hoekstra JB, Holleman F. Rationale, design, and baseline data of the insulin glargine (Lantus) versus insulin detemir (Levemir) Treat-To-Target (L2T3) study: A multinational, randomized noninferiority trial of basal insulin initiation in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2009 Nov;11(11):739-43. doi: 10.1089/dia.2009.0044.
23. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2008 Mar;51(3):408-16. doi: 10.1007/s00125-007-0911-x. Epub 2008 Jan 16.

#### IG+BOLUS±OAD VS ID+BOLUS±OAD

24. Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. (2009) Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 25(6): 542-548.
25. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008 Nov;30(11):1976-87.

#### IG+OAD VS MIX

26. Schiel R, Müller UA. Efficacy and treatment satisfaction of once-daily insulin glargine plus one or two oral antidiabetic agents versus continuing premixed human insulin in patients with type 2 diabetes previously on long-term conventional insulin therapy: the Switch pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2007 Nov;115(10):627-33.
27. Al-Shaikh AR. (2006) Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 22 (1): 14-17.
28. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 Feb;28(2):254-9.



**IG+OAD VS MIX+OAD**

29. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH, et al. DURABILITY of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1007–1013
30. Kann PH, Wascher T, Zackova V, Moeller J, Medding J, Szocs A, Mokan M, Mrevlje F, Regulski M. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2006 Oct;114(9):S27-32. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin Aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride.
31. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*. 2005 Feb;28(2):260-5.
32. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, Milicevic Z, Jones CA, Sarwat S, Tan MH. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther*. 2007 Nov;29(11):2349-64.
33. Strojek K, Bebakar WM, Khutsoane DT, Pesic M, Smahelová A, Thomsen HF, Kalra S. Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. *Curr Med Res Opin*. 2009 Dec;25(12):2887-94. doi: 10.1185/03007990903354674.

**IG+bolus±OAD VS MIX±OAD**

34. Bowering K, Reed VA, Felicio JS, Landry J, Ji L, Oliveira J. A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: results of the PARADIGM study. *Diabet Med*. 2012 Sep;29(9):e263-72. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03722.x.
35. Miser WF, Arakaki R, Jiang H, Scism-Bacon J, Anderson PW, Fahrbach JL. Randomized, open-label, parallel-group evaluations of basal-bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs: a noninferiority intensification substudy of the DURABLE trial. *Clin Ther*. 2010 May;32(5):896-908. doi: 10.1016/j.clinthera.2010.05.001.
36. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Häring HU; GINGER study group. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Feb;12(2):115-23. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01165.x.
37. Giugliano D, Tracz M, Shah S, Calle-Pascual A, Mistodie C, Duarte R, Sari R, Woo V, Jiletcovici AO, Deinhard J, Wille SA, Kiljanski J. Initiation and gradual intensification of premixed insulin lispro therapy versus Basal {+/-} mealtime insulin in patients with type 2 diabetes eating light breakfasts. *Diabetes Care*. 2014 Feb;37(2):372-80. doi: 10.2337/dc12-2704. Epub 2013 Oct 29.
38. Jain SM, Mao X, Escalante-Pulido M, Vorokhobina N, Lopez I, Ilag LL. Prandial-basal insulin regimens plus oral antihyperglycaemic agents to improve mealtime glycaemia: initiate and progressively advance insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010 Nov;12(11):967-75. doi: 10.1111/j.1463-1326.2010.01287.x.
39. Riddle MC, Rosenstock J, Vlahjic A, Gao L. Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. *Diabetes Obes Metab*. 2014 May;16(5):396-402. doi: 10.1111/dom.12225. Epub 2013 Nov 14.
40. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care*. 2008 Jan;31(1):20-5. Epub 2007 Oct 12.
41. Tinahones FJ, Gross JL, Onaca A, Cleall S, Rodriguez A. Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial. *Diabetes Obes Metab*. 2014 Oct;16(10):963-70. doi: 10.1111/dom.12303. Epub 2014 May 6.
42. Vora J, Cohen N, Evans M, Hockey A, Speight J, Whately-Smith C: Intensifying insulin regimen after basal insulin optimization in adults with type 2 diabetes: A 24-week, randomized, open-label trial comparing insulin glargine plus insulin glulisine with biphasic insulin aspart (LanScape). *Diabetes Obes Metab* 2015, 17: 1133-1141. Ref ID: 419

#### 17.4. Piśmiennictwo do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA) wersja 2.0. Warszawa: kwiecień 2009.
2. 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.
3. Charakterystyka produktu leczniczego Abasaglar®.
4. FDA: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/postmarketdrugsafetyinformationforpatientsandproviders/drugsafetyinformationforhealthcareprofessionals/ucm169722.htm> [stan na: czerwiec 2016 r.]
5. FDA: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239376.htm> [stan na: czerwiec 2016 r.]
6. FDA: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm373727.htm> [stan na: czerwiec 2016 r.]
7. EMA: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/11/news\\_detail\\_000072.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000072.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) [stan na: czerwiec 2016 r.]
8. EMA: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/11/news\\_detail\\_000066.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000066.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1) [stan na: czerwiec 2016 r.]
9. EMA: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2013/05/WC500143823.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143823.pdf) [stan na: czerwiec 2016 r.]
10. MHRA: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/insulin-glargine-studies-of-possible-cancer-link> [stan na: czerwiec 2016 r.]
11. MHRA: [http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap\\_11137523297799402.pdf](http://www.mhra.gov.uk/home/groups/public/documents/sentineldocuments/dap_11137523297799402.pdf) [stan na: czerwiec 2016 r.]
12. Chen YB, Chen Q, Wang Z, Zhou J. Insulin therapy and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. PLoS One. 2013 Nov 25;8(11):e81594. doi: 10.1371/journal.pone.0081594. eCollection 2013.
13. Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, Hjellvik V, Bazelier MT, Schmidt MK, Andersen M, Auvinen A, Haukka J, Furu K, de Vries F, De Bruin ML. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. Curr Drug Saf. 2013 Nov;8(5):333-48.
14. Origin Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, Ryden L, Bosch J. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). Am Heart J. 2008 Jan;155(1):26-32. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.016. Epub 2007 Nov 26.
15. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11.
16. ORIGIN trial investigators, Gilbert RE, Mann JF, Hanefeld M, Spinass G, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. Diabetologia. 2014 Jul;57(7):1325-31. doi: 10.1007/s00125-014-3238-4. Epub 2014 Apr 26.

#### 17.5. Piśmiennictwo do wniosków i dyskusji

17. Klupa T, Zalecenia kliniczne Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę – najważniejsze zmiany na rok 2016. Med. Prakt., 2016: 3.
18. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).



19. 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.
20. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r.
21. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar® (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2, Instytut Arcana, Kraków styczeń 2016.
22. WHO/NMH/CHP/CPM/11.1 (Use of glycated haemoglobin (HbA1c) in the diagnosis of diabetes mellitus. Abbreviated report of a WHO consultation).
23. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. The Journal of Clinical and Applied Research and Education 2016; 39, sup. 1.
24. AACE/ACE Consensus Statement. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive type 2 Diabetes Management Algorithm – 2016 Executive Summary. Endocrine Practice 2016; 22 (1).

## 17.6. Badania wyłączone z analizy

1. Adamikova A: [Clinical importance of basal insulin analogues and insulin Toujeo(R) 300 units/ml]. Vnitr Lek 2015, 61: 985-988. **(nieadekwatna interwencja)**.
2. Ahmad M, Wafai ZA, Mathur SK, Lodha S, Khan ZY, Bansal A: Evaluation of Glycemia control achieved by Glargine and Lispro Versus detemir and Aspart insulin regimes in type 2 Diabetics undergoing surgery. Open cardiovascular medicine journal 2015, 9: 58-61. **(nieadekwatna interwencja)**.
3. Ahmann A, Jiang H, Martin SA (2008). Hypoglycemia rates with titration of prandial premixed (ILPS/Lispro) or basal bolus (glargine/lispro) insulin therapy in patients with type 2 diabetes (T2D). Abstrakt konferencyjny ADA. **(poster konferencyjny)**.
4. Ahmann Am Jiang H, Martin SA (2008). A comparison of prandial premixed (ILPS/Lispro) vs basal bolus (glargine/lispro) insulin therapy in obese patients with type 2 diabetes (T2D). Abstrakt konferencyjny ADA. **(poster konferencyjny)**.
5. Alvares J, Izidoro JB, Moreira DP, Diniz LM, Guerra J, Acurcio F: There is evidence of increased risk of cancer in patients using human insulin analogue Glargine for treatment of diabetes mellitus - Overview based evaluation. Value Health 2015, 18: A863. **(abstrakt)**.
6. Arakaki RF, Blevins TC, Liljenquist DR, Wise JK, Jiang HH, Schneider KK, Jacobson JG, Martin SA, Jackson JA (2010). Efficacy and safety of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine added to oral antihyperglycaemic medications and exenatide in patients with type 2 diabetes: Diabetologia 53: S390-S391 **(abstrakt)**.
7. Asaro-Harris A, Dahl D, Lacaya LB, Pollom RK, Ilag LL, Zielonka JS et al.: The efficacy and safety of LY2963016 among patients with Type 1 and Type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. Diabet Med 2015, 32: 168. **(abstrakt)**.
8. Aschner P, Sethi B, Gomez-Peralta F, Landgraf W, Loizeau V, Dain MP et al.: Insulin glargine compared with premixed insulin for management of insulin-naive type 2 diabetes patients uncontrolled on oral antidiabetic drugs: the open-label, randomized GALAPAGOS study. J Diabetes Complications 2015, 29: 838-845. **(nieadekwatna interwencja)**.
9. Bajaj H, Venn K, Ye C, Aronson R: Patient satisfaction score changes in the randomized trial of long-acting insulin glargine titration web tool (lthome) vs enhanced usual therapy of glargine titration (innovate). Diabetes Technol Ther 2016, 18: A87. **(abstrakt)**.
10. Banerji MA, Baron MA, Gao L, Blonde L: Influence of baseline glycemia on outcomes with insulin glargine use in patients uncontrolled on oral agents. Postgrad Med 2014, 126: 111-125. **(opracowanie wtórne)**.
11. Baser O, Tangirala K, Wei W, Xie L. Real-world outcomes of initiating insulin glargine-based treatment versus premixed analog insulins among US patients with type 2 diabetes failing oral antidiabetic drugs. ClinicoEconomics and Outcomes Research 5: 497-505. **(badanie obserwacyjne)**.
12. Baser O, Tangirala K, Wei W, Xie L. (2012). Real-world outcomes of initiating glargine-based insulin treatment vs analog premix insulin among patients with type 2 diabetes failing oral antidiabetic drugs. Diabetes 61: A303. **(abstrakt)**.

13. Bazzano LA, Lee LJ, Shi L, Reynolds K, Jackson JA, Fonseca V. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med.* 2008 Aug;25(8):924-32. **(przegląd systematyczny).**
14. Belhekar MN, Pai S, Tayade P, Dalwadi P, Munshi R, Varthakavi P: A case of hypersensitivity to soluble and isophane insulins but not to insulin glargine. *Indian J Pharmacol* 2015, 47: 227-229. **(opis przypadku).**
15. Bellia A, Babini AC, Marchetto PE, Arsenio L, Lauro D, Lauro R. Effects of switching from NPH insulin to insulin glargine in patients with type 2 diabetes: the retrospective, observational LAUREL study in Italy. *Acta Diabetol.* 2014 Apr;51(2):269-75. **(badanie obserwacyjne).**
16. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, Sanchez C, Dieguez M, Riestra M et al.: Comparison of Basal-Bolus and Premixed Insulin Regimens in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes care* 2015, 38: 2211-2216. **(nieadekwatny okres obserwacji).**
17. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, S+ínchez C, Dieguez M, Riestra M et al.: Comparison of insulin regimens with basal bolus vs. mixed insulin in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes* 2014, 63: A239-A240. **(abstrakt).**
18. Bergenstal RM, Rosenstock J, Bastyr EJ, Prince MJ, Qu Y, Jacober SJ: Lower glucose variability and hypoglycemia measured by continuous glucose monitoring with novel long-acting insulin LY2605541 versus insulin glargine. *Diabetes care* 2014, 37: 659-665. **(nieadekwatny komparator).**
19. Bergenstal RM, Lincoff AM, Rodríguez, Chen L, Qu Y, Prince MJ et al.: No difference in Major Adverse Cardiovascular Events (MACE+) with Basal Insulin peglispro (BIL) vs comparator insulins in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015, 58: S65-S66 **(abstrakt).**
20. Bi Y, Wang T, Xu M, Xu Y, Li M, Lu J, Zhu X, Ning G. Advanced research on risk factors of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Dec;28 Suppl 2:32-9. **(przegląd systematyczny).**
21. Blevins T, Pieber TR, Vega GC, Zhang S, Bastyr-III EJ, Chang AM: Superior HbA1c reduction with basal insulin peglispro (BIL) vs. Insulin glargine (GL) and preprandial insulin lispro in a double-blind study in patients (PTS) with type 2 diabetes (T2D): Imagine 4. *Diabetes* 2015, 64: A250. **(abstrakt).**
22. Blonde L, Baron MA, Zhou R, Banerji MA: Efficacy and risk of hypoglycemia with use of insulin glargine or comparators in patients with cardiovascular risk factors. *Postgrad Med* 2014, 126: 172-189. **(opracowanie wtórne).**
23. Blonde L, Vaur L, Levin P, Kendall DM. (2009) Glycaemic outcomes 1 year after initiation of insulin glargine or detemir in type 2 diabetes in the US. *Diabetologia* 52 (S1):S350-S351. **(abstrakt).**
24. Borah BJ, Darkow T, Bouchard J, Aagren M, Forma F, Alemayehu B. A comparison of insulin use, glycemic control, and health care costs with insulin detemir and insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2009 Mar;31(3):623-31. **(badanie obserwacyjne).**
25. Bretzel RG, Traylor L, Landgraf W: Effects of metformin and sulfonylurea on efficacy and hypoglycaemia when added to glargine or NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014, 16: A90. **(abstrakt).**
26. Brod M, Cobden D, Lammert M., Bushnell D, Philip Raskin P. Examining correlates of treatment satisfaction for injectable insulin in type 2 diabetes: lessons learned from a clinical trial comparing biphasic and basal analogues. *Health and Quality of Life Outcomes* 2007, 5:8 doi:10.1186/1477-7525-5-8. **(opracowanie wtórne).**
27. Brod M, Lammert M., Raskin P (2005). Comparison of treatment satisfaction of twice-daily BIAsp 70/30 with once-daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes [abstract]. *Diabetes* S4 (1): A114. **(brak adekwatnych punktów końcowych).**
28. Brown MA, Davis CS, Fleming LW, Fleming JW: The role of Toujeo(R), insulin glargine U-300, in the treatment of diabetes mellitus. *J Am Assoc Nurse Pract* 2016. **(nieadekwatna interwencja).**
29. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, Figueredo R, Alsina S, Ojeda A et al.: BASAL-BOLUS REGIMEN WITH INSULIN ANALOGUES VERSUS HUMAN INSULIN IN MEDICAL PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN LATIN AMERICA. *Endocr Pract* 2015, 21: 807-813. **(nieadekwatny okres obserwacji).**
30. Bullano MF, Fisher MD, Grochulski WD, Menditto L, Willey VJ. Hypoglycemic events and glycosylated hemoglobin values in patients with type 2 diabetes mellitus newly initiated on insulin glargine or premixed insulin combination products. *Am J Health Syst Pharm.* 2006 Dec 15;63(24):2473-82. **(badanie obserwacyjne).**
31. Buse JB, Wolffbuttel BH, Herman WH, Hippler S, Martin SA, Jiang HH, Shenouda SK, Fahrbach JL. The DURability of Basal versus Lispro mix 75/25 insulin Efficacy (DURABLE) trial: comparing the durability of lispro mix 75/25 and glargine. *Diabetes Care.* 2011 Feb;34(2):249-55. doi: 10.2337/dc10-1701. **(nieadekwatny komparator).**



