

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0



INSULINA DEGLUDEC/INSULINA ASPART (RYZODEG®) W LECZENIU CUKRZYCY



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

STRESZCZENIE	11
1. WSTĘP.....	16
1.1. Cel analizy klinicznej	16
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	16
2. PROBLEM ZDROWOTNY	18
3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	19
3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej.....	19
3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	19
3.3. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych.....	22
3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej	22
3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	23
3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań.....	23
3.5. Ekstrakcja danych	24
3.6. Analiza statystyczna.....	24
4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	26
5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ.....	29
5.1. Charakterystyka badań randomizowanych	29
5.1.1. T1DM	29
5.1.2. T2DM	31
5.2. Charakterystyka badań obserwacyjnych typu <i>real word data</i>	38
6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ DLA IDEGASP W TERAPII T1DM.....	40
6.1. IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp	40
6.1.1. Kontrola glikemii.....	40
6.1.2. Epizody hipoglikemii.....	42
6.1.3. Końcowa dawka insuliny	45
6.1.4. Przyrost masy ciała	46
6.1.5. Jakość życia.....	47
6.1.6. Zdarzenia niepożądane.....	48
7. WYNIKI ANALIZY STATYSTYCZNEJ DLA IDEGASP W TERAPII T2DM	50
7.1. IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD.....	50
7.1.1. Kontrola glikemii.....	50

7.1.2.	Epizody hipoglikemii.....	52
7.1.3.	Końcowa dawka insuliny.....	56
7.1.4.	Przyrost masy ciała.....	56
7.1.5.	Jakość życia.....	57
7.1.6.	Zdarzenia niepożądane.....	59
7.2.	IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD.....	60
7.2.1.	Kontrola glikemii.....	60
7.2.2.	Epizody hipoglikemii.....	62
7.2.3.	Przyrost masy ciała.....	63
7.2.4.	Końcowa dawka insuliny.....	64
7.2.5.	Jakość życia.....	64
7.2.6.	Zdarzenia niepożądane.....	65
8.	ANALIZA EFEKTYWNOŚCI RZECZYWISTEJ	67
9.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	69
9.1.	Alerty bezpieczeństwa	69
9.2.	Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych	72
10.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	75
11.	WNIOSKI KOŃCOWE	76
11.1.	IDegAsp w terapii T1DM	76
11.2.	IDegAsp w terapii T2DM	77
12.	OGRANICZENIA.....	79
13.	DYSKUSJA	81
14.	BIBLIOGRAFIA	86
15.	SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW	90
15.1.	Spis tabel.....	90
15.2.	Spis wykresów	92
15.3.	Spis rysunków	92
ANEKS A.	STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH	93
ANEKS B.	CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ	96
B.1.	Charakterystyka badań randomizowanych.....	96
B.1.1.	T1DM	96
B.1.2.	T2DM	99

B.2.	Charakterystyka badania obserwacyjnego typu RWD.....	106
B.3.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych	108
B.4.	Ocena wiarygodności badania RWD wg skali NICE.....	111
B.5.	Hierarchia testowania hipotez w badaniach zakwalifikowanych do analizy	111
ANEKS C.	SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	114
C.1.	Wyniki szczegółowe w odniesieniu do jakości życia dla poszczególnych domen kwestionariuszy.....	114
C.2.	Wyniki bezpieczeństwa szczegółowego	119
C.2.1.	T1DM	119
C.2.2.	T2DM	120
C.3.	Wyniki metaanaliz	124
ANEKS D.	DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH.....	142
ANEKS E.	BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY	144
ANEKS F.	FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	153
F.1.	Ocena ryzyka błędu wg Cochrane	153
F.2.	Ocena wiarygodności badań klinicznych wg skali NICE.....	156
F.3.	Formularze do ekstrakcji danych z badania.....	157

Indeks skrótów

ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (<i>American Diabetes Association</i>)
ADR	Działania niepożądane związane ze stosowaniem leku (<i>Adverse Drug Reaction</i>)
aGI	Inhibitory alfa-glukozydazy (<i>Alfa-glucosidase inhibitor</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BIAsp	Insulina dwufazowa aspart (<i>Biphasic insulin aspart</i>)
bd	Brak danych
BHI	Dwufazowa insulina ludzka (<i>biosynthetic human insulin</i>)
BID	Dwa razy dziennie (<i>Bis in die</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body mass index</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
DiabMedSat	Kwestionariusz do oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy (<i>Diabetes Medication Satisfaction</i>)
DPM	Skala do oceny jakości życia (<i>Diabetes Productivity Measure</i>)
DPP-4	Inhibitor dipeptydylo-peptydazy 4 (<i>Dipeptidyl peptidase-4inhibitor</i>)
EASD	Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (<i>European Association for the Study of Diabetes</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FBG	Poziom glukozy na czczo we krwi (<i>Fasting Blood Glucose</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków

(Food and Drug Administration)

FPG	Poziom glukozy na czczo w surowicy (Fasting Plasma Glucose)
GL	Glinidy (Glinides)
GLP-1	Glukagonopodobny peptyd-1 (Glucagon-like peptide-1)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (Glycatedhemoglobin)
IAsp	Insulina aspart (Insulin aspart)
IDegAsp	Insulina degludec/insulina aspart (Insulin degludec/insulin aspart)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (International Diabetes Federation)
IGlar	Insulina glargine (Insulin glargine)
IS	Wynik istotny statystycznie
ISPAD	Międzynarodowe Stowarzyszenie Diabetologiczne Dzieci i Młodzieży (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (Intention-To-Treat Analysis)
ITR-QOL	Kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (Insulin Therapy Related Quality of Life)
ITR-QOLN	Kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (Insulin Therapy Related Quality of Life at Night)
IQR	Przedział międzykwartyłowy (Interquartile ranges)
IWRS	Interaktywny system internetowy (Interactive web response system)
IVRS	System w telekomunikacji, umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (Interactive voice response system)
LAA	Długodziałające analogi insuliny (Longacting insulin analogs)
LOCF	Metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (Last observation carried forward)

MD	Średnia różnica (<i>Mean difference</i>)
MedDRA	Międzynarodowy słownik terminologii medycznej (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MET	Metformina (<i>Metformin</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention To Treat</i>)
N	Liczebność próby
nd	Nie dotyczy
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie. (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy w określonym czasie (<i>Number Needed-To-Treat</i>)
NPH	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania (<i>Neutral Protamin Hagedorn</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie
NYHA	Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>New York Heart Association</i>)
OAD	Doustne leki przeciwcukrzycowe (<i>Oral Anti-diabetic Drugs</i>)
OD	Raz dziennie (<i>Once daily</i>)
OR	Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>)
p	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α)
PIO	Pioglitazon (<i>Pioglitazone</i>)
pMIX	Insuliny zmieszane przed użyciem (<i>Premix insulin</i>)
PP	Analiza zgodnie z protokołem (<i>Per protocol</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

QoL	Jakość życia (<i>Quality of Life</i>)
RCT	Randomizowane badania kliniczne (<i>Randomized Controlled trial</i>)
RD	Bezwzględna różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RWD	Badania efektywności rzeczywistej (<i>Real world data</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SF-36 v2	Kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (<i>Short –Form 36 Health Survey version 2</i>)
SGLT-2i	Inhibitor kotransportera 2 glukozy zależnego od jonów sodowych (<i>Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor</i>)
SMBG	Samodzielny pomiar glukozy we krwi (<i>Self-measured blood glucose</i>)
SMPG	Samodzielny pomiar glukozy w osoczu (<i>Self-measured plasma glucose</i>)
SU	Sulfonamocznik (<i>Sulfonyurea</i>)
T1DM	Cukrzyca typu 1 (<i>Type 1 Diabetes Mellitus</i>)
T2DM	Cukrzyca typu 2 (<i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
TEAE	Zdarzenie niepożądane (<i>Adverse Event</i>)
TESAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (<i>Serious Adverse Events</i>)
TRIM-D	Kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (<i>Treatment Related Impact Measures for Diabetes</i>)
TZD	Tiazolidynodion (<i>Thiazolidinediones</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych

WHO Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ryzodeg® (insulina degludec / insulina aspart w stosunku 70/30, IDegAsp) w populacji:

- dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia z cukrzycą typu 1 (T1DM),
- pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM):
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.
- pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).

■ Metodyka

Analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki pierwotnych badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

Przeszukano w sposób systematyczny kluczowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library i inne) oraz inne źródła, w celu identyfikacji odpowiednich doniesień naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IDegAsp w populacji docelowej.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1 052 pozycje bibliograficzne (w tym powtarzające się tytuły). Wstępnej selekcji odnalezionych prac dokonano na podstawie tytułów i abstraktów, a do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 131 pozycje. Kryteria włączenia spełniło **6 badań randomizowanych** opisanych w 37 publikacjach oraz **1 badanie RWD** opisanych w 1 publikacji.

Spośród 6 badań RCT, 2 prace dotyczyły porównania IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp w leczeniu T1DM, przy czym jedno przeprowadzono w populacji pediatrycznej (Battelino 2018), zaś drugie w populacji dorosłych (BOOST T1). Pozostałe 4 badania RCT przeprowadzono u pacjentów z T2DM, wśród nich 3 prace ukierunkowane były na ocenę IDegAsp \pm OAD vs BAsp \pm OAD (INTENSIFY PREMIX I, INSTENSIFY ALL oraz INTENSIFY PREMIX/ALL2) oraz ocenę schematu IDegAsp \pm OAD względem IGlar + IAsp \pm OAD (Phillis-Tsimikas 2018).

Badanie RWD to prospektywne badanie obserwacyjne opisujące skuteczność IDegAsp w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej japońskiego ośrodka, którego celem była ocena zmian w zakresie kontroli glikemii oraz jakości życia, u pacjentów z T2DM, którzy zmienili leczenie z BAsp30 lub BHI30 na IDegAsp.

■ Wyniki analizy skuteczności w populacji T1DM

IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp (Populacja pediatryczna)

Schemat z wykorzystaniem **IDegAsp w porównaniu do** schematu z wykorzystaniem **IDet** cechuje się:

- porównywalnym wpływem na wyrównanie glikemiczne wyrażone, m.in.:
 - redukcją poziomu HbA1c (MD = -0,04 [-0,23; 0,15]),
 - redukcją poziomu FPG (MD = 0,31 [-0,70; 1,33])
 - przyrostem glikemii poposiłkowej w ramach SMPG dla wszystkich posiłków łącznie (MD = 0,15 [-0,65; 0,95])
- porównywalnym ryzykiem i częstością występowania:
 - hipoglikemii potwierdzonej (RR = 1,01 [0,95; 1,08], *Rate ratio* = 0,95 [0,76; 1,17])
 - hipoglikemii wg ISPAD (RR = 1,04 [0,996; 1,08], *Rate ratio* = 0,97 [0,94; 1,01])
 - hipoglikemii nocnej potwierdzonej (RR = 0,94 [0,79; 1,13], *Rate ratio* = 1,09 [0,81; 1,48])
 - hipoglikemii nocnej wg ISPAD (RR = 0,99 [0,88; 1,12], *Rate ratio* = 1,06 [0,96; 1,18])
- mniejszą końcową dobową dawką insuliny dla całego schematu leczenia (MD = -0,15 [-0,22; -0,08])
- większym przyrostem masy ciała (MD = 0,70 [0,30; 1,10]), a w konsekwencji także BMI (MD = 0,30 [0,12; 0,48]).
- porównywalnym ryzykiem wystąpienia TEAE ogółem oraz szczegółowych TEAE.

IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp (Populacja dorosłych)

Schemat z wykorzystaniem **IDegAsp w porównaniu do** schematu z wykorzystaniem **IDet** cechuje się:

- porównywalną skutecznością w zakresie wyrównania glikemicznego wyrażonego, m.in.:
 - zmianą poziomu HbA1c (po 26 tyg. MD = -0,05 [-0,18; 0,08]; po 52 tyg. MD = -0,10 [-0,24; 0,03])
 - redukcją poziomu FPG (po 26 tyg. MD = 0,23 [-0,46; 0,91]; po 52 tyg. MD = -0,07 [-0,79; 0,66]),
 - szansą osiągnięcia docelowych wartości HbA1c (po 26 tyg. OR = 1,35 [0,85; 2,14]; po 52 tyg. OR = 1,56 [0,94; 2,59])
 - przyrostem glikemii poposiłkowej w ramach SMPG dla wszystkich posiłków łącznie (po 26 tyg. MD = 0,24 [-0,27; 0,74])
- większym przyrostem glikemii poposiłkowej w ramach SMPG dla wszystkich posiłków łącznie (po 52 tyg. MD = 0,64 [0,14; 1,14])
- mniejszą końcową dobową dawką insuliny dla całego schematu (MD = -0,14 [-0,23; -0,05]; po 52 tyg. MD = -0,15 [-0,26; -0,04])
- porównywalnym ryzykiem i/lub częstością występowania:
 - hipoglikemii potwierdzonej (po 26 tyg. RR = 1,01 [0,96; 1,06], *rate ratio* = 0,91 [0,76; 1,09]; po 52 tyg. RR = 1,01 [0,97; 1,06], *rate ratio* = 0,95 [0,79; 1,14]),
 - hipoglikemii wg ADA (po 26 tyg. RR = 1,02 [0,98; 1,05], *rate ratio* = 0,98 [0,95; 1,01] po 52 tyg. RR = 1,02 [0,99; 1,05])
 - hipoglikemii ciężkiej wg ADA (po 26 tyg. RR = 0,79 [0,48; 1,31], *rate ratio* = 1,19 [0,58; 2,41]; po 52 tyg. RR = 0,72 [0,48; 1,08], *rate ratio* = 0,98 [0,54; 1,79]),
 - hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA (po 26 tyg. RR = 0,50 [0,21; 1,17]; po 52 tyg. RR = 0,93 [0,44; 1,95])
- redukcją ryzyka i częstości występowania:
 - hipoglikemii nocnej potwierdzonej (po 26 tyg. RR = 0,76 [0,67; 0,88]; po 52 tyg. RR = 0,81 [0,72; 0,92])
 - hipoglikemii nocnej wg ADA (po 26 tyg. RR = 0,82 [0,74; 0,92], po 52 tyg. RR = 0,87 [0,79; 0,95])
- porównywalnym wpływem na jakości życia z wyjątkiem jednej domeny kwestionariusza DPM opisującej efektywną obecność w pracy („*work productivity*”), w ramach której wykazano istotną statystycznie przewagę schematu z wykorzystaniem IDegAsp nad schematem z IDet (po 26 tyg. MD = 2,9 [0,5; 5,2])
- większym przyrostem masy ciała (po 26 tyg. MD = 1,00 [0,36; 1,64]; po 52 tyg. MD = 1,60 [0,86; 2,34]) oraz BMI (po 26 tyg. MD = 0,30 [0,08; 0,52]; po 52 tyg. MD = 0,60 [0,34; 0,86])

- porównywalnym ryzykiem wystąpienia TEAE ogółem oraz szczegółowych TEAE, z wyjątkiem reakcji w miejscu podania, które istotnie statystycznie rzadziej występowały w grupie IDegAsp (po 52 tyg. RR = 0,28 [0,09; 0,81]).

■ Wyniki analizy skuteczności w populacji T2DM

IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD

Schemat z wykorzystaniem **IDegAsp w porównaniu do** schematu z wykorzystaniem **BIAsp** cechuje się:

- porównywalną skutecznością w zakresie wyrównania glikemicznego wyrażonego, m.in.:
 - zmianą poziomu HbA1c (MD = -0,03 [-0,11; 0,05])
 - szansą osiągnięcia docelowych wartości HbA1c <7,0% (OR = 1,14 [0,90; 1,45])
 - przyrostem glikemii poposiłkowej w ramach SMPG dla wszystkich posiłków łącznie (MD = 0,14 [-0,08; 0,36])
- większą redukcją FPG (MD = -1,23 [-1,43; -1,02])
- większą szansą uzyskania docelowych wartości HbA1c <7,0% bez hipoglikemii potwierdzonej (OR = 1,92 [1,44; 2,55])
- porównywalnym przyrostem masy ciała (MD = -0,05 [-0,35; 0,25]) i BMI (MD = -0,01 [-0,13; 0,10])
- mniejszą końcową dobową dawką insuliny na schemat (MD = -0,16 [-0,21; -0,12])
- poprawą jakości życia w zakresie:
 - domen: obciążenie leczeniem i zarządzanie cukrzycą w TRIM-D (odpowiednio MD = 2,59 [0,74; 4,45], MD = 2,07 [0,23; 3,91])
 - komponenty produktywność życiowa oraz wydajność pracy w DPM (odpowiednio MD = 2,19 [0,05; 4,33]; MD = 3,16 [0,51; 5,81])
 - skali psychicznej ogółem SF-36 v2 (MD = 1,14 [0,23; 2,04]) oraz w domenie tego kwestionariusza – ograniczenie aktywności z powodu problemów emocjonalnych (MD = 1,06 [0,05; 2,07]).
- mniejszym ryzykiem i/lub częstością występowania:
 - hipoglikemii ciężkiej wg ADA (RR = 0,36 [0,18; 0,72])
 - hipoglikemii nocnej (RR = 0,70 [0,57; 0,84]; *Rate ratio* = 0,49 [0,29; 0,84])
 - hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA (RR = 0,18 [0,05; 0,66])
- porównywalnym ryzykiem wystąpienia TEAE ogółem oraz szczegółowych TEAE, z wyjątkiem TESAE ogółem, które istotnie statystycznie rzadziej raportowano w grupie IDegAsp (RR = 0,64 [0,45; 0,91]).

IDegAsp ± OAD vs IGlAr + IAsp ± OAD

Schemat z wykorzystaniem **IDegAsp w porównaniu do** schematu z wykorzystaniem **IGlAr** cechuje się:

- porównywalną skutecznością w zakresie wyrównania glikemicznego wyrażonego, m.in.:
 - zmianą poziomu HbA1c (po 26 tyg. MD = 0,07 [-0,06; 0,21], po 38 tyg. MD = 0,09 [-0,04; 0,22])
 - redukcją poziomu FPG (po 26 tyg. MD = 0,04 [-0,34; 0,42], po 38 tyg. MD = -0,24 [-0,60; 0,13]),
 - szansą osiągnięcia docelowych wartości HbA1c <7% (po 26 tyg. OR = 1,07 [0,74; 1,54], po 38 tyg. OR = 0,95 [0,66; 1,38])
 - przyrostem glikemii poposiłkowej w ramach SMPG dla wszystkich posiłków łącznie (po 26 tyg. MD = 0,10 [-0,23; 0,43], po 38 tyg. MD = 0,30 [-0,01; 0,62])
- porównywalnym przyrostem masy ciała (po 26 tyg. MD = 0,30 [-0,27; 0,87], po 38 tyg. MD = 0,10 [-0,54; 0,74]) i BMI (po 26 tyg. MD = 0,10 [-0,11; 0,31], po 38 tyg. MD = 0,00 [-0,23; 0,23])

- zmniejszeniem końcowej dobowej dawki insuliny na schemat (po 26 tyg. MD = -0,12 [-0,19; -0,05]; po 38 tyg. MD = -0,09 [-0,17; -0,01])
- poprawą jakości życia w zakresie:
 - wyniku ogólnego kwestionariusza TRIM-D (po 26 tyg. MD = 2,60 [0,57; 4,63]),
 - domen: obciążenie leczeniem (po 26 tyg. MD = 3,60 [0,66; 6,54]), przestrzeganiu zaleceń lekarskich po 26 tyg. MD = 3,70 [1,18; 6,22], po 38 tyg. MD = 3,50 [1,05; 5,95]) oraz zdrowia psychicznego po 26 tyg. (MD = 2,90 [0,11; 5,69])
- mniejszym ryzykiem i/lub częstością występowania:
 - hipoglikemii potwierdzonej lub ciężkiej (po 26 tyg. RR = 0,78 [0,65; 0,93], *Rate ratio* = 0,78 [0,68; 0,90] oraz po 38 tyg. RR = 0,82 [0,71; 0,95], *Rate ratio* = 0,75 [0,67; 0,83])
 - hipoglikemii wg ADA (po 26 tyg. RR = 0,90 [0,82; 0,97] *Rate ratio* = 0,70 [0,65; 0,74], po 38 tyg. RR = 0,92 [0,86; 0,99] *Rate ratio* = 0,69 [0,66; 0,73])
 - hipoglikemii nocnej potwierdzonej lub ciężkiej (po 26 tyg. RR = 0,55 [0,38; 0,79] *Rate ratio* = 0,51 [0,38; 0,68], po 38 tyg. RR = 0,65 [0,49; 0,87] *Rate ratio* = 0,54 [0,44; 0,68])
 - hipoglikemii nocnej wg ADA (po 26 tyg. RR = 0,63 [0,51; 0,79] *Rate ratio* = 0,64 [0,54; 0,75], po 38 tyg. RR = 0,73 [0,61; 0,88] *Rate ratio* = 0,65 [0,57; 0,74])
- porównywalnym ryzykiem wystąpienia TEAE ogółem oraz szczegółowych TEAE

Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

Wynik analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania Fujimoto 2018 w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących kontroli glikemii, zmiany masy ciała, porannej dawki insuliny oraz częstości występowania hipoglikemii wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy fazą badania, w której stosowano IDegAsp a fazą badania w której pacjenci z T2DM otrzymywali pMIX. Zaobserwowano natomiast istotną statystycznie redukcję wieczornej dawki insuliny w fazie badania, w której podawano IDegAsp. Stwierdzono istotną statystycznie przewagę schematu IDegAsp nad pMIX w zakresie ogólnego wyniku jakości życia wg kwestionariusza ITR-QOL – *Insulin Therapy Related Quality of Life* oraz w zakresie jednej z domen tego kwestionariusza „Odczucia związane z terapią”, nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema fazami leczenia w zakresie ogólnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem ITR-QOLN - *Insulin Therapy Related Quality of Life at Night* wyjątek pod tym względem stanowiła domena „Kontrola glikemii przed śniadaniem” w ITR-QOLN, gdzie zaobserwowano istotną statystycznie przewagę schematu IDegAsp nad pMIX.

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa na stronach agencji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leków nie odnaleziono alertów ani komunikatów odnośnie profilu bezpieczeństwa IDegAsp.

Wnioski końcowe

T1DM

IDegAsp stosowany w terapii T1DM zarówno w populacji pediatrycznej jak i populacji dorosłych należy do interwencji o potwierdzonej skuteczności, która zapewnia porównywalną kontrolę glikemii do aktualnie dostępnej i finansowanej ze środków publicznych opcji terapeutycznej (IDet), przy jednoczesnym zmniejszeniu całkowitej dawki insuliny przypadającej na cały schemat leczenia, a także redukcji ryzyka i częstości występowania hipoglikemii nocnych w populacji dorosłych. Profil bezpieczeństwa IDegAsp nie różni się od obecnie finansowanej

opcji, z wyjątkiem ryzyka reakcji związanych z iniekcją, które rzadziej raportowano w przypadku stosowania IDegAsp. W grupie IDegAsp obserwowano większy niż w ramieniu IDet przyrost masy ciała, co jednak należy tłumaczyć unikatowym profilem działania na masę ciała IDet, którego nie posiadają inne preparaty insuliny długodziałających.

T2DM

IDegAsp stosowany w terapii T2DM należy do interwencji o potwierdzonej skuteczności, która zapewnia porównywalną lub lepszą kontrolę glikemii niż aktualnie dostępne i finansowane ze środków publicznych opcje terapeutyczne (BIAsp, IGlar), przy niskiej częstotliwości występowania hipoglikemii, w tym zwłaszcza ciężkiej i nocnej oraz zmniejszonej całkowitej dawce insuliny przypadającej na schemat leczenia. Zebrane dowody naukowe wskazują, że zastosowanie IDegAsp może wiązać się także z poprawą jakości życia. Profil bezpieczeństwa IDegAsp wydaje się być zbliżony do obecnie finansowanych opcji, przy czym wydaje się być korzystniejszy w przypadku BIAsp w zakresie częstotliwości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp (Ryzodeg®) w leczeniu w populacji:

- dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia z cukrzycą typu 1 (T1DM),
- pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM):
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub
 - leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii,
- pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje odnośnie definiowania PICO, w tym wyboru komparatorów zawarto w APD [3]. Poniżej zaprezentowano informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.
Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Obszar analizy	T1DM	T2DM
Populacja	Dorośli, młodzież i dzieci od 2 r.ż. z cukrzycą typu 1 (T1DM)	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z T2DM leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $> 8\%$ lub • Pacjenci z T2DM leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z dokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.
Interwencja*	• IDegAsp+ IAsp	• IDegAsp ± OAD
Komparatory*	• IDet + IAsp	<ul style="list-style-type: none"> • BAsp ± OAD • IGlar + IAsp ± OAD
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii <ul style="list-style-type: none"> ○ redukcja poziomu HbA1c [%], ○ docelowy poziom HbA1c ($< 7,0\%$ lub $6,5\%$, w tym bez hipoglikemii potwierdzonej, ciężkiej), ○ redukcja poziomu FPG [mmol/l] lub FBG [mg/dl], ○ wzrost glikemii poposiłkowej w 8- punktowym lub 9-punktowym SMPG/SMBG, • końcowa dawka insulin/-y [U/kg] lub [U], • przyrost masy ciała [kg], • wzrost współczynnika BMI [kg/m²], • epizody hipoglikemii: 	

Obszar analizy	T1DM	T2DM
	<ul style="list-style-type: none"> ○ częstość hipoglikemii potwierdzonej, wg def. ADA/ISPAD, nocnej lub ciężkiej, ○ ryzyko hipoglikemii potwierdzonej, wg def. ADA/ISPAD, nocnej lub ciężkiej ● jakość życia wg skali SF-36, TRIM-D, DPM, DiabMedSat, ● zdarzenia niepożądane (TEAE, TESAЕ i in.). 	

* Uwzględniano opcje terapeutyczne w schematach i dawce zgodnej z ChPL.

W ramach analizy klinicznej poszukiwano także dowodów naukowych dla populacji pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Ryzodeg® [3].

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

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

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

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z analizy klinicznej (Tabela 2). Ponadto poszukiwano dowodów naukowych dla populacji pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).