32. Buse JB, Rodbard HW, Trescoli SC, Luo J, Ivanyi T, Bue-Valleskey J et al.: Randomized Clinical Trial Comparing Basal Insulin Peglispro and Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Previously Treated With Basal Insulin: IMAGINE 5. *Diabetes care* 2016, 39: 92-100. **(nieadekwatny komparator).**
33. Buse JB, Rodbard HW, Serrano CT, Luo J, Ivanyi T, Bue-Valleskey J et al.: Superior HbA1c reduction with basal insulin peglispro (BIL) vs. Insulin glargine (GL) alone or with oral antihyperglycemic medications (OAMS) in T2D patients (PTS) previously treated with basal insulin: Imagine 5. *Diabetes* 2015, 64: A249-A250. **(abstrakt).**
34. Buturovic BA, Lekic A, Grulovic N. Improved glycaemic control with insulin glargine as part of a basal-bolus regimen in T2DM patients inadequately controlled on premixed therapy. *Med Arch.* 2013;67(5):342-5. **(badanie obserwacyjne).**
35. Caires De Souza AL, de Assis AF, Guerra Junior AA, Rezende Macedo do Nascimento RC, Godman B, Diniz LM: Insulin glargine in a Brazilian state: should the government disinvest? An assessment based on a systematic review. *Appl Health Econ Health Policy* 2014, 12: 19-32. **(nieadekwatna populacja).**
36. Cammarota S, Bruzzese D, Catapano AL, Citarella A, De LL, Manzoli L et al.: Lower incidence of macrovascular complications in patients on insulin glargine versus those on basal human insulins: a population-based cohort study in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014, 24: 10-17. **(badanie obserwacyjne).**
37. Cao Z, Thomson E, Ling Z, Miao R, Wei W. Does device matter and at what cost? Real-words comparative study of insulin glargine treatment using disposable pen versus vial/syringe in medicaid patients with type 2 diabetes mellitus. 2013; 16: 156. *Value Health.* **(abstrakt).**
38. Chang AM, Blevins T, Pieber TR, Col+n Vega G, Zhang S, Bastyr III EJ: Superior HbA1c reduction with basal insulin peglispro (BIL) vs insulin glargine (GL) and preprandial insulin lispro in a double-blind study in type 2 diabetes patients: IMAGINE 4. *Diabetologia* 2015, 58: 5470-5471 **(abstrakt).**
39. Chen YB, Chen Q, Wang Z, Zhou J. Insulin therapy and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2013 Nov 25;8(11):e81594. doi: 10.1371/journal.pone.0081594. eCollection 2013. **(przegląd systematyczny).**
40. Chou E, Dippel FW, Chung HW: Treatment persistence and switch in German patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) after initiating basal insulin. *Diabetes* 2014, 63: A403. **(abstrakt).**
41. Clissold R, Clissold S. Insulin glargine in the management of diabetes mellitus: an evidence-based assessment of its clinical efficacy and economic value. *Core Evid.* 2007; 2(2): 89–110. Published online 2007 Nov 30. **(przegląd systematyczny).**
42. Colon G, Jiang H, Martin SA (2008). Efficacy and safety prandial premixed (ILPS/Lispro) vs basal bolus (glargine/lispro) insulin therapy in hispanic and african american patients with type 2 diabetes (T2D). **(poster konferencyjny ADA).**
43. Colon G, Jiang H, Martin SA (2008). Efficacy and safety prandial premixed (ILPS/Lispro) vs basal bolus (glargine/lispro) insulin therapy in hispanic and african american patients with type 2 diabetes (T2D). **(poster konferencyjny).**
44. Concentrated insulin glargine (Toujeo) for diabetes. *Med Lett Drugs Ther* 2015, 57: 69-70. **(nieadekwatna interwencja).**
45. Currie CJ, Poole CD, Tetlow T, Holmes P, McEwan P. (2007). The outcome of care in people with type 1 and type 2 diabetes following switching to treatment with either insulin glargine or insulin detemir in routine general practice in the UK: A retrospective database analysis. *Curr.Med,Res.Opin.Suppl.* 23(1):533-539. **(badanie obserwacyjne).**
46. Currie CJ. The longest ever randomised controlled trial of insulin glargine: study design and HbA(1c) findings. *Diabetologia.* 2009 Oct;52(10):2234-5; author reply 2236-9. **(komentarz).**
47. Dailey G, Aurand L, Stewart J, Ameer B, Zhou R: Comparison of three algorithms for initiation and titration of insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes* 2014, 6: 176-183. **(opracowanie wtórne).**
48. Dailey G, Lavernia F: A review of the safety and efficacy data for insulin glargine 300 units/ml, a new formulation of insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2015, 17: 1107-1114. **(nieadekwatna interwencja).**
49. Dailey G, Wang E: A Review of Cardiovascular Outcomes in the Treatment of People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 2014, 5: 385-402. **(opracowanie wtórne).**
50. Dalal MR, Ye F, Xie L, Kazemi M: Hypoglycaemia contributes to insulin discontinuation in US patients newly-initiated on basal insulin: A real-world analysis study. *Diabetologia* 2015, 58: 5430-5431. **(abstrakt).**

51. Damci T, Emral R, Svendsen AL, Balkir T, Vora J: Lower risk of hypoglycaemia and greater odds for weight loss with initiation of insulin detemir compared with insulin glargine in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus: Local results of a multinational observational study. *BMC Endocr Disord* 2014, 61. **(badanie obserwacyjne).**
52. Davidson JA, Wolffenbuttel BH, Arakaki RF, Caballero AE, Jiang HH, Hardin DS. *Ethn Dis.* 2013 Autumn;23(4):393-400. Impact of race/ethnicity on efficacy and safety of two starter insulin regimens in patients with type 2 diabetes: a posthoc analysis of the DURABLE trial **(opracowanie wtórne).**
53. Davies MJ, Russell-Jones D, Selam JL, Bailey TS, Keręnyi Z, Luo J et al.: Basal insulin peglispro is superior to insulin glargine in reducing HbA1c in insulin-naïve patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycaemic drugs: IMAGINE 2. *Diabetologia* 2015, 58: 519-520. **(abstrakt).**
54. Davies M, Sinnassamy P, Storms F, Gomis R; AT.LANTUS Study Group. Insulin glargine-based therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes sub-optimally controlled on premixed insulin therapies. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008 Feb;79(2):368-75. Epub 2007 Nov 5. **(badanie obserwacyjne).**
55. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R; ATLANTUS Study Group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2005 Jun;28(6):1282-8. **(badanie obserwacyjne).**
56. Davis KL, Tangirala M, Meyers JL, Wei W. Real-world comparative outcomes of US type 2 diabetes patients initiating analog basal insulin therapy. *Curr Med Res Opin.* 2013 Sep;29(9):1083-91. **(badanie obserwacyjne).**
57. Davis KL, Wei W, Meyers J, Klipatrick BS, Pandya N. (2012) A retrospective study of basal insulin analogs in elderly nursing home residents with type 2 diabetes. *Journal of the American Geriatrics Society* 60: S51. **(abstrakt).**
58. Du WW (2011). Real-world outcomes of initiating two different basal insulin therapies via disposable pens among patients with type 2 diabetes in US employer-sponsored health plans. *Value in Health – Value Health* 14(7). **(abstrakt).**
59. Dungan KM, Buse JB, Herman WH, Arakaki RF, Jiang HH, Jacobson JG, Fahrbach JL. Potential for use of 1,5-anhydroglucitol when initiating insulin therapy in people with type 2 diabetes and suboptimal control with oral antidiabetic drugs. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Jun;96(3):e66-9. doi: 10.1016/j.diabres.2012.02.005. Epub 2012 Mar 14. **(brak adekwatnych punktów końcowych).**
60. Eliasson B, Ekström N, Bruce Wirta S, Odén A, Fard MP, Svensson AM. Metabolic effects of Basal or premixed insulin treatment in 5077 insulin-naïve type 2 diabetes patients: registry-based observational study in clinical practice. *Diabetes Ther.* 2014 Jun;5(1):243-54. **(badanie obserwacyjne).**
61. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Petrizzo M, Improta MR, Giugliano D. Basal supplementation of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine and detemir for type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2012 Dec;35(12):2698-705 **(przegląd systematyczny).**
62. Fahrbach J, Jacober S, Jiang H, Martin S. The DURABLE trial study design: comparing the safety, efficacy, and durability of insulin glargine to insulin lispro mix 75/25 added to oral antihyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Sci Tech* 2008;2:831–838. **(nieadekwatny okres obserwacji).**
63. Fakhoury W, Lockhart I, Kotchie RW, Aagren M, LeReun C. Indirect comparison of once daily insulin detemir and glargine in reducing weight gain and hypoglycaemic episodes when administered in addition to conventional oral anti-diabetic therapy in patients with type-2 diabetes. *Pharmacology.* 2008;82(2):156-63. **(przegląd systematyczny).**
64. Festa A, Duan R, Fu H: Association between mild and severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes initiating insulin. *Diabetes* 2015, 64: A107. **(abstrakt).**
65. Fonseca V, Davidson J, Home P, Snyder J, Jellinger P, Dyhr Toft A, Barnett A. Starting insulin therapy with basal insulin analog or premix insulin analog in T2DM: a pooled analysis of treat-to-target trials. *Curr Med Res Opin.* 2010 Jul;26(7):1621-8. **(przegląd systematyczny).**
66. Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. *Am J Med Sci.* 2004 Nov;328(5):274-80 **(badanie obserwacyjne).**
67. Franco DR, Baptista J, Abreu FRM, Batista RB, Eliaschewitz FG: Starting glargine in insulin-naïve type 2 diabetic patients based on body mass index is safe. *World J Diabetes* 2014, 5: 69-75. **(opracowanie wtórne).**
68. Franek E, Kalra S, Smahelova A, Thomsen H, Strojek K (2009). One daily initiation with biphasic insulin insulin aspart 30 (BIAsp30) versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 52 (1):550. **(abstrakt).**



69. Freemantle N, Chou E, Frois C, Zhuo D, Lehmacher W, Vlainic A et al.: 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. *BMJ Open* 2016, 6: e009421. **(przegląd systematyczny)**.
70. Freemantle N, Lingvay I, Kongso JH, Abrahamsen TJ, Bjorner JB: Ideglira Improves Health Utility Compared With Insulin Glargine In Patients With Type 2 Diabetes. *Value Health* 2015, 18: A614. **(abstrakt)**.
71. Fritsche A, Larbig M, Häring HU (2010). A basal-bolus regimen of insulin glargine and insulin glulisine results in a lower rate of hypoglycaemia relative to endpoint HbA1c versus twice daily premixed insulin in type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 53: 5232. **(abstrakt)**.
72. Fritsche A, Larbig M, Bohler S, Häring HU. (2009). Superior efficacy of a basal-bolus regimen with insulins glargine (GLAR) and glulisine (GLU) vs a twice-daily pre-mixed insulin (PREMIX) regimen in type 2 diabetes (T2D) patients – results of the GINGER subanalysis. *Diabetes* 58. **(abstrakt)**.
73. Gao GQ, Heng XY, Wang YL, Li W, X, Dong QY, Liang CG et al.: Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin glargine-based multiple daily insulin aspart injections with preferential adjustment of basal insulin in patients with type 2 diabetes. *Experimental and therapeutic medicine* 2014, 8: 1191-1196. **(nieadekwatna populacja)**.
74. García-Nares H1, Leyva-Carmona MI, Pérez-Xochipa N, Chiquete E. Hypersensitivity reaction to a biosimilar insulin glargine. *J Diabetes* 2015, 7: 155-157. **(opis przypadku)**.
75. Garg SK, Aurand LA, Rimler MS, Dailey GE: Diabetes duration and the efficacy and safety of insulin glargine versus comparator treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2014, 20: 120-128. **(opracowanie wtórne)**.
76. Garg SK, Admane K, Freemantle N, Odawara M, Pan CY, Misra A et al.: Patient-led versus physician-led titration of insulin glargine in patients with uncontrolled type 2 diabetes: a randomized multinational atlas study. *Endocr Pract* 2015, 21: 143-157. **(nieadekwatny komparator)**.
77. Geier S, Wellmann I, Wellmann J, Franklin JM, Kaj+ter H, Heidinger O et al.: The impact of insulin glargine vs. Human insulin use on cancer incidence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014, 23: 266-267. **(abstrakt)**.
78. Gilbert RE, Mann JFE, Hanefeld M, Spinass G, Bosch J, Yusuf S et al.: Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: Results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. *Diabetologia* 2014, 57: 1325-1331. **(nieadekwatna populacja)**.
79. Ginsberg H, Cariou B, Orchard TJ, Chen L, Luo J, Bastyr III EJ et al.: Lipid changes during 26-wk treatment with the novel basal insulin peglispro (BIL) vs. Insulin glargine (GL) or insulin NPH in 6 imagine trials. *Diabetes* 2015, 64: A251. **(abstrakt)**.
80. Goldman J, White JR: New insulin glargine 300 U/mL for the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2015, 49: 1153-1161. **(nieadekwatna interwencja)**.
81. Gordon J, Pockett RD, Tetlow AP, McEwan P, Home PD. A comparison of intermediate and long-acting insulins in people with type 2 diabetes starting insulin: an observational database study. *Int J Clin Pract.* 2010 Nov;64(12):1609-18. **(badanie obserwacyjne)**.
82. Grimaldi-Bensouda L, Cameron D, Marty M, Barnett AH, Penault-Llorca F, Pollak M et al.: Risk of breast cancer by individual insulin use: an international multicenter study. *Diabetes care* 2014, 37: 134-143. **(opracowanie wtórne)**.
83. Gross JL, Rojas A, Shah S, Tinahones FJ, Cleall S, Rodríguez A: Insulin lispro mix 25/75 twice daily (LM25 BID) vs basal insulin glargine + prandial insulin lispro both once daily (IGL) in type 2 diabetes (T2D): Analysis based on the main meal. *Diabetes Res Clin Pract* 2014, 106: 5115-5116. **(abstrakt)**.
84. Gross JL, Rojas A, Shah S, Tinahones FJ, Cleall S, Rodríguez A: Efficacy and safety of a premixed versus a basal-plus insulin regimen as intensification for type 2 diabetes by timing of the main meal. *Curr Med Res Opin* 2016, 1-28. **(opracowanie wtórne)**.
85. Giugliano D, Cleall S, Pontiroli AE, Koivisto V (2011). Randomised open-label trial of insulin lispro suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 54 (Suppl1):421-422. **(abstrakt)**.
86. Hadjiyianni I, Dahl D, Lacaya LB, Pollom RK, Chang CL, Ilag LL: Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously treated with insulin glargine. *Diabetes Obes Metab* 2016, 18: 425-429. **(nieadekwatna interwencja)**.
87. Hajos TR, Pouwer F, de Grooth R, Holleman F, Twisk JW, Diamant M, Snoek FJ. The longitudinal association between glycaemic control and health-related quality of life following insulin therapy optimisation in type 2

- diabetes patients. A prospective observational study in secondary care. *Qual Life Res.* 2012 Oct;21(8):1359-65. **(badanie obserwacyjne).**
88. Halimi S, Raskin P, Liebl A, Kawamori R, Fulcher G, Yan G. Efficacy of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2005;27 Suppl B:557-74. **(przegląd systematyczny).**
  89. Hammer H, Klinge A. Patients with type 2 diabetes inadequately controlled on premixed insulin: effect of initiating insulin glargine plus oral antidiabetic agents on glycaemic control in daily practice. *Int J Clin Pract.* 2007 Dec;61(12):2009-18. **(badanie obserwacyjne).**
  90. Harmon T, Worrall T, Ralph H: Long-term retrospective case-control study comparing twice daily insulin glargine to twice daily insulin detemir in patients with type 2 diabetes at a veterans administration medical center. *J Am Pharm Assoc* 2014, 54: e104. **(abstrakt).**
  91. Haroun M, Leong DP, Dokainish H, Bosch J, Diaz R, Yusuf S et al.: Effects of insulin glargine on left ventricular mass and function in patients with dysglycemia. *Circulation* 2014, 130. **(abstrakt).**
  92. Harris SB, Yale JF, Berard L, Stewart J, Abbaszadeh B, Webster-Bogaert S et al.: Does a patient-managed insulin intensification strategy with insulin glargine and insulin glulisine provide similar glycemic control as a physician-managed strategy? Results of the 5TART (Self-Titration With Apidra to Reach Target) Study: a randomized noninferiority trial. *Diabetes care* 2014, 37: 604-610. **(nieadekwatny komparator).**
  93. Hattori N, Duhita MR, Mukai A, Matsueda M, Shimatsu A: Development of insulin antibodies and changes in titers over a long-term period in patients with type 2 diabetes. *Clin Chim Acta* 2014, 433: 135-138. **(brak poszukiwanych punktów końcowych).**
  94. Haukka J, Hoti F, Erasto P, Saukkonen T, Makimattila S, Karhonen P. (2013). Evaluation of the incidence and risk of hypoglycemic coma associated with selection of basal insulin in the treatment of diabetes: a Finnish register linkage study. *Pharmacoepidmiol Drug Saf* 22 (12):1326-1335. **(badanie obserwacyjne).**
  95. Heintjes EM, Thomsen TL, Penning-van Beest FJ, Christensen TE, Herings RM. Glycemic control and long-acting insulin analog utilization in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther.* 2010 Apr;27(4):211-22. **(badanie obserwacyjne).**
  96. Heintjes EM, Thomsen TL, Penning FJA, Christensen TE, Herings RM. (2010) Glycemic control and insulin utilisation in patients with type 2 diabetes initiated on a long-acting insulin analogue in a dutch real-life setting. *Value in Health* 13(3):A55. **(abstrakt).**
  97. Herman WH, Buse JB, Arakaki RF, Dungan KM, Jiang HH, Jacobson JG, Fahrback JL. Concomitant oral antihyperglycemic agent use and associated treatment outcomes after initiation of insulin therapy. *Endocr Pract.* 2011 Jul-Aug;17(4):563-7. doi: 10.4158/EP10348. **(opracowanie wtórne).**
  98. Hollander P, Sugimoto D, Vlajnic A, Kilo C: Combination therapy with insulin glargine plus metformin but not insulin glargine plus sulfonyleurea provides similar glycemic control to triple oral combination therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled with dual oral agent therapy. *Journal of diabetes and its complications* 2015, 29: 1266-1271. **(nieadekwatny komparator).**
  99. Holleman F, Wang EC, Bolli GB (2011). Detemir is associated with higher insulin dose compared to insulin glargine across a wide BMI-Range. *Diabetes* 60(1): A287. **(abstrakt).**
  100. Hoogwerf BJ, Ginsberg H, Cariou B, Orchard T, Chen L, Luo J et al.: Lipid changes during 26-week treatment with the novel basal insulin peglispro (BIL) vs insulin glargine or NPH insulin in 6 IMAGINE Trials. *Diabetologia* 2015, 58: 580-581. **(abstrakt).**
  101. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, Kaiser T, Pieber TR, Siebenhofer A. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD005613. **(przegląd systematyczny).**
  102. Ilag LL, Kerr L, Malone JK, Tan MH. Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimens in the management of type 2 diabetes: an evidence-based comparison. *Clin Ther.* 2007 Jun;29(6 Pt 1):1254-70. **(przegląd systematyczny).**
  103. Ilag LL, Mao X (2009). Prandial-basal insulin regimens to improve mealtime glycaemia in type 2 diabetes: comparison of two approaches in starting and intensifying insulin. *Diabetologia* 52 (S21): 5379-5380. **(opracowanie wtórne).**
  104. Ilag LL, Mao X, Campbell M, Hayes C. (2009). Expectations and experience with insulin therapy in the prandial-basal insulin regimens to improve mealtime glycaemia in type 2 diabetes study. *Can J. Diabetes* 33(3):295. **(abstrakt).**
  105. Ioacara S, Guja C, Reghina A, Martin S, Sirbu A, Fica S: Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetes Patients with Incident Exposure to Insulin Glargine. *J Dia Res* 2015, 2015. **(opracowanie wtórne).**



106. Ioacara S, Guja C, Ionescu-Tirgoviste C, Fica S, Roden M: Cancer specific mortality in insulin-treated type 2 diabetes patients. *PLoS One* 2014, 9: e93132. **(badanie obserwacyjne)**.
107. Ito H, Abe M, Antoku S, Omoto T, Shinozaki M, Nishio S et al.: Effects of switching from prandial premixed insulin therapy to basal plus two times bolus insulin therapy on glycemic control and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drug design , development and therapy* 2014, 8: 391-396. **(nieadekwatna populacja)**.
108. Jacober SJ, Rosenstock J, Bergenstal RM, Prince MJ, Qu Y, Beals JM: Contrasting weight changes with LY2605541, a novel long-acting insulin, and insulin glargine despite similar improved glycaemic control in T1DM and T2DM. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014, 16: 351-356. **(nieadekwatny komparator)**.
109. Jarek-Martynowa I, Shamkalova M, Shestakova M (2011). Glargine utilization in Russia: A retrospective comparative study to evaluate patients switched from NPH insulin to insulin glargine compared with patients maintained on NPH. *Diabetes* 60: A608. **(abstrakt)**.
110. Janka HU, Plewe G, Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Feb;55(2):182-8. **(badanie obserwacyjne)**.
111. Jensen MG, Hansen M, Brock B, Rungby J. Differences between long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Aug;11(12):2027-35. **(przegląd systematyczny)**.
112. Jin SM, Kim JH, Min KW, Lee JH, Ahn KJ, Park JH et al.: Basal-prandial versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification after basal insulin optimization: A 24-week randomized non-inferiority trial. *J Diabetes* 2015. **(nieadekwatna populacja)**.
113. Joseph JJ, Donner TW: Long-term insulin glargine therapy in type 2 diabetes mellitus: a focus on cardiovascular outcomes. *Vasc Health Risk Manag* 2015, 11: 107-116. **(opracowanie wtórne)**.
114. Jovanović L, Peters AL, Jiang HH, Hardin DS: Durability of glycemic control with insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine for older patients with type 2 diabetes. *Aging Clin Exp Res* 2014, 26: 115-121. **(opracowanie wtórne)**.
115. Jovanovic L, Peters A, Jiang H, Hardin D (2011). Durability of glycemic control with insulin lispro mix 25 vs glargine for older patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 54:5428. **(abstrakt)**.
116. Karatas F, Sahin S, Karatas HG, Karsli PB, Emre C, Kivrakoglu F: The highest (3600 IU) reported overdose of insulin glargine ever and management. *Indian J Crit Care Med* 2015, 19: 750-751. **(opis przypadku)**.
117. Korhonen P, Haukka J, Hoti F, Erasto P, Makimattila S, Saukkonen T. The risk of first severe hypoglycaemia depends on the type of basal insulin but does not differ between patients with type 1 and type 2 diabetes. *EpiHypo Study.* 2012; 2012; 55:254. **(abstrakt)**.
118. Karlstad O, Starup-Linde J, Vestergaard P, Hjellvik V, Bazelier MT, Schmidt MK, Andersen M, Auvinen A, Haukka J, Furu K, de Vries F, De Bruin ML. Use of insulin and insulin analogs and risk of cancer - systematic review and meta-analysis of observational studies. *Curr Drug Saf.* 2013 Nov;8(5):333-48. **(przegląd systematyczny)**.
119. Kazemi M, Ye F, Dalal MR: Incidence of hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus recently initiating basal insulin in a real-world US setting. *Diabetologia* 2015, 58: S458. **(abstrakt)**.
120. Kennedy L, Vinik A, Chaudhuri A, Rhoads G, Vaur L, Fonesca VA (2009) Risk of microvascular events following initiation of insulin glargine or NPH insulin in type 2 diabetes in the US. *Diabetologia* 52 (S1): S453. **(abstrakt)**.
121. Kostev K, Dippel FW, Rathmann W: Glycemic control after initiating basal insulin therapy in patients with type 2 diabetes: A primary care database analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2015, 8: 45-48. **(badanie obserwacyjne)**.
122. Kvapil M, Krivska B, Avey ZR (2011) Switching from an NPH insulin to an insulin glargine basal-bolus regimen improves glycemic control in diabetic patients: the linda study. *Diabetes* 60: A621. **(abstrakt)**.
123. Laubner K, Molz K, Kerner W, Karges W, Lang W, Dapp A et al.: Daily insulin doses and injection frequencies of neutral protamine hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes: A multicenter analysis of 51964 patients from the German/Austrian DPV-wiss database. *Diabetes Metab Res Rev* 2014, 30: 395-404. **(badanie obserwacyjne)**.
124. Laubner K, Molz K, Kerner W, Karges W, Lang W, Dapp A, Schutt M, Best F, Seufert J, Holl RW (2013). Daily insulin doses and injection frequencies of Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and glargine in type 1 and type 2 diabetes: a multicenter analysis of 51 964 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Metab. Res.Rev.* **(badanie obserwacyjne)**.