Tabela 2.
Kryteria włączenia / wykluczenia do analizy klinicznej

Obszar analizy	T1DM	T2DM
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli, młodzież i dzieci od 2 r.ż. z cukrzycą typu 1 (T1DM) <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej (zgodnie z wyżej podaną definicją), a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z T2DM leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c >8% lub • Pacjenci z T2DM leczonych NPH od co najmniej 6 miesięcy z dokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej (zgodnie z wyżej podaną definicją), a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej</i></p>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • IDegAsp ± IAsp 	<ul style="list-style-type: none"> • IDegAsp ± OAD
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • IDet + IAsp w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL 	<ul style="list-style-type: none"> • BIAsp ± OAD • IGLar + IAsp ± OAD • Obie interwencje w schemacie dawkowania zgodnym z ChPL
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • kontrola glikemii <ul style="list-style-type: none"> ○ redukcja poziomu HbA1c [%], ○ docelowy poziom HbA1c (<7,0% lub 6,5%, w tym bez hipoglikemii potwierdzonej, ciężkiej), ○ redukcja poziomu FPG [mmol/l] lub FBG [mg/d], ○ wzrost glikemii poposiłkowej w 8- punktowym lub 9-punktowym SMPG/SMBG, • końcowa dawka insulin/-y [U/kg] lub [U], • przyrost masy ciała [kg], • wzrost współczynnika BMI [kg/m²], • epizody hipoglikemii: <ul style="list-style-type: none"> ○ częstość hipoglikemii potwierdzonej, wg def. ADA/ISPAD, nocnej lub ciężkiej, ○ ryzyko hipoglikemii potwierdzonej, wg def. ADA/ISPAD, nocnej lub ciężkiej • jakość życia wg skali SF-36, TRIM-D, DPM, DiabMedSat, • zdarzenia niepożądane (TEAE, TESAE i in.). <p><i>W przypadku braku tak zdefiniowanych punktów końcowych uwzględniano inne dostępne w publikacji dane o zbliżonym znaczeniu klinicznym (np. gdy brak FPG uwzględniano dane dla FBG).</i></p>	

Obszar analizy	T1DM	T2DM
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w układzie równoległym, • badania opisujące efektywność rzeczywistą (typu RWD - real world data), • badania typu H2H zaprojektowane dla porównania ocenianej interwencji ze wskazanymi komparatorami, • przeglądy systematyczne, • badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, • badania przeprowadzone u ludzi. <p><i>Badania kwalifikowano pod warunkiem dostępności publikacji pełnotekstowej (rozumianej jako publikacja pełnotekstowa w czasopiśmie naukowym lub raport z badania klinicznego), a wyniki uzupełniano o inne doniesienia naukowe (o ile były dostępne), np. abstrakty, prezentacje lub postery konferencyjne oraz raporty EMA z procesu rejestracyjnego.</i></p>	
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
Ogólne	<ul style="list-style-type: none"> • prace, w których IDeg i IAsp podawano w ramach jednego schematu ale nie w postaci jednego preparatu, • prace opisujące pojedyncze przypadki, • prace porównujące oceniane interwencje z opcjami innymi niż wybrane komparatory, • niesystematyczne opracowania wtórne danych pierwotnych, • badania pierwotne oraz opracowania wtórne dla których nie opublikowano publikacji pełnotekstowej, • przeglądy systematyczne, w których dokonano przeszukania tylko jednego źródła informacji medycznej i/lub w których analizowana populacja była niezgodna z definicją populacji docelowej (np. dla T2DM populacja mieszana pod względem wcześniejszego leczenia insuliną) 	
Specyficzne dla populacji	-	<ul style="list-style-type: none"> • badania przeprowadzone w populacji pacjentów nie stosujących uprzedniej insulinoaterapii

a) Rozumiana jako publikacja pełnotekstowa w czasopiśmie naukowym lub pełny raport z badania klinicznego opublikowany na stronie producenta.

3.3. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych

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

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji, interwencji oraz komparatorowi. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania (brak ograniczeń dotyczących daty publikacji).

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów ani punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie możliwe komparatory a także punkty końcowe dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka (DMP). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została następnie zweryfikowana przez drugiego analityka (AST). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks A).

3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej

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

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

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),

- CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, Clinicaltrialsregister.eu),
- Strony internetowe towarzystw naukowych:
 - ADA (American Diabetes Association),
 - EASD (European Association for the Study of Diabetes),
 - IDF/ISPAD (International Diabetes federation/International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes),
- Strony internetowe producentów leków (NovoNordisk),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO).

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano 21 grudnia 2018 r. (Rozdz. Aneks A).

3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (AST, DMP). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PR). Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę ryzyka błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych przeprowadzono zgodnie z metodologią opisaną w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, która obejmuje ocenę siedmiu kluczowych obszarów:

- generacji kodu przydziału losowego w procesie randomizacji,
- ukrycia kodu alokacji,
- zaślepienia pacjentów i personelu,
- zaślepienia osób oceniających wyniki,
- analizy niepełnych wyników,
- kompletności raportowania wyników,
- innych obszarów [4].

Ryzyko błędu w każdym z obszarów oceniane jest w oparciu o informacje przedstawione w publikacji z uwzględnieniem aktualnego problemu zdrowotnego i przyjmuje jedną z trzech kategorii: niskie ryzyko, wysokie ryzyko oraz niejasne ryzyko [4]. Formularz zawierający zapisy dla poszczególnych domen zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. F.1).

W przypadku badań nierandomizowanych ocenę wiarygodności przeprowadzono za pomocą skali zaproponowanej przez brytyjską agencję HTA (NICE). Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym wielośrodkowym badaniom, z konsekwentnym doбором badanej próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach. Formularz zawierający skalę oceny wiarygodności badań wg NICE zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. F.2).

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczebność, wiek, płeć, rodzaj wcześniejszej terapii itp.),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat dawkowania, okres leczenia i obserwacji, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, typ i podtyp badania wg AOTMiT).

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadził jeden analityk (DMP) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. F.3). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez innego analityka (AST). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (PR).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych i/lub raportów badań klinicznych, a następnie z innych doniesień naukowych. Prezentowano dane z najdłuższych dostępnych okresów obserwacji, zarówno dla punktów końcowych odnoszących się do skuteczności jak i bezpieczeństwa.

3.6. Analiza statystyczna

Analiza statystyczna została przeprowadzona przez jednego analityka (DMP). Poprawność przeprowadzenia analizy statystycznej podlegała weryfikacji przez innego analityka (AST).

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR lub OR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD. Dane ciągle z grup badanych i kontrolnych prezentowano w postaci

zmian wyrażonych za pomocą wartości średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD), a w przypadku ich braku korzystano z innych miar np. średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów i błędu standardowego (LSM \pm SE) lub wykorzystywano dane dla wartości końcowych. Wyniki dla punktów końcowych ciągłych prezentowano w postaci średniej różnicy (MD), a pochodzące z metaanaliz – w postaci średniej ważonej różnicy (WMD). Wartości median prezentowano wyłącznie, gdy w publikacji nie przedstawiono średnich. We wszystkich przypadkach wyniki dla różnic pomiędzy grupami przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). W pierwszej kolejności przedstawiano wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p lub/i oszacowanych parametrów względnych. W przypadku braku wyników analizy statystycznej wartości parametrów względnych i bezwzględnych zostały oszacowane dla potrzeb niniejszej analizy klinicznej. Każdorazowo źródło pochodzenia wyników analizy statystycznej było odpowiednio opisywane w tabelach.

Korzystano z danych uwzględniających populację ITT (w przypadku pacjentów utraconych z badania wyrażonych w postaci LOCF (*Last Observation Carried Forward* - ostatnia dostępna obserwacja) lub innej metody, w zależności od tego która została użyta przez autorów poszczególnych prac), a w sytuacji ich braku uwzględniano inne dostępne wyniki. W przypadku analizy punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa podawano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisywano kodami ICD-10, o ile były one podane w publikacjach źródłowych.

[Redacted text block]

4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1 052 pozycje bibliograficznych. Po usunięciu duplikatów w dalszej analizie uwzględniono 831 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w związku z czym do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 131 pozycje.

Kryteria włączenia spełniło łącznie 6 badań RCT (37 publikacji):

- T1DM:
 - BOOST T1 (9 publikacji),
 - Battelino 2018 (8 publikacji),
- T2DM:
 - BOOST PREMIX I¹ (7 publikacji),
 - BOOST INTENSIFY ALL (8 publikacji),
 - BOOST PREMIX/ALL 2 (5 publikacji),
 - Philis-Tsimikas 2018 (6 publikacji).

Dodatkowo do analizy włączono 1 badanie typu RWD (1 publikacja) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IDegAsp względem wskazanych komparatorów.

W toku przeszukania systematycznego nie odnaleziono żadnego opracowania wtórnego, spełniającego kryteria włączenia do niniejszej analizy.

W toku przeszukania systematycznego nie odnaleziono także, żadnych doniesień naukowych odnoszących się do populacji pacjentów z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją WHO).

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji () oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 3). Badania wykluczone wraz z przyczynami ich wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks E).

¹ W dalszej części analizy klinicznej dla uproszczenia zapisu – nazwy badań BOOST PREMIX I, BOOST INTENSIFY ALL, BOOST PREMIX/ALL 2, będą opisywane z pominięciem przyrostka BOOST.

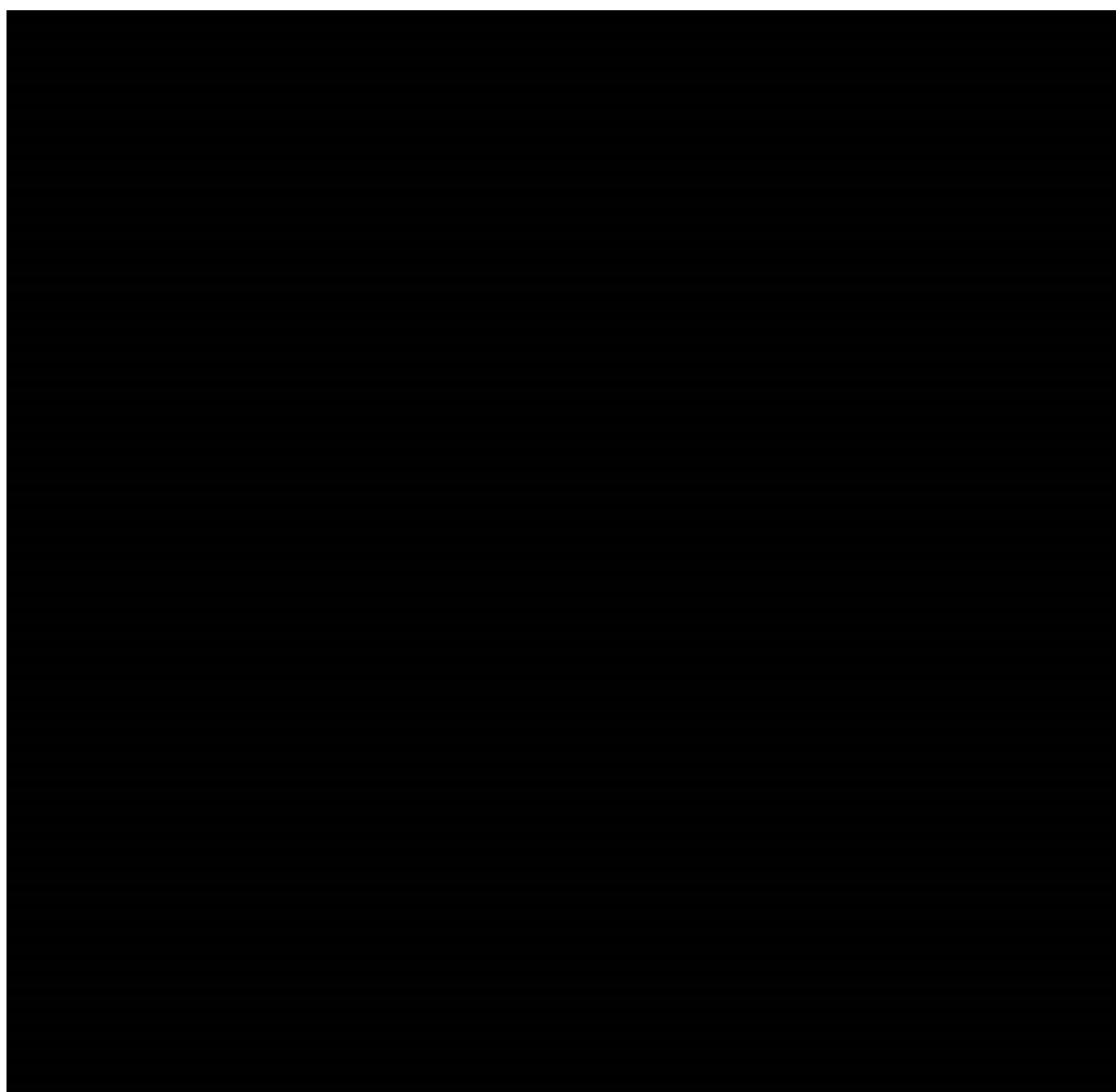


Tabela 3.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
T1DM			
BOOST T1	Hirsch 2012	Publikacja główna do badania BOOST T1	[5]
	EMA 2015/2016	Raporty EMA dla produktu leczniczego Ryzodeg®	[6, 7]
	Hirsch 2011	Abstrakt do badania BOOST T1	[8]
	Hirsch 2011	Abstrakt do badania BOOST T1	[9]
	Hirsch 2017	Publikacja dodatkowa do badania BOOST T1	[10]
	NCT00978627	Raport clinicaltrials.gov do badania BOOST T1	[11]
	NN5401-3594a	Raport NovoNordisk do badania BOOST T1	[12]
	NN5401-3594b	Streszczenie raportu NovoNordisk do badania BOOST T1	[13]

Badanie	Publikacja	Opis	Ref.
Battelino 2018	Battelino 2018	Publikacja główna do badania Battelino 2018	[14]
	Battelino 2015	Abstrakt do badania Battelino 2018	[15]
	EMA 2012/2016	Raporty EMA do produktu leczniczego Ryzodeg®	[6, 7]
	NCT01835431	Raport clinicaltrials.gov do badania Battelino 2018	[16]
	NN5401-3816a	Raport NovoNordisk do badania Battelino 2018	[17]
	NN5401-3816b	Streszczenie raportu NovoNordisk do badania Battelino 2018	[18]
	Rajput 2017	Abstrakt do badania Battelino 2018	[19]
T2DM			
INTENSIFY PREMIX I	Fulcher 2014	Publikacja główna do badania INTENSIFY PREMIX I	[20]
	EMA 2012/2016	Raporty EMA dla produktu leczniczego Ryzodeg®	[6, 7]
	Fulcher 2013	Abstrakt do badania INTENSIFY PREMIX I	[21]
	NCT01009580	Raport clinicaltrials.gov do badania INTENSIFY PREMIX I	[22]
	NN5401-3592a	Raport NovoNordisk do badania INTENSIFY PREMIX I	[23]
	NN5401-3592b	Streszczenie raportu NovoNordisk do badania INTENSIFY PREMIX I	[24]
	INTENSIFY ALL	Kaneko 2015	Publikacja główna do badania INTENSIFY ALL
Christiansen 2013		Abstrakt do badania INTENSIFY ALL	[26]
EMA 2015/2016		Raport EMA do produktu leczniczego Ryzodeg®	[6, 7]
NCT01059812		Raport clinicaltrials.gov	[27]
NN5401-3597a		Raport NovoNordisk do badania INTENSIFY ALL	[28]
NN5401-3597b		Streszczenie raportu NovoNordisk do badania INTENSIFY ALL	[29]
Taneda 2017		Publ kacja dodatkowa do badania INTENSIFY ALL	[30]
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	Yang 2018	Abstrakt do badania INTENSIFY PREMIX/ALL 2	[31]
	Ma 2018	Abstrakt do badania INTENSIFY PREMIX/ALL 2	[32]
	NN5401-3598a	Raport NovoNordisk do badania INTENSIFY PREMIX/ALL 2	[33]
	NN5401-3598b	Streszczenie raportu NovoNordisk do badania INTENSIFY PREMIX/ALL 2	[34]
	NCT02762578	Informacja clinicaltrials.gov do badania INTENSIFY PREMIX/ALL 2	[35]
Philis-Tsimikas 2018	Philis-Tsimikas 2018	Publikacja główna do badania Philis-Tsimikas 2018	[36]
	Gupta 2018	Abstrakt do badania NCT02906917	[37]
	Gupta 2018	Poster do badania NCT02906917	[38]
	NA 2018	Prezentacja do badania NCT02906917	[39]
	NCT02906917	Raport clinicaltrials.gov do badania NCT02906917	[40]
	NN5401-4266a	Raport NovoNordisk do badania Philis-Tsimikas 2018	[41]
	RWD		
Fujimoto 2018	Fujimoto 2018	Publikacja główna do badania Fujimoto 2018	[42]

Pogrubieniem oznaczono publikację główną badania.

5. Charakterystyka badań

5.1. Charakterystyka badań randomizowanych

5.1.1. T1DM

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne dotyczące populacji T1DM, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- BOOST T1 opisane w 9 publikacjach,
- Battelino 2018, opisane w 8 publikacjach.

Obie prace zostały zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp względem IDet w terapii skojarzonej z IAsp (porównanie schematów IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp). Prace te zostały przeprowadzone wśród pacjentów uprzednio otrzymujących insulinoterapię, przy czym praca BOOST T1 wśród pacjentów dorosłych, a praca Battelino 2018 u dzieci i młodzieży. Obie prace zaprojektowano jako randomizowane (typ IIA wg AOTMiT), wieloośrodkowe próby kliniczne, typu *treat to target*, fazy III, w układzie grup równoległych. Przeprowadzono randomizację ze stratyfikacją, która w badaniu BOOST T1 uwzględniała rodzaj wcześniej stosowanego schematu insulinoterapii (basal-bolus vs inne), natomiast w badaniu Battelino 2012 pacjentów stratyfikowano ze względu na wiek (wiek 1–<6 lat vs 6–<12 lat vs 12–<18 lat). W badaniach zapewniono prawidłowe ukrycie kodu alokacji za pomocą centralnego systemu IVRS/IWRS. Zastosowanie skutecznego zaślepienia nie było możliwe ze względu odmienny schemat dawkowania insuliny oraz sposób ich podawania (insuliny podawano za pomocą urządzeń, tzw. penów dla których niemożliwe jest wprowadzenie odpowiedniego zaślepienia). Pomimo braku zaślepienia pacjentów i lekarzy wszystkie (BOOST T1) lub część (Battelino 2018) punktów końcowych analizowanych w ramach bezpieczeństwa oceniano przez zaślepionych analityków. Warto również podkreślić, że część punktów końcowych (w tym pierwszorzędowy punkt końcowy) to parametry laboratoryjne, których oznaczenie prowadzono wg wystandaryzowanych procedur lub wszystkie oznaczenia wykonywało laboratorium centralne, w związku z czym w przypadku ich oceny nie jest wymagane zaślepienie. Szczegółową ocenę dotyczącą ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.3).

W obu pracach pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana poziomu HbA1c na koniec badania (w badaniu BOOST T1 dla fazy *Core*). Ponadto w ramach oceny skuteczności analizowano także inne punkty końcowe opisujące stopień kontroli glikemii (np. FPG, docelowy poziom HbA1c), czy jakość życia. W obu pracach dokonano także oceny bezpieczeństwa, oceniając częstość zdarzeń, epizody hipoglikemii, zmianę masy ciała, a także końcową dobową dawkę insuliny. Wyniki odnoszące się do skuteczności analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (analiza ITT, *intention to treat*) uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, natomiast wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa oceniano wśród pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (mITT).

Analizę wrażliwości przeprowadzono z wykorzystaniem danych pochodzących od pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem (analiza PP, *per protocol*). W badaniu BOOST T1 i Battelino 2018 testowano najpierw hipotezę *non-inferiority* dla I-rzędowego punktu końcowego, a w badaniu BOOST T1 dla pozostałych punktów końcowych testowano także hipotezę *superiority* wg predefiniowanej hierarchii (*hierarchical testing 30andomize*). Sponsorem obu badań była firma NovoNordisk A/S.

Łącznie w obu badaniach wzięło udział 910 pacjentów (BOOST T1 – 548, Battelino 2018 – 362). W badaniu BOOST T1 średni wiek pacjentów wynosił ok. 41 lat, a średni czas trwania choroby ok. 17 lat. Mężczyźni stanowili 49% populacji. Średnia wyjściowa masa ciała wynosiła 76 kg, a współczynnik BMI 26 kg/m². Średni wyjściowy poziom HbA1c wynosił 8,3%, a poziom glukozy na czczo w osoczu (FPG) 10,5 mmol/l. W badaniu Battelino 2018 kwalifikowano pacjentów od ukończenia 1 roku życia, z tego względu populacja wspomnianego badania jest nieco szersza aniżeli populacja docelowa (wskazanie rejestracyjne dla IDegAsp obejmuje pacjentów od ukończenia 2 r.ż.), tym niemniej dzieci w wieku 1-<6 lat stanowiły 23% całej populacji badania, a średni wiek pacjentów wynosił 11 lat. Chorzy płci męskiej stanowili 49% populacji badania. Średnia wyjściowa masa ciała to ok. 42 kg, a współczynnik BMI ok. 19 kg/m². Czas trwania choroby wynosił ok. 4 lat. Średni wyjściowy poziom HbA1c wynosił 8,1% a poziom glukozy na czczo w osoczu (FPG) ok. 8,4 mmol/l.

Okres leczenia w badaniu BOOST T1 wynosił 52 tyg. i był podzielony na fazę główną trwającą 26 tyg. oraz fazę przedłużoną (faza *extension*) także trwającą 26 tyg. Z kolei w badaniu Battelino 2018 okres leczenia wynosił 16 tyg. i według autorów pracy był wystarczający do oceny skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp w populacji pediatrycznej. W obu pracach w grupie badanej pacjenci otrzymywali podskórnie IDegAsp raz dziennie z głównym posiłkiem oraz IAsp z pozostałymi posiłkami. Pacjenci w grupie kontrolnej otrzymywali podskórnie IDet z wieczornym posiłkiem lub przed snem oraz IAsp z każdym posiłkiem. Po 8 tygodniach leczenia pacjenci z grupy kontrolnej mogli przyjąć drugą poranną dawkę IDet w przypadku niewystarczającej kontroli glikemii, którą rozpoznawano gdy spełnienie były łącznie następujące 3 kryteria: 1) brak poprawy w zakresie kontroli glikemii definiowany jako: dla pacjentów z wyjściowym HbA1c <8,0% jakiekolwiek pogorszenie poziomu HbA1c a dla pacjentów z wyjściowym HbA1c 8,0-10,0% poprawa HbA1c mniej niż 0,5%), 2) średni poziom PG przed kolacją >6,0 mmol/l (108 mg/dl), 3) brak współistniejącej choroby powodującej hiperglikemię.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz pacjentów przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.1).

5.1.2. T2DM

5.1.2.1. IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne oceniające IDegAsp względem BIAsp w populacji T2DM, które spełniały kryteria włączenia do analizy klinicznej:

- INTENSIFY PREMIX I opisane w 7 publikacjach,
- INTENSIFY ALL, opisane w 8 publikacjach,
- INTENSIFY PREMIX/ALL 2, opisane w 5 publikacjach,

We wszystkich badaniach uczestniczyli dorośli pacjenci z T2DM, u których insulinoterapia w schemacie insulina bazalna ± OAD okazała się niewystarczająca do zapewnienia adekwatnej kontroli choroby. Metodologię badań ukierunkowano na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp podawanej dwa razy dziennie w schemacie IDegAsp ± OAD względem insuliny BIAsp podawanej dwa razy dziennie (w schemacie BIAsp ± OAD). Dwie spośród zakwalifikowanych prac przeprowadzono w populacji azjatyckiej (INTENSIFY ALL, INTENSIFY PREMIX/ALL 2), natomiast pracę PREMIX I w populacji mieszanej pod względem pochodzenia rasowego. Powyższe prace zostały przeprowadzone w populacji nieco szerszej aniżeli populacja docelowa, a najważniejsze różnice dotyczyły rodzaju wcześniejszej terapii – we włączonych badaniach uczestniczyli pacjenci wymagający intensyfikacji leczenia po niepowodzeniu wcześniejszej insulinoterapii prostej lub intensywnej. Ponadto we włączonych badaniach jako kryterium kwalifikacji do leczenia przyjmowano HbA1c na poziomie 7-10%, jednakże średni poziom tego markera w poszczególnych pracach był zgodny z definicją populacji docelowej i przekraczał 8%.

Wszystkie prace zaprojektowano jako randomizowane (typ IIA wg AOTMIT), niezaślepienie, wielośrodkowe próby kliniczne, fazy III, typu *treat to target*, w układzie grup równoległych. W badaniu INTENSIFY PREMIX I randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1, ze stratyfikacją w oparciu o liczbę iniekcji insuliny przed włączeniem do badania. Z kolei w pracach INTENSIFY ALL oraz INTENSIFY PREMIX/ALL 2 randomizację przeprowadzono w stosunku 2:1. W pierwszej z nich stratyfikację prowadzono ze względu na schemat wcześniejszego leczenia, natomiast w kolejnej pracy nie podano informacji nt. temat. W badaniach zapewniono prawidłowe ukrycie kodu alokacji za pomocą centralnego systemu IVRS/IWRS. Zastosowanie skutecznego zaślepienia nie było możliwe ze względu na różnice pomiędzy IDegAsp i BIAsp – w przypadku BIAsp przed jej użyciem konieczne jest wymieszanie insuliny w urządzeniu dozującym (pen) w celu osiągnięcia jednolitej białej, mętnej i wodnistej zawiesiny, z kolei IDegAsp jest produktem gotowym do użycia bez konieczności wcześniejszego mieszania. We wszystkich pracach I-rzędowym punktem końcowym był parametr laboratoryjny (zmiana poziomu HbA1c), który podlegał ocenie w centralnym laboratorium, z tego względu brak zaślepienia nie stanowi tutaj istotnego ograniczenia wiarygodności wyników. Ponadto, w badaniach INTENSIFY ALL oraz INTENSIFY PREMIX/ALL 2 część punktów końcowych, tj. punkty odnoszące się do profilu bezpieczeństwa oceniała zaślepiena, wewnętrzna komisja powołana przez sponsora. Pozostałe punkty

końcowe (z wyjątkiem jakości życia) miały charakter laboratoryjny a ich ocena nie wymagała zaślepienia. Szczegółową ocenę dotyczącą ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneksie (Rozdz.B.3).

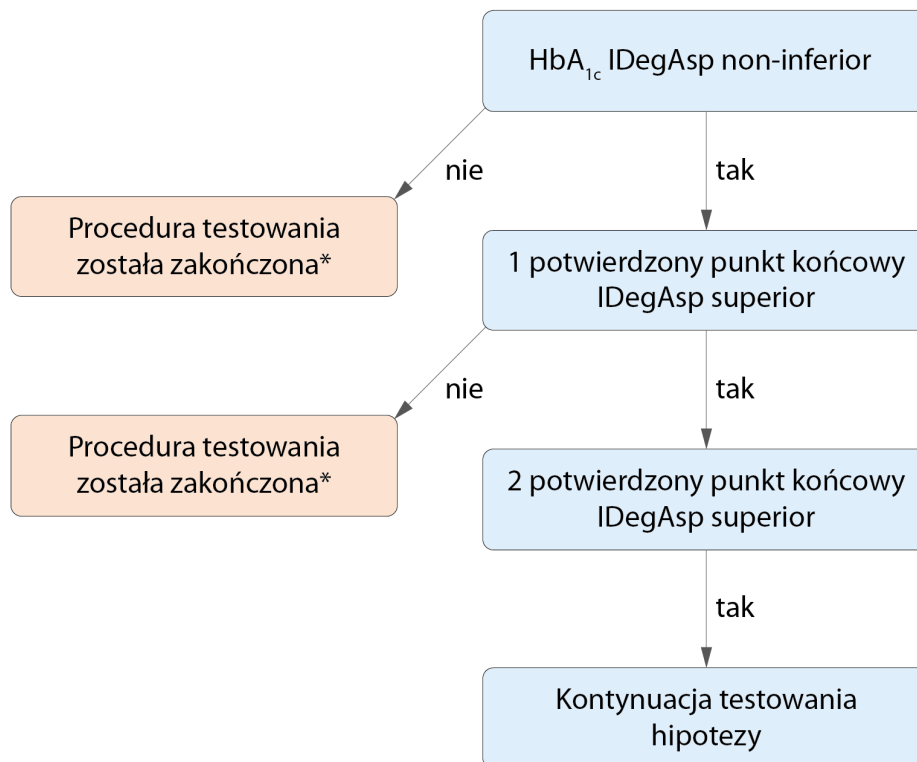
W wszystkich pracach pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana poziomu HbA1c na koniec badania. Ponadto w ramach oceny skuteczności analizowano także inne punkty końcowe opisujące stopień kontroli glikemii (np. FPG, docelowy poziom HbA1c) czy jakość życia. W obu pracach dokonano także oceny bezpieczeństwa, w ramach której uwzględniano częstość zdarzeń, epizody hipoglikemii, zmianę masy ciała, a także końcową dobową dawkę insuliny. Skuteczność analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (analiza ITT, *intention to treat*) uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, natomiast wyniki do oceny bezpieczeństwa terapii oceniano wśród pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). Dodatkowo przeprowadzono analizę danych z wykorzystaniem wyników pochodzących od pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem (analiza PP, *per protocol*). We wszystkich pracach najpierw testowano hipotezę *non-inferiority*, dla I-rzędowego punktu końcowego, a po spełnieniu założeń testowano hipotezę *superiority* dla pozostałych punktów końcowych wg predefiniowanej hierarchii (*hierarchical testing 32andomize*) (Rysunek 2). Sponsorem wszystkich badań była firma NovoNordisk A/S.

Łącznie w badaniach porównujących IDegAsp względem BIAsp wzięło udział 1 413 pacjentów (INTENSIFY PREMIX I – 446, INTENSIFY ALL– 424, INTENSIFY PREMIX/ALL 2 – 543). Średni wiek chorych biorących udział w tych badaniach wynosił ok. 59 lat, a średni czas trwania cukrzycy w zależności od badania wahał się od 13 do 16 lat. Mężczyźni stanowili 55% badanej populacji. Średnia wyjściowa masa ciała w badaniu INTENSIFY PREMIX I wynosiła ok. 80 kg, a współczynnik BMI ok. 29 kg/m². Z kolei średnia wyjściowa masa ciała w badaniach przeprowadzonych dla populacji azjatyckiej (INTENSIFY ALL, INTENSIFY PREMIX/ALL 2) wynosiła ok. 67 kg, a współczynnik BMI ok. 25,5 kg/m². We wszystkich pracach średni wyjściowy poziom HbA1c wynosił ok. 8,4%, z kolei średni poziom glukozy na czczo w osoczu (FPG) wynosił 8,6 mmol/l.

We wszystkich pracach w grupie badanej pacjenci otrzymywali podskórnie IDegAsp dwa razy dziennie a w grupie kontrolnej dwa razy dziennie podskórnie BIAsp. Dodatkowo protokół badań w obu grupach dopuszczał możliwość kontynuowania OAD w dawce sprzed badania. W dwóch pracach (INTENSIFY ALL oraz INTENSIFY PREMIX/ALL 2) pacjenci otrzymywali wyłącznie MET, podczas gdy w badaniu INTENSIFY PREMIX I w ramach OAD podano MET, DDP-4 i PIO. We wszystkich pracach dopuszczano stosowanie kointerwencji, mi.in w związku z obecnością chorób współtowarzyszących – pacjentom podawano np. paracetamol, simwastatynę czy kwas acetylosalicylowy.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz pacjentów przedstawiono w Aneksie (Rozdz.B.1).

Rysunek 2.
Schemat testowania hipotezy wg predefiniowanej hierarchii (*hierarchical testing procedure*)



* Analiza została przeprowadzona, ale bez formalnego testowania hipotezy (nie obliczono wartości p)

5.1.2.2. IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD (intensyfikacja leczenia)

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne dla porównania IDegAsp vs IGlar + IAsp w populacji T2DM, które spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej, tj. badanie Philis-Tsimikas 2018, opisane w 6 publikacjach.

Badanie to zostało przeprowadzone w populacji pacjentów z T2DM, u których wcześniejsza insulinoterapia z wykorzystaniem schematu insulina bazalna ± OAD okazała się niewystarczająca do zapewnienia adekwatnej kontroli glikemii, a pacjenci wymagali intensyfikacji leczenia. Praca ta podobnie jak pozostałe badania dla populacji T2DM została przeprowadzona w populacji zbliżonej do populacji docelowej, a najważniejsze różnice dotyczyły rodzaju wcześniejszej terapii (pacjenci po niepowodzeniu insulinoterapii prostej) oraz wyjściowego poziomu HbA_{1c}, którego średni poziom przekraczał 8%.

W badaniu Philis-Tsimikas 2018 dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp (preparat Ryzodeg®) w schemacie IDegAsp ± OAD względem schematu IGlar+ IAsp ± OAD. W początkowym okresie tego badania pacjenci otrzymywali insulinę raz na dobę, natomiast w późniejszym okresie badania (od 26-38 tyg.) protokół dopuszczał intensyfikację leczenia, w przypadku gdy w poprzednim

tygodniu poziom HbA1c $\geq 7\%$. Szczegółowy schemat badania wraz z przepływem pacjentów zaprezentowano poniżej (Rysunek 3, Rysunek 4).

Badanie zaprojektowano jako randomizowaną (typ IIA wg AOTMiT), niezaślepioną, wielośrodkową próbę kliniczną fazy III, typu *treat to target*, w układzie grup równoległych w stosunku 1:1. W pracy zastosowano randomizację ze stratyfikacją ze względu na wcześniejszy schemat leczenia, a także zapewniono prawidłowe ukrycie kodu alokacji za pomocą centralnego systemu IWRS. Zastosowanie skutecznego zaślepienia nie było możliwe z uwagi na różnice w schematach leczenia dla pacjentów w grupie badanej i w grupie kontrolnej. I-rzędowym punktem końcowym była zmiana poziomu HbA1c po 26 tyg. leczenia, która podlegała ocenie w centralnym laboratorium, z tego względu brak zaślepienia nie stanowi tutaj istotnego ograniczenia wiarygodności wyników. Punkty odnoszące się do profilu bezpieczeństwa oceniała zaślepiona, wewnętrzna komisja powołana przez sponsora. Szczegółową ocenę dotyczącą ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.3).

W ramach oceny skuteczności analizowano także inne punkty końcowe opisujące stopień kontroli glikemii (np. FPG, docelowy poziom HbA1c) oraz jakość życia. W badaniu dokonano oceny bezpieczeństwa, uwzględniając częstość zdarzeń oraz końcową dobową dawkę insuliny. Skuteczność analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (analiza ITT, *intention to treat*) uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, natomiast bezpieczeństwo terapii wśród pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). Dodatkową analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem wyników pochodzących od pacjentów, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem (analiza PP, *per protocol*). W badaniu testowano hipotezę *non-inferiority*. Sponsorem badania była firma NovoNordisk A/S.

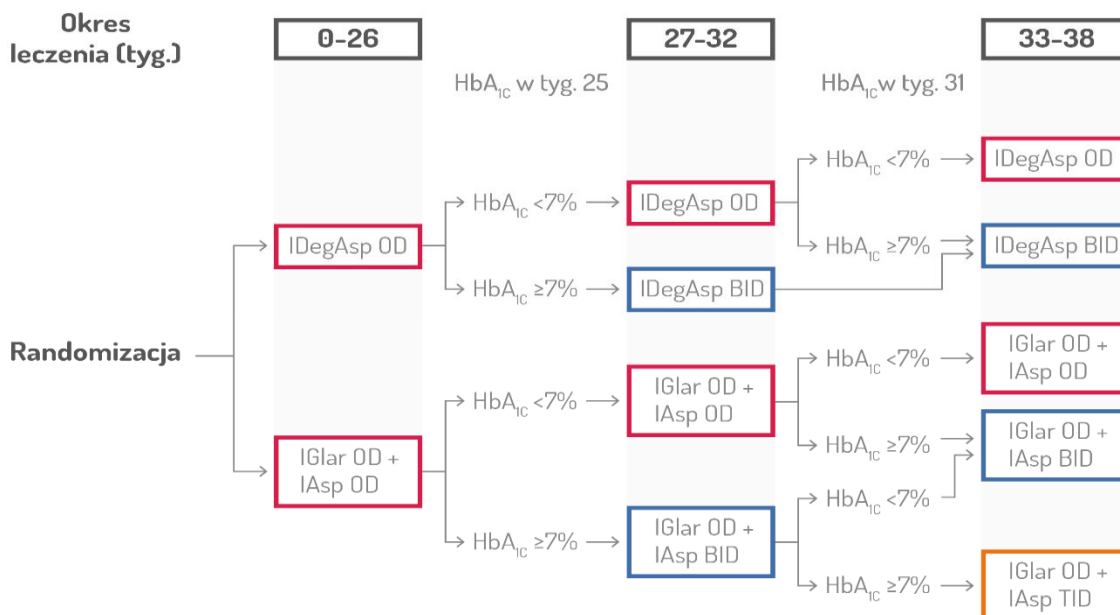
W badaniu Philis-Tsimikas 2018 udział wzięło 532 pacjentów, mężczyźni stanowili ok 50% badanej populacji. Średni wiek pacjentów wynosił 59 lat, a średni czas trwania choroby ok. 13 lat. Średnia wyjściowa masa ciała i BMI przyjmowały odpowiednio wartości: 89 kg i 32 kg/m², natomiast średni wyjściowy poziom HbA1c i FPG wynosił odpowiednio 8,2% oraz 8,9 mmol/l.

W grupie badanej pacjenci otrzymywali przez pierwsze 26 tyg. raz dziennie IDegAsp z największym posiłkiem, po tym okresie w przypadku gdy poziom HbA1c $\geq 7\%$ w tygodniu poprzedzającym ocenę dopuszczano intensyfikację leczenia polegającą na zwiększeniu częstości podania IDegAsp do dwóch razy dziennie. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali insulinę bazalną IGlar raz dziennie wraz z insuliną posiłkową IAsp także podawaną raz dziennie. Podobnie jak w przypadku grupy badanej także w grupie kontrolnej po 26 tyg. dopuszczano możliwość intensyfikacji leczenia, gdy poziom HbA1c $\geq 7\%$ w tygodniu poprzedzającym ocenę. Intensyfikacja ta polegała na możliwości podawania IAsp dwa lub trzy razy dziennie. Oba schematy podawano z/bez OAD w stałych dawkach stosowanych przed rozpoczęciem badania. W ramach OAD stosowano: MET, DPP-4, SGLT-2i, aGI. Łącznie czas trwania leczenia w ramach badania wynosił 38 tyg. Szczegóły nt. schematu dawkowania w badaniu Philis-Tsimikas 2018 zaprezentowano poniżej (Rysunek 4), wraz z informacją odnośnie odsetka pacjentów,

u których zastosowano intensyfikację leczenia. We wspomnianej pracy dopuszczano stosowanie kointerwencji, m.in. w związku z obecnością chorób współtowarzyszących.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania oraz pacjentów przedstawiono w Aneksie (Rozdz.B.1).

Rysunek 3.
Schemat badania Philis-Tsimikas 2018 wraz z zasadami intensyfikacji leczenia



Rysunek 4.
Schemat dawkowania preparatów insuliny w badaniu Philis-Tsimikas 2018 z uwzględnieniem odsetka pacjentów podlegających intensyfikacji leczenia

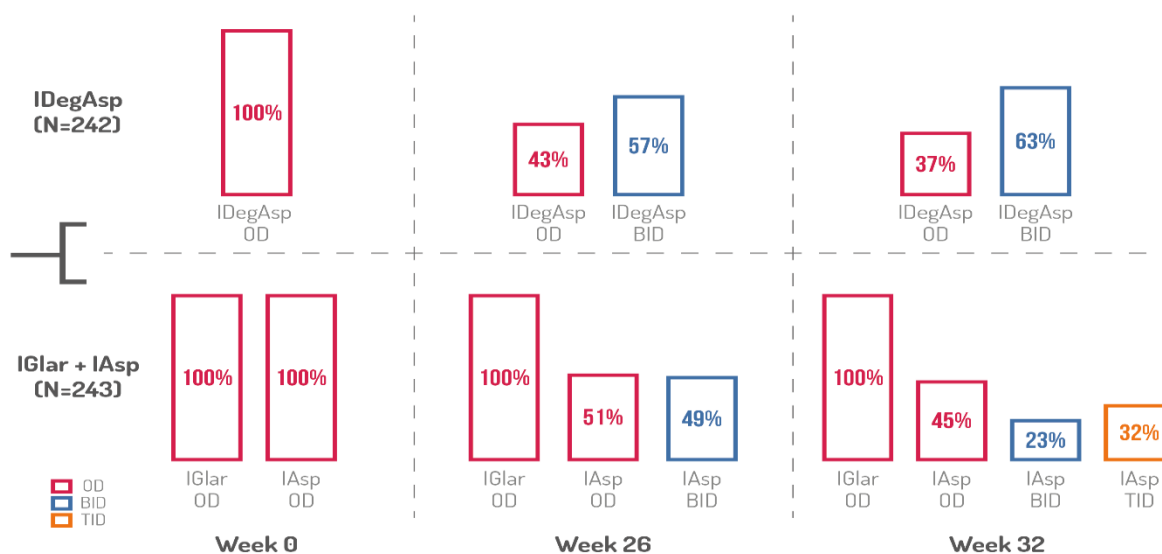


Tabela 4.
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Obszar	BOOST T1	Battelino 2018	INTENSIFY PREMIX I	INTENSIFY ALL	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	Philis-Tsimikas 2018
Proces randomizacji	N	N	N	N	NJ	N
Ukrycie kodu alokacji	N	N	N	N	N	N
Zaślepienie pacjentów i personelu	W	W	W	W	W	W
Zaślepienie oceny wyników	N	N	N	W	N	N
Kompletność danych	N	N	N	N	N	N
Selektywne raportowanie wyników	N	N	N	N	N	N
Inne	N	N	N	N	N	N

N – niskie ryzyko, NJ – niejasne ryzyko, [] – []

Tabela 5.
Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Badanie	Liczebność grupy	Wiek [lata]	Mężczyźni [%]	Masa ciała [kg]	BMI [kg/m ²]	Czas trwania choroby [lata]	Poziom HbA1c		Poziom FPG	
							[%]	[mmol/mol]	[mmol/l]	[mg/dl]
T1DM										
BOOST T1	366 vs 182	40,7 vs 42,6	52 vs 45	76,7 vs 76,0	26,2 vs 26,7	17,2 vs 17,9	8,3 vs 8,3	67 vs 67	10,3 vs 11,0	185,4 vs 198,0
Battelino 2018	182 vs 180	10,5 vs 10,8	49 vs 48	41,1 vs 42,9	19,2 vs 19,6	4,4 vs 3,8	8,1 vs 8,1	65,4 vs 64,6	8,6 vs 8,1	155,6 vs 146,5
T2DM										
IDegAsp±OAD vs BAsp±OAD										
INTENSIFY PREMIX I	224 vs 222	58,7 vs 58,8	58 vs 54	81,5 vs 78,9	29,6 vs 29,0	12,8 vs 13,1	8,3 vs 8,4	bd	8,9 vs 8,6	bd
INTENSIFY ALL	282 ^a vs 142	59,1 vs 61,2	54 vs 56	66,1 vs 66,0	25,4 vs 25,4	16,3 vs 16,3	8,4 vs 8,4	bd	7,9 vs 7,9	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	361 vs 182	59,6 vs 58,8	55 vs 54	68,5 vs 69,4	25,5 vs 25,7	12,7 vs 13,1	8,3 vs 8,3	bd	9,1 vs 9,1	bd
IDegAsp±OAD vs IGlar + IAsp ± OAD										
Philis-Tsimikas 2018	267 vs 265	58,2 vs 59,2	47 vs 52	88,6 vs 88,5	31,7 vs 31,7	12,9 vs 13,0	8,2 vs 8,1	66 vs 65	9,0 vs 8,8	162,4 vs 157,8

Wartości prezentowano w postaci średniej.
 a) Charakterystyka dotyczy 280 pacjentów.

5.2. Charakterystyka badań obserwacyjnych typu *real word data*

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 prospektywne badanie obserwacyjne opisujące skuteczność IDegAsp w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Fujimoto 2018), które opisano w ramach 1 publikacji. Badanie to oparto na danych pochodzących z jednego japońskiego ośrodka, a jego celem była ocena zmian w zakresie kontroli glikemii oraz jakości życia u pacjentów z T2DM, którzy zmienili leczenie z BIAsp30 lub BHI30 na IDegAsp.

Do badania zakwalifikowano 24 pacjentów, spośród których 22 ukończyło badanie. Mężczyźni stanowili 68% populacji badania. Średnia wieku pacjentów wynosiła 68 lat, a czas trwania choroby ok. 19 lat. Mediana współczynnika BMI wynosiła 23,9 kg/m².

Okres leczenia w badaniu wynosił 4 mies. i był podzielony na 2 etapy – w pierwszym etapie pacjenci otrzymywali insulinę pMIX (BIAsp30 i BHI30) przez 2 mies. jako kontynuację leczenia sprzed badania, a w drugim etapie otrzymywali insulinę IDegAsp przez kolejne 2 mies. (Rysunek 5). I-rzędowym punktem końcowym była zmiana SD dla porannego poziomu FBG oraz wartość M określająca stopień insulinowrażliwości.

W ocenie wiarygodności badanie Fujimoto 2018 uzyskało 6 punktów na 8 możliwych wg skali NICE. Przyczynami obniżenia oceny była jednoośrodkowość badania oraz brak informacji o konsekwentnym doborze próby. Szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.4).

Najważniejsze dostępne informacje dotyczące charakterystyki badania przedstawiono poniżej (Tabela 6), natomiast szczegółowe dane zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. B.2).

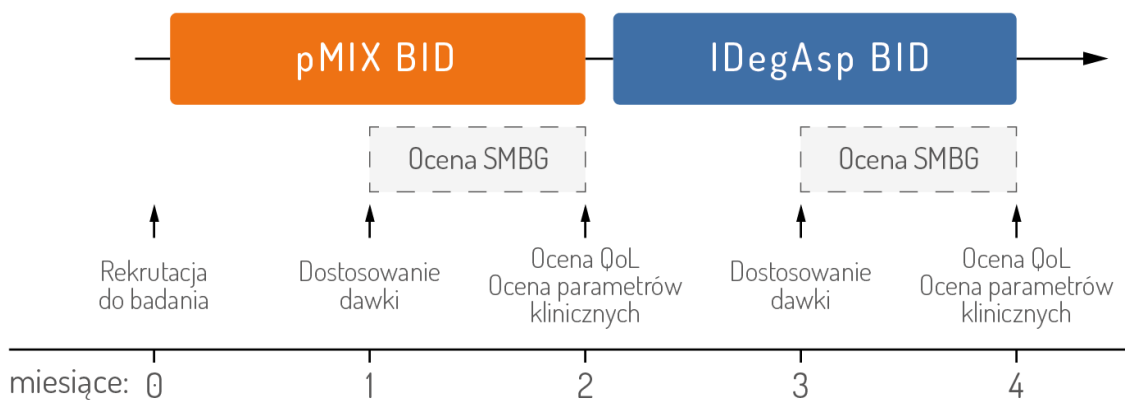
Tabela 6.
Charakterystyka badania Fujimoto 2018

Cecha	pMIX/IDegAsp
Liczebność	24 ^{ab}
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	68,0 (9,9)
Płeć męska (%)	68
Masa ciała w kg: średnia (SD)	bd
BMI w kg/m ² : mediana (zakres międzykwartylowy)	23,9 (22,8; 25,4)
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	18,6 (9,2)
Poziom HbA1c (%) (SD)	7,7 (0,6)
Poziom FPG mg/dl (SD)	145,2 (24,3)

a) Autorzy badania podali charakterystykę dla 22 pacjentów ponieważ 2 pacjentów nie ukończyło badania.

b) W grupie pMIX 12 pacjentów otrzymywało BHI30, a 10 pacjentów BIAsp30.

Rysunek 5.
Schemat badania obserwacyjnego Fujimoto 2018



6. Wyniki analizy klinicznej dla IDegAsp w terapii T1DM

Wyniki analizy klinicznej dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp w terapii T1DM opracowano na podstawie 2 badań RCT – Battelino 2018 i BOOST T1, spośród których pierwsze zostało przeprowadzone w populacji pediatrycznej, natomiast drugie w populacji dorosłych z T1DM. Z tego względu w ramach niniejszego rozdziału prezentowano wyniki poszczególnych prac oddzielnie, odstępując od ich kumulacji ilościowej (metaanalizy).

6.1. IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp

6.1.1. Kontrola glikemii

Analiza wyników pochodzących z obu badań wykazała, że IDegAsp + IAsp jest terapią nie gorszą niż IDet + IAsp (*non-inferiority*) w zakresie kontroli glikemii wyrażonej średnią procentową redukcją HbA1c², zarówno w populacji pediatrycznej jak i w populacji dorosłych. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji poziomu FPG (Tabela 7, Tabela 8). W obu pracach kontrolę glikemii oceniano także za pomocą glikemii poposiłkowej mierzonej 90 min po posiłku w ramach 8-punktowego (Battelino 2018) lub 9-punktowego (BOOST T1) SMPG. W populacji pediatrycznej w tym zakresie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami dla wyniku uwzględniającego wszystkie posiłki, jak również dla każdego z posiłków osobno. Podobnie w populacji dorosłych nie obserwowano pod tym względem istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, z wyjątkiem glikemii mierzonej po obiedzie, która była istotnie statystycznie wyższa w grupie otrzymującej IDegAsp + IAsp. Różnica ta była jednak spowodowana niższym wyjściowym poziomem glikemii przed obiadem w grupie IDegAsp + IAsp w stosunku do IDet + IAsp aniżeli dużym wzrostem glikemii po obiedzie (Tabela 8).

Dodatkowo w badaniu BOOST T1 oceniano odsetek pacjentów osiągających wartości docelowe HbA1c, nie wykazując istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 9).

Wyniki przedłużonej fazy badania BOOST T1 zasadniczo potwierdzają wnioski z głównej fazy tego badania – terapia IDegAsp + IAsp zapewnia porównywalną z IDet + IAsp kontrolę glikemii wyrażoną redukcją poziomu HbA1c i FPG, a także odsetkiem pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c. Stosowanie IDegAsp + IAsp wiązało się z istotnie statystycznie wyższym poziomem glikemii poposiłkowej dla wszystkich posiłków, jak również mierzonej po obiedzie i kolacji (Tabela 8).

² Zgodnie z wytycznymi FDA i EMA dotyczącymi przeprowadzania badań klinicznych w cukrzycy są to badania typu *treat-to-target*, w ramach których pacjenci leczeni są w celu osiągnięcia tego samego poziomu glikemii mierzonego parametrem HbA1c. Kontrola glikemii jest testowana za pomocą testów typu *non-inferiority*. W konsekwencji różnice między poszczególnymi schematami terapii są określone przez inne parametry, takie jak np. częstość hipoglikemii.

Tabela 7.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii w populacji pediatrycznej z T1DM [dane ciągłe]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup MD [95% CI] ^b	p ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]							
Battelino 2018	16	177	-0,27 (0,07)	173	-0,23 (0,07)	-0,04 [-0,23; 0,15]	<0,001
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]							
Battelino 2018	16	166	-0,04 (0,36)	157	-0,36 (0,37)	0,31 [-0,70; 1,33]	NS
Wzrost glikemii poposiłkowej w 8-punktowym SMPG [mmol/l] / WSZYSTKIE POSIŁKI							
Battelino 2018	16	149	0,57 (0,28)	150	0,42 (0,29)	0,15 [-0,65; 0,95]	NS
Wzrost glikemii poposiłkowej w 8-punktowym SMPG [mmol/l] / ŚNIADANIE							
Battelino 2018	16	147	1,33 (0,46)	153	1,81 (0,47)	-0,49 [-1,79; 0,82]	NS
Wzrost glikemii poposiłkowej w 8-punktowym SMPG [mmol/l] / OBIAD							
Battelino 2018	16	155	-0,21 (0,48)	158	-0,38 (0,49)	0,17 [-1,17; 1,51]	NS
Wzrost glikemii poposiłkowej w 8-punktowym SMPG [mmol/l] / KOLACJA							
Battelino 2018	16	147	0,03 (0,51)	147	-0,16 (0,53)	0,19 [-1,27; 1,65]	NS

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartość parametru estymowana na podstawie LSM (SE) przez autorów badania.