125. Levien TL, Baker DE, White JR Jr, Campbell RK. Insulin glargine: a new basal insulin. *Ann Pharmacother.* 2002 Jun;36(6):1019-27. **(przegląd systematyczny).**
126. Leahy J, Dain M, Rhoads G, Kennedy L (2007) PDB14 2-year glyceic control following initiation of insulin glargine versus NPH insulin in individuals with type 2 diabetes (T2DM). *Value in Health* 10(6): A257-A258. **(abstrakt).**
127. Lechleitner M, Roden M, Haehling E, Mueller M. Insulin glargine in combination with oral antidiabetic drugs as a cost-equivalent alternative to conventional insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Wien Klin Wochenschr.* 2005 Sep;117(17):593-8. **(badanie obserwacyjne).**
128. Lee LJ, Fahrback JL, Nelson LM, McLeod LD, Martin SA, Sun P, Weinstock RS. Effects of insulin initiation on patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the durable trial. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Aug;89(2):157-66. doi: 10.1016/j.diabres.2010.04.002. Epub 2010 May 26. **(opracowanie wtórne).**
129. Li X, Du T, Li W, Zhang T, Liu H, Xiong Y: Efficacy and Safety of Weight-Based Insulin Glargine Dose Titration Regimen Compared With Glucose Level- and Current Dose-Based Regimens in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Controlled Study. *Clin Ther* 2014. **(nieadekwatna populacja).**
130. Li J, Feng Z, Li Q, He Y, Zhao C, He J. Insulin glargine effectively achieves glyceic control and improves insulin resistance in patients with early type 2 diabetes that exhibit a high risk for cardiovascular disease. *Exp Ther Med.* 2014 Jul;8(1):147-152. Epub 2014 Apr 24. **(nieadekwatna populacja).**
131. Lieverse L, Rodriguez M, Czupryniak L, Landgraf W, Pilogret V, Dain MP, Kvapil M. Improved glycaemic control with once-daily insulin glargine in people with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin detemir/OAD combination therapy (RESOLUTE). 48th EASD Annual Meeting; 1 October 2012, Berlin, Germany. **(abstrakt).**
132. Lieverse L, Rodriguez M, Czupryniak L, Landgraf W, Pilogret V, Dain MP, Kvapil M (2012) Improved glycaemic control with once-daily insulin glargine in people with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin detemir/OAD combination therapy (RESOLUTE). Berlin, Germany available at: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources> **(abstrakt).**
133. Lili Z: Premixed insulin lispro versus insulin glargine in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Value Health* 2014, 17: A741. **(abstrakt).**
134. Lin J, Lingohr-Smith M: Comparison of insulin glargine versus NPH insulin treatment among patients with type 2 diabetes based on review of clinical trial results. *Value Health* 2014, 17: A238. **(abstrakt).**
135. Makimattila S, Hoti F, Christopher S, Haukka J, Korhonen P, Saukkonen T: Lower risk of mortality in patients with type 2 diabetes using insulins detemir or glargine compared to NPH: A propensity score matched nationwide register study in Finland. *Diabetes* 2014, 63: A395. **(abstrakt).**
136. Makino H, Hishida A, Koezuka R, Tochiya M, Ohata Y, Tamanaha T et al.: The effect of basal insulin therapy on endothelial function in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2014, 63: A123. **(abstrakt).**
137. Malek M, Aghili R, Ebrahim Valojerdi A, Khamseh M: Predictors of glyceic response following newly initiated basal insulin among insulin naive adults with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2015, 17: A104-A105 **(abstrakt).**
138. Mannucci E, Giannini S, Dicembrini I: Cardiovascular effects of basal insulins. *Drug Healthc Patient Saf* 2015, 7: 113-120 **(opracowanie wtórne).**
139. Manski-Nankervis J, Yates CJ, Blackberry I, Furler J, Ginnivan L, Cohen N et al.: Impact of insulin initiation on glycaemic variability and glucose profiles in a primary healthcare Type 2 diabetes cohort: analysis of continuous glucose monitoring data from the INITIATION study. *Diabet Med* 2015. **(opracowanie wtórne).**
140. Marks JB. How do detemir and glargine compare when added to oral agents in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008 Sep;4(9):490-1. doi: 10.1038/ncpendmet0900. Epub 2008 Jul 1. **(komentarz).**
141. Marre M, Rosenstock J, Qu Y, Jacober SJ, Prince MJ, Chang AM et al.: Reduced nocturnal hypoglycaemia with basal insulin peglispro (BIL) compared to insulin glargine (GL): Pooled analyses of 5 randomised controlled trials. *Diabetologia* 2015, 58: S474-S475. **(abstrakt).**
142. Mata-Cases M, Mauricio D, Franch-Nadal J. Clinical characteristics of type 2 diabetic patients on basal insulin therapy with adequate fasting glucose control that do not achieve glycated hemoglobin targets. *J Diabetes.* 2016 Jan 8. doi: 10.1111/1753-0407.12373. [Epub ahead of print] **(opracowanie wtórne).**
143. Mathieu C, Storms F, Tits J, Veneman TF, Colin IM. Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: the ATLANTIC study. *Acta Clin Belg.* 2013 Jan-Feb;68(1):28-33. **(badanie obserwacyjne).**



144. Mearns ES, Saulsberry WJ, White CM, Kohn CG, Lemieux S, Sihabout A et al.: Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in Type 2 diabetes: A network meta-analysis. *Diabet Med* 2015, 32: 1530-1540. **(przegląd systematyczny)**.
145. Miao R, Wei W, Baser O, Xie L. Real world outcomes of adding rapid-acting insulin versus switching to analog premix insulin among US patients with type 2 diabetes treated with insulin glargine. *Patient Prefer Adherence*. 2013; 7: 951–960. **(badanie obserwacyjne)**.
146. Moniami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008 Aug; 81(2):184-9. **(przegląd systematyczny)**.
147. Moses AC, Raskin P, Khutoryansky N. Does serum 1,5-anhydroglucitol establish a relationship between improvements in HbA(1c) and postprandial glucose excursions? Supportive evidence utilizing the differential effects between biphasic insulin aspart 30 and insulin glargine. *Diabetic Medicine* 25(2):200-5 · February 2008 **(brak adekwatnych punktów końcowych)**.
148. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. Negative binomial meta-regression analysis of combined glycosylated and hypoglycemia outcomes across eleven Phase III and IV studies of insulin glargine compared with neutral protamine Hagedorn insulin in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2007 Aug;29(8):1607-19. **(przegląd systematyczny)**.
149. Origin Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S, Riddle MC, Ryden L, Bosch J. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J*. 2008 Jan;155(1):26-32, 32.e1-6. Epub 2007 Nov 26. **(nieadekwatna populacja)**.
150. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012 Jul 26;367(4):319-28. doi: 10.1056/NEJMoa1203858. Epub 2012 Jun 11. **(nieadekwatna populacja)**.
151. ORIGIN trial investigators, Gilbert RE, Mann JF, Hanefeld M, Spinas G, Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC. Basal insulin glargine and microvascular outcomes in dysglycaemic individuals: results of the Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN) trial. *Diabetologia*. 2014 Jul;57(7):1325-31. doi: 10.1007/s00125-014-3238-4. Epub 2014 Apr 26. **(nieadekwatna populacja)**.
152. Oroszlan T (2011). Efficacy and safety in patients switched to an insulin glargine plus rapid-acting analog basal-bolus regimen. *The glad study*. *Diabetes* 60: A604-A605. **(abstrakt)**.
153. Owens DR, Traylor L, Landgraf W, Mullins P: New meta-analysis of patient-level data on efficacy and hypoglycaemia with insulin glargine or NPH insulin in type 2 diabetes mellitus (T2DM) according to concomitant oral therapy. *Value Health* 2014, 17: A335. **(abstrakt)**.
154. Owens DR, Traylor L, Dain MP, Landgraf W. Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Nov;106(2):264-74. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.003. Epub 2014 Aug 12. **(opracowanie wtórne)**.
155. Øgstoft SH, Christensen M. An alternative combination therapy for type 2 diabetes? *Lancet*. 2015 May 23;385(9982):2020-2. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60615-8. **(opracowanie wtórne)**.
156. Pasquel FJ, Powell W, Smiley D, Peng L, Johnson-II TM, Sadeghi YS et al.: Diabetes care in long-term care facilities: A randomized, controlled study. *Diabetes* 2014, 63: A35. **(abstrakt)**.
157. Pasquel FJ, Powell W, Peng L, Johnson TM, Sadeghi-Yarandi S, Newton C et al.: A randomized controlled trial comparing treatment with oral agents and basal insulin in elderly patients with type 2 diabetes in long-term care facilities. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015, 3. **(nieadekwatny komparator)**.
158. Pasquel FJ, Powell W, Smiley DD, Peng L, Vellanki P, Haw S et al.: Hypoglycemia between treatment with oral agents and basal insulin in elderly patients with type 2 diabetes in long-term care facilities. *Diabetes* 2015, 64: A106. **(abstrakt)**.
159. Paul SK, Maggs D, Klein K, Best JH. Dynamic risk factors associated with non-severe hypoglycemia in patients treated with insulin glargine or exenatide once weekly. *J Diabetes*. 2015 Jan;7(1):60-7. doi: 10.1111/1753-0407.12208. Epub 2014 Dec 17. **(nieadekwatny komparator)**.
160. Peeters PJHL, Bazelier MT, Van Staa TP, Auvinen A, Leufkens HGM, De Vries F et al.: Insulin glargine and breast cancer risk: Comparison of different exposure definitions. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2015, 24: 430-431. **(abstrakt)**.

161. Perez A, Reales P, Barahona MJ, Romero MG, Minambres I: Efficacy and feasibility of basal-bolus insulin regimens and a discharge-strategy in hospitalised patients with type 2 diabetes-the HOSMIDIA study. *International journal of clinical practice* 2014, 68: 1264-1271. **(badanie obserwacyjne).**
162. Pichon-Riviere A, Irazola V, Beratarrechea A, Alcaraz A, Carrara C: Quality of life in type 2 diabetes mellitus patients requiring insulin treatment in Buenos Aires, Argentina: a cross-sectional study. *Int J Health Policy Manag* 2015, 4: 475-480. **(badanie obserwacyjne).**
163. Pfützner A, Stratmann B, Funke K, Pohlmeier H, Rose L, Sieber J et al.: Effectiveness of titration algorithms with insulin glargine in patients with type-2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2014, 16: A28. **(abstrakt).**
164. Pfützner A, Raz I, Hermanns N, Behnke T, Nagar R, Bitton G et al.: Controlled warming of the injection site enhances insulin absorption - Results from a real world study with the insupad device. *Diabetes Technol Ther* 2014, 16: A88. **(abstrakt).**
165. Pfohl M, Siegmund T, Pscherer S, Pegelow K, Seufert J: Effectiveness and tolerability of treatment intensification to basal-bolus therapy in patients with type 2 diabetes on previous basal insulin-supported oral therapy with insulin glargine or supplementary insulin therapy with insulin glulisine: The PARTNER observational study. *Vascular health and risk management* 2015, 11: 569-578. **(badanie obserwacyjne).**
166. Pohlmeier H, Klonoff D, Berard L, Brulle-Wohlhueter C, Wu J, Dahmen R et al.: Ease of use of the new insulin glargine 300u/ml pen injector in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016, 18: A18-A19. **(abstrakt).**
167. Pollock RF, Erny-Albrecht KM, Kalsekar A, Bruhn D, Valentine WJ. Long-acting insulin analogs: a review of "real-world" effectiveness in patients with type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2011 Jan;7(1):61-74. **(przegląd systematyczny).**
168. Polonsky WH, Thompson S, Wei W, Riddle MC, Chaudhari S, Jackson J et al.: Greater fear of hypoglycaemia with premixed insulin than with basal-bolus insulin glargine and glulisine: patient-reported outcomes from a 60-week randomised study. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014, 16: 1121-1127. **(opracowanie wtórne).**
169. Polonsky W, Traylor L, Wei W, Shi R, Ameer B, Vlajnic A et al.: More satisfied, but why? A pooled patient-level analysis of treatment satisfaction following the initiation of insulin glargine vs. comparators in insulin-naive patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, obesity & metabolism* 2014, 16: 255-261. **(opracowanie wtórne).**
170. Pontiroli A. E., Miele L., Morabito A., Metabolic control and risk of hypoglycaemia during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis, *Diabetes, Obesity and Metabolism*, Volume 14, Issue 5, pages 433-446, May 2012 **(przegląd systematyczny).**
171. Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN trial. *Diabetes care* 2015, 38: 22-28. **(opracowanie wtórne).**
172. Pscherer S, Kostev K, Dippel FW, Rathmann W: Fracture risk in patients with type 2 diabetes under different antidiabetic treatment regimens: A retrospective database analysis in primary care. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther* 2016, 9: 17-23. **(badanie obserwacyjne).**
173. Punthakee Z, Tyrwhitt J, Bosch J, Dagenais GR, Diaz R, Jung H et al.: Outcome reduction with an initial glargine intervention and legacy effects (ORIGINALE). *Diabetologia* 2014, 57: S516. **(abstrakt).**
174. Raskin PR, Hollander PA, Lewin A, Gabbay RA, Bode B, Garber AJ (2007). Basal insulin or premix analogue therapy in type 2 diabetes patients. *Eur J Intern Med.* 18 (1):56-62. **(opracowanie wtórne).**
175. Reid T, Gao L, Gill J, Stuhr A, Traylor L, Vlajnic A et al.: How much is too much? Outcomes in patients using high-dose insulin glargine. *Int J Clin Pract* 2016, 70: 56-65. **(opracowanie wtórne).**
176. Reisdorf S: Insulin glargine U300 in phase III trials is successful. *Arzneimitteltherapie* 2014, 32: 260-261. **(nieadekwatna interwencja).**
177. Rhee SY, Chon S, Ahn KJ, Baik SH, Park Y, Nam MS et al.: Atherosclerotic plaque and insulin resistance indices were important predictors for long-term clinical remission in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: Results from a multicenter, randomized trial. *Diabetes* 2014, 63: A225. **(abstrakt).**
178. Rhoads GG, Kosiborod M, Nesto RW, Fonseca VA, Lu SE, Zhang Q, Foody JM. Comparison of incidence of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus following initiation of neutral protamine Hagedorn insulin versus insulin glargine. *Am J Cardiol.* 2009 Oct 1;104(7):910-6. **(badanie obserwacyjne).**
179. Rhoads GG, Dain MP, Zhang Q, Kennedy L. Two-year glycaemic control and healthcare expenditures following initiation of insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Aug;13(8):711-7. **(badanie obserwacyjne).**