Tabela 8.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii w populacji dorosłych z T1DM [dane ciągłe]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup MD [95% CI] ^b	p ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]							
BOOST T1	26	366	-0,75 (0,06)	182	-0,70 (0,08)	-0,05 [-0,18; 0,08]	<0,001
	52*	366	-0,67 (0,07)	182	-0,57 (0,08)	-0,10 [-0,24; 0,03]	NS
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]							
BOOST T1	26	365	-1,65 (0,34)	181	-1,88 (0,34)	0,23 [-0,46; 0,91]	0,74
	52*	365	-2,08 (0,35)	181	-2,01 (0,41)	-0,07 [-0,79; 0,66]	NS
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG [mmol/l] / WSZYSTKIE POSIŁKI							
BOOST T1	26	312	1,00 (0,25)	165	0,77 (0,29)	0,24 [-0,27; 0,74]	bd
	52*	315	1,03 (0,24)	164	0,40 (0,28)	0,64 [0,14; 1,14]	<0,05
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG [mmol/l] / ŚNIADANIE							
BOOST T1	26	293	1,08 (0,38)	153	1,65 (0,46)	-0,57 [-1,37; 0,22]	bd
	52*	300	0,98 (0,37)	150	0,96 (0,44)	0,02 [-0,74; 0,78]	bd
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG [mmol/l] / OBIAD							
BOOST T1	26	292	1,00 (0,37)	152	0,07 (0,43)	0,92 [0,17; 1,68]	<0,05
	52*	293	1,04 (0,36)	155	0,05 (0,42)	0,98 [0,25; 1,72]	<0,05
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG [mmol/l] / KOLACJA							
BOOST T1	26	295	0,65 (0,38)	149	0,52 (0,45)	0,12 [-0,67; 0,92]	bd

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup	p ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	MD [95% CI] ^b	
	52*	298	0,80 (0,36)	153	0,01 (0,42)	0,80 [0,06; 1,54]	<0,05

*Pacjenci w badaniu BOOST T1 po zakończeniu 26 tyg. okresu interwencji mieli możliwość kontynuacji leczenia w fazie przedłużonej tego badania przez następne 26 tyg., podczas których przyjmowali interwencje przypisane na drodze randomizacji.

a) Wartości raportowane przez autorów.

b) Wartość parametru estymowana na podstawie LSM (SE) przez autorów badania.

Tabela 9.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii w populacji dorosłych z T1DM [dane dychotomiczne]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup	p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	OR [95% CI] ^{ab}			
Docelowy poziom HbA1c <7,0%							
BOOST T1	26	90/366 (25)	37/182 (20)	1,35 [0,85; 2,14]	NS		
	52*	82/366 (22)	31/182 (17)	1,56 [0,94; 2,59]	0,0868		
Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii potwierdzonej							
BOOST T1	26	15/337 (5)	5/169 (3)	1,53 [0,54; 4,38]	bd		
	52*	18/337 (5)	6/169 (4)	1,50 [0,57; 3,97]	NS		
Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej							
BOOST T1	26	82/337 (24)	35/169 (21)	1,24 [0,77; 2,02]	NS		
	52*	74/337 (22)	28/169 (17)	1,54 [0,90; 2,63]	NS		

*Pacjenci w badaniu BOOST T1 po zakończeniu 26 tyg. okresu interwencji mieli możliwość kontynuacji leczenia w fazie przedłużonej tego badania przez następne 26 tyg., podczas których przyjmowali interwencje przypisane na drodze randomizacji.

a) Wartości raportowane przez autorów.

b) Wartość parametru estymowana przez autorów badania.

6.1.2. Epizody hipoglikemii

Analiza wyników odnośnie epizodów hipoglikemii dla populacji pediatrycznej wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka jak i częstości występowania hipoglikemii potwierdzonych i wg ISPAD, nocnych potwierdzonych i wg ISPAD oraz nocnych ciężkich wg ISPAD (Tabela 10, Tabela 11). W grupie IDegAsp + IAsp obserwowano istotnie wyższy odsetek pacjentów doświadczających hipoglikemii ciężkich wg definicji ISPAD w porównaniu do grupy IDet + IAsp (6% vs 2%), przy czym wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania w odniesieniu do częstości tych zdarzeń wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Analiza wyników odnośnie epizodów hipoglikemii dla populacji dorosłych wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka jak i częstości występowania hipoglikemii potwierdzonych i wg ADA, ciężkich oraz nocnych ciężkich wg ADA (Tabela 12, Tabela 13). Istotnie statystycznie niższy odsetek pacjentów doświadczających hipoglikemii nocnych potwierdzonych, nocnych wg ADA i hipoglikemii nocnych ciężkich wg ADA oraz istotnie statystycznie mniejszą częstość tych zdarzeń obserwowano w grupie otrzymującej IDegAsp + IAsp niż w grupie IDet + IAsp. Jednakże w przypadku częstości występowania hipoglikemii nocnej potwierdzonej nie jest możliwe wnioskowanie o przewadze IDegAsp + IAsp nad IDet + IAsp, gdyż procedura testowania hipotez została wcześniej

zakończona (szczegóły opisano w Rozdz. B.5, Tabela 52). Wyniki analizy długoterminowej badania BOOST T1 (po 52 tyg.), zasadniczo potwierdzają obserwacje zebrane w głównej części tego badania tj. po 26 tyg. (Tabela 12, Tabela 13).

Tabela 10.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii w populacji pediatrycznej z T1DM [dane dychotomiczne]

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup		p ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]			
Hipoglikemia potwierdzona								
Battelino 2018	16	168/181 (93)	164/179 (92)	1,01 [0,95; 1,08]	0,01 [-0,04; 0,07]			NS
Hipoglikemia wg ISPAD								
Battelino 2018	16	178/181 (98)	170/179 (95)	1,04 [0,996; 1,08]	0,03 [-0,003; 0,07]			bd
Hipoglikemia ciężka wg ISPAD								
Battelino 2018	16	11/181 (6) ^b	3/179 (2) ^b	3,63 [1,03; 12,78]	NNH = 22 [11; 224]			bd
Hipoglikemia nocna potwierdzona								
Battelino 2018	16	101/181 (56)	106/179 (59)	0,94 [0,79; 1,13]	-0,03 [-0,14; 0,07]			bd
Hipoglikemia nocna wg ISPAD								
Battelino 2018	16	134/181 (74)	134/179 (75)	0,99 [0,88; 1,12]	0,01 [-0,10; 0,08]			bd
Hipoglikemia nocna ciężka wg ISPAD								
Battelino 2018	16	1/181 (1)	2/179 (2)	0,49 [0,05; 5,40]	-0,01 [-0,02; 0,01]			bd

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Analogiczne wyniki uzyskano w ramach oceny przez zewnętrzną komisję.

Tabela 11.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii w populacji pediatrycznej z T1DM [dane ciągłe]

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup		p ^a
		N	Częstość	N	Częstość	Rate ratio [95% CI]		
Częstość występowania hipoglikemii potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok]								
Battelino 2018	16	181	46,23	179	49,55	0,95 [0,76; 1,17] ^{ab}		NS
Częstość występowania hipoglikemii potwierdzonej wg ISPAD [epizodów/pacjent/rok]								
Battelino 2018	16	181	106,51	179	109,82	0,97 [0,94; 1,01]		bd
Częstość występowania hipoglikemii ciężkiej wg ISPAD [epizodów/pacjent/rok]								
Battelino 2018	16	181	0,26	179	0,07	3,20 [0,88; 11,66] ^{ab}		NS
Częstość występowania hipoglikemii nocnej potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok]								
Battelino 2018	16	181	5,77	179	5,40	1,09 [0,81; 1,48] ^{ab}		NS
Częstość występowania hipoglikemii nocnej wg ISPAD [epizodów/pacjent/rok]								
Battelino 2018	16	181	13,37	179	12,61	1,06 [0,96; 1,18]		bd
Częstość występowania hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ISPAD [epizodów/pacjent/rok]								

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup	p ^a
		N	Częstość	N	Częstość	Rate ratio [95% CI]	
Battelino 2018	16	181	0,04	179	0,04	1,00 [0,14; 7,10]	bd

a) Wartości raportowane przez autorów.

b) Wartość parametru estymowana przez autorów badania.

Tabela 12.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii w populacji dorosłych z T1DM [dane dichotomiczne]

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup	p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]		
Hipoglikemia potwierdzona							
BOOST T1	26	341/362 (94)	168/180 (93)	1,01 [0,96; 1,06]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd	
	52*	344/362 (95)	169/180 (94)	1,01 [0,97; 1,06]	0,01 [-0,03; 0,05]	bd	
Hipoglikemia wg ADA							
BOOST T1	26	352/362 (97)	172/180 (96)	1,02 [0,98; 1,05]	0,02 [-0,02; 0,05]	bd	
	52*	355/362 (98)	173/180 (96)	1,02 [0,99; 1,05]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd	
Hipoglikemia ciężka wg ADA							
BOOST T1	26	35/362 (10)	22/180 (12)	0,79 [0,48; 1,31]	-0,03 [-0,08; 0,03]	bd	
	52*	48/362 (13)	33/180 (18)	0,72 [0,48; 1,08]	-0,05 [-0,12; 0,02]	bd	
Hipoglikemia nocna potwierdzona							
BOOST T1	26	192/362 (53)	125/180 (69)	0,76 [0,67; 0,88]	NNT = 7 [5; 13]	bd	
	52*	221/362 (61)	135/180 (75)	0,81 [0,72; 0,92]	NNT = 8 [5; 18]	bd	
Hipoglikemia nocna wg ADA							
BOOST T1	26	232/362 (64)	140/180 (78)	0,82 [0,74; 0,92]	NNT = 8 [5; 18]	bd	
	52*	256/362 (71)	147/180 (82)	0,87 [0,79; 0,95]	NNT = 10 [6; 28]	bd	
Hipoglikemia nocna ciężka wg ADA							
BOOST T1	26	10/362 (3)	10/180 (6)	0,50 [0,21; 1,17]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd	
	52*	13/362 (4)	14/180 (8)	0,93 [0,44; 1,95]	-0,003 [-0,03; 0,02]	bd	

*Pacjenci w badaniu BOOST T1 po zakończeniu 26 tyg. okresu interwencji mieli możliwość kontynuacji leczenia w fazie przedłużonej tego badania przez następne 26 tyg., podczas których przyjmowali interwencje przypisane na drodze randomizacji.

Tabela 13.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii w populacji dorosłych z T1DM [dane ciągłe]

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup	p ^a
		N	Częstość	N	Częstość	Rate ratio [95% CI]	
Częstość hipoglikemii potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok]							
BOOST T1	26	362	39,17	180	44,34	0,91 [0,76; 1,09] ^{ab}	0,27
	52*	362	31,83	180	36,73	0,95 [0,79; 1,14] ^{ab}	0,5892
Częstość hipoglikemii wg ADA [epizodów/pacjent/rok]							

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup	p ^a
		N	Częstość	N	Częstość	Rate ratio [95% CI]	
BOOST T1	26	362	83,26	180	85,19	0,98 [0,95; 1,01]	bd
	52*	362	68,92	180	72,43	0,95 [0,93; 0,97]	bd
Częstość hipoglikemii ciężkiej [epizodów/pacjent/rok]							
BOOST T1	26	362	0,33	180	0,42	1,19 [0,58; 2,41] ^{ab}	NS
	52*	362	0,27	180	0,45	0,98 [0,54; 1,79] ^{ab}	NS
Częstość hipoglikemii nocnej potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok]							
BOOST T1	26	362	3,71	180	5,72	0,63 [0,49; 0,81]^{ab}	0,0003
	52*	362	3,09	180	5,41	0,62 [0,48; 0,79]^{ab}	<0,05
Częstość hipoglikemii nocnej wg ADA [epizodów/pacjent/rok]							
BOOST T1	26	362	6,73	180	8,53	0,79 [0,72; 0,87]	bd
	52*	362	5,57	180	8,05	0,69 [0,64; 0,75]	bd
Częstość hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA [epizodów/pacjent/rok]							
BOOST T1	26	362	0,06	180	0,17	0,35 [0,16; 0,78]	bd
	52*	362	0,05	180	0,19	0,35 [0,14; 0,87]^{ab}	IS

*Pacjenci w badaniu BOOST T1 po zakończeniu 26 tyg. okresu interwencji mieli możliwość kontynuacji leczenia w fazie przedłużonej tego badania przez następne 26 tyg., podczas których przyjmowali interwencje przypisane na drodze randomizacji.

a) Wyniki raportowane przez autorów.

b) Wartość parametru estymowana przez autorów badania.

6.1.3. Końcowa dawka insuliny

Analiza statystyczna wyników w populacji pediatrycznej jak również w populacji dorosłych wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą dobową dawkę insuliny (łącznie bazalnej i bolusowej), a także insuliny bazalnej w grupie pacjentów otrzymujących IDegAsp + IAsp niż w grupie leczonej IDet + IAsp (Tabela 14, Tabela 15). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie końcowej dobowej dawki insuliny bolusowej (Tabela 14, Tabela 15).

Wyniki analizy długoterminowej badania BOOST T1, potwierdzają obserwacje zebrane w głównej części tego badania (Tabela 15).

Tabela 14.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do końcowej dawki insuliny w populacji pediatrycznej z T1DM [dane ciągłe]

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup	p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Końcowa dobową dawkę insuliny (bazalnej i bolusowej) [U/kg]							
Battelino 2018	16	181	0,87 (0,29)	179	1,02 (0,40)	-0,15 [-0,22; -0,08]	IS
Końcowa dobową dawkę insuliny bazalnej [U/kg]							
Battelino 2018	16	181	0,36 (0,15)	179	0,50 (0,27)	-0,14 [-0,19; -0,09]	IS

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup MD [95% CI]	p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Końcowa dobową dawką insuliny bolusowej [U/kg]							
Battelino 2018	16	181	0,52 (0,19)	179	0,52 (0,22)	0,00 [-0,04; 0,04]	bd

a) Raportowane przez autorów badania.

Tabela 15.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do końcowej dawki insuliny w populacji dorosłych z T1DM [dane ciągłe]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup MD [95% CI]	p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Końcowa dobową dawką insuliny (bazalnej i bolusowej) [U/kg]							
BOOST T1	26	360	0,86 (0,42)	178	1,00 (0,57)	-0,14 [-0,23; -0,05]	bd
	52*	360	0,89 (0,49)	178	1,04 (0,65)	-0,15 [-0,26; -0,04]	bd
Końcowa dobową dawką insuliny bazalnej [U/kg]							
BOOST T1	26	360	0,37 (0,16)	178	0,46 (0,23)	-0,09 [-0,13; -0,05]	bd
	52*	360	0,38 (0,18)	178	0,49 (0,26)	-0,11 [-0,15; -0,07]	bd
Końcowa dobową dawką insuliny bolusowej [U/kg]							
BOOST T1	26	360	0,49 (0,29)	178	0,54 (0,42)	-0,05 [-0,12; 0,02]	NS
	52*	360	0,52 (0,34)	178	0,55 (0,48)	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd

*Pacjenci w badaniu BOOST T1 po zakończeniu 26 tyg. okresu interwencji mieli możliwość kontynuacji leczenia w fazie przedłużonej tego badania przez następne 26 tyg., podczas których przyjmowali interwencje przypisane na drodze randomizacji.

a) Raportowane przez autorów badania.

6.1.4. Przyrost masy ciała

Wyniki analizy statystycznej zarówno w populacji pediatrycznej jak i w populacji dorosłych wskazują na istotny statystycznie przyrost masy ciała oraz wzrost BMI w grupie pacjentów stosujących IDegAsp + IAsp niż w grupie otrzymujących IDet + IAsp (Tabela 16, Tabela 17). Należy jednak zaznaczyć, że obserwowana różnica w zakresie przyrostu masy ciała wynika raczej z właściwości IDet, dla której udokumentowano istotnie mniejszy przyrost masy ciała w porównaniu z innymi insulinami bazalnymi, np. NPH lub IGLar.

Wyniki analizy długoterminowej badania BOOST T1 potwierdzają obserwacje zebrane w głównej części tego badania (Tabela 17).

Tabela 16.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przyrostu masy ciała w populacji pediatrycznej z T1DM [dane ciągłe]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup MD [95% CI]	p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Przyrost masy ciała [kg]							
Battelino 2018	16	181	1,4 (2,0)	179	0,7 (1,9)	0,70 [0,30; 1,10]	IS
Zmiana BMI [kg/m²]							

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup MD [95% CI]	p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Battelino 2018	16	180	0,3 (0,9)	178	-0,0 (0,8)	0,30 [0,12; 0,48]	bd

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 17.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przyrostu masy ciała w populacji dorosłych z T1DM [dane ciągłe]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Przyrost masy ciała [kg]							
BOOST T1	26	362	2,3 (3,9)	180	1,3 (3,4)	1,00 [0,36; 1,64]	bd
	52*	362	2,8 (4,2)	180	1,2 (4,1)	1,60 [0,86; 2,34]	bd
Zmiana BMI [kg/m²]							
BOOST T1	26	362	0,8 (1,3)	180	0,5 (1,2)	0,30 [0,08; 0,52]	bd
	52*	362	1,0 (1,4)	180	0,4 (1,5)	0,60 [0,34; 0,86]	bd

*Pacjenci w badaniu BOOST T1 po zakończeniu 26 tyg. okresu interwencji mieli możliwość kontynuacji leczenia w fazie przedłużonej tego badania przez następne 26 tyg., podczas których przyjmowali interwencje przypisane na drodze randomizacji.

6.1.5. Jakość życia

Analiza statystyczna wyników odnośnie jakości życia w populacji dorosłych oceniana po 12 i 26 tyg. leczenia wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariuszy: TRIM-D – *Treatment Related Impact Measure – Diabetes*, DiabMedSat – *Diabetes Medication Satisfaction Questionnaire*, DPM – *Diabetes Productivity Measure Questionnaire* oraz SF-36 v.2 zarówno w wyniku ogólnym jak i poszczególnych domenach. Wyjątek pod tym względem stanowi wynik dla kwestionariusza DPM w domenie opisującej efektywną obecność w pracy („*work productivity*”), w ramach której wykazano istotną statystycznie przewagę schematu z IDegAsp + IAsp nad schematem IDet + IAsp. Poniżej zaprezentowano wyniki oceny jakości życia dla wyników istotnych statystycznie (Tabela 18).

W populacji pediatrycznej nie oceniano jakości życia.

Tabela 18.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia w populacji dorosłych z T1DM [dane ciągłe]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp + IAsp		IDet + IAsp		Porównanie grup MD [95% CI] ^a	p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
DPM domena „work productivity”							
BOOST T1	26	319	0,9 (bd)	155	-2,0 (bd)	2,9 [0,5; 5,2]	IS

a) Wartości raportowane przez autorów badania jako TD – *treatment difference*.

6.1.6. Zdarzenia niepożądane

Analiza wyników badań w populacji pediatrycznej jak również w populacji dorosłych wskazuje na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w odniesieniu do zaistniałych w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych ogółem, prowadzących do utraty z badania, prowadzących do zmniejszenia dawki, poważnych, prawdopodobnie związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (Tabela 19, Tabela 20). Większość raportowanych zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w populacji dziecięcej (>15% w dowolnej grupie) należały zapalenie nosogardzieli i ból głowy, natomiast w populacji dorosłych (>15% w dowolnej grupie) było to zapalenie nosogardzieli. W żadnym badaniu nie odnotowano zgonu.

Wyniki analizy statystycznej obejmujące przedłużoną fazę badania BOOST T1, także nie wskazują na żadne nowe aspekty dotyczące profilu bezpieczeństwa IDeglAsp + IAsp, z wyjątkiem reakcji nadwrażliwości w miejscu iniekcji, które istotnie statystycznie rzadziej raportowano w grupie IDeglAsp + IAsp a co wynika z mniejszej liczby wkluc (Tabela 20).

Szczegółowe wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych TEAE raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów w obu populacjach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks C).

Tabela 19.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji pediatrycznej z T1DM [dane dychotomiczne]

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	Porównanie grup		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]	
TEAE ogółem^a						
Battelino 2018	16	141/181 (78)	134/179 (75)	1,04 [0,93; 1,17]	0,03 [-0,06; 0,12]	bd
TEAE prowadzące do utraty z badania						
Battelino 2018	16	1/181 (<1)	0/179 (0)	2,97 [0,12; 72,35]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki						
Battelino 2018	16	15/181 (8)	8/179 (4)	1,85 [0,81; 4,26]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd
TEAE poważne						
Battelino 2018	16	12/181 (7)	5/179 (3)	2,37 [0,85; 6,60]	0,04 [-0,01; 0,08]	bd
TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem						
Battelino 2018	16	13/181 (7)	11/179 (6)	1,17 [0,54; 2,54]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
TESAE ogółem						
Battelino 2018	16	11/181 (6)	7/179 (4)	1,55 [0,62; 3,92]	0,02 [-0,02; 0,07]	bd
Zgony ogółem						
Battelino 2018	16	0/181 (0)	0/179 (0)	nd	nd	bd

Tabela 20.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji dorosłych z T1DM [dane dychotomiczne]

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]	
TEAE ogółem^a						
BOOST T1	26	239/362 (66)	114/180 (63)	1,04 [0,91; 1,19]	0,03 [-0,06; 0,11]	bd
	52*	267/362 (74)	127/180 (71)	1,05 [0,93; 1,17]	0,03 [-0,05; 0,11]	bd
TEAE prowadzące do utraty z badania						
BOOST T1	26	4/362 (1)	3/180 (2)	0,66 [0,15; 2,93]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
	52*	7/362 (2)	3/180 (2)	1,16 [0,30; 4,43]	0,003 [-0,02; 0,03]	bd
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki						
BOOST T1	26	37/362 (10)	18/180 (10)	1,02 [0,60; 1,74]	0,002 [-0,05; 0,06]	bd
TEAE poważne						
BOOST T1	26	45/362 (12)	26/180 (14)	0,86 [0,55; 1,35]	-0,02 [-0,08; 0,04]	bd
	52*	64/362 (18)	34/180 (19)	0,94 [0,64; 1,36]	-0,01 [-0,08; 0,06]	bd
TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem						
BOOST T1	26	22/362 (6)	19/180 (11)	0,58 [0,32; 1,04]	-0,04 [-0,10; 0,01]	bd
	52*	30/362 (8)	24/180 (13)	0,62 [0,37; 1,03]	-0,05 [-0,11; 0,01]	bd
TESAE ogółem						
BOOST T1	26	31/362 (9)	13/180 (7)	1,19 [0,64; 2,21]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd
	52*	46/362 (13)	20/180 (11)	1,14 [0,70; 1,87]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd
Zgony ogółem						
BOOST T	26	0/362 (0)	0/180 (0)	nd	nd	bd
	52*	0/362 (0)	0/180 (0)	nd	nd	bd

*Pacjenci w badaniu BOOST T1 po zakończeniu 26 tyg. okresu interwencji mieli możliwość kontynuacji leczenia w fazie przedłużonej tego badania przez następne 26 tyg., podczas których przyjmowali interwencje przypisane na drodze randomizacji.

7. Wyniki analizy statystycznej dla IDegAsp w terapii T2DM

7.1. IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD

7.1.1. Kontrola glikemii

Wyniki analizy statystycznej wskazują, że redukcja HbA1c³ była porównywalna w obu grupach pacjentów, natomiast kontrola glikemii mierzona zmianą FPG była istotnie statystycznie lepsza w trakcie stosowania schematu IDegAsp ± OAD w porównaniu z terapią BIAsp ± OAD (Tabela 21). W zakwalifikowanych badaniach kontrolę glikemii oceniano także za pomocą glikemii poposiłkowej mierzonej 90 min po posiłku w ramach 9-punktowego SMPG. Wyniki kumulacji ilościowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie wyniku dla wszystkich posiłków łącznie, śniadania oraz obiadu, stwierdzono natomiast istotnie statystycznie większy przyrost glikemii poposiłkowej po kolacji w grupie stosującej IDegAsp ± OAD niż w grupie BIAsp ± OAD (Tabela 21).

Dodatkowo we wszystkich pracach kontrolę glikemii oceniano analizując odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c (<7% lub 6,5%), a także osiągających docelowy poziom HbA1c (<7% lub 6,5%) bez obecności hipoglikemii potwierdzonej lub hipoglikemii ciężkiej. Wyniki kumulacji ilościowej wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c <7% oraz 6,5% bez hipoglikemii potwierdzonej w grupie leczonej IDegAsp ± OAD niż w grupie BIAsp ± OAD. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych (Tabela 22).

Tabela 21.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI] ^c	p ^{a/} TH ^b
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]							
INTENSIFY PREMIX I	26	224	-1,31 (0,09)	222	-1,29 (0,10)	-0,03 [-0,18; 0,13]	<0,001 ^e
INTENSIFY ALL	26	280	-1,39 (0,05)	142	-1,44 (0,07)	0,05 [-0,10; 0,20]	NS ^e
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	-1,48 (0,05)	182	-1,40 (0,06)	-0,08 [-0,20; 0,05]	0,2430 ^e
Metanaliza	26	863	nd	546	nd	-0,03 [-0,11; 0,05] ^d	p = 0,43, I ² = 0%
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]							
INTENSIFY PREMIX I	26	224	-2,80 (0,23)	220	-1,65 (0,24)	-1,14 [-1,53; -0,76]	<0,001
INTENSIFY ALL	26	280	-2,51 (0,12)	140	-1,45 (0,16)	-1,06 [-1,43; -0,70]	<0,001

³ Zgodnie z wytycznymi FDA i EMA dotyczącymi przeprowadzania badań klinicznych w cukrzycy są to badania typu *treat-to-target*, w ramach których pacjenci leczeni są w celu osiągnięcia tego samego poziomu glikemii mierzonego parametrem HbA1c. Kontrola glikemii jest testowana za pomocą testów typu non-inferiority. W konsekwencji różnice między poszczególnymi schematami terapii są określone przez inne parametry, takie jak np. częstość hipoglikemii.