180. Riddle MC, Gerstein HC, Jung H, Mellbin LG, Ryd+ęń L, Rosenstock J et al.: Predictors of nonsevere and severe hypoglycemia during glucose-lowering treatment with insulin glargine or standard drugs in the ORIGIN Trial. *Diabetes care* 2015, 38: 22-28. **(opracowanie wtórne).**
181. Riddle MC, Bolli GB, Home PD, Bergenstal RM, Ziemien M, Muehlen-Bartmer I et al.: Efficacy and Safety of Flexible Versus Fixed Dosing Intervals of Insulin Glargine 300 U/mL in People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016. **(nieadekwatna interwencja).**
182. Riebenfeld D, Spirk D, Mathis A, Villiger L, Gerber PA, Gasser UE et al.: Treatment intensification with insulin glargine in patients with inadequately controlled type 2 diabetes improves glycaemic control with a high treatment satisfaction and no weight gain. *Swiss Med Wkly* 2015, 145: w14114. **(badanie obserwacyjne).**
183. Robbins DC, Beisswenger PJ, Moses RG (2006). Comparison of insulin lispro mid mix plus metformin with glargine plus metformin on HbA1c and blood glucose profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 49(1) 603-604. **(nieadekwatny okres obserwacji).**
184. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A (2006). Thrice-daily lispro mid mixture plus metformin improved glycemic control better than glargine plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 55(1): A132. **(abstrakt).**
185. Rolla AR, Rakel RE. Practical approaches to insulin therapy for type 2 diabetes mellitus with premixed insulin analogues. *Clin Ther.* 2005 Aug;27(8):1113-25. **(przegląd systematyczny).**
186. Rosenstock J, Marre M, Qu Y, Jacober SJ, Prince MJ, Chang AM et al.: Reduced nocturnal hypoglycemia (HYPO) with basal insulin peglispro (BIL) compared with insulin glargine (GL): Pooled analyses of 5 randomized controlled trials. *Diabetes* 2015, 64: A254. **(abstrakt).**
187. Rosenstock J, Fonseca V, Dain MP, Riddle M, Estimating number-needed-to-treat to avoid hypoglycaemic episodes in people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of a prospective randomized controlled trial comparing once-daily insulin glargine with twice-daily NPH insulin. *Can.J.Diabetes* 33(3):185-186. **(opracowanie wtórne).**
188. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahren B, Chow FC et al.: Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes care* 2014, 37: 2317-2325. **(nieadekwatny komparator).**
189. Rosenstock J, Fonseca V, Schinzel S, Dain MP, Mullins P, Riddle M: Reduced risk of hypoglycemia with once-daily glargine versus twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial. *J Diabetes Complications* 2014, 28: 742-749. **(przegląd systematyczny).**
190. Rosselli JL, Archer SN, Lindley NK, Butler LM: U300 Insulin Glargine: A Novel Basal Insulin for Type 1 and Type 2 Diabetes. *J Pharm Technol* 2015, 31: 234-242. **(nieadekwatna interwencja).**
191. Ruhnau K, Schneider KK, Schweitzer MA, Introduction of insulin glargine to basal-bolus therapy improves metabolic control in patients with type 2 diabetes in everyday clinical practice. *EA5D; 2005; Athens, Greece.* **(poster konferencyjny).**
192. Ruiz de Adana MS, Colomo N, Maldonado-Araque C, Fontalba MI, Linares F, Garcia-Torres F et al.: Randomized clinical trial of the efficacy and safety of insulin glargine vs. NPH insulin as basal insulin for the treatment of glucocorticoid induced hyperglycemia using continuous glucose monitoring in hospitalized patients with type 2 diabetes and respiratory disease. *Diabetes Res Clin Pract* 2015, 110: 158-165. **(nieadekwatny okres obserwacji).**
193. Rys P, Wojciechowski P, Siejka S, Malecki P, Hak L, Malecki MT: A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus - A systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2014, 68: 304-313. **(przegląd systematyczny).**
194. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Nieszczyński G, Lis J, Syta A, Malecki MT. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2015 Aug;52(4):649-62. doi: 10.1007/s00592-014-0698-4. Epub 2015 Jan 14. **(przegląd systematyczny).**
195. Savvidou S, Karatzidou K, Tsakiri K, Gagalis A, Hytirogrou P, Goulis J. Circulating adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus patients with or without non-alcoholic fatty liver disease: Results of a small, open-label, randomized controlled intervention trial in a subgroup receiving short-term exenatide. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016 Mar;113:125-34. doi: 10.1016/j.diabres.2015.12.003. Epub 2016 Jan9. **(nieadekwatna populacja).**
196. Savu O, Elian V, Steriade O, Teodoru I, Mihut S, Tacu C et al.: The impact of basal insulin analogues on glucose variability in patients with type 2 diabetes undergoing renal replacement therapy for end-stage renal disease. *Int Urol Nephrol* 2016, 48: 265-270. **(nieadekwatna populacja).**

197. Shaefer C, Reid T, Vlajnic A, Zhou R, DiGenio A: FASTING VERSUS POSTPRANDIAL HYPERGLYCEMIA AS A TREATMENT TARGET TO LOWER ELEVATED HEMOGLOBIN A1C. *Endocr Pract* 2015, 21: 1323-1332. **(brak adekwatnych punktów końcowych).**
198. Shaefer CF, Reid TS, Dailey G, Mabrey ME, Vlajnic A, Stuhr A et al.: Weight change in patients with type 2 diabetes starting basal insulin therapy: correlates and impact on outcomes. *Postgrad Med* 2014, 126: 93-105. **(opracowanie wtórne).**
199. Sharplin P, Gordon J, Peters JR, Tetlow AP, Longman AJ, McEwan P. Improved glycaemic control by switching from insulin NPH to insulin glargine: a retrospective observational study. *Cardiovascular Diabetology* 2009 8 (1475-2840) (Electronic):3. **(badanie obserwacyjne).**
200. Sharplin P, Gordon J, Peters JR, Tetlow AP, Longman AJ, McEwan P. Switching from premixed insulin to glargine-based insulin regimen improves glycaemic control in patients with type 1 or type 2 diabetes: a retrospective primary care-based analysis. *Cardiovascular Diabetology* 2009 8 (1475-2840 (Electronic)):9. **(badanie obserwacyjne).**
201. Scheen AJ, Mathieu C, Nobels F: Initiating and intensifying insulin therapy in general practice: InsuStar, an observational Belgian prospective study in type 2 diabetes. *Rev Med Liege* 2015, 70: 423-431. **(język publikacji).**
202. Scheen A., Rosenstock J, Schmitt H, Jiang HH, Ivanyi T (2012) Monnier's hypothesis revisited: postprandial (PPG) vs fasting (FPG) hyperglycaemia at baseline and response to basal or premixed insulin stratified by HBA1c target achieved. *Diabetologia* 55(Suppl 1):S89-90. **(abstrakt).**
203. Schreiber S, Landgraf W, Bohler S. (2009) Efficacy and tolerability of insulin glargine in ICT. *Diabetes Stoffwechsel Herz* 18(2):91-98 **(badanie obserwacyjne).**
204. Schreiber S, Ferlinz K, Donaubauer B (2007). Efficacy of combining insulin glulisine with basal insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously on premixed insulin therapy. *Diabetologia* 50 (Suppl1): S410. **(abstrakt).**
205. Shestahova MV, Glinkina IV. Insulin Glargine (GLAR) and NPH Insulin (NPH) in Real Life in Russia in Patients with Type 2 Diabetes (T2D). 2009; 58. **(abstrakt).**
206. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009 Feb 17;180(4):385-97. **(przegląd systematyczny).**
207. Skudaev S, Verbovaya N. Glargine Utilisation in Russia: A Prospective Study to Evaluate Patients Switched from NPH Insulin to Insulin Glargine Compared with Those Maintained on NPH. *Value in Health* November 2011 Volume 14, Issue 7, Page A473 **(abstrakt).**
208. Smith I, Borahw B, Aagrenz M. (2009) Comparative analysis of treatment outcomes for patients on insulin detemir and insulin glargine. *Diabet.Med.* 26:136. **(abstrakt).**
209. Solomon MD, Vijan S, Forma FM, Conrad RM, Summers NT, Lakdawalla DN. The impact of insulin type on severe hypoglycaemia events requiring inpatient and emergency department care in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013 Dec;102(3):175-82. **(badanie obserwacyjne).**
210. Solomon MD, Vijan S, Forma FM, Conrad RM, Summers NT, Lakdawalla DN. (2012) The impact of insulin type on severe hypoglycaemia events requiring inpatient and emergency department care in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 61: A102. **(abstrakt).**
211. Storms F, Colin IM, Veneman TF, Mathieu C. (2010). Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: results of the ATLANTIC study. *Diabetologia* 53: S384. **(abstrakt).**
212. Strandberg AY, Strandberg TE, Khanfir H, M+Åkimattila S, Saukkonen T, Hoti F: The risk of severe hypoglycaemia events in working-age adults and use of basal insulins NPH, glargine and detemir: A nationwide register study in Finland. *Diabetologia* 2015, 58: S60. **(abstrakt).**
213. Strojek K, Bebakar WM, Duma T, Pesic M, Smahelova A, Thomsen H, Kalra S. Once-daily initiation with biphasic insulin insulin aspart 30 (BIAsp30) versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized controlled trial. 2009546-P. **(abstrakt).**
214. Succurro E, Miceli S, Ruffo M, Cloro C, Sciacqua A, Perticone F et al.: Effect of both liraglutide and sitagliptin on left ventricular ejection fraction and functional status in diabetic patients with chronic heart failure. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2014, 21: 169. **(abstrakt).**
215. Sun Y, Shao L, Niu X, Liu Y, Ge J, Jiang H et al.: Clinical effectiveness of Novolin(R) 30R versus Lantus(R) combined with Glucobay(R) treatment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus controlled by oral hypoglycaemic agents: A randomized study a. *J Int Med Res* 2014, 42: 993-1001. **(nieadekwatna populacja).**