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI] ^c	p ^a / TH ^b
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	354	-2,99 (0,09)	180	-1,57 (0,13)	-1,42 [-1,74; -1,10]	<0,0001
Metaanaliza	26	858	nd	540	nd	-1,23 [-1,43; -1,02]^d	p = 0,30 I ² = 17%
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG [mmol/l] / WSZYSTKIE POSIŁKI							
INTENSIFY PREMIX I	26	210	2,44 (0,22)	207	2,53 (0,24)	-0,08 [-0,46; 0,29]	NS
INTENSIFY ALL	26	261	3,04 (0,13)	133	2,80 (0,18)	0,24 [-0,17; 0,65]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	358	-0,57 (0,11)	182	-0,84 (0,15)	0,28 [-0,09; 0,64]	0,1354
Metaanaliza	26	829	nd	522	nd	0,14 [-0,08; 0,36] ^d	p = 0,35 I ² = 5%
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG [mmol/l] / ŚNIADANIE							
INTENSIFY PREMIX I	26	206	1,96 (0,32)	204	2,50 (0,34)	-0,54 [-1,09; 0,00]	NS
INTENSIFY ALL	26	256	2,40 (0,19)	129	2,34 (0,26)	0,06 [-0,54; 0,66]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	356	-1,78 (0,15)	179	-1,86 (0,21)	0,07 [-0,45; 0,59]	0,7831
Metaanaliza	26	818	nd	512	nd	-0,14 [-0,46; 0,18] ^d	p = 0,21 I ² = 36%
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG [mmol/l] / OBIAD							
INTENSIFY PREMIX I	26	202	3,68 (0,35)	197	3,64 (0,37)	0,04 [-0,56; 0,64]	NS
INTENSIFY ALL	26	251	4,71 (0,23)	129	4,87 (0,30)	-0,16 [-0,86; 0,54]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	351	-0,45 (0,17)	179	-0,34 (0,24)	-0,11 [-0,70; 0,48]	0,7131
Metaanaliza	26	804	nd	505	nd	-0,07 [-0,43; 0,29] ^d	p = 0,90 I ² = 0%
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG [mmol/l] / KOLACJA							
INTENSIFY PREMIX I	26	205	1,62 (0,35)	202	1,29 (0,37)	0,33 [-0,26; 0,92]	NS
INTENSIFY ALL	26	244	2,14 (0,26)	130	1,37 (0,34)	0,77 [-0,02; 1,55]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	354	0,62 (0,17)	181	-0,60 (0,23)	1,22 [0,66; 1,78]	<0,0001
Metaanaliza	26	803	nd	513	nd	0,79 [0,43; 1,15]^d	p = 0,10 I ² = 57%

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

c) Wartość parametru estymowana na podstawie LSM (SE) przez autorów badania.

d) Metaanaliza przeprowadzona na podstawie wyników analizy statystycznej raportowanej przez autorów badania.

e) Dla hipotezy *non-inferiority*.

Tabela 22.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane dychotomiczne]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD	Porównanie grup OR [95% CI] ^c	p ^a / TH ^b
		n/N (%)	n/N (%)		
Docelowy poziom HbA1c <7,0%					
INTENSIFY PREMIX I	26	113/224 (50)	108/222 (49)	1,06 [0,70; 1,60]	NS
INTENSIFY ALL	26	135/280 (48)	70/142 (49)	0,94 [0,61; 1,44]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	201/361 (56)	88/182 (48)	1,42 [0,97; 2,07]	0,0687

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD	Porównanie grup OR [95% CI] ^c	p ^a / TH ^b
		n/N (%)	n/N (%)		
Metaanaliza	26	449/865 (52)	266/546 (49)	1,14 [0,90; 1,45] ^d	p = 0,34 I ² = 8%
Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii potwierdzonej					
INTENSIFY PREMIX I	26	44/202 (22)	29/194 (15)	1,60 [0,94; 2,72]	0,041
INTENSIFY ALL	26	56/256 (22)	17/129 (13)	1,77 [0,97; 3,25]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	153/348 (42)	48/173 (26)	2,22 [1,47; 3,35]	0,0002
Metaanaliza	26	253/806 (31)	94/496 (19)	1,92 [1,44; 2,55]^d	p = 0,61 I ² = 0%
Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej					
INTENSIFY PREMIX I	26	112/202 (55)	97/194 (50)	1,22 [0,79; 1,90]	NS
INTENSIFY ALL	26	134/256 (52)	69/129 (54)	0,88 [0,56; 1,38]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	197/348 (55)	84/173 (46)	1,47 [1,00; 2,16]	0,0504
Metaanaliza	26	443/806 (55)	250/496 (50)	1,19 [0,94; 1,52] ^d	p = 0,24 I ² = 31%
Docelowy poziom HbA1c <6,5%					
INTENSIFY PREMIX I	26	66/224 (30)	63/222 (28)	1,00 [0,65; 1,56]	NS
INTENSIFY ALL	26	81/280 (29)	39/142 (28)	1,06 [0,66; 1,70]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	106/361 (29)	54/182 (30)	1,03 [0,68; 1,55]	0,8961
Metaanaliza	26	253/865 (29)	156/546 (29)	1,03 [0,80; 1,32] ^d	p = 0,98 I ² = 0%
Docelowy poziom HbA1c <6,5% i brak hipoglikemii potwierdzonej					
INTENSIFY PREMIX I	26	28/202 (14)	20/194 (10)	1,40 [0,74; 2,64]	NS
INTENSIFY ALL	26	31/256 (12)	13/129 (10)	1,18 [0,58; 2,38]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	82/348 (23)	26/173 (14)	1,87 [1,13; 3,10]	0,0147
Metaanaliza	26	141/806 (17)	59/496 (12)	1,54 [1,09; 2,17]^d	p = 0,55 I ² = 0%
Docelowy poziom HbA1c <6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej					
INTENSIFY PREMIX I	26	65/202 (32)	59/194 (30)	1,00 [0,63; 1,59]	NS
INTENSIFY ALL	26	81/256 (32)	39/129 (30)	0,98 [0,60; 1,60]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	105/348 (29)	50/173 (28)	1,11 [0,73; 1,68]	0,6390
Metaanaliza	26	251/806 (31)	148/496 (30)	1,04 [0,80; 1,35] ^d	p = 0,92 I ² = 0%

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

c) Wartość parametru estymowana przez autorów badania.

d) Metaanaliza przeprowadzona na podstawie wyników analizy statystycznej raportowanej przez autorów badania.

7.1.2. Epizody hipoglikemii

W ilościowej kumulacji wyników nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka wystąpienia hipoglikemii potwierdzanych, hipoglikemii wg definicji ADA oraz

hipoglikemii nocnych wg definicji ADA. Zaobserwowano natomiast znamiennej statystycznie przewagę schematu IDegAsp ± OAD nad BIAsp ± OAD w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia hipoglikemii ciężkich wg ADA, hipoglikemii nocnych oraz hipoglikemii nocnych ciężkich wg ADA (Tabela 23). Jedynie w przypadku metaanalizy dla hipoglikemii nocnych wg ADA obserwowano istotną statystycznie heterogeniczność wyniku, przy czym nie udało się ustalić źródła tej heterogeniczności.

Kumulacja ilościowa dla danych odnośnie częstości występowania epizodów hipoglikemii z dostosowaniem nie była możliwa z uwagi na brak danych szczegółowych (wyniki z dostosowaniem raportowano dla porównania grup w postaci *rate ratio*), co uniemożliwiło implementację danych do programu statystycznego – niemniej w tabeli poniżej zaprezentowano wyniki raportowane przez autorów poszczególnych prac dla różnicy częstości tych zdarzeń pomiędzy grupami (Tabela 24), zaś kumulację ilościową przeprowadzono na danych surowych (bez dostosowania) (Tabela 25).

Wyniki kumulacji ilościowej dla częstości występowania epizodów hipoglikemii wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, wyjątek pod tym względem stanowi częstość hipoglikemii nocnych, które znamiennej rzadziej raportowano w grupie stosującej schemat IDegAsp ± OAD aniżeli BIAsp ± OAD (Tabela 25). Dla większości przeprowadzonych metaanaliz obserwowano istotną statystycznie heterogeniczność, której źródła nie udało się ustalić.

Tabela 23.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane dychotomiczne]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD	Porównanie grup		p/ TH ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
Hipoglikemia potwierdzona						
INTENSIFY PREMIX I	26	148/224 (66)	153/222 (69)	0,96 [0,84; 1,09]	-0,03 [-0,12; 0,06]	bd
INTENSIFY ALL	26	205/279 (74)	107/141 (76)	0,97 [0,86; 1,09]	-0,02 [-0,11; 0,06]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	169/360 (47)	91/181 (50)	0,93 [0,78; 1,12]	-0,03 [-0,12; 0,06]	bd
Metaanaliza	26	522/863 (60)	351/544 (65)	0,95 [0,88; 1,04]	-0,03 [-0,08; 0,02]	p = 0,94 I ² = 0%
Hipoglikemia wg ADA						
INTENSIFY PREMIX I	26	197/224 (88)	196/222 (88)	1,00 [0,93; 1,07]	-0,003 [-0,06; 0,06]	bd
INTENSIFY ALL	26	263/279 (94)	131/141 (93)	1,01 [0,96; 1,07]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	335/360 (93)	154/181 (85)	1,09 [1,02; 1,17]	NNH = 12 [7; 46]	bd
Metaanaliza	26	795/863 (92)	481/544 (88)	1,04 [0,999; 1,08]	0,03 [-0,001; 0,07]	p = 0,11 I ² = 54%
Hipoglikemia ciężka wg ADA						
INTENSIFY PREMIX I	26	7/224 (3)	16/222 (7)	0,43 [0,18; 1,03]	-0,04 [-0,08; 0,0001]	bd
INTENSIFY ALL	26	4/279 (1)	2/141 (1)	1,01 [0,19; 5,45]	0,0002 [-0,02; 0,02]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	0/360 (0)	6/181 (3)	0,04 [0,002; 0,68]	NNT = 31 [17; 170]	bd

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD	BIAsp ± OAD	Porównanie grup		p/ TH ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
Metaanaliza	26	11/863 (1)	24/544 (4)	0,36 [0,18; 0,72]	NNT = 39 [23; 132]	p = 0,14 I ² = 49%
Hipoglikemia nocna						
INTENSIFY PREMIX I	26	52/224 (23)	80/222 (36)	0,64 [0,48; 0,87]	NNT = 8 [5; 23]	bd
INTENSIFY ALL	26	70/279 (25)	44/141 (31)	0,80 [0,58; 1,11]	-0,06 [-0,15; 0,03]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	45/360 (13)	35/181 (19)	0,65 [0,43; 0,97]	NNT = 15 [8; 687]	bd
Metaanaliza	26	167/863 (19)	159/544 (29)	0,70 [0,57; 0,84]	NNT = 12 [8; 25]	p = 0,55 I ² = 0%
Hipoglikemia nocna wg ADA						
INTENSIFY PREMIX I	26	102/224 (46)	116/222 (52)	0,87 [0,72; 1,05]	-0,07 [-0,16; 0,03]	bd
INTENSIFY ALL	26	150/279 (54)	73/141 (52)	1,04 [0,86; 1,26]	0,02 [-0,08; 0,12]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	166/360 (46)	67/181 (37)	1,25 [0,999; 1,55]	NNH = 11 [5; 265]	bd
Metaanaliza	26	418/863 (48)	256/544 (47)	1,03 [0,85; 1,26]	0,02 [-0,08; 0,11]	p = 0,05 I ² = 66%
Hipoglikemia nocna ciężka wg ADA						
INTENSIFY PREMIX I	26	1/224 (<1)	8/222 (4)	0,12 [0,02; 0,98]	NNT = 32 [18; 181]	bd
INTENSIFY ALL	26	1/279 (<1)	0/141 (0)	1,52 [0,06; 37,11]	0,004 [-0,01; 0,02]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	0/360 (0)	3/181 (2)	0,07 [0,004; 1,39]	-0,02 [-0,04; 0,004]	bd
Metaanaliza	26	2/863 (<1)	11/544 (2)	0,18 [0,05; 0,66]	NNT = 63 [36; 275]	p = 0,33 I ² = 10%

a) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

Tabela 24.

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów poszczególnych prac w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM – wartości estymowane

Punkt końcowy	Badanie	IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD Rate ratio [95% CI]	p
Częstość występowania hipoglikemii potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok]	INTENSIFY PREMIX I	0,68 [0,52; 0,89]	0,002
	INTENSIFY ALL	1,00 [0,76; 1,32]	NS
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	0,57 [0,42; 0,77]	0,0002
Częstość występowania hipoglikemii ciężkiej wg ADA [epizodów/pacjent/rok]	INTENSIFY PREMIX I	0,50 [0,19; 1,30]	NS
	INTENSIFY ALL	1,3 [0,24; 7,03]	NS
Częstość występowania hipoglikemii nocnej [epizodów/pacjent/rok]	INTENSIFY PREMIX I	0,27 [0,18; 0,41]	<0,0001
	INTENSIFY ALL	0,67 [0,43; 1,06]	NS
	INTENSIFY PREMIX/ALL 2	0,53 [0,33; 0,87]	0,0112

Tabela 25.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BAsp ± OAD		Porównanie grup Rate ratio [95% CI]	p ^a / TH ^b
		N	Częstość	N	Częstość		
Częstość występowania hipoglikemii potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok]							
INTENSIFY PREMIX I	26	224	9,72	222	13,96	0,70 [0,64; 0,76]	bd
INTENSIFY ALL	26	279	9,56	141	9,52	1,00 [0,91; 1,11]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	360	2,37	181	4,12	0,58 [0,50; 0,66]	bd
Metaanaliza	26	863	nd	554	nd	0,74 [0,54; 1,02]	p <0,001 I ² = 97%
Częstość występowania hipoglikemii wg ADA [epizodów/pacjent/rok]							
INTENSIFY PREMIX I	26	224	36,71	222	35,08	1,05 [1,00; 1,10]	bd
INTENSIFY ALL	26	279	43,93	141	32,91	1,33 [1,27; 1,40]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	360	16,995	181	15,85	1,07 [1,01; 1,14]	bd
Metaanaliza	26	863	nd	544	nd	1,14 [0,98; 1,33]	p <0,001 I ² = 96%
Częstość występowania hipoglikemii ciężkiej wg ADA [epizodów/pacjent/rok]							
INTENSIFY PREMIX I	26	224	0,09	222	0,25	0,36 [0,17; 0,77]	bd
INTENSIFY ALL	26	279	0,05	141	0,03	1,67 [0,34; 8,26]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	360	0,00	181	0,10	0,03 [0,05; 2,42]	bd
Metaanaliza	26	863	nd	554	nd	0,33 [0,05; 2,42]	p <0,001 I ² = 90%
Częstość występowania hipoglikemii nocnej [epizodów/pacjent/rok]							
INTENSIFY PREMIX I	26	224	0,74	222	2,53	0,29 [0,23; 0,38]	bd
INTENSIFY ALL	26	279	1,11	141	1,55	0,72 [0,56; 0,92]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	360	0,35	181	0,61	0,57 [0,40; 0,83]	bd
Metaanaliza	26	863	nd	554	nd	0,49 [0,29; 0,84]	p <0,001 I ² = 90%
Częstość występowania hipoglikemii nocnej wg ADA [epizodów/pacjent/rok]							
INTENSIFY PREMIX I	26	224	2,93	222	4,87	0,60 [0,52; 0,70]	bd
INTENSIFY ALL	26	279	4,46	141	3,99	1,12 [0,97; 1,29]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	360	2,28	181	2,29	1,00 [0,84; 1,18]	bd
Metaanaliza	26	863	nd	544	nd	0,87 [0,60; 1,27]	p <0,001 I ² = 94%
Częstość występowania hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA [epizodów/pacjent/rok]							
INTENSIFY PREMIX I	26	224	0,01	222	0,09	0,11 [0,01; 0,88]	bd
INTENSIFY ALL	26	279	0,01	141	0,00	1,95 [0,08; 47,99]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	360	0,00	181	0,05	0,06 [0,00; 1,02]	bd

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup	p ^a / TH ^b
		N	Częstość	N	Częstość	Rate ratio [95% CI]	
Metaanaliza	26	863	nd	544	nd	0,18 [0,03; 1,06]	p = 0,227 I ² = 24%

a) Wyniki raportowane przez autorów badania.

b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

7.1.3. Końcowa dawka insuliny

W kumulacji ilościowej wyników obserwowano istotnie statystycznie mniejszą dawkę insuliny u pacjentów stosujących schemat IDegAsp ± OAD niż u pacjentów w grupie otrzymujących BIAsp ± OAD (Tabela 26).

Tabela 26.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do końcowej dawki insuliny dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji T2DM [dane ciągłe]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup	p/ TH ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Końcowa dobowa dawka insuliny [U/kg]							
INTENSIFY PREMIX I	26	220	1,08 (0,53)	220	1,20 (0,57)	-0,12 [-0,22; -0,02]	bd
INTENSIFY ALL	26	276	0,79 (0,48)	141	0,99 (0,61)	-0,20 [-0,32; -0,08]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	0,78 (0,35)	180	0,95 (0,35)	-0,17 [-0,23; -0,11]	bd
Metaanaliza	26	855	nd	541	nd	-0,16 [-0,21; -0,12]	p = 0,57 I ² = 0%

a) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

7.1.4. Przyrost masy ciała

Ilościowa kumulacja wyników wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie przyrostu masy ciała oraz wzrostu BMI, aczkolwiek obserwowano istotną statystycznie heterogeniczność badań włączonych do metaanalizy, której źródła nie udało się ustalić (Tabela 27).

Tabela 27.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przyrostu masy ciała dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup	p ^a / TH ^b
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI] ^c	
Przyrost masy ciała [kg]							
INTENSIFY PREMIX I	26	224	1,7 (3,0)	222	2,2 (2,7)	-0,62 [-1,15; -0,10]^a	IS
INTENSIFY ALL	26	279	1,1 (2,9)	141	1,4 (3,0)	-0,38 [-0,96; 0,21] ^a	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	360	2,81 (2,56)	181	2,26 (2,70)	0,61 [0,15; 1,08]^a	0,0092
Metaanaliza	26	863	nd	544	nd	-0,05 [-0,35; 0,25] ^d	p < 0,01 I ² = 85%

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI] ^c	p ^a / TH ^b
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Zmiana BMI [kg/m²]							
INTENSIFY PREMIX I	26	224	0,6 (1,1)	222	0,8 (1,0)	-0,20 [-0,40; -0,005]	bd
INTENSIFY ALL	26	279	0,4 (1,1)	141	0,5 (1,2)	-0,10 [-0,34; 0,14]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	360	1,04 (0,93)	181	0,85 (1,01)	0,19 [0,01; 0,37]	bd
Metaanaliza	26	863	nd	544	nd	-0,01 [-0,13; 0,10]	p = 0,01 I ² = 78%

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

c) Wartość parametru estymowana na podstawie LSM (SE) przez autorów badania.

d) Metaanaliza przeprowadzona na podstawie wyników analizy statystycznej raportowanej przez autorów badania.

7.1.5. Jakość życia

Wyniki kumulacji ilościowej w zakresie oceny jakości życia wskazują na istotną statystycznie przewagę IDegAsp ± OAD nad BIAsp ± OAD w zakresie wyniku ogólnego dla komponenty zdrowia psychicznego kwestionariusza SF-36 v2 oraz na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do ogólnego wyniku dla komponenty zdrowia fizycznego tego kwestionariusza. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie poszczególnych domen tego kwestionariusza, z wyjątkiem domeny „ograniczenie aktywności z powodu problemów emocjonalnych”, której wynik wskazywał na przewagę IDegAsp ± OAD nad BIAsp ± OAD. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ogólnej oceny jakości życia za pomocą kwestionariusza TRIM-D, wyjątek pod tym względem stanowiły domeny „obciążenie leczeniem” oraz „zarządzanie cukrzycą”, w których wykazano istotną statystycznie przewagę IDegAsp ± OAD nad BIAsp ± OAD. Wyniki kumulacji ilościowej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem DPM wskazują na istotną statystycznie przewagę IDegAsp ± OAD nad BIAsp ± OAD w zakresie „produktywności życiowej” (*Life productivity*) oraz „wydajności pracy” (*Work productivity*).

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie oceny satysfakcji z leczenia mierzonej kwestionariuszem DiabMedSat zarówno w zakresie wyniku ogólnego jak również w zakresie poszczególnych domen.

Poniżej zaprezentowano ogólne wyniki kwestionariuszy dotyczących oceny jakości życia i satysfakcji z leczenia (Tabela 28), natomiast w Aneksie zaprezentowano wyniki szczegółowe dla poszczególnych domen tych kwestionariuszy (Rozdz. Aneks C).

Tabela 28.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D, DPM oraz SF-36 v.2

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI] ^a	p ^a / TH ^b
		N	LSM(SE)	N	LSM (SE)		
TRIM-D ogółem							
INTENSIFY PREMIX I	26	213	2,7 (1,4)	208	3,2 (1,5)	-0,5 [-2,8; 1,8]	NS
INTENSIFY ALL	26	270	3,2 (0,7)	133	1,3 (1,0)	1,9 [-0,4; 4,3]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	4,77 (0,52)	181	4,18 (0,74)	0,59 [-1,19; 2,37]	0,5152
Metaanaliza	26	842	nd	522	nd	0,64 [-0,57; 1,84] ^c	p = 0,36 I ² = 2%
DPM Produktyność życiowa (Life productivity)							
INTENSIFY PREMIX I	26	221	-2,4 (1,9)	214	-2,5 (2,1)	0,1 [-3,2; 3,3]	NS
INTENSIFY ALL	26	276	0,0 (0,9)	137	-3,8 (1,3)	3,8 [1,0; 6,7]	IS
Metaanaliza	26	497	nd	351	nd	2,19 [0,05; 4,33]^c	p = 0,09 I ² = 64%
DPM Wydajność pracy (Work productivity)							
INTENSIFY PREMIX I	26	155	-0,8 (2,4)	143	-1,8 (2,5)	1,0 [-2,9; 4,9]	NS
INTENSIFY ALL	26	188	2,6 (1,1)	84	-2,4 (1,6)	5,0 [1,4; 8,6]	IS
Metaanaliza	26	343	nd	227	nd	3,16 [0,51; 5,81]^c	p = 0,14 I ² = 54%
DiabMedSat ogółem							
INTENSIFY PREMIX I	26	222	0,3 (1,5)	218	1,0 (1,5)	-0,6 [-3,1; 1,8]	NS
INTENSIFY ALL	26	277	-0,2 (0,7)	141	-2,7 (0,9)	2,5 [0,3; 4,6]	NS
Metaanaliza	26	499	nd	359	nd	1,15 [-0,46; 2,77] ^c	p = 0,06 I ² = 71%
SF-36 v2 skala fizyczna ogółem							
INTENSIFY PREMIX I	26	223	-0,0 (0,8)	221	0,5 (0,8)	-0,5 [-1,8; 0,7]	NS
INTENSIFY ALL	26	279	-1,2 (0,4)	141	-0,8 (0,5)	-0,4 [-1,5; 0,8]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	358	0,22 (0,32)	181	-0,19 (0,46)	0,41 [-0,69; 1,51]	0,4646
Metaanaliza	26	860	nd	543	nd	-0,13 [-0,80; 0,54] ^c	p = 0,48 I ² = 0%
SF-36 v2 skala psychiczna ogółem							
INTENSIFY PREMIX I	26	223	1,1 (0,9)	221	1,1 (1,0)	0,0 [-1,6; 1,6]	NS
INTENSIFY ALL	26	279	0,4 (0,5)	141	-1,9 (0,7)	2,3 [0,6; 3,9]	IS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	358	2,00 (0,44)	181	0,83 (0,61)	1,17 [-0,30; 2,65]	0,1193
Metaanaliza	26	860	nd	543	nd	1,14 [0,23; 2,04]^c	p = 0,15 I ² = 48%

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

c) Metaanaliza przeprowadzona na podstawie wyników analizy statystycznej raportowanej przez autorów badania.

7.1.6. Zdarzenia niepożądane

Wyniki kumulacji ilościowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia zaistniałych w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych ogółem, prowadzących do utraty z badania, poważnych i prawdopodobnie związanych z leczeniem. Zaobserwowano natomiast znamienne statystycznie redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii prowadzących do redukcji dawki, a także ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia w grupie otrzymującej IDegAsp ± OAD w porównaniu z grupą leczoną BIAsp ± OAD. Łącznie w grupie otrzymującej IDegAsp ± OAD zaraportowano 2 zgony – oba spowodowane obecnością śródmiąższowego zapalenia płuc, a w grupie BIAsp ± OAD 1 zgon na skutek urazu głowy.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie nosogardzieli, zapalenie górnych dróg oddechowych, retinopatia cukrzycowa, gorączka, ból głowy oraz wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych. Częstość raportowania szczegółowych zdarzeń niepożądanych nie różniła się istotnie statystycznie między grupami.

Poniżej zaprezentowano wyniki dla zdarzeń niepożądanych ogółem oraz zgonów (Tabela 29), natomiast w Aneksie zaprezentowano wyniki szczegółowe dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych. (Rozdz. Aneks C).

Tabela 29.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane dychotomiczne]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup		p/ TH ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]			
TEAE ogółem								
INTENSIFY PREMIX I	26	147/224 (66)	140/222 (63)	1,04 [0,91; 1,19]	0,03 [-0,06; 0,11]			bd
INTENSIFY ALL	26	194/279 (70)	103/141 (73)	0,95 [0,84; 1,08]	-0,04 [-0,13; 0,06]			bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	251/360 (70)	129/181 (71)	0,98 [0,87; 1,10]	-0,02 [-0,10; 0,07]			bd
Metaanaliza	26	592/863 (69)	372/544 (68)	0,99 [0,92; 1,06]	-0,01 [-0,06; 0,04]			p = 0,64 I ² = 0%
TEAE prowadzące do utraty z badania								
INTENSIFY PREMIX I	26	4/224 (2)	4/222 (2)	0,99 [0,25; 3,91]	-0,0002 [-0,02; 0,02]			NS
INTENSIFY ALL	26	9/279 (3)	5/141 (4)	0,91 [0,31; 2,66]	-0,003 [-0,04; 0,03]			bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	1/360 (<1)	6/181 (3)	0,08 [0,01; 0,69]	NNT = 33 [18; 269]			bd
Metaanaliza	26	14/863 (2)	15/544 (3)	0,57 [0,28; 1,17]	-0,01 [-0,03; 0,005]			p = 0,10 I ² = 56%
TEAE poważne								
INTENSIFY PREMIX I	26	12/224 (5)	25/222 (11)	0,48 [0,25; 0,92]	NNT = 17 [10; 125]			bd
INTENSIFY ALL	26	14/279 (5)	5/141 (4)	1,42 [0,52; 3,85]	0,01 [-0,03; 0,05]			bd

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup		p/ TH ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]			
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	7/360 (2)	5/181 (3)	0,70 [0,23; 2,19]	-0,01 [-0,04; 0,02]			bd
Metaanaliza	26	33/863 (4)	35/544 (6)	0,68 [0,42; 1,10]	-0,02 [-0,04; 0,004]			p = 0,20 I ² = 37%
TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem								
INTENSIFY PREMIX I	26	9/224 (4)	19/222 (9)	0,47 [0,22; 1,02]	NNT = 23 [12; 1954]			bd
INTENSIFY ALL	26	12/279 (4)	6/141 (4)	1,01 [0,39; 2,64]	0,0005 [-0,04; 0,04]			bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	5/360 (1)	1/181 (1)	2,51 [0,30; 21,36]	0,01 [-0,01; 0,02]			bd
Metaanaliza	26	26/863 (3)	26/544 (5)	0,72 [0,41; 1,26]	-0,01 [-0,03; 0,01]			p = 0,23 I ² = 33%
TEAE prowadzące do redukcji dawki								
INTENSIFY PREMIX I	26	10/224 (5)	27/222 (12)	0,37 [0,18; 0,74]	NNT = 13 [8; 39]			bd
INTENSIFY ALL	26	4/279 (1)	2/141 (1)	1,01 [0,19; 5,45]	0,0002 [-0,02; 0,02]			bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	10/360 (3)	4/181 (2)	1,26 [0,40; 3,95]	0,01 [-0,02; 0,03]			bd
Metaanaliza	26	24/863 (5)	33/544 (6)	0,55 [0,32; 0,95]	NNT = 42 [22; 340]			p = 0,15 I ² = 47%
TESAE ogółem								
INTENSIFY PREMIX I	26	19/224 (8)	36/222 (16)	0,52 [0,31; 0,88]	NNT = 13 [8; 61]			bd
INTENSIFY ALL	26	23/279 (8)	12/141 (9)	0,97 [0,50; 1,89]	-0,003 [-0,06; 0,05]			bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	16/360 (4)	14/181 (8)	0,57 [0,29; 1,15]	-0,03 [-0,08; 0,01]			bd
Metaanaliza	26	58/863 (7)	62/544 (11)	0,64 [0,45; 0,91]	NNT = 29 [16; 201]			p = 0,34 I ² = 7%
Zgony								
INTENSIFY PREMIX I	26	1/224 (<1) ^b	1/222 (<1) ^b	0,99 [0,06; 15,75]	-0,00004 [-0,01; 0,01]			bd
INTENSIFY ALL	26	1/279 (<1) ^c	0/141 (0)	1,52 [0,06; 37,11]	0,004 [-0,01; 0,02]			bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	0/361 (0)	0/181 (0)	nd	nd			bd
Metaanaliza	26	2/864 (<1)	1/544 (<1)	0,98 [0,16; 6,22]	0,001 [-0,01; 0,01]			p = 0,91 I ² = 0%

a) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

b) Zgon w grupie IDegAsp spowodowany był śródmiąższową chorobą płuc, a w grupie BIAsp urazem głowy.

c) Zgon w grupie IDegAsp spowodowany był śródmiąższową chorobą płuc w ocenie badacza i sponsora niezwiązany z leczeniem.