216. Sun P, Wang R, Jacober S. The effectiveness of insulin initiation regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a large national medical records review study comparing a basal insulin analogue to premixed insulin. *Curr Med Res Opin.* 2007 Dec;23(12):3017-23. **(badanie obserwacyjne).**
217. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6;(7):CD006383. doi: 10.1002/14651858.CD006383.pub2. **(przegląd systematyczny).**
218. Swinnen SGH, Dain MP, Aronson R, Roberts D, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AFH, Devries JH, Hoekstra JBL, Holleman F. Once-daily insulin glargine requires a significantly lower dose than insulin detemir twice daily to achieve good glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing oral therapy. *Diabetologia* 52 (1):380. **(abstrakt).**
219. Swinnen SG, Hajos T, Holleman F, Dain M, Devries J, Hoekstra J, Snoek FJ (2009). The impact of starting insulin glargine versus insulin detemir on quality of life (QOL) and treatment satisfaction (TS) in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs (OGLDS). *Abstrakt konferencyjny A412.* **(abstrakt).**
220. Swinnen S, Holleman F (2009). Re: trial comparing insulin detemir with insulin glargine. *Clin Ther* 31 (00149-2918 (Print): 1124-1125. **(komentarz).**
221. Taleb N, Elisha B, Azar M, Bernard S, Savard V, Iacobellis G et al.: Body composition and epicardial fat in patients with type 2 diabetes following basal insulin detemir vs. Insulin glargine initiation: 24-weeks randomized pilot study. *Canadian Journal of Diabetes* 2014, 38: S17-S18. **(abstrakt).**
222. Testa MA, Gill JK, Su M, Traylor L, Simonson DC: CGM and SMBG analytics predict hypoglycemic risk and symptoms during intensive insulin titration. *Diabetes* 2014, 63: A214. **(abstrakt).**
223. Thisted H, Johnsen SP, Rungby J. An update on the long-acting insulin analogue glargine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006 Jul;99(1):1-11. **(przegląd systematyczny).**
224. Toti F, Resulaj B, Carcani M, Tare R, Lapardhaja A, GjoncTšaj GJ et al.: Evaluating analog vs human insulin efficacy in real life. Observational study in type 2 Albanian diabetic patients, previously insulin treated. *Diabetes Technol Ther* 2015, 17: A105. **(abstrakt).**
225. Trescoli Serrano C, Buse JB, Rodbard HW, Luo J, Ivanyi T, Bue-Valleskey J et al.: Superior HbA1c reduction with basal insulin peglispro (BIL) vs insulin glargine in patients with type 2 diabetic patients previously treated with basal insulin: IMAGINE 5. *Diabetologia* 2015, 58: 5470. **(nieadekwatny komparator).**
226. Tuncel E, Kanat M, Algün E, Özen Öz Gül, Emral R; Rifat EmralIntensive insulin titration with insulin glargine in insulin-naive type 2 diabetic patients in Turkey: LANTIT study. *Turk J Endocrinol Metab* 2015, 19: 83-88. **(badanie obserwacyjne).**
227. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, Feldman L, Wilson LM, Marinopoulos SS, Ranasinghe P, Amer M, Bass EB. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med.* 2008 Oct 21;149(8):549-59. Epub 2008 Sep 15. **(przegląd systematyczny).**
228. Wallace JP, Wallace JL, McFarland MS: Comparing dosing of basal insulin analogues detemir and glargine: is it really unit-per-unit and dose-per-dose? *Ann Pharmacother* 2014, 48: 361-368. **(opracowanie wtórne).**
229. Wang YB, Wang S, Bai R, Du JL, Xing Q, Ba Y et al.: Efficacy of switching from premixed insulin to insulin glargine regimen in Type 2 diabetes mellitus patients with different islet functions. *Mol Med Rep* 2014, 10: 1096-1102. **(nieadekwatna populacja).**
230. Wang H, Zhang Q, Frois C, Vljajnic A, Wu E, Gerrits C et al.: Safety and efficacy of insulin glargine 300 U/mL (GLA-300) compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM)-a network meta-analysis (NMA). *Diabetes* 2015, 64: A26. **(abstrakt).**
231. Wang F, Carabino JM, Vergara CM. Insulin glargine: a systematic review of a long-acting insulin analogue. *Clin Ther.* 2003 Jun;25(6):1541-77, discussion 1539-40. **(przegląd systematyczny).**
232. Wang L, Wei W, Miao R, Xie L, Baser O. (2013). Real-world outcomes of US employees with type 2 diabetes mellitus treated with insulin glargine or neutral protaminę Hagedorn insulin: a comparative retrospective database study. *BMJ Open* 3(4). **(badanie obserwacyjne).**
233. Wang C, Mamza J, Idris I: Biphasic vs basal bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2015, 32: 585-594. **(przegląd systematyczny).**
234. Wei W, Zhou S, Miao R, Pan C, Xie L, Baser O, Gill J. Much ado about nothing? A real-world study of patients with type 2 diabetes switching Basal insulin analogs. *Adv Ther.* 2014 May;31(5):539-60. **(badanie obserwacyjne).**

235. Wolffenbittel BH, Klaff LJ, Bhushan R, Fahrbach JL, Jiang H, Martin S. Initiating insulin therapy in elderly patients with Type 2 diabetes: efficacy and safety of lispro mix 25 vs. basal insulin combined with oral glucose-lowering agents. *Diabet Med.* 2009 Nov;26(11):1147-55. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02824.x. **(opracowanie wtórne).**
236. Wolffenbittel BHR, Buse J, HermnaWH, Jiang H, Fahrbach J, Palaisa M, Martin S (2008). The DURABLE trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 25 vs insulin glargine added to oral antihyperglycaemic agents (OOHAs) in patients with type 2 diabetes (T2D). Abstrakt konferencyjny EASD. **(poster konferencyjny).**
237. Wolffenbittel BHR, Buse J, HermnaWH, Hippler SE, Martin SA, Jiang HH, Scism-Bacon JL, Fahrbach J (2010). The Durable trial: comparing durability of lispro mix 25 vs glargine. Abstrakt konferencyjny EASD. **(poster konferencyjny).**
238. Woo V, Abbaszadeh B, Monfared AAT, Leblond F, Stewart J: Targeting breakfast for type 2 diabetes (T2D) therapy appears more likely to succeed based on a subanalysis of START and INSIGHT Studies. *Jnl Pop Therapeut Clin Pharmacol* 2014, 21: e134. **(abstrakt).**
239. Woo VC, Stewart J, Gottesman I. Improved diabetes control with insulin glargine in advanced T2DM patients (pts) previously on NPH-based intensive treatment. 70th scientific sessions, ADA; 2010; Orlando, Florida. **(poster konferencyjny).**
240. Wu JW., Filion KB, Azoulay L, Doll MK, Suissa S. Effect of Long-Acting Insulin Analogs on the Risk of Cancer: A Systematic Review of Observational Studies. *Diabetes Care* 2016 Mar; 39(3): 486-494 **(przegląd systematyczny).**
241. Vähätalo MA, Viikari J, Rönnemaa T: Starting bedtime glargine versus NPH insulin in poorly controlled type 2 diabetic patients with various hyperglycemia types (fasting type or postprandial type). *Acta diabetologica* 2014, 51: 233-238. **(opracowanie wtórne).**
242. Varewijck AJ. Addition of insulin glargine or NPH insulin to metformin monotherapy in poorly controlled type 2 diabetic patients decreases IGF-I bioactivity similarly. *Diabetologia.* 2012 Apr;55(4):1186-94. doi: 10.1007/s00125-011-2435-7. Epub 2012 Jan 10. **(brak adekwatnych punktów końcowych).**
243. Vergès B, Brun JM, Tawil C, Alexandre B, Kerlan V. Strategies for insulin initiation: insights from the French LIGHT observational study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012 Jan;28(1):97-105. **(badanie obserwacyjne).**
244. Vergès B, Brun JM, Tawil C, Alexandre B, Kerlan V. (2009). Long-acting insulin analogue therapy initiation and follow-up by healthcare practitioners in patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled with oral antidiabetic drugs: the LIGHT study. *Diabetologia* 52(51): 5382. **(abstrakt).**
245. Vetter C: Glycemic control in type 2 diabetes: Better blood glucose control with insulin lispro plus dulaglutide than with insulin glargine. *Dtsch Arztebl Inter* 2015, 112: 2057-2066. **(nieadekwatny komparator).**
246. Zdarska DJ, Kvapil M, Rusavy Z, Krcma M, Broz J, Krivska B et al.: Comparison of glucose variability assessed by a continuous glucose-monitoring system in patients with type 2 diabetes mellitus switched from NPH insulin to insulin glargine: The COBIN2 study. *Wien Klin Wochenschr* 2014, 126: 228-237. **(metodyka badania).**
247. Zďarská DJ, Brož J, Křivská B, Rušavý Z, Kvapil M. Basal insulin glargine using a basal-bolus regimen in a common clinical practice: Observational, non-interventional, multicenter, national project LINDA (Lantus in daily practice - Safety and efficacy in basal bolus regimen). *Vnitr Lek* 2014, 60: 712-719. **(język publikacji).**
248. Zhang T, Lin M, Li W, Fan X, Du T, Zhao Y et al.: Comparison of the Efficacy and Safety of Insulin Detemir and Insulin Glargine in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial. *Adv Ther* 2016, 33: 178-185. **(nieadekwatna populacja).**
249. Zhang Y, Xie YJ, Meng DD, Zhang HH, Chen H, Liu E: Clinical study of treatment switching from premixed insulin to basal insulin combined with oral hypoglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2014, 6: 37. **(badanie obserwacyjne).**
250. Zhou LL, Ma JJ, Ma AX: Effects of premixed insulin lispro versus insulin glargine on type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis (Provisional abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effects* 2014, 1467-1475. **(język publikacji).**
251. Zhuang YG, Peng H, Huang F. A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* 2013; 17(19): 2566-2570. **(przegląd systematyczny).**
252. Zick R, Petersen B, Richter M, Haug C; SAFIR Study Group. Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technol Ther.* 2007 Dec;9(6):483-92. **(badanie obserwacyjne).**
253. Zjacic-Rotkvic V, Cigrovski-Berkovic M, Grulovic N, Barsic B. (2012) Efficacy and safety of a basal-bolus regimen with insulin glargine in patients with type 2 diabetes after failing premix insulin therapy: A multicenter postmarketing study. *Diabetol.Croat.* 41(1): 41-48. **(badanie obserwacyjne).**



254. Xie L, Wei W, Pan C, Du J, Baser O. A real-world study of patients with type 2 diabetes initiating basal insulins via disposable pens. *Adv Ther.* 2011 Nov;28(11):1000-11. **(badanie obserwacyjne).**

## 18. SPIS TABEL

Tabela 1. Kryteria włączenia/wyłączenia z przeglądu (PICOS).....	23
Tabela 2. Tabelaryczne zestawienie wyników przeglądów systematycznych (Ryś 2014, Ryś 2015).....	35
Tabela 3. Redukcja HbA <sub>1c</sub> (%); IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009) .....	38
Tabela 4. Redukcja FPG (mmol/l); IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009) .....	39
Tabela 5. Hipoglikemia objawowa; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009).....	39
Tabela 6. Hipoglikemia nocna objawowa; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009) .....	40
Tabela 7. Hipoglikemia ciężka; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009) .....	40
Tabela 8. Hipoglikemie objawowe; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009) .....	40
Tabela 9. Hipoglikemie objawowe; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009) .....	41
Tabela 10. Hipoglikemie objawowe; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009).....	41
Tabela 11. Końcowa dawka dobową insuliny: insulin bazalna [IU]; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009) .....	42
Tabela 12. Przyrost masy ciała; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009) .....	42
Tabela 13. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009).....	43
Tabela 14. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009) .....	44
Tabela 15. Poszczególne zdarzenia niepożądane; IG+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus (Rosenstock 2009) .....	45
Tabela 16. Zestawienie najważniejszych parametrów charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001).....	48
Tabela 17. Redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> ; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001) .....	49
Tabela 18. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% oraz poziomem HbA <sub>1c</sub> <7%; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011).....	50
Tabela 19. Poziom FBG; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001).....	51
Tabela 20. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił spadek poziomu FBG <6,7 mmol/l po 28 tyg. leczenia; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Rosenstock 2001).....	51
Tabela 21. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem, hipoglikemia objawowa, hipoglikemia nocna, hipoglikemia ciężka; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001).....	52
Tabela 22. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem oraz nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011).....	53
Tabela 23. Końcowa dawka dobową insuliny [U/kg] oraz [U]; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001).....	54
Tabela 24. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001).....	55
Tabela 25. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001) .....	56
Tabela 26. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001).....	57
Tabela 27. Poszczególne zdarzenia niepożądane; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011) .....	58
Tabela 28. Zestawienie najważniejszych parametrów charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003).....	62

Tabela 29. Redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> ; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003) .....	65
Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤7%, HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii, HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii objawowej, HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii nocnej, HbA <sub>1c</sub> <6,5%, HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% i brakiem hipoglikemii oraz HbA <sub>1c</sub> ≤7,5%; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Fritsche 2003, Hsia 2011, Home 2015, Riddle 2003, Strojek 2010) .....	67
Tabela 31. Zmiana stężenia FPG oraz FBG; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Riddle 2003, Massi Benedetti 2003) .....	70
Tabela 32. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem FPG ≤5,5 mmol/l, FPG ≤6,5 mmol/l i brakiem hipoglikemii nocnej oraz z poziomem FBG ≤6,7 mmol/l; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Riddle 2003, Massi Benedetti 2003) .....	74
Tabela 33. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem, hipoglikemia objawowa, hipoglikemia nocna, hipoglikemia nocna objawowa, hipoglikemia ciężka; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003) .....	75
Tabela 34. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem, objawowej, nocnej, nocnej objawowej, ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Fritsche 2003, Hsia 2011, Home 2015, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003).....	80
Tabela 35. Końcowa dawka dobową insuliny [U/kg] oraz [U]; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Home 2015, Hermanns 2015, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003) .....	83
Tabela 36. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Esposito 2008, Fritsche 2003, Hermanns 2015, Hsia 2011, Home 2015, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003).....	85
Tabela 37. DTSQ ogółem; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaschewitz 2006, Hermanns 2015, Home 2015).....	87
Tabela 38. DTSQ (hiperglikemia i hipoglikemia); IG+OAD vs NPH+OAD (Hermanns 2015).....	88
Tabela 39. Jakość życia wg DRQoL; IG+OAD vs NPH+OAD (Hermanns 2015) .....	88
Tabela 40. Jakość życia wg ITEQ oraz PAID; IG+OAD vs NPH+OAD (Hermanns 2015) .....	89
Tabela 41. Jakość życia wg SF-12; IG+OAD vs NPH+OAD (Hermanns 2015) .....	90
Tabela 42. Jakość życia wg EQ-5D; IG+OAD vs NPH+OAD (Hermanns 2015).....	90
Tabela 43. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003) .....	92
Tabela 44. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Home 2015, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003).....	94
Tabela 45. Poszczególne zdarzenia niepożądane; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaschewitz 2006, Strojek 2010, Massi Benedetti 2003, LANMET) .....	97
Tabela 46. Zestawienie najważniejszych parametrów charakterystyki wyjściowej populacji w badaniach włączonych do porównania IG+OAD vs ID+OAD (Cander 2014, Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rasenstock 2008) .....	102
Tabela 47. Redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> ; IG+OAD vs ID+OAD (Cander 2014, Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008).....	103
Tabela 48. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤7%, HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii, HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipoglikemii objawowej, HbA <sub>1c</sub> <6,5% oraz HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% i brakiem hipoglikemii objawowej; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008) .....	106
Tabela 49. Zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo; IG+OAD vs ID+OAD (Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008).....	108
Tabela 50. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił spadek poziomu FBG ≤6 mmol/l po 52 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Rosenstock 2008) .....	109



Tabela 51. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem, hipoglikemia objawowa, hipoglikemia nocna, hipoglikemia ciężka; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008).....	110
Tabela 52. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem, objawowej, nocnej, ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs ID+OAD (Cander 2014, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008).....	112
Tabela 53. Końcowa dawka dobową insuliny [U/kg] oraz [U]; IG+OAD vs ID+OAD (Cander 2014, Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008).....	114
Tabela 54. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; IG+OAD vs ID+OAD (Cander 2014, Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008).....	116
Tabela 55. DT5Qs ogółem oraz poszczególne komponenty; IG+OAD vs ID+OAD (Swinnen 2010).....	117
Tabela 56. Jakość życia wg DSC-R (ogółem oraz poszczególne parametry); IG+OAD vs ID+OAD (Swinnen 2010).....	119
Tabela 57. Jakość życia wg WHO-5; IG+OAD vs ID+OAD (Swinnen 2010).....	120
Tabela 58. Jakość życia wg HFS; IG+OAD vs ID+OAD (Swinnen 2010).....	120
Tabela 59. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+OAD vs ID+OAD (Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008).....	121
Tabela 60. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Rosenstock 2008).....	123
Tabela 61. Poszczególne zdarzenia niepożądane; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008).....	124
Tabela 62. Redukcja poziomu HbA1c (%); IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008).....	129
Tabela 63. Docelowy poziom HbA1c (<7%); IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008).....	130
Tabela 64. Liczby i odsetki pacjentów z poziomem HbA1c <7% oraz z brakiem hipoglikemii; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008).....	130
Tabela 65. Redukcja poziomu FPG [mmol/l]; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008).....	131
Tabela 66. Docelowy poziom FPG ≤6,0 [mmol/l]; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Hollander 2008).....	132
Tabela 67. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008).....	132
Tabela 68. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia objawowa; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Hollander 2008).....	133
Tabela 69. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia nocna; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008).....	133
Tabela 70. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008).....	134
Tabela 71. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008).....	134
Tabela 72. Liczba epizodów hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008).....	135
Tabela 73. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008).....	135
Tabela 74. Końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna + bolus [U/kg]; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Hollander 2008).....	136
Tabela 75. Końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna [U/kg]; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008).....	137
Tabela 76. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008).....	137
Tabela 77. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008).....	138
Tabela 78. Zdarzenia niepożądane ogółem oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD (Raskin 2009, Hollander 2008).....	139



Tabela 79. Redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> ; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005, Schiel 2007) .....	142
Tabela 80. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤7%; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005) .....	143
Tabela 81. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤7% oraz brakiem hipoglikemii; IG+OAD vs MIX (Janka 2005) .....	144
Tabela 82. Redukcja poziomu FBG; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005, Schiel 2007) .....	144
Tabela 83. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił spadek poziomu FBG ≤5,5 mmol/l; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006; Janka 2005) .....	145
Tabela 84. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; IG+OAD vs MIX (Janka 2005, Schiel 2007) .....	146
Tabela 85. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX (Janka 2005) .....	146
Tabela 86. Liczba epizodów hipoglikemii objawowej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX (Janka 2005) .....	147
Tabela 87. Liczba epizodów hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX (Janka 2005) .....	147
Tabela 88. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX (Janka 2005) .....	148
Tabela 89. Końcowa dawka dobową insuliny [IU]; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005, Schiel 2007) .....	148
Tabela 90. Średnia zmiana masy ciała (kg) względem wartości wyjściowej; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005, Schiel 2007) .....	149
Tabela 91. DT5Qs ogółem; IG+OAD vs MIX (Schiel 2007) .....	150
Tabela 92. Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+OAD vs MIX (Janka 2005, Schiel 2007) .....	150
Tabela 93. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony; IG+OAD vs MIX (Janka 2005) .....	151
Tabela 94. Redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> ; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006) .....	155
Tabela 95. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤7%; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006) .....	156
Tabela 96. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Raskin 2005) .....	157
Tabela 97. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> <7% i brakiem hipoglikemii; IG+OAD vs MIX+OAD (Strojek 2009) .....	158
Tabela 98. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> <7% i brakiem hipoglikemii nocnych; IG+OAD vs MIX+OAD (Strojek 2009) .....	158
Tabela 99. Wartości końcowe poziomu FBG (mmol/l); IG+OAD vs MIX+OAD (Robbins 2007) .....	158
Tabela 100. Zmiana FPG; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Raskin 2005, Kann 2006) .....	159
Tabela 101. Liczby i odsetki pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom FBG <6,7 mmol/l; IG+OAD vs MIX+OAD (Robbins 2007) .....	160
Tabela 102. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił docelowy poziom FPG (4,4-6,1 mmol/l); IG+OAD vs MIX+OAD (Raskin 2005) .....	160
Tabela 103. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009) .....	162
Tabela 104. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia objawowa; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Strojek 2009, Kann 2006) .....	162
Tabela 105. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia nocna; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007) .....	163
Tabela 106. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006) .....	164
Tabela 107. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009) .....	165

Tabela 108. Liczba epizodów hipoglikemii objawowej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX+OAD ( <i>DURABLE 1, Raskin 2005</i> ) .....	165
Tabela 109. Liczba epizodów hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX+OAD ( <i>DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009</i> ) .....	166
Tabela 110. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+OAD vs MIX+OAD ( <i>DURABLE 1</i> ) .....	167
Tabela 111. Końcowa dawka dobową insuliny [U/kg]; IG+OAD vs MIX+OAD ( <i>DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006</i> ) .....	167
Tabela 112. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; IG+OAD vs MIX+OAD ( <i>DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006</i> ) .....	168
Tabela 113. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+OAD vs MIX+OAD ( <i>DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006</i> ) .....	170
Tabela 114. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony; IG+OAD vs MIX+OAD ( <i>DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006</i> ) .....	171
Tabela 115. Poszczególne zdarzenia niepożądane; IG+OAD vs MIX+OAD ( <i>Robbins 2007</i> ) .....	174
Tabela 116. Redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> ; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vora 2015, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013</i> ) .....	177
Tabela 117. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> <7,5%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>DURABLE 2, Rosenstock 2008</i> ) .....	179
Tabela 118. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤7%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vora 2015, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013</i> ) .....	179
Tabela 119. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brak hipoglikemii; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Riddle 2013</i> ) .....	181
Tabela 120. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> <7% i brak hipoglikemii nocnej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Giugliano 2014</i> ) .....	182
Tabela 121. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014</i> ) .....	182
Tabela 122. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> <7%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Giugliano 2014</i> ) .....	184
Tabela 123. Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤6%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Rosenstock 2008</i> ) .....	184
Tabela 124. Zmiana poziomu FBG; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Jain 2010</i> ) .....	185
Tabela 125. Zmiana poziomu FPG; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Tinahones 2014, GINGER, Riddle 2013</i> ) .....	185
Tabela 126. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił spadek poziomu FBG ≤5,5 mmol/l; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>GINGER</i> ) .....	186
Tabela 127. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Jain 2010, Tinahones 2014, GINGER, Giugliano 2014</i> ) .....	187
Tabela 128. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia objawowa; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Rosenstock 2008, Tinahones 2014, GINGER</i> ) .....	188
Tabela 129. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia nocna; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, GINGER, Giugliano 2014</i> ) .....	189
Tabela 130. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014</i> ) .....	190
Tabela 131. Liczba epizodów hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>DURABLE 2, Jain 2010, Tinahones 2014</i> ) .....	191
Tabela 132. Liczba epizodów hipoglikemii objawowej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Rosenstock 2008, Tinahones 2014, GINGER</i> ) .....	193
Tabela 133. Liczba epizodów hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>DURABLE 2, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014</i> ) .....	193



Tabela 134. Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Rosenstock 2008, Tinahones 2014, GINGER, Giugliano 2014) .....	195
Tabela 135. Końcowa dawka dobową insuliny [U]; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Tinahones 2014, GINGER) .....	196
Tabela 136. Końcowa dawka dobową insuliny [U/kg]; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Bowering 2012, Giugliano 2014, Riddle 2013) .....	196
Tabela 137. Końcowa dawka dobową insuliny bazalnej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Tinahones 2014) .....	198
Tabela 138. Końcowa dawka dobową insuliny posiłkowej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Tinahones 2014) .....	198
Tabela 139. Zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny [U/ml]; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Vora 2015) .....	198
Tabela 140. Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vora 2015, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013) .....	199
Tabela 141. DTSQs ogółem oraz poszczególne komponenty; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Vora 2015, Giugliano 2014) .	201
Tabela 142. Utrata pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vora 2015, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013) .....	202
Tabela 143. Zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane oraz zgony; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vora 2015, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013) .....	205
Tabela 144. Poszczególne zdarzenia niepożądane (Vora 2015) .....	209
Tabela 145. Częstość występowania działań związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Abasaglar® w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego [3] .....	212
Tabela 146. Zdarzenia niepożądane insuliny glargine na podstawie Programu Żółtych Kart z 15 kwietnia 2016 roku .....	217
Tabela 147. Zestawienie wyników przeglądów systematycznych oceniających bezpieczeństwo IG w leczeniu cukrzycy typu 2 (Chen 2013, Karlstad 2013) .....	220
Tabela 148. Charakterystyka wyjściowa pacjentów włączonych do badania ORIGIN .....	222
Tabela 149. Liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia układu sercowo-naczyniowego (ORIGIN) .....	223
Tabela 150. Powikłania mikronaczyniowe (ORIGIN) .....	224
Tabela 151. Nowotwory oraz zgony z powodu nowotworów (ORIGIN) .....	225
Tabela 152. Strategia wyszukiwania w bazie CRD .....	237
Tabela 153. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed .....	238
Tabela 154. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane .....	241
Tabela 155. Strategia wyszukiwania w bazie Embase .....	243
Tabela 156. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Rosenstock 2009) .....	246
Tabela 157. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Koivisto 2011) .....	247
Tabela 158. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Rosenstock 2001) .....	250
Tabela 159. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Arakaki 2014) .....	252
Tabela 160. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Eliashewitz 2006) .....	254
Tabela 161. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Esposito 2008) .....	257
Tabela 162. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Forst 2010) .....	259
Tabela 163. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji (Fritsche 2003) .....	261

Tabela 164. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Hermanns 2015</i> ).....	263
Tabela 165. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Home 2015</i> ).....	265
Tabela 166. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Hsia 2011</i> ).....	268
Tabela 167. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>LANMET</i> ).....	270
Tabela 168. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Massi Benedetti 2003</i> ).....	272
Tabela 169. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Oikonomou 2014</i> ).....	275
Tabela 170. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Riddle 2003</i> ).....	277
Tabela 171. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Strojek 2010</i> ).....	279
Tabela 172. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Cander 2014</i> ).....	282
Tabela 173. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Elisha 2016</i> ).....	284
Tabela 174. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Meneghini 2013</i> ).....	286
Tabela 175. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Swinnen 2010</i> ).....	288
Tabela 176. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Rosenstock 2008</i> ).....	291
Tabela 177. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Hollander 2008</i> ).....	293
Tabela 178. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Raskin 2009</i> ).....	295
Tabela 179. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Al-Shaikh 2006</i> ).....	297
Tabela 180. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Janka 2005</i> ).....	298
Tabela 181. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Schiel 2007</i> ).....	300
Tabela 182. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>DURABLE 1</i> ).....	302
Tabela 183. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Kann 2006</i> ).....	304
Tabela 184. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Raskin 2005</i> ).....	306
Tabela 185. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Robbins 2007</i> ).....	307
Tabela 186. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Strojek 2009</i> ).....	309
Tabela 187. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>DURABLE 2</i> ).....	312



Tabela 188. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Jain 2010</i> ).....	313
Tabela 189. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Rosenstock 2008</i> ).....	315
Tabela 190. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Tinahones 2014</i> ).....	317
Tabela 191. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Vora 2015</i> ).....	319
Tabela 192. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Bowering 2012</i> ).....	321
Tabela 193. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>GINGER</i> ).....	322
Tabela 194. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Giugliano 2014</i> ).....	324
Tabela 195. Charakterystyka badania, kryteria włączenia i wykluczenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów oraz charakterystyka interwencji ( <i>Riddle 2013</i> ).....	326
Tabela 196. Opis skali <i>Jadad</i> .....	387
Tabela 197. Ocena wiarygodności badania <i>Rosenstock 2009</i> .....	387
Tabela 198. Ocena wiarygodności badania <i>Arakaki 2014</i> .....	388
Tabela 199. Ocena wiarygodności badania <i>Eliaschewitz 2006</i> .....	388
Tabela 200. Ocena wiarygodności badania <i>Esposito 2008</i> .....	388
Tabela 201. Ocena wiarygodności badania <i>Forst 2010</i> .....	389
Tabela 202. Ocena wiarygodności badania <i>Fritsche 2003</i> .....	389
Tabela 203. Ocena wiarygodności badania <i>Hermanns 2015</i> .....	390
Tabela 204. Ocena wiarygodności badania <i>Home 2015</i> .....	390
Tabela 205. Ocena wiarygodności badania <i>Hsia 2011</i> .....	391
Tabela 206. Ocena wiarygodności badania <i>LANMET (Yki-Järvinen 2006)</i> .....	391
Tabela 207. Ocena wiarygodności badania <i>Massi Benedetti 2003</i> .....	392
Tabela 208. Ocena wiarygodności badania <i>Oikonomou 2014</i> .....	392
Tabela 209. Ocena wiarygodności badania <i>Riddle 2003</i> .....	393
Tabela 210. Ocena wiarygodności badania <i>Strojek 2010</i> .....	393
Tabela 211. Ocena wiarygodności badania <i>Koivisto 2011</i> .....	394
Tabela 212. Ocena wiarygodności badania <i>Rosenstock 2001</i> .....	394
Tabela 213. Ocena wiarygodności badania <i>Cander 2014</i> .....	395
Tabela 214. Ocena wiarygodności badania <i>Elisha 2016</i> .....	395
Tabela 215. Ocena wiarygodności badania <i>Meneghini 2013</i> .....	396
Tabela 216. Ocena wiarygodności badania <i>Swinnen 2010</i> .....	396
Tabela 217. Ocena wiarygodności badania <i>Rosenstock 2008</i> .....	397
Tabela 218. Ocena wiarygodności badania <i>Hollander 2008</i> .....	397
Tabela 219. Ocena wiarygodności badania <i>Raskin 2009</i> .....	398
Tabela 220. Ocena wiarygodności badania <i>Al-Shaikh 2006</i> .....	398
Tabela 221. Ocena wiarygodności badania <i>Janka 2005</i> .....	399
Tabela 222. Ocena wiarygodności badania <i>Schiel 2007</i> .....	399