7.2. IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD

7.2.1. Kontrola glikemii

Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej dla badania Philis-Tsimikas 2018 wskazują, że IDegAsp ± OAD jest terapią nie gorszą niż IGLar + IAsp ± OAD (*non-inferiority*) w zakresie kontroli glikemii

wyrażonej średnią procentową redukcją HbA1c⁴ po 26 tyg. (Tabela 30). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji HbA1c po 38 tyg., redukcji poziomu FPG po 26 i 38 tyg. oraz we wzroście glikemii poposiłkowej mierzonej w 9-punktowym SMPG dla wszystkich posiłków po 26 i 38 tyg. (Tabela 30). W badaniu oceniano również odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c, przy czym nie zaobserwowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami po 26 tyg. i 38 tyg. (Tabela 31).

Tabela 30.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlAr+ IAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlAr + IAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI] ^b	P ^a
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]							
Philis-Tsimikas 2018	26	267	-1,01 (0,05)	265	-1,09 (0,05)	0,07 [-0,06; 0,21]	<0,0001 ^c
	38	267	-1,17 (0,05)	265	-1,26 (0,04)	0,09 [-0,04; 0,22]	0,1921 ^c
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]							
Philis-Tsimikas 2018	26	266	-2,22 (0,14)	265	-2,26 (0,14)	0,04 [-0,34; 0,42]	0,8295
	38	266	-2,56 (0,13)	265	-2,32 (0,13)	-0,24 [-0,60; 0,13]	0,2008
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG [mmol/l] / WSZYSTKIE POSIŁKI							
Philis-Tsimikas 2018	26	266	-0,48 (0,12)	263	-0,58 (0,12)	0,10 [-0,23; 0,43]	0,5478
	38	266	-0,83 (0,11)	263	-1,13 (0,12)	0,30 [-0,01; 0,62]	0,0590

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartość parametru estymowana na podstawie LSM (SE) przez autorów badania.

c) Dla hipotezy *non-inferiority*.

Tabela 31.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlAr+ IAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane dychotomiczne]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlAr + IAsp ± OAD		Porównanie grup OR [95% CI]	P ^a
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
Docelowy poziom HbA1c <7%							
Philis-Tsimikas 2018	26	120/267 (45)	120/267 (45)	120/265 (45)	120/265 (45)	1,07 [0,74; 1,54] ^b	0,7257
	38	139/267 (52)	139/267 (52)	140/265 (53)	140/265 (53)	0,95 [0,66; 1,38] ^b	0,7993
Docelowy poziom HbA1c <7% i brak hipoglikemii ciężkiej lub hipoglikemii objawowej potwierdzonej							
Philis-Tsimikas 2018	26	73/267 (27)	73/267 (27)	61/265 (23)	61/265 (23)	1,41 [0,94; 2,12] ^b	0,1000
	38	60/267 (23)	60/267 (23)	56/265 (21)	56/265 (21)	1,16 [0,76; 1,78] ^b	0,4858
Docelowy poziom HbA1c <7% i brak hipoglikemii nocnej ciężkiej lub potwierdzonej objawowej							
Philis-Tsimikas 2018	26	109/267 (41)	109/267 (41)	90/265 (34)	90/265 (34)	1,34 [0,94; 1,91]	bd
	38	103/267 (39)	103/267 (39)	94/265 (36)	94/265 (36)	1,14 [0,80; 1,62]	bd

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

⁴ Zgodnie z wytycznymi FDA i EMA dotyczącymi przeprowadzania badań klinicznych w cukrzycy są to badania typu *treat-to-target*, w ramach których pacjenci leczeni są w celu osiągnięcia tego samego poziomu glikemii mierzonego parametrem HbA1c. Kontrola glikemii jest testowana za pomocą testów typu *non-inferiority*. W konsekwencji różnice między poszczególnymi schematami terapii są określone przez inne parametry, takie jak np. częstość hipoglikemii.

b) Wartości parametru estymowana przez autorów badania.

7.2.2. Epizody hipoglikemii

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na istotnie statystycznie niższe ryzyko oraz mniejszą częstość wystąpienia hipoglikemii w grupie otrzymującej IDegAsp ± OAD niż w grupie leczonej wg schematu IGlar + IAsp ± OAD, w tym hipoglikemii potwierdzonej lub ciężkiej, hipoglikemii wg ADA, hipoglikemii nocnej potwierdzonej lub ciężkiej oraz hipoglikemii nocnej wg ADA po 26 tyg. i po 38 tyg. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka i częstości wystąpienia pozostałych analizowanych rodzajów epizodów hipoglikemii (Tabela 32, Tabela 33).

Tabela 32.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane dychotomiczne]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD	IGlar + IAsp ± OAD	Porównanie grup		P ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]	
Hipoglikemia potwierdzona lub ciężka						
Philis-Tsimikas 2018	26	113/265 (43)	144/263 (55)	0,78 [0,65; 0,93]	NNT = 9 [5; 28]	bd
	38	139/265 (53)	168/263 (64)	0,82 [0,71; 0,95]	NNT = 9 [6; 33]	bd
Hipoglikemia wg ADA						
Philis-Tsimikas 2018	26	203/265 (77)	225/263 (86)	0,90 [0,82; 0,97]	NNT = 12 [7; 44]	bd
	38	217/265 (82)	234/263 (89)	0,92 [0,86; 0,99]	NNT = 15 [8; 91]	bd
Hipoglikemia ciężka wg ADA						
Philis-Tsimikas 2018	26	3/265 (1)	3/263 (1)	0,99 [0,20; 4,87]	-0,0001 [-0,02; 0,02]	bd
	38	5/265 (2)	6/263 (2)	0,83 [0,26; 2,68]	-0,004 [-0,03; 0,02]	bd
Hipoglikemia nocna potwierdzona lub ciężka						
Philis-Tsimikas 2018	26	37/265 (14)	67/263 (26)	0,55 [0,38; 0,79]	NNT = 9 [6; 21]	bd
	38	56/265 (21)	85/263 (32)	0,65 [0,49; 0,87]	NNT = 9 [6; 28]	bd
Hipoglikemia nocna wg ADA						
Philis-Tsimikas 2018	26	83/265 (31)	130/263 (49)	0,63 [0,51; 0,79]	NNT = 6 [4; 11]	bd
	38	108/265 (41)	146/263 (56)	0,73 [0,61; 0,88]	NNT = 7 [5; 16]	bd
Hipoglikemia nocna ciężka wg ADA						
Philis-Tsimikas 2018	26	1/265 (<1)	1/263 (<1)	0,99 [0,06; 15,78]	-0,00003 [-0,01; 0,01]	bd
	38	2/265 (1)	2/263 (1)	0,99 [0,14; 6,99]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	bd

Tabela 33.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup Rate ratio [95% CI]	p
		N	Częstość	N	Częstość		
Częstość występowania hipoglikemii potwierdzonej lub ciężkiej [epizodów/pacjent/rok]							
Philis-Tsimikas 2018	26	265	2,81	263	3,58	0,78 [0,68; 0,90]	bd
	38	265	3,15	263	4,22	0,75 [0,67; 0,83]	bd
Częstość występowania hipoglikemii wg ADA [epizodów/pacjent/rok]							
Philis-Tsimikas 2018	26	265	11,43	263	16,41	0,70 [0,65; 0,74]	bd
	38	265	12,21	263	17,60	0,69 [0,66; 0,73]	bd
Częstość występowania hipoglikemii ciężkiej wg ADA [epizodów/pacjent/rok]							
Philis-Tsimikas 2018	26	265	0,03	263	0,02	1,33 [0,30; 5,94]	bd
	38	265	0,04	263	0,05	0,77 [0,29; 2,08]	bd
Częstość występowania hipoglikemii nocnej potwierdzonej lub ciężkiej [epizodów/pacjent/rok]							
Philis-Tsimikas 2018	26	265	0,54	263	1,06	0,51 [0,38; 0,68]	bd
	38	265	0,65	263	1,19	0,54 [0,44; 0,68]	bd
Częstość występowania hipoglikemii nocnej wg ADA [epizodów/pacjent/rok]							
Philis-Tsimikas 2018	26	265	1,93	263	3,04	0,64 [0,54; 0,75]	bd
	38	265	2,08	263	3,19	0,65 [0,57; 0,74]	bd
Częstość występowania hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA [epizodów/pacjent/rok]							
Philis-Tsimikas 2018	26	265	0,02	263	0,01	1,99 [0,18; 21,92]	bd
	38	265	0,02	263	0,02	1,00 [0,25; 3,98]	bd

7.2.3. Przyrost masy ciała

Wyniki analizy statystycznej zarówno po 26 tyg. jak i po 38 tyg. wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie przyrostu masy ciała oraz wzrostu wskaźnika BMI (Tabela 34).

Tabela 34.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przyrostu masy ciała dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar+ IAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Przyrost masy ciała [kg]							
Philis-Tsimikas 2018	26	242	1,7 (3,2)	242	1,4 (3,2)	0,30 [-0,27; 0,87]	bd
	38	235	2,5 (3,8)	235	2,4 (3,2)	0,10 [-0,54; 0,74]	bd
Zmiana BMI [kg/m²]							

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Phillis-Tsimikas 2018	26	242	0,6 (1,1)	242	0,5 (1,2)	0,10 [-0,11; 0,31]	bd
	38	238	0,9 (1,3)	235	0,9 (1,2)	0,00 [-0,23; 0,23]	bd

7.2.4. Końcowa dawka insuliny

W zakresie końcowej dobowej dawki insuliny, końcowej dobowej dawki insuliny bazalnej zaobserwowano istotną statystycznie przewagę IDegAsp ± OAD nad IGLar+IAsp±OAD po 26 tyg. oraz po 38 tyg. W zakresie końcowej dobowej dawki insuliny bolusowej obserwowano znamienne statystycznie przewagę IGLar+IAsp±OAD nad IDegAsp ± OAD po 26 tyg., natomiast po 38 tyg. leczenia różnica ta nie była istotna statystycznie (Tabela 35).

Tabela 35.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do końcowej dawki insuliny dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar+ IAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Końcowa dobową dawka insuliny [U/kg]							
Phillis-Tsimikas 2018	26	242	0,77 (0,37)	243	0,89 (0,40)	-0,12 [-0,19; -0,05]	bd
	38	235	0,90 (0,46)	234	0,99 (0,46)	-0,09 [-0,17; -0,01]	bd
Końcowa dobową dawka insuliny bazalnej [U/kg]							
Phillis-Tsimikas 2018	26	242	0,54 (0,26)	242	0,70 (0,34)	-0,16 [-0,21; -0,11]	bd
	38	235	0,63 (0,32)	234	0,72 (0,35)	-0,09 [-0,15; -0,03]	bd
Końcowa dobową dawka insuliny bolusowej [U/kg]							
Phillis-Tsimikas 2018	26	242	0,23 (0,11)	243	0,19 (0,10)	0,04 [0,02; 0,06]	bd
	38	235	0,27 (0,14)	234	0,27 (0,17)	0,00 [-0,03; 0,03]	bd

7.2.5. Jakość życia

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują, na istotną statystycznie przewagę schematu IDegAsp ± OAD nad IGLar + IAsp ± OAD w zakresie oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D dla wyniku ogólnego po 26 tyg. leczenia, jak również w poszczególnych domenach tego kwestionariusza, w tym obciążenie leczeniem po 26 tyg., przestrzeganie zaleceń lekarskich po 26 i 38 tyg., a także zdrowie psychiczne po 26 tyg. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami w zakresie oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 v2, zarówno w wyniku ogólnym jak i w poszczególnych komponentach. Poniżej zaprezentowano wyniki ogólnej oceny jakości życia (Tabela 36), natomiast wyniki dla domen poszczególnych kwestionariuszy zaprezentowano w Aneksie (Aneks C.1).

Tabela 36.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D, DPM oraz SF-36 v.2

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Średnia(SD)	N	Średnia(SD)		
TRIM-D ogółem							
Philis-Tsimikas 2018	26	241	78,5 (10,4) ^a	243	75,9 (12,3) ^a	2,60 [0,57; 4,63]	bd
	38	235	78,6 (11,3) ^a	235	77,1 (12,6) ^a	1,50 [-0,66; 3,66]	bd
SF-36 v2 skala fizyczna ogółem							
Philis-Tsimikas 018	26	238	1,1 (6,8)	238	0,0 (6,3)	1,10 [-0,08; 2,28]	bd
	38	231	1,0 (7,3)	230	1,1 (5,5)	-0,10 [-1,28; 1,08]	bd
SF-36 v2 skala psychicznej ogółem							
Philis-Tsimikas 2018	26	239	0,4 (8,0)	239	1,1 (8,2)	-0,70 [-2,15; 0,75]	bd
	38	231	0,5 (8,5)	230	1,0 (8,0)	-0,50 [-2,01; 1,01]	bd

a) Wartość końcowa.

7.2.6. Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zaistniałych w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych ogółem oraz szczegółowych była zbliżona w obu grupach. Nie stwierdzono także istotnych statystycznie różnic w zakresie zaistniałych w trakcie leczenia zdarzeń niepożądanych prowadzących do utraty z badania, prowadzących do redukcji dawki, poważnych, prawdopodobnie związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (Tabela 37). Większość raportowanych zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego. W badaniu odnotowano 2 zgony w grupie kontrolnej na skutek raka trzustki oraz choroby niedokrwiennej serca. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (≥5% w dowolnej grupie) należały: zapalenie nosogardzieli, zapalenie górnych dróg oddechowych, ból pleców i ból głowy (Tabela 68).

Szczegółowe wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych TEAE raportowanych u ≥5% pacjentów w obu populacjach przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks C).

Tabela 37.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane dychotomiczne]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup RR [95% CI] RD / NNT(H) [95% CI]	p
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)		
TEAE ogółem							
Philis-Tsimikas 2018	26	157/265 (59)	152/263 (58)	1,03 [0,89; 1,18]	0,01 [-0,07; 0,10]	bd	
	38	175/265 (66)	168/263 (64)	1,03 [0,91; 1,17]	0,02 [-0,06; 0,10]	bd	
TEAE prowadzące do utraty z badania							
Philis-Tsimikas 2018	26	1/265 (<1)	1/263 (<1)	0,99 [0,06; 15,78]	-0,00003 [-0,01; 0,01]	bd	

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD	IGlar + IAsp ± OAD	Porównanie grup		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]	
	38	1/265 (<1)	2/263 (1)	0,50 [0,05; 5,44]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki						
Philis-Tsimikas 2018	26	7/265 (3)	4/263 (2)	1,74 [0,51; 5,86]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd
	38	8/265 (3)	5/263 (2)	1,59 [0,53; 4,79]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
TEAE poważne						
Philis-Tsimikas 2018	26	6/265 (2)	11/263 (4)	0,54 [0,20; 1,44]	-0,02 [-0,05; 0,01]	bd
	38	9/265 (3)	11/263 (4)	0,81 [0,34; 1,93]	-0,01 [-0,04; 0,02]	bd
TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem						
Philis-Tsimikas 2018	26	24/265 (9)	16/263 (6)	1,49 [0,81; 2,74]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd
	38	31/265 (12)	22/263 (8)	1,40 [0,83; 2,35]	0,03 [-0,02; 0,08]	bd
TESAE ogółem						
Philis-Tsimikas 2018	26	11/265 (4)	20/263 (8)	0,55 [0,27; 1,12]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
	38	18/265 (7)	20/263 (8)	0,89 [0,48; 1,65]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd
Zgony						
Philis-Tsimikas 2018	26	0/265 (0)	1/263 (<1)	0,33 [0,01; 8,08]	-0,004 [-0,01; 0,01]	bd
	38	0/265 (0)	2/263 (1)	0,20 [0,01; 4,11]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd

8. Analiza efektywności rzeczywistej

Wynik analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania Fujimoto 2018 w odniesieniu do I-rzędowego punktu końcowego, tj. zmiany SD dla FBG wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy fazą badania, w której stosowano IDegAsp a fazą badania, w której pacjenci otrzymywali pMIX. Wyniki analizy warstwowej uwzględniającej rodzaj stosowanej insuliny w ramach pMIX również wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy obiema fazami badania (Tabela 39). Wyniki analizy statystycznej w odniesieniu do pozostałych punktów końcowych wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema fazami badania w zakresie: zmiany HbA1c, zmiany masy ciała, porannej dawki insuliny oraz częstości występowania hipoglikemii. Zaobserwowano natomiast istotną statystycznie redukcję wieczornej dawki insuliny w fazie badania, w której podawano IDegAsp. Wyniki oceny skuteczności terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 38).

Ocenę jakości życia w badaniu Fujimoto 2018 mierzono za pomocą kwestionariusza ITR-QOL – *Insulin Therapy Related Quality of Life* oraz ITR-QOLN – *Insulin Therapy Related Quality of Life at Night*. Wynik ogólny w kwestionariuszu ITR-QOL oraz wynik uzyskany w domenie „Odczucia związane z terapią” wskazują na istotną statystycznie przewagę schematu IDegAsp nad pMIX. W pozostałych domenach wspomnianego kwestionariusza nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema fazami badania. Z kolei ocena jakości życia z użyciem kwestionariusza ITR-QOLN zarówno w odniesieniu do wyniku ogólnego, jak również dla poszczególnych domen wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy fazami badania. Wyjątek pod tym względem stanowi wynik uzyskany w domenie „Kontrola glikemii przed śniadaniem”, w ramach którego wykazano istotną statystycznie przewagę IDegAsp względem pMIX (Tabela 40).

Tabela 38.
Wyniki efektywności rzeczywistej w T2DM w badaniu Fujimoto 2018

Punkt końcowy	pMIX		IDegAsp		Porównanie grup	p ^a
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	MD [95% CI] ^a	
Zmiana SD dla FBG (mg/dl)	22	20,0 (1,9)	22	19,3 (1,3)	-0,09 [-0,68; 0,50]	0,686
Zmiana HbA1c (%)	22	7,68 (0,13)	22	7,50 (0,16)	-0,26 [-0,85; 0,33]	0,066
Masa ciała (kg)	22	64,2 (2,2)	22	63,8 (2,1)	-0,04 [-0,63; 0,55]	0,294
Poranna dawka insuliny (U)	22	7,91 (0,70)	22	8,05 (0,78)	0,04 [-0,55; 0,63]	0,576
Wieczorna dawka insuliny (U)	22	8,23 (0,76)	22	7,77 (0,72)	-0,13 [-0,72; 0,46]	0,047
Hipoglikemia (epizod/mies.)	22	0,0 [0,0; 0,0] ^b	22	0,0 [0,0; 0,0] ^b	bd	0,688

OKRES LECZENIA: 2x 2 mies.

a) Raportowane przez autorów badania.

b) Mediana (przedział międzykwartylowy).

Tabela 39.
Wyniki efektywności rzeczywistej w podgrupach w T2DM w badaniu Fujimoto 2018

Punkt końcowy	pMIX		IDegAsp		Porównanie grup MD [95% CI]	p ^a
	N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)		
Wcześniejsze leczenie BHI30						
Zmiana SD dla FBG (mg/dl)	12	17,7 (2,1)	12	17,4 (1,7)	ND	0,420
Wcześniejsze leczenie BIAsp30						
	10	22,6 (3,3)	10	21,6 (1,9)	ND	0,741

a) Wyniki raportowane przez autorów badania.

Tabela 40.
Wyniki efektywności rzeczywistej dla oceny jakości życia w populacji T2DM w badaniu Fujimoto 2018

Punkt końcowy	pMIX		IDegAsp		P ^a
	N	Mediana (IQR)	N	Mediana (IQR)	
skala ITR-QOL					
ITR-QOL ogółem	22	107,5 [102,3; 112,8]	22	112,5 [107,3; 114,8]	0,002
Funkcjonowanie społeczne	22	24,5 [23,0; 25,0]	22	25,0 [24,3; 25,0]	0,177
Funkcjonowanie fizyczne	22	19,0 [16,3; 20,0]	22	20,0 [19,0; 20,0]	0,201
Funkcjonowanie na co dzień	22	14,0 [13,0; 15,0]	22	15,0 [14,0; 15,0]	0,157
Odczucia związane z leczeniem	22	51,0 [50,0; 53,8]	22	54,0 [52,0; 55,0]	<0,001
skala ITR-QOLN					
ITR-QOLN ogółem	22	116,0 [111,0; 123,5]	22	121,0 [117,0; 122,7]	0,188
Zakłócenia podczas snu	22	42,0 [41,7; 42,0]	22	42,0 [41,7; 42,0]	1,000
Niepokój przed snem	22	40,0 [37,0; 42,0]	22	38,5 [37,0; 42,0]	0,827
Dobre samopoczucie	22	22,5 [20,2; 23,7]	22	24,0 [22,5; 24,0]	0,241
Kontrola glikemii przed śniadaniem	22	14,5 [13,2; 17,7]	22	18,0 [15,0; 18,0]	0,011

ITR-QOL – *Insulin Therapy Related Quality of Life*, ITR-QOLN – *Insulin Therapy Related Quality of Life at Night*

9. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania insulin: IDegAsp, IGlar, IDet oraz BIAsp. Celem przeszukania skorzystano ze stron internetowych następujących urzędów i agencji np. leków:

- Polski Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA),
- Amerykańska Agencja np. Żywności i Leków (FDA),
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO).

W ramach poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa analizowano również ostrzeżenia i środki ostrożności znajdujące się w charakterystykach poszczególnych produktów leczniczych.

9.1. Alerty bezpieczeństwa

URPL

Na stronie agencji URPL nie odnaleziono żadnych alertów bezpieczeństwa dla IDegAsp, IGlar, IDet oraz BIAsp.

EMA, FDA

Na stronie EMA i FDA znaleziono łącznie 5 komunikatów (EMA: 3 komunikaty, FDA: 2 komunikaty) dotyczące ryzyka rozwoju zmian nowotworowych, w szczególności raka piersi, indukowanych insulinoterapią przy zastosowaniu IGlar.

Zgodnie z informacjami zawartymi w komunikatach EMA z 2009 r. potencjalne ryzyko wystąpienia nowotworu, związanego ze stosowaniem IGlar odnotowano w 4 badaniach opublikowanych na podstawie danych z rejestrów. Ze względu na niespójność wyników oraz ograniczenia metodologiczne powyższych badań, EMA uznała, iż na podstawie aktualnie dostępnych dowodów naukowych nie można określić związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy insulinoterapią IGlar a ryzykiem wystąpienia nowotworu. Tym samym EMA zaleciła, aby pacjenci kontynuowali leczenie IGlar, a w przypadku obaw związanych z bezpieczeństwem jego stosowania, zaleciła konsultacje z lekarzem [43]. Jednocześnie EMA zobowiązała się do dalszego przeglądu badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania IGlar, w tym również w ramach współpracy ze środowiskami akademickimi oraz zwróciła się do producenta leku z prośbą o opracowanie odpowiedniej strategii w zakresie dalszych badań tego obszaru [44]. Analogicznie w komunikacie FDA z 2009 r. zaleciła pacjentom, aby nie przerywali terapii IGlar bez uprzedniej konsultacji z lekarzem oraz zobowiązała się dokonać przeglądu dostępnych badań

dotyczących bezpieczeństwa terapii IGLar oraz rozpoczęła rozmowy z producentem leku w sprawie konieczności przeprowadzenia dodatkowych badań bezpieczeństwa i skuteczności IGLar [45].

W komunikacie FDA z 2011 r. podano informacje o braku związku IGLar ze zwiększeniem ryzyka nowotworu ze względu na niejednoznaczność wyników badań i zalecono lekarzom dalsze przepisywanie IGLar zgodnie ze wskazaniami, a pacjentom nieprzerywanie terapii bez konsultacji z lekarzem. Ponadto FDA zobowiązała się do dalszego przeglądu badań na temat bezpieczeństwa terapii IGLar oraz ogłoszenia dodatkowych informacji [46]. W 2013 r. EMA wskazała, iż zebrane dane z wyników badań nie potwierdzają zależności pomiędzy stosowaniem IGLar a zwiększonym ryzykiem powstawania nowotworu, co oznacza, że równowaga między korzyścią a ryzykiem związanym z lekiem pozostaje niezmienną. Agencja zobowiązała się do dalszej analizy wyników bezpieczeństwa w ramach rutynowego monitorowania leku IGLar [47].

Na stronach EMA i FDA nie odnaleziono żadnych alertów bezpieczeństwa dla pozostałych typów insuliny (IDegAsp, BIAsp, IDet).

WHO

Analiza danych zgromadzonych przez WHO w odniesieniu do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków (ADR, *Adverse Drug Reactions*) wykazała, iż do dnia 31 sierpnia 2018 roku zgłoszono łącznie:

- 105 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem IDegAsp w latach 2015–2018;
- 19 740 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem BIAsp w latach 2000–2018;
- 11 489 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem IDet w latach 2001–2018;
- 65 067 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem IGLar w latach 2001–2018.

Poszczególne rodzaje insuliny nie różniły się między sobą w odniesieniu do rodzaju najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (Tabela 41). Najczęściej występujące kategorie obejmowały:

- zaburzenia metabolizmu i żywienia, zaburzenia wyników badań laboratoryjnych, zaburzenia systemu nerwowego oraz zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania dla IDegAsp;
- zaburzenia wyników badań laboratoryjnych, zaburzenia metabolizmu i żywienia oraz zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania dla BIAsp;
- zaburzenia wyników badań laboratoryjnych, zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania oraz zaburzenia metabolizmu i żywienia dla IDet;
- zaburzenia wyników badań laboratoryjnych, zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania oraz zaburzenia metabolizmu i żywienia dla IGLar.

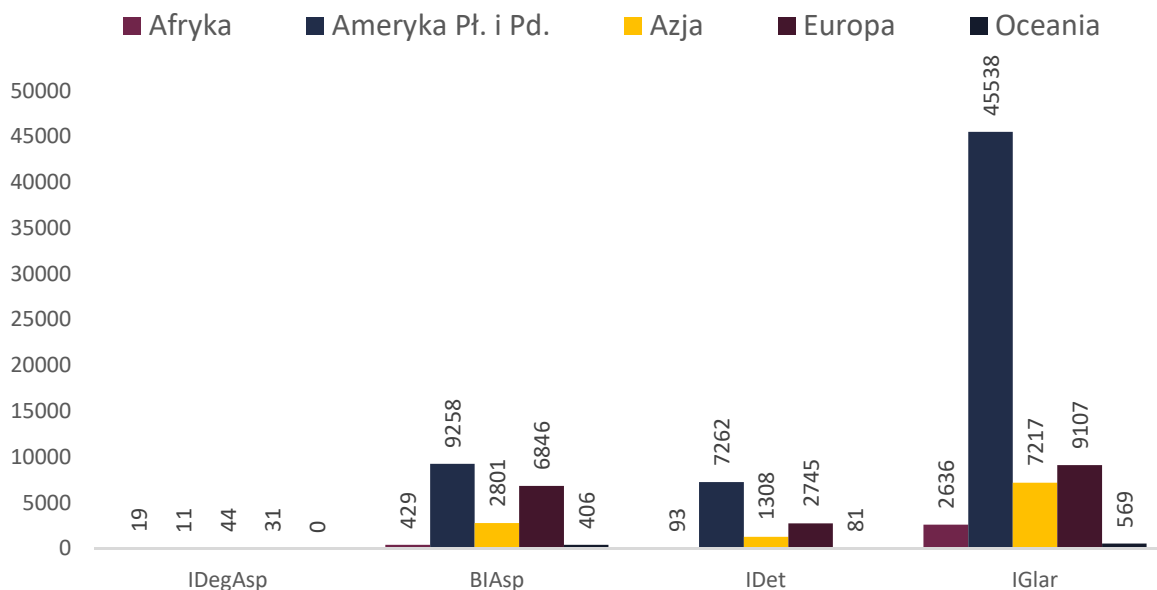
Szczegółowe informacje dotyczące liczby działań niepożądanych insuliny w zależności od regionu geograficznego oraz lat zamieszczono na wykresach poniżej (Wykres 1, Wykres 2).

Tabela 41.

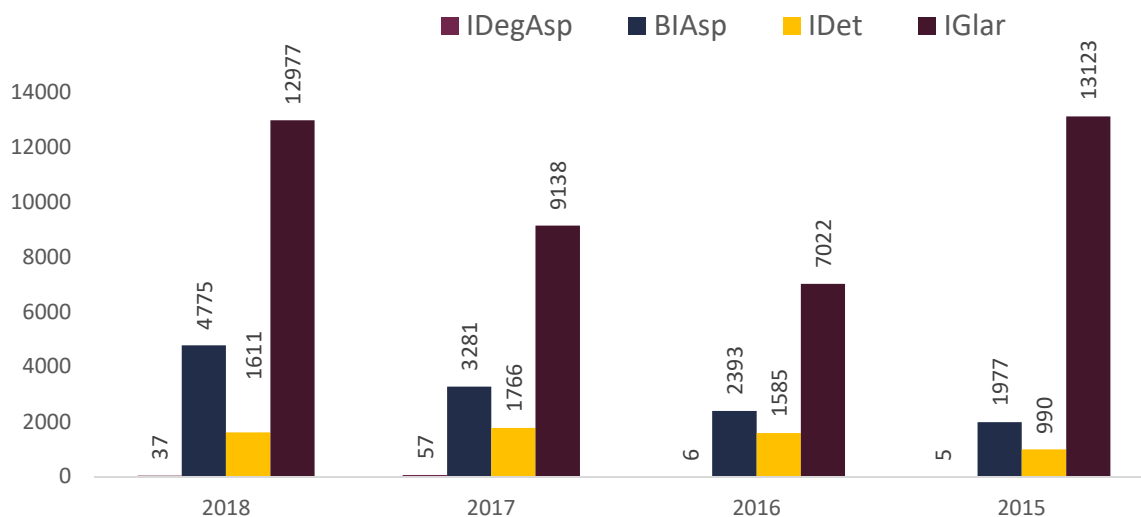
Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 31.08.2018)

Kategoria	IDegAsp	BIAsp	IDet	IGlar
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	2	115	71	349
Zaburzenia sercowe	3	636	363	2880
Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne	2	91	47	109
Zaburzenia błędnika i choroby uszu	1	105	78	881
Choroby endokrynologiczne	-	48	17	150
Choroby oczu	3	770	463	6145
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	9	1308	924	4379
Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania	16	4161	3405	17502
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	1	133	77	512
Zaburzenia układu immunologicznego	1	395	326	830
Zakażenia i zarażenia	2	962	545	3661
Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach	8	3177	1276	13839
Badania laboratoryjne	22	7202	3695	20354
Zaburzenia metabolizmu i żywienia	36	6561	2066	15103
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	2	722	534	3554
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1	228	147	1623
Zaburzenia układu nerwowego	16	3370	1661	10580
Ciąża, połóg i okołoporodowe	-	537	435	249
Zaburzenia psychiczne	3	719	437	3114
Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych	3	462	261	1875
Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi	1	73	52	261
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	5	661	468	2623
Choroby skóry i tkanki podskórnej	11	1506	1366	4972
Procedury chirurgiczne i medyczne	2	435	230	2879
Choroby naczyniowe	4	383	231	1483

Wykres 1.
Raportowane działania niepożądane poszczególnych opcji terapeutycznych w zależności od regionu geograficznego (stan na dzień 31.08.2018)



Wykres 2.
Raportowane działania niepożądane poszczególnych opcji terapeutycznych w latach 2015-2018 (stan na dzień 31.08.2018)



9.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatów zawarte w aktualnych ChPL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 42).

Tabela 42.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla poszczególnych interwencji

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	Insulina degludec/insulina aspart
	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko hipoglikemii: z powodu pominięcia posiłku, wystąpienia dużego, nieplanowanego wysiłku fizycznego oraz gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Szczególną ostrożność w dawkowaniu insuliny należy zachować u dzieci (zwłaszcza w wieku od 2 do 5 lat); u pacjentów podczas stanów gorączkowych i zakażeń, u pacjentów z chorobą nerek, wątroby lub chorobami mającymi wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę możliwa jest konieczność zmiany dawki. W przypadku wystąpienia hipoglikemii nie należy podawać produktu leczniczego. • Ryzyko hiperglikemii: i ewentualnie cukrzycowej kwasicy ketonowej z powodu nieodpowiedniego dawkowania i/lub przerywania leczenia. W przypadku ciężkich przypadków zaleca się podanie szybko działającej insuliny. • Ryzyko niewydolności serca podczas stosowania IDegAsp w skojarzeniu z pioglitazonem, w szczególności u pacjentów z obciążeniem czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca – należy obserwować pacjentów w kierunku objawów niewydolności serca, przyrostu masy ciała, obrzęków i zaprzestać leczenia skojarzonego w przypadku nasilenia objawów sercowo-naczyniowych. • Ryzyko czasowych zaburzeń narządu wzroku w postaci nasilenia zaburzeń retinopatii cukrzycowej podczas intensyfikacji leczenia insuliną. • Ryzyko pomyłki w stosowaniu: pacjent musi każdorazowo sprawdzać etykiety insuliny przed wstrzyknięciem oraz nastawione jednostki na liczniku dawki wstrzykiwacza. Nie powinno się używać strzykawki do pobrania insuliny z wkładu fabrycznie napełnionego wstrzykiwacza. W przypadku zablokowania igły należy postępować zgodnie z instrukcją. • Ryzyko pojawienia się przeciwciał przeciwko insulinie – w przypadku pojawienia się przeciwciał należy dostosować odpowiednio dawkę insuliny celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia hiperglikemii lub hipoglikemii. • Zmiana typu, rodzaju lub wytwórcy musi odbyć się w porozumieniu z lekarzem i może być powodem konieczności zmiany dawki insuliny.
	Insulina biaspart
	<ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko ciężkiej hipoglikemii poprzez podanie produktu leczniczego dożylnie lub domięśniowo, BIAsp nie wolno stosować w pompach insulinowych. • Ryzyko hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej (szczególnie w T1DM stanowi zagrożenie życia) z powodu nieodpowiedniego dawkowania lub przerywania leczenia. • Ryzyko hipoglikemii z powodu pominięcia posiłku, wystąpienia dużego, nieplanowanego wysiłku fizycznego oraz gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Należy zachować szczególną ostrożność podczas zwiększania dawki, u pacjentów podczas stanów gorączkowych i zakażeń, u pacjentów z współistniejącą chorobą nerek, wątroby lub chorobą mającą wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę możliwa jest konieczność zmiany dawki. W przypadku wystąpienia hipoglikemii nie należy podawać produktu leczniczego. • Ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia, w tym: bólu, zaczerwienienia, pokrzywki, stanu zapalnego, zasinienia, obrzęku i swędzenia – należy zmieniać miejsca wstrzyknięć celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji. W przypadkach rzadkich należy przerwać terapię produktem leczniczym. • Ryzyko niewydolności serca przy zastosowaniu BIAsp w skojarzeniu z pioglitazonem, w szczególności u pacjentów z obciążeniem czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca – należy obserwować pacjentów pod względem objawów niewydolności serca, przyrostu masy ciała, obrzęków i zaprzestać leczenia skojarzonego w przypadku nasilenia objawów sercowo-naczyniowych. • Ryzyko pojawienia się przeciwciał przeciwko insulinie – w przypadku pojawienia się przeciwciał należy dostosować odpowiednio dawkę insuliny celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia hiperglikemii lub hipoglikemii. • Ryzyko błędu medycznego: pacjenci przed każdym podaniem muszą sprawdzić etykietę produktu, w celu uniknięcia podania insuliny innej niż NovoMix® • Zmiana typu, rodzaju lub wytwórcy musi odbyć się w porozumieniu z lekarzem i może być powodem konieczności zmiany dawki insuliny. • Konieczność informowania lekarza o podróży pomiędzy różnymi strefami czasowymi celem dostosowania dawki insuliny i posiłków o innych porach.

Preparat	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności
	<p style="text-align: center;">Insulina detemir</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej (w T1DM stanowi zagrożenie życia) z powodu nieodpowiedniego dawkowania lub przerwania leczenia. • Ryzyko hipoglikemii z powodu pominięcia posiłku, wystąpienia dużego, nieplanowanego wysiłku fizycznego lub gdy dawka insuliny jest zbyt duża do zapotrzebowania. W przypadku pacjentów u których doszło do zmiany schematu leczenia lub z współistniejącymi chorobami nerek, wątroby lub chorobami wpływającymi na nadnercza, przysadkę lub tarczycę, obecnością stanów gorączkowych i zakażeń możliwa jest konieczność dostosowania dawki. W przypadku wystąpienia hipoglikemii nie należy podawać produktu leczniczego. • Ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia, w tym: bólu, zaczerwienienia, pokrzywki, stanu zapalnego, zasinienia, obrzęku i swędzenia – należy zmieniać miejsca wstrzyknięć celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia reakcji. W przypadkach rzadkich należy przerwać terapię produktem leczniczym. • Ryzyko hipoa buminemii – zaleca się monitorowanie pacjentów. • Ryzyko niewydolności serca podczas stosowania IDet w skojarzeniu z pioglitazonem, w szczególności u pacjentów z obciążeniem czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca – należy obserwować pacjentów pod względem oznak i objawów niewydolności serca, przyrostu masy ciała, obrzęków i zaprzestać leczenia skojarzonego w przypadku nasilenia objawów sercowo-naczyniowych. • Ryzyko pomyłki w stosowaniu produktu – pacjenci muszą każdorazowo sprawdzać etykiety insuliny przed wykonaniem wstrzyknięcia. • Zmiana typu, rodzaju lub wytwórcy musi odbyć się w porozumieniu z lekarzem i może być powodem konieczności zmiany dawki insuliny. • Konieczność informowania lekarza o podróży pomiędzy różnymi strefami czasowymi celem dostosowania dawki insuliny i posiłków o innych porach.
<p>Levemir® [50]</p> <p>Lantus® Abasaglar® Toujeo® [51–53]</p>	<p style="text-align: center;">Insulina glargine</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ryzyko wystąpienia hipoglikemii z powodu zmiany miejsca wstrzykiwania insuliny, poprawy wrażliwości na lek, intensywniejszego, nieplanowanego, dłuższego wysiłku fizycznego, chorób współistniejących lub objawów chorobowych (np. biegunka, wymioty), braku przestrzegania zasad obejmujących przyjmowanie posiłków, pominięcia posiłku, spożycia alkoholu, niewyównanych zaburzeń endokrynologicznych, stosowania leków mających wpływ na metabolizm glukozy – zaleca się wnikliwą kontrolę glikemii u pacjentów, u których wystąpienie hipoglikemii może mieć znaczenie kliniczne. • Ryzyko pojawienia się przeciwciał przeciwko insulinie – w przypadku pojawienia się przeciwciał należy dostosować odpowiednio dawkę insuliny celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia hiperglikemii lub hipoglikemii. • Ryzyko pomyłki w stosowaniu produktu – pacjent musi każdorazowo sprawdzić etykietę przed wykonaniem wstrzyknięcia oraz liczbę jednostek w okienku wstrzykiwacza. • Ryzyko niewydolności serca podczas stosowania IGLar w skojarzeniu z pioglitazonem, w szczególności u pacjentów z obciążeniem czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca – należy obserwować pacjentów pod względem oznak i objawów niewydolności serca, przyrostu masy ciała, obrzęków i zaprzestać leczenia skojarzonego w przypadku nasilenia objawów sercowo-naczyniowych. • Zmiana typu, rodzaju lub wytwórcy musi odbyć się w porozumieniu z lekarzem i może być powodem konieczności zmiany dawki insuliny. • Należy stosować wkłady zawierające insulinę wyłącznie we wstrzykiwaczach wielokrotnego użytku danego producenta leku.

10. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej.

11. Wnioski końcowe

11.1. IDegAsp w terapii T1DM

W warunkach eksperymentalnych potwierdzono, że schemat z IDegAsp + IAsp w porównaniu do schematu alternatywnego (IDet + IAsp) u pacjentów dorosłych z T1DM cechuje się nie gorszą kontrolą glikemii mierzoną redukcją poziomu HbA1c oraz porównywalnym wpływem na redukcję glikemii na czczo oraz wzrost glikemii poposiłkowej (z wyjątkiem wyniku uzyskanego po 52. Tyg., gdzie zaobserwowano wyższe wartości w ramieniu IDegAsp), przy jednoczesnej mniejszej liczbie iniekcji oraz mniejszym zużyciu insuliny. W grupie stosującej IDegAsp obserwowano większy przyrost masy ciała, przy jednocześnie mniejszym ryzyku wystąpienia hipoglikemii nocnych. Obie opcje terapeutyczne zasadniczo cechowały się zbliżonym wpływem na jakość życia, z wyjątkiem poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem DPM (efektywna obecność w pracy), gdzie odnotowano przewagę IDegAsp.

Skuteczność kliniczna schematu z IDegAsp + IAsp w porównaniu do schematu alternatywnego (IDet + IAsp) w populacji pediatrycznej z T1DM, jest zasadniczo zbliżona do skuteczności obserwowanej w populacji dorosłych z T1DM. W populacji pediatrycznej IDeg + IAsp cechuje się zbliżonym wpływem na kontrolę glikemii i częstość raportowania hipoglikemii, przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby wkluc oraz mniejszym zużyciu insuliny.

Profil bezpieczeństwa schematu z IDegAsp w obu populacjach nie różnił się od schematu z IDet zarówno w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem jak również szczegółowych zdarzeń niepożądanych. Z wyjątkiem reakcji w miejscu podania, które istotnie statystycznie rzadziej występowały w grupie leczonych IDegAsp w populacji dorosłych z T1DM, co tym samym stanowi odzwierciedlenie mniejszej liczby wkluc (Tabela 43).

Tabela 43.
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy efektywności klinicznej dla cukrzycy typu 1 w populacji pediatrycznej i u dorosłych

Punkt końcowy	IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp		
	p. pediatryczna		p. dorosłych
	OL: 16 tyg.	OL: 26 tyg.	OL: 52 tyg.
Redukcja poziomu HbA1c	NS*	NS*	NS
Redukcja poziomu FPG	NS	NS	NS
Docelowy poziom HbA1c <7,0%	BD	NS	NS
Wzrost glikemii poposiłkowej w 8 lub 9-punktowym SMPG / WSZYSTKIE POSIŁKI	NS	NS	IDet + IAsp
Końcowa dobową dawkę insuliny	IDegAsp + IAsp	IDegAsp + IAsp	IDegAsp + IAsp
Przyrost masy ciała	IDet + IAsp	IDet + IAsp	IDet + IAsp
Przyrost BMI	IDet + IAsp	IDet + IAsp	IDet + IAsp
Jakość życia ogółem wg kwestionariuszy TRIM-D, DiabMedSat, DPM oraz SF-36 v2	BD	NS ^a	BD

Punkt końcowy	IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp		
	p. pediatryczna	p. dorosłych	
	OL: 16 tyg.	OL: 26 tyg.	OL: 52 tyg.
Ryzyko hipoglikemii potwierdzonej	NS	NS	NS
Ryzyko hipoglikemii wg ISPAD/ADA	NS	NS	NS
Ryzyko hipoglikemii ciężkiej wg ISPAD/ADA	IDet + IAsp	NS	NS
Ryzyko hipoglikemii nocnej potwierdzonej	NS	IDegAsp + IAsp	IDegAsp + IAsp
Ryzyko hipoglikemii nocnej wg ISPAD/ADA	NS	IDegAsp + IAsp	IDegAsp + IAsp
TEAE/TESAE ogółem	NS	NS	NS
TEAE szczegółowe	NS	NS	NS ^b

LEGENDA: istotna statystycznie przewaga IDegAsp + IAsp, istotna statystycznie przewaga IDet + IAsp; NS – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami; * potwierdzono hipotezę *non-inferiority*

a) Istotna statystycznie przewaga IDegAsp + IAsp w domenie „work productivity” DPM.

b) Istotna statystycznie redukcja ryzyka wystąpienia reakcji nadwrażliwości w miejscu iniekcji w grupie IDegAsp + IAsp.

11.2. IDegAsp w terapii T2DM

W warunkach eksperymentalnych potwierdzono, że schemat z IDegAsp w porównaniu do schematów alternatywnych (BIAsp, IGlAr + IAsp) zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości glikemii bez jednoczesnej potwierdzonej hipoglikemii, a ponadto cechuje się nie gorszą kontrolą glikemii mierzoną redukcją poziomu HbA1c, zbliżonym wpływem na redukcję glikemii poposiłkowej oraz porównywalną (względem IGlAr) lub większą (względem BIAsp) redukcją glikemii na czczo, przy mniejszym całkowitym dobowym zużyciu insuliny oraz porównywalnym przyroście masy ciała. Ponadto stosowanie IDegAsp w porównaniu do schematów alternatywnych wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia hipoglikemii potwierdzonej, ciężkiej a także nocnej.

Wspomniane powyżej korzyści kliniczne, w połączeniu z redukcją liczby iniekcji insuliny (względem schematu z BIAsp), przekładały się również na poprawę jakości życia mierzonej kwestionariuszem DPM (produktywność życiowa, wydajność pracy), SF-36 v2 (skala psychiczna) oraz kwestionariuszem TRIM-D (obciążenie leczeniem oraz zarządzanie cukrzycą). Z kolei dla porównania ze schematem opartym na IGlAr przewagę schematu IDegAsp w zakresie poprawy jakości życia obserwowano w ramach kwestionariusza TRIM-D (wynik ogólny oraz poszczególne domeny: obciążenie leczeniem, przestrzeganie zaleceń lekarskich oraz zdrowie psychiczne).

Profil bezpieczeństwa schematu z IDegAsp nie różnił się od schematów wykorzystujących BIAsp oraz IGlAr zarówno w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem jak również szczegółowych zdarzeń niepożądanych. Wyjątek pod tym względem stanowiła częstość raportowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, która była niższa w grupie leczonej IDegAsp niż w grupie otrzymującej schemat z BIAsp (Tabela 44).

Tabela 44.
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy efektywności klinicznej dla cukrzycy typu 2 w populacji dorosłych

Punkt końcowy	IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD		IDegAsp ± OAD vs IGl+ IAsp ± OAD	
	OL: 26 tyg.		OL: 26 tyg.	OL: 38 tyg.
Redukcja poziomu HbA1c	NS*		NS*	NS
Redukcja poziomu FPG	IDegAsp ± OAD		NS	NS
Docelowy poziom HbA1c <7,0%	NS		NS	NS
Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii potwierdzonej	IDegAsp ± OAD		BD	BD
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG / WSZYSTKIE POSIŁKI	NS		NS	NS
Końcowa dobową dawkę insuliny	IDegAsp ± OAD		IDegAsp ± OAD	IDegAsp ± OAD
Przyrost masy ciała	NS		NS	NS
Przyrost BMI	NS		NS	NS
Jakość życia wg TRIM-D ogółem	NS ^a	IDegAsp ± OAD ^b		NS
Jakość życia wg DPM (Produktywność życiowa / Wydajność pracy)	IDegAsp ± OAD		BD	BD
Jakość życia wg DiabMedSat ogółem	NS		BD	BD
Jakość życia wg SF-36 skala fizyczna ogółem	NS		NS	NS
Jakość życia wg SF-36 skala psychiczna ogółem	IDegAsp ± OAD		NS	NS
Ryzyko hipoglikemii potwierdzonej	NS		BD	BD
Ryzyko hipoglikemii potwierdzonej lub ciężkiej	BD		IDegAsp ± OAD	IDegAsp ± OAD
Ryzyko hipoglikemii wg ADA	NS		IDegAsp ± OAD	IDegAsp ± OAD
Ryzyko hipoglikemii ciężkiej wg ADA	IDegAsp ± OAD		NS	NS
Ryzyko hipoglikemii nocnej	IDegAsp ± OAD		BD	BD
Ryzyko hipoglikemii nocnej potwierdzonej lub ciężkiej	bd		IDegAsp ± OAD	IDegAsp ± OAD
Ryzyko hipoglikemii nocnej wg ADA	NS		IDegAsp ± OAD	IDegAsp ± OAD
Ryzyko hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA	IDegAsp ± OAD		NS	NS
TEAE ogółem / szczegółowe	NS		NS	NS
TESAE ogółem / TEAE prowadzące do redukcji dawki insuliny	IDegAsp ± OAD		NS	NS

LEGENDA: istotna statystycznie przewaga IDegAsp ± OAD, istotna statystycznie przewaga BIAsp ± OAD lub IGl+ IAsp+OAD; NS – brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami; * - potwierdzono hipotezę non-inferiority
a) Istotna statystycznie przewaga IDegAsp ± OAD w domenie „obciążenie leczeniem” i „zarządzanie cukrzycą” w TRIM-D oraz domenie „ograniczenie aktywności z powodu problemów emocjonalnych” w SF-36 v2 skala psychiczna
b) Istotną statystycznie przewaga IDegAsp ± OAD w domenie „obciążenie leczeniem” po 26 tyg., przestrzeganie zaleceń lekarskich (*compliance*)” po 26 i 38 tyg. oraz „zdrowie psychiczne” po 26 tyg. w TRIM-D.