<b>Tabela 223. Ocena wiarygodności badania DURABLE 1 .....</b>	<b>400</b>
<b>Tabela 224. Ocena wiarygodności badania Konn 2006 .....</b>	<b>400</b>
<b>Tabela 225. Ocena wiarygodności badania Roskin 2005 .....</b>	<b>401</b>
<b>Tabela 226. Ocena wiarygodności badania Robbins 2007 .....</b>	<b>401</b>
<b>Tabela 227. Ocena wiarygodności badania Strojek 2009 .....</b>	<b>402</b>
<b>Tabela 228. Ocena wiarygodności badania DURABLE 2 .....</b>	<b>402</b>
<b>Tabela 229. Ocena wiarygodności badania Jain 2010 .....</b>	<b>403</b>
<b>Tabela 230. Ocena wiarygodności badania Rosenstock 2008 .....</b>	<b>403</b>
<b>Tabela 231. Ocena wiarygodności badania Tinahones 2014 .....</b>	<b>404</b>
<b>Tabela 232. Ocena wiarygodności badania Voro 2015 .....</b>	<b>404</b>
<b>Tabela 233. Ocena wiarygodności badania Bowering 2012 .....</b>	<b>405</b>
<b>Tabela 234. Ocena wiarygodności badania GINGER.....</b>	<b>405</b>
<b>Tabela 235. Ocena wiarygodności badania Giugliano 2014 .....</b>	<b>406</b>
<b>Tabela 236. Ocena wiarygodności badania Riddle 2013.....</b>	<b>406</b>

## 19. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie HbA <sub>1c</sub> po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010) .....	329
Wykres 2. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> ≤7% po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010) .....	329
Wykres 3. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> ≤7% bez hipoglikemii objawowej po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010) .....	329
Wykres 4. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> <6,5% po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010) .....	330
Wykres 5. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie glukozy w osoczu na czczo po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010) .....	331
Wykres 6. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii objawowej po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010) .....	331
Wykres 7. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010) .....	331
Wykres 8. Metaanaliza średnich końcowych różnic w końcowej dawce dobowej insuliny [U/kg] po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Elisha 2016, Meneghini 2013) .....	332
Wykres 9. Metaanaliza średnich końcowych różnic w końcowej dawce dobowej insuliny [U] po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010) .....	333
Wykres 10. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w masie ciała po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010) .....	333
Wykres 11. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem; 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Elisha 2016, Meneghini 2013, Swinnen 2010) .....	334
Wykres 12. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010) .....	334
Wykres 13. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia; 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs ID+OAD (Meneghini 2013, Swinnen 2010) .....	335
Wykres 14. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie HbA <sub>1c</sub> po 24-28 tyg. leczenia; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001) .....	335
Wykres 15. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii nocnej po 24-28 tyg. leczenia; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001) .....	336
Wykres 16. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej po 24-28 tyg. leczenia; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001) .....	336
Wykres 17. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w masie ciała po 24-28 tyg. leczenia; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001) .....	337
Wykres 18. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001) .....	337
Wykres 19. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001) .....	338
Wykres 20. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem po 24-28 tyg. leczenia; IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD (Koivisto 2011, Rosenstock 2001) .....	338
Wykres 21. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie HbA <sub>1c</sub> po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Riddle 2003, Strjok 2010) .....	338
Wykres 22. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> ≤7% po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Esposito 2008, Home 2015, Hsia 2011, Riddle 2003, Strjok 2010) .....	339
Wykres 23. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> ≤7% przy braku hipoglikemii nocnej po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaschewitz 2006, Home 2015, Riddle 2003) .....	340



Wykres 24. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> <6,5% po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Home 2015, Strojek 2010).....	340
Wykres 25. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> ≤7,5% po 24 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Fritsche 2003).....	341
Wykres 26. Metaanaliza różnicy średniej zmiany FPG po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Esposito 2008, Hsia 2011, Home 2015, LANMET, Riddle 2003).....	341
Wykres 27. Metaanaliza różnicy średniej zmiany FBG po 12-24 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Forst 2010, Fritsche 2003, Hermanns 2015, Home 2015, Oikonomou 2014) .....	342
Wykres 28. Metaanaliza różnicy średniej zmiany FPG i FBG po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaszewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hsia 2011, Hermanns 2015, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Riddle 2003, Strojek 2010).....	342
Wykres 29. Metaanaliza różnicy średniej zmiany FPG i FBG po 52 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Massi Benedetti 2003) .....	343
Wykres 30. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji poziomu FPG ≤5,5 mmol/l po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Esposito 2008, Riddle 2003) .....	343
Wykres 31. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji poziomu FPG ogółem po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Esposito 2008, Riddle 2003) .....	344
Wykres 32. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ogółem po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, LANMET, Oikonomou 2014, Strojek 2010).....	344
Wykres 33. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii objawowej po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Esposito 2008, Fritsche 2003, Hermanns 2015, Home 2015, Hsia 2015).....	345
Wykres 34. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii nocnej po 24-26 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Esposito 2008, Fritsche 2003, Hsia 2015, Strojek 2010).....	345
Wykres 35. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii nocnej objawowej po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Hermanns 2015, Home 2015).....	346
Wykres 36. . Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaszewitz 2006, Fritsche 2003, Home 2015, Riddle 2003, Strojek 2010).....	346
Wykres 37. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii ogółem po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Esposito 2008, Strojek 2010).....	347
Wykres 38. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii objawowej po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Home 2015, LANMET).....	347
Wykres 39. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii nocnej po 24 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Strojek 2010) .....	348
Wykres 40. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii nocnej objawowej po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Home 2015).....	348
Wykres 41. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii ciężkiej po 24 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Strojek 2010) .....	349
Wykres 42. Metaanaliza średnich końcowych różnic w końcowej dawce dobowej insuliny [U/kg] po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Esposito 2008, Hermanns 2015, Home 2015, Hsia 2011, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010) .....	349
Wykres 43. Metaanaliza średnich końcowych różnic w końcowej dawce dobowej insuliny [U] po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaszewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Home 2015, Hsia 2011, Riddle 2003).....	349
Wykres 44. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w masie ciała po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Esposito 2008, Fritsche 2003, Hermanns 2015, Home 2015, Hsia 2011, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010).....	350
Wykres 45. Metaanaliza średniej zmiany liczby punktów w skali DT5Q po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Eliaszewitz 2006, Hermanns 2015, Home 2015).....	351
Wykres 46. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaszewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, Hermanns 2015, Home 2015, Hsia 2011, Riddle 2003, Strojek 2010) .....	351



Wykres 47. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Fritsche 2003, Home 2015, Hsia 2011, LANMET, Riddle 2003, Strojek 2010) .....	351
Wykres 48. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Home 2015, LANMET, Oikonomou 2014, Strojek 2010) ....	352
Wykres 49. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych po 12-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, LANMET, Strojek 2010).....	353
Wykres 50. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zgonów po 24-36 tyg. leczenia; IG+OAD vs NPH+OAD (Fritsche 2003, Home 2015) .....	353
Wykres 51. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie HbA <sub>1c</sub> ; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005, Schiel 2007) .....	354
Wykres 52. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> ≤7%; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005)...	354
Wykres 53. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie FBG; IG+OAD vs MIX (Janka 2005, Schiel 2007) .....	355
Wykres 54. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji FBG ≤5,5 mmol/l; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005) .....	355
Wykres 55. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ogółem; IG+OAD vs MIX (Janka 2005, Schiel 2007) .....	356
Wykres 56. Metaanaliza różnicy średniej zmiany masy ciała (kg) względem wartości wyjściowej; IG+OAD vs MIX (Al-Shaikh 2006, Janka 2005).....	356
Wykres 57. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+OAD vs MIX (Janka 2005, Schiel 2007).....	357
Wykres 58. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie HbA <sub>1c</sub> ; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006).....	358
Wykres 59. Wykres 60. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> ≤7%; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006).....	358
Wykres 61. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Raskin 2005).....	359
Wykres 62. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie FPG; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Raskin 2005, Kann 2006) .....	359
Wykres 63. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia docelowych poziomów FBG i FPG; IG+OAD vs MIX+OAD (Robbins 2007, Raskin 2005) .....	360
Wykres 64. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ogółem; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009) .....	360
Wykres 65. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii objawowej; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Strojek 2009, Kann 2006) .....	361
Wykres 66. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii nocnej; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007) .....	361
Wykres 67. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006).....	362
Wykres 68. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii ogółem (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007) .....	362
Wykres 69. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii objawowej (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Raskin 2005) .....	363
Wykres 70. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii nocnej (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007) .....	363
Wykres 71. Metaanaliza średnich końcowych różnic w końcowej dawce dobowej insuliny [U/kg] oraz [U]; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006) .....	364
Wykres 72. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w masie ciała względem wartości wyjściowej; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Raskin 2005) .....	364

Wykres 73. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005, Kann 2006) .....	365
Wykres 74. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu działań niepożądanych; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005) .....	365
Wykres 75. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem; IG+OAD vs MIX+OAD (Robbins 2007, Strojek 2009, Kann 2006) .....	366
Wykres 76. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Robbins 2007, Kann 2006).....	366
Wykres 77. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zgonów; IG+OAD vs MIX+OAD (DURABLE 1, Strojek 2009) .....	367
Wykres 78. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie HbA <sub>1c</sub> ; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vara 2015) .....	367
Wykres 79. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie HbA <sub>1c</sub> ; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013) .....	368
Wykres 80. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> <7,5%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Rosenstock 2008).....	368
Wykres 81. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> ≤7%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vara 2015) .....	369
Wykres 82. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> ≤7%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013) .....	369
Wykres 83. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> ≤7% i braku hipoglikemii; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Riddle 2013a, Riddle 2013b).....	370
Wykres 84. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014) .....	370
Wykres 85. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia redukcji HbA <sub>1c</sub> ≤6,5%; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014) .....	371
Wykres 86. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w poziomie FPG; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (GINGER, Riddle 2013) .	371
Wykres 87. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ogółem; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Jain 2010, Tinahones 2014) .....	372
Wykres 88. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ogółem; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (GINGER, Giugliano 2014) .....	372
Wykres 89. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii objawowa; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Rosenstock 2008, Tinahones 2014) .....	373
Wykres 90. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii nocnej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014).....	373
Wykres 91. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii nocnej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (GINGER, Giugliano 2014) .....	374
Wykres 92. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014) .....	374
Wykres 93. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia hipoglikemii ciężkiej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014) .....	375
Wykres 94. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii ogółem (w przeliczeniu na pacjenta na rok) IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Jain 2010, Tinahones 2014) .....	375
Wykres 95. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii ogółem (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014) .....	376
Wykres 96. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii objawowej (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (Rosenstock 2008, Tinahones 2014).....	376
Wykres 97. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii nocnej (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+bolus±OAD vs MIX±OAD (DURABLE 2, Rosenstock 2008, Tinahones 2014).....	377



Wykres 98. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii nocnej (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014</i> ).....	377
Wykres 99. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii ciężkiej (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Rosenstock 2008, Tinahones 2014</i> ).....	378
Wykres 100. Metaanaliza różnicy średnich wartości hipoglikemii ciężkiej (w przeliczeniu na pacjenta na rok); IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>GINGER, Giugliano 2014</i> ) .....	378
Wykres 101. Metaanaliza średnich końcowych różnic w końcowej dawce dobowej insuliny [U/kg]; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008</i> ).....	379
Wykres 102. Metaanaliza średnich końcowych różnic w końcowej dawce dobowej insuliny [U/kg]; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Bowering 2012, Giugliano 2014, Riddle 2013</i> ).....	379
Wykres 103. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w masie ciała względem wartości wyjściowej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vara 2015</i> ).....	380
Wykres 104. Metaanaliza różnicy średniej zmiany w masie ciała względem wartości wyjściowej; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013</i> ).....	380
Wykres 105. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vara 2015</i> ).....	381
Wykres 106. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania ogółem; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013</i> ).....	381
Wykres 107. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>DURABLE 2, Jain 2010, Tinahones 2014, Vara 2015</i> ).....	382
Wykres 108. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia utraty pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013</i> ).....	382
Wykres 109. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Jain 2010, Tinahones 2014, Vara 2015</i> ).....	383
Wykres 110. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013</i> ) .....	383
Wykres 111. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>DURABLE 2, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Vara 2015</i> ).....	384
Wykres 112. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Riddle 2013</i> ).....	384
Wykres 113. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zgonów; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>DURABLE 2, Jain 2010, Vara 2015</i> ) .....	385
Wykres 114. Metaanaliza ilorazu szans wystąpienia zgonów; IG+bolus±OAD vs MIX±OAD ( <i>Bowering 2012, GINGER</i> )....	385
Wykres 115. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) .....	385