12. Ograniczenia

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

1. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania zostały przeprowadzone w populacji szerszej aniżeli populacja docelowa zarówno z T1DM i T2DM. Najważniejsze rozbieżności w przypadku populacji z T1DM dotyczyły dolnej granicy wieku pacjentów kwalifikowanych do badania obejmującego populację pediatryczną, tj. kwalifikowano pacjentów wieku co najmniej 1 r.ż. Opisaną rozbieżność nie należy jednak postrzegać jako istotnego ograniczenia, gdyż grupa pacjentów w wieku od 1-6 lat stanowiła ok 23% pacjentów całego badania (brak jest danych odnośnie liczby pacjentów w wieku 1 r.ż., należy jednak przypuszczać że był znacznie niższy niż 23%). W przypadku populacji z T2DM, rozbieżności dotyczyły czasu trwania wcześniejszej terapii, jak również jej rodzaju oraz wartości wyjściowego poziomu HbA1c. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku populacji z T2DM, kwalifikowano pacjentów u których wcześniejsza insulinoterapia okazała się nieskuteczna w schemacie basal ± OAD lub basal-bolus, a średni wyjściowy poziom HbA1c przekraczał 8%, a zatem populacja uczestnicząca w badaniach choć nie jest identyczna to pod względem profilu klinicznego zbliżona jest do populacji docelowej, a uzyskane w praktyce klinicznej w Polsce efekty terapeutyczne potencjalnie mogą być nawet większe niż w badaniach klinicznych, gdyż definicja populacji docelowej pochodzi z aktualnej praktyki refundacyjnej LAA w Polsce i została tak dobrana, aby preparaty LAA w ramach refundacji skierować do pacjentów, którzy odnoszą największe korzyści [54, 55].
2. We wszystkich zakwalifikowanych badaniach, niezależnie od populacji (T1DM i T2DM) rodzaj stosowanej interwencji nie podlegał zaślepieniu, z uwagi na różnice w schematach dawkowania i/lub odmienne czynności związane z przygotowaniem leku do użycia (np. konieczność resuspencji insuliny BIAsp) w grupie badanej i grupie kontrolnej. Podejście takie stanowi rutynę w badaniach dotyczących insulinoterapii, gdyż z uwagi na sposób działania insulin oraz konieczność wykonywania samokontroli glikemii przez pacjentów utrzymanie zaślepienia byłoby w praktyce niemożliwe. Potwierdzeniem tego są wytyczne EMA, zgodnie z którymi w badaniach dotyczących cukrzycy dopuszczalny jest brak zaślepienia, gdy niemożliwe jest jego zastosowanie niezależnie od powodu [56]. Ponadto we wszystkich zakwalifikowanych pracach głównym punktem końcowym była zamiana HbA1c, czyli parametru laboratoryjnego, który analizowano w centralnym laboratorium w związku z czym istnieje niewielkie ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną tego parametru.
3. Wszystkie zakwalifikowane do analizy klinicznej prace ukierunkowano na ocenę redukcji poziomu HbA1c, który należy do grona zastępczych punktów końcowych (surogatów), tym niemniej w licznych doniesieniach naukowych wykazywano jego związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi (szczegółowy opis w APD, Rozdz. 2.8.2), dodatkowo w ramach niniejszej analizy klinicznej oprócz

oceny zastępczych punktów końcowych dokonano także oceny istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak częstość występowania epizodów hipoglikemii oraz jakość życia.

4. Długość okresu leczenia w badaniu Battelino 2018 wynosiła 16 tyg., a zatem mniej niż w pozostałych pracach, przy czym w opinii EMA oraz badaczy, mając na uwadze wiek badanej populacji, długość okresu interwencji uznano za wystarczającą do oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku w populacji docelowej w zakresie ocenianych punktów końcowych.
5. W badaniach podawano pacjentom OAD, z których znaczna część nie jest stosowana w warunkach polskich ze względu na ograniczenia w dostępie do poszczególnych opcji terapeutycznych wynikające z braku finansowania ze środków publicznych. W Polsce oprócz metforminy powszechnie dostępne są natomiast pochodne sulfonulomocznika, przy czym różnice w schematach terapii doustnej pomiędzy populacją badań klinicznych a warunkami polskimi nie odgrywają istotnej roli, gdyż dotychczas dostępne dowody naukowe wskazują, terapia takimi lekami jak DPP-4 czy pioglitazon cechuje się porównywalnym wpływem na glikemię, jak terapia pochodnymi sulfonylomocznika [57].
6. W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności prezentowanych danych w poszczególnych dokumentach źródłowych. Każdorazowo w takiej sytuacji rozstrzygające znaczenie miały dane z publikacji głównych lub raportu badania klinicznego lub stosowano podejście konserwatywne w przypadku braku możliwości ustalenia prawidłowej wartości.
7. 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. Ponadto w przypadku niektórych punktów końcowych, np. hipoglikemii w przypadku braku analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania konieczne było wykonanie własnych obliczeń w oparciu o wartości surowe.

13. Dyskusja

Cukrzyca jest poważną, przewlekłą i nieuleczalną chorobą metaboliczną, charakteryzującą się podwyższonym stężeniem glukozy we krwi, spowodowanym zaburzonym wytwarzaniem insuliny przez trzustkę (cukrzyca typu 1) lub zaburzonym wydzielaniem i działaniem insuliny (cukrzyca typu 2) [58]. Z uwagi na wzrastającą z roku na rok zapadalność oraz fakt, że choroba ta jest wiodącą przyczyną zgonu w przedziale wiekowym 20-79 lat, stanowi ona poważny problem z perspektywy zdrowia publicznego [59]. Cukrzyca jest chorobą postępującą w czasie, która nieleczona lub leczona nieprawidłowo związana jest z ryzykiem rozwoju powikłań cukrzycowych o charakterze przewlekłym, w tym powikłań mikronaczyniowych (retinopatia, nefropatia, neuropatia) oraz powikłań makronaczyniowych (choroby sercowo-naczyniowe) [59]. Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej podstawowym celem leczenia T1DM jest osiągnięcie dobrej kontroli metabolicznej, polegającej na utrzymaniu wartości HbA1c w granicach możliwe jak najbardziej fizjologicznych. Leczenie u tych pacjentów opiera się przede wszystkim na schemacie tzw. intensywnej insulinoterapii realizowanej za pomocą podskórnych wielokrotnych podań (MDI) lub podskórnego ciągłego wlewu insuliny (CSII). Z kolei w przypadku T2DM głównym celem terapeutycznym także jest uzyskanie wyrównania parametrów glikemicznych, przy czym ich wartości ustalane są indywidualnie w zależności od stopnia zaawansowania choroby, czasu jej trwania, wieku pacjenta oraz współistniejących powikłań. Leczenie polega na zmianie stylu życia (dieta, aktywność fizyczna), które w razie potrzeby należy zintensyfikować aż do schematu intensywnej insulinoterapii. Insulinoterapia złożona w wielu przypadkach wiąże się z obniżeniem jakości życia pacjentów z cukrzycą co wynika z konieczności wielokrotnych wkluc oraz zwiększenia ryzyka hipoglikemii. Dlatego też u pacjentów z cukrzycą niezależnie od jej typu istnieje uzasadniona potrzeba medyczna (*clinical unmet need*) do wprowadzenia nowych opcji terapeutycznych o uproszczonym schemacie dawkowania, których stosowanie jednocześnie skutecznie kontroluje poziom glikemii, bez istotnego wzrostu ryzyka niedocukrzeń.

W 2013 roku do obrotu w Unii Europejskiej został dopuszczony nowy preparat insulinowy – Ryzodeg®, o unikatowym składzie. Wspomniany preparat jako pierwszy na rynku w swoim składzie posiada zarówno komponent ultra-długodziałający (IDeg, insulina degludec), jak i komponent szybko działający (IAsp, insulina aspart) – IDegAsp [48]. Lek może być podawany raz lub 2 razy na dobę wraz z głównymi posiłkami, przez co wyeliminowana zostaje konieczność równoczesnego podawania insuliny posiłkowej w trakcie wspomnianych posiłków. Zgodnie z dostępnymi dowodami naukowymi IDegAsp przeznaczony jest do leczenia cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat. Celem niniejszej analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Ryzodeg w populacji zawężonej w stosunku do wskazania rejestracyjnego, a więc w populacji dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia z cukrzycą typu 1 (T1DM) oraz populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (T2DM) – leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ lub leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Analiza problemu decyzyjnego wykazała, że komparatorami dla ocenianej interwencji w populacji pacjentów z T1DM: będzie IDet dodany do insuliny posiłkowej IAsp (IDet + IAsp), z kolei w populacji

T2DM komparatorami będą schematy: BIAsp ± OAD oraz IGlar + IAsp ± OAD. Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [1, 2]. W jego wyniku odnaleziono łącznie 6 badań randomizowanych, w tym 2 dotyczące pacjentów z T1DM, w których porównywano IDegAsp + IAsp vs IDet + IAsp, przy czym jedno przeprowadzono w populacji pediatrycznej (Battelino 2018), a drugie w populacji dorosłych (BOOST T1). Pozostałe 4 badania dotyczyły populacji T2DM, wśród nich 3 prace ukierunkowane na porównanie IDegAsp±OAD względem BIAsp ± OAD (PREMIX I, INTENSIFY ALL, PREMIX/ALL 2) oraz 1 praca porównująca IDegAsp ± OAD względem IGlar + IAsp ± OAD (Philis-Tsimikas 2018).

Dowody naukowe dotyczące populacji T1DM w dużej mierze odpowiadają populacji docelowej niniejszej analizie, z jednym wyjątkiem, że do badania Battelino 2018 kwalifikowano pacjentów od 1 r.ż., podczas gdy zgodnie z przyjętą definicją populację docelową stanowili chorzy od 2 r.ż., aczkolwiek grupa wiekowa od 1 do 6 lat liczyła łącznie 82 pacjentów co stanowi ok 23% całej populacji badania. Można zatem z dużą dozą prawdopodobieństwa stwierdzić, że dzieci poniżej 2. R. ż. Stanowiły niewielki odsetek populacji badania Battelino 2018, a uzyskane dla nich rezultaty nie miały znaczącego wpływu na wyniki całego badania. Z kolei dowody naukowe dotyczące T2DM obejmowały pacjentów, u których pomimo stosowania dowolnej insulinoterapii poziom HbA1c mieścił się w przedziale 7-10%, przy średnich wartościach przekraczających 8%. Definicja populacji docelowej przyjęta w niniejszej analizie, wynika z istniejącej sytuacji refundacyjnej w Polsce, i obejmuje chorych uprzednio leczonych insuliną NPH przez co najmniej 6 mies., u których HbA1c \geq 8% lub występują epizody hipoglikemii ciężkiej lub nocnej. Oznacza to, że pod względem wcześniejszego leczenia populacja docelowa jest węższa od populacji włączonych badań, przy czym różnice te nie mają istotnego wpływu na uzyskane wyniki, a jeśli nawet, to w populacji leczonej uprzednio NPH korzyści z zastosowania IDegAsp mogą być potencjalnie większe niż w populacji obejmującej również chorych, którzy uprzednio stosowali długodziałające analogi insuliny (i nie uzyskali kontroli).

W żadnej z zakwalifikowanych do analizy klinicznej prac nie zastosowano zaślepienia pacjentów i lekarzy w zakresie przyjmowanych interwencji. Brak zaślepienia we wspomnianych pracach tłumaczono przede wszystkim brakiem technicznej możliwości jego wprowadzenia z uwagi na różnice w sposobie dawkowania, różnice w urządzeniach przeznaczonych do podawania insuliny, a także różnice w sposobie przygotowania do użycia poszczególnych preparatów insuliny. Insulina oraz jej analogi należą do hormonów, których podawanie związane jest z określonymi efektami fizjologicznymi (spadkiem poziomu glikemii) odczuwanymi przez pacjentów i często ma miejsce w ciągu kilku minut po podaniu leku, dlatego jest stosunkowo łatwo identyfikowane przez pacjentów. Dodatkowo, prawidłowa insulinoterapia wymaga częstego oznaczania poziomów glikemii przez pacjenta (samokontrola), a co za tym idzie pacjent bardzo szybko po podaniu leku jest w stanie zorientować się, jaki rodzaj preparatu otrzymał. Tym samym zaślepienie w przypadku insulinoterapii byłoby nieskuteczne. Jednocześnie brak zaślepienia ma ograniczone znaczenie na uzyskane wyniki ze względu na obiektywny charakter I-rzędowego punktu końcowego we wszystkich włączonych badaniach, którym była zmiana poziomu HbA1c na koniec okresu leczenia, oceniana w centralnym laboratorium. W zawiązku z czym brak

zaślepienia we włączonych badaniach nie powinien być postrzegany jako istotne ograniczenie wyników analizy klinicznej. Także agencje regulatorowe dopuszczają rejestrację produktów leczniczych w populacji z cukrzycą na podstawie badań bez zaślepienia w sytuacji, gdy jego wprowadzenie nie jest możliwe [56]. Ponadto dla punktów końcowych odnoszących się do profilu bezpieczeństwa terapii została wprowadzona ocena przez zaślepiony komitet powołany przez sponsora badań, zwiększając tym samym wiarygodność obserwowanych wyników.

Zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną pacjenci z T2DM oprócz insuliny mogli otrzymywać leki doustne, w tym obok powszechnie dostępnej metforminy, stosowano także inhibitory DDP-4, pioglitazon czy SGLT-2i, które w Polsce nie podlegają finansowaniu ze środków publicznych, a więc nie stanowią rutynowej praktyki klinicznej. W Polsce oprócz metforminy powszechnie dostępne są natomiast pochodne sulfonulomocznika, przy czym różnice w schematach terapii doustnej pomiędzy populacją badań klinicznych a warunkami polskimi nie odgrywają istotnej roli, gdyż dotychczas dostępne dowody naukowe wskazują, że terapia takimi lekami jak DPP-4 czy pioglitazon cechuje się porównywalnym wpływem na glikemię, jak terapia pochodnymi sulfonulomocznika [57]. Warto również zaznaczyć, że także w innych wnioskach refundacyjnych uwzględniano prace, które pod tym względem nie odpowiadały warunkom polskim, a podejście takie zostało uznane za prawidłowe w procesie oceny analiz przez AOTMiT (nie podważano zasadności kwalifikacji do AK badań z OAD z aktualną praktyką kliniczną w Polsce we wniosku refundacyjnym dla produktu leczniczego Abasaglar® – insulina glargine [60]).

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że IDegAsp stosowany w terapii T1DM zarówno w populacji pediatrycznej jak i populacji dorosłych należy do interwencji o potwierdzonej skuteczności, która zapewnia porównywalną kontrolę glikemii co aktualnie dostępne w praktyce klinicznej w Polsce opcje terapeutyczne, tj. IDet + IAsp, przy jednoczesnym zmniejszeniu całkowitej dawki insuliny przypadającej na cały schemat leczenia. Ponadto wykazano, że w populacji dorosłych z T1DM oceniany schemat cechuje się niską częstością występowania epizodów hipoglikemii nocnych. Wprawdzie w populacji pediatrycznej odnotowano więcej epizodów hipoglikemii ciężkiej (6% vs 2%), jednakże zewnętrzna zaślepiena komisja oceniająca np. epizody hipoglikemii wskazała, że najczęstszym powodem zaklasyfikowania danego epizodu hipoglikemii jako ciężkiego było kryterium „dziecko ma zmieniony stan psychiczny i nie może uczestniczyć w opiece nad samym sobą”. Zdaniem komisji ocena tego kryterium jest zbyt trudna zwłaszcza wśród najmłodszych dzieci i ma wysoce subiektywny charakter. Ponadto na mniejszą częstość raportowania ciężkich epizodów hipoglikemii w grupie IDet + IAsp mógł mieć wpływ brak zaślepienia w badaniu, zwłaszcza w przypadku pacjentów kontynuujących dotychczasowy schemat terapeutyczny (ok. 50% pacjentów z grupy IDet + IAsp). Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że epizody ciężkiej hipoglikemii w oparciu o bardziej obiektywne kryteria takie jak: „półprzytomny lub nieprzytomny, śpiączka z/bez konwulsji” raportowano z porównywalną częstością pomiędzy grupami – 6 epizodów u 5 pacjentów w grupie IDegAsp + IAsp vs 4 epizody u 3 pacjentów w grupie IDet + IAsp. Pomimo tego w trosce o bezpieczeństwo pacjentów producent leku w ChPL dla produktu leczniczego Ryzodeg® umieścił odpowiednie ostrzeżenie o ryzyku wystąpienia ciężkich hipoglikemii.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że stosowanie schematu IDegAsp + IAsp w porównaniu do IDet + IAsp może wiązać się ze zwiększonym przyrostem masy ciała w populacji T1DM. Obserwowana różnica pomiędzy grupami wynika najpewniej z unikalnych właściwości IDet podawanej w grupie kontrolnej, której stosowanie związane jest z redukcją masy ciała względem innych preparatów insulin. Dostępne dowody naukowe wskazują, że terapia z wykorzystaniem IDet cechuje się zmniejszonym przyrostem masy ciała co wykazano dla porównań IDet vs NPH oraz IDet vs IGLar [61–64]. Jednocześnie inne badania przeprowadzone dla porównania IDegAsp czy IDeg względem IGLar nie wskazują na występowanie różnic w zakresie przyrostu masy ciała pomiędzy tymi lekami [65–67]. Pomimo występowania szeregu cech wspólnych, np. w budowie cząsteczki IDet i IDeg mechanizm odpowiedzialny za tą cechę IDet pozostaje nadal niewyjaśniony, chociaż istnieje wiele hipotez tłumaczących to zjawisko.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że IDegAsp w terapii T2DM należy do interwencji o potwierdzonej skuteczności, która cechuje się porównywalną lub lepszą kontrolą glikemii niż aktualnie dostępne i finansowane ze środków publicznych opcje terapeutyczne (BIAsp, IGLar), przy niskiej częstości występowania hipoglikemii, w tym zwłaszcza ciężkiej i nocnej oraz zmniejszonej całkowitej dawce insuliny przypadającej na schemat leczenia. Ponadto zastosowanie schematów opartych na IDegAsp zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości glikemii bez wystąpienia epizodów potwierdzonej hipoglikemii, co stanowi główny i podstawowy cel leczenia, będący wypadkową skuteczności i bezpieczeństwa. Ponadto zastosowanie IDegAsp pozwala również zmniejszyć liczbę dobowych iniekcji insuliny w porównaniu ze schematami opartymi na IGLar. Wszystkie powyższe korzyści ocenianej insuliny przekładają się na jakość życia i komfort pacjenta, co też obserwowano we włączonych badaniach, wykazując istotną statystycznie przewagę schematu z IDegAsp nad komparatorami w zakresie poprawy jakości życia, a także produktywności (względem BIAsp). Wprawdzie wyniki odnośnie jakości życia we wszystkich pracach zostały zebrane w badaniach otwartej próby, a to z kolei co do zasady stanowi pewne ograniczenie metodyczne, tym niemniej uzyskany wynik jest spójny z pozostałymi wskaźnikami efektywności klinicznej, gdyż terapia zapewniająca właściwą kontrolę glikemii oraz zmniejszająca ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii nocnej i/lub ciężkiej, przy jednoczesnym zmniejszeniu liczby wkluc przypadających na schemat z pewnością korzystnie wpływa również na jakość życia pacjentów. Jednocześnie wyniki analizy efektywności rzeczywistej wskazują, że terapia z wykorzystaniem IDegAsp może stanowić wartościową alternatywę dla aktualnie stosowanych opcji terapeutycznych w populacji T2DM.

Z uwagi na charakter jednostki chorobowej osobnego omówienia wymaga kwestia występowania epizodów hipoglikemii, które należą do jednych najczęstszych powikłań złożonej insulinoterapii, stanowiąc istotny problem kliniczny i ekonomiczny w cukrzycy. Szacuje się, że niepokój związany z wystąpieniem nocnego epizodu hipoglikemii ogranicza prawidłowe funkcjonowanie w sferze emocjonalnej i społecznej, odpowiednio u 64% oraz 44% chorych [68]. Jednocześnie niepokój w związku z ponownym wystąpieniem hipoglikemii stanowi istotny czynnik redukujący adherencję pacjentów w stosunku do zalecanej terapii, a tym samym jest główną przeszkodą w intensyfikacji leczenia. W związku z czym istnieje uzasadniona potrzeba kliniczna wdrażania do terapii cukrzycy

nowoczesnych opcji terapeutycznych, zapewniających kontrolę glikemii przy jednoczesnym niskim ryzyku występowania hipoglikemii. Odpowiedzią na tak zdefiniowane potrzeby jest IDegAsp na co jednoznacznie wskazują wyniki niniejszej analizy klinicznej.

Terapia z wykorzystaniem IDegAsp zasadniczo cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do opcji aktualnie finansowanych ze środków publicznych zarówno w populacji T1DM jak i w populacji T2DM, a w niektórych badaniach odnotowano nawet przesłanki wskazujące na niższe ryzyko niektórych zdarzeń niepożądanych. W badaniu BOOST T1 zaobserwowano, że u dorosłych pacjentów z T1DM stosujących IDegAsp niższe było ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości w miejscu iniekcji w porównaniu do schematu IDet + IAsp w 52-tygodniowym horyzoncie czasowym, co najpewniej związane jest z mniejszą liczbą iniekcji insuliny w ciągu doby. Z kolei w populacji T2DM chorzy stosujący IDegAsp rzadziej doświadczali ciężkich zdarzeń niepożądanych, a także zdarzeń prowadzących do redukcji dawki w porównaniu do schematu BIAsp ± OAD.

14. Bibliografia

1. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
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. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2012/Rozporzadzenie_MZ_minimalne_wymagania_03042012_pol.pdf.
3. [REDACTED]
4. Haggins J, Green S. (2001) Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Library Dostęp: http://handbook.cochrane.org/chapter_8/8_assessing_risk_of_bias_in_included_studies.htm (2.8.2018).
5. Hirsch I, Bode B, Courreges J-P, Dykiel P, Franek E. (2012) Insulin degludec/insulin aspart administered once daily at any meal with insulin aspart at other meals versus a standard basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 35:2174–2181.
6. (2012) Raport EMA do produktu leczniczego Ryzodeg® 2012. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/ryzodeg-epar-public-assessment-report_en.pdf (21.9.2018).
7. (2016) Raport EMA do produktu leczniczego Ryzodeg® 2016. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002499/WC500212219.pdf (21.9.2018).
8. Hirsch I, Franek E, Courreges JP, Mersebach H, Dykiel P. (2011) IDegAsp a soluble insulin combination of ultra-long-acting insulin degludec and insulin aspart used once daily in basal-bolus treatment with insulin aspart in type 1 diabetes. *Diabetologia* 54 [Suppl1]:427.
9. Hirsch I, Franek E, Courreges J-P, Mersebach H, Dykiel P. Efficacy and safety of new basal insulin with a bolus boost (IDegAsp) used once daily in combination with insulin aspart (IAsp) in people with type 1 diabetes. 2011; *Clinical Therapeutics/New Technology - Pharmacologic treatment of diabetes complications*, Poster 1064-P.
10. Hirsch I, Franek E, Mersebach H, Bardtrum L, Hermansen K. (2017) Safety and efficacy of insulin degludec/insulin aspart with bolus mealtime insulin aspart compared with standard basal-bolus treatment in people with Type 1 diabetes: 1-year results from a randomised clinical trial (BOOST T1). *Diabet. Medicine* 34:167–173.
11. (2011) Raport Clinical Trials do badania BOOST T1. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00978627?term=NCT00978627&rank=1> (21.9.2018).
12. (2011) Raport NN do badania BOOST T1. Dostęp: http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.ashx?client=CTR_NVO_7271&studyid=1503&filename=3594-ctr-redacted.pdf (21.9.2018).
13. (2011) Raport NN Synopsis do badania BOOST T1. Dostęp: http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.ashx?client=CTR_NVO_7271&studyid=1503&filename=3594-ctr-synopsis-redacted.pdf (24.9.2018).
14. Battelino T, Deeb L, Ekelund M, Kinduryte O, Klingensmith G. (2018) Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes: a randomized trial. *Pediatr. Diabetes* 1–8.
15. Battelino T, Deeb L, Reiter PD, Greve TM, Klingensmith G. Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. 2015; *Hormone Research in Paediatrics*, 84 (suppl 1):poster P1-40.
16. (2016) Raport Clinical Trials do badania NCT01835431. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01835431?term=01835431&rank=1> (21.9.2018).
17. (2015) Raport NN do badania NCT01835431. Dostęp: http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.ashx?client=CTR_NVO_7271&studyid=1506&filename=3816-ctr-redacted.pdf (21.9.2018).
18. (2015) Raport NN Synopsis do badania NCT01835431. Dostęp: http://filehosting.pharmacm.com/DownloadService.ashx?client=CTR_NVO_7271&studyid=1506&filename=3816-ctr-synopsis-redacted.pdf (24.9.2018).
19. Rajput R, Battelino T, Deeb L, Reiter PD, Greve TM. Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *47th Annual Conference Endocrine Society of India, ESICON 2017*; 2017; India. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, 21:S26.

20. Fulcher GR, Christiansen JS, Bantwal G, Polaszewska-Muszynska M, Mersebach H. (2014) Comparison of insulin degludec/insulin aspart and biphasic insulin aspart 30 in uncontrolled, insulin-treated type 2 diabetes: a phase 3a, randomized, treat to target trial. *Diabetes Care* 37:2084–2090.
21. Fulcher G, Bantwal G, Christiansen JS, Andersen T, Mersebach H. (2013) Superior FPG control and reduced hypoglycaemia with IDegAsp vs BiAsp 30 in adults with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on pre/self-mixed insulin: a randomised phase 3 trial. *Diabetologia* 56(Suppl1):S419.
22. (2011) Raport Clinical Trials do badania BOOST INTENSIFY PREMIX 1. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01009580?term=01009580&rank=1> (25.9.2019).
23. (2011) Raport NN do badania BOOST INTENSIFY PREMIX 1. Dostęp: <https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217271&parentIdentifier=NN5401-3592&attachmentIdentifier=b40484af-9798-4532-949b-cca9719888f5&fileName=3592-ctr-redacted.pdf&versionIdentifier=> (25.9.2018).
24. (2011) Raport NN Synopsis do badania BOOST INTENSIFY PREMIX 1. Dostęp: <https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217271&parentIdentifier=NN5401-3592&attachmentIdentifier=7c7d3b28-c13f-4085-bc38-15717b093a18&fileName=3592-ctr-synopsis-redacted.pdf&versionIdentifier=> (25.9.2018).
25. Kaneko S, Chow F, Taneda S, Hirao K, Park Y. (2015) Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 in Asian patients with type 2 diabetes inadequately controlled on basal or pre-/self-mixed insulin: A 26-week, randomised, treat to target trial. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 107:139–147.
26. Christiansen JS, Chow FCC, Choi DS, Taneda S, Hirao K. (2013) Superior FPG control and less nocturnal hypoglycaemia with IDegAsp vs BiAsp 30 in Asian subjects poorly controlled on basal or pre/self-mixed insulin: randomised phase 3 trial. *Diabetologia* 56(Suppl1):S419.
27. (2014) Raport Clinical Trials do badania BOOST INTENSIFY ALL. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01059812?term=01059812&rank=1> (25.9.2018).
28. (2011) Raport NN do badania BOOST INTENSIFY ALL.
29. (2011) Raport NN Synopsis do badania BOOST INTENSIFY ALL.
30. Taneda S, Hyllested-Winge J, Gall M-A, Kaneko S, Hirao K. (2017) Insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30 twice daily in insulin-experienced Japanese subjects with uncontrolled type 2 diabetes: Subgroup analysis of Pan-Asia, treat to target Phase 3 Trial. *J. Diabetes* 9:243–247.
31. Yang W, Ma J, Hong T, Liu M, Miao H. (2018) Insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) vs biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) BID - A randomized trial in Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 67:Supplement 1.
32. Ma J, Yang W, Hong T, Li. Insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) twice daily (BID) vs biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) BID: a randomised trial in Chinese patients with type 2 diabetes. *54th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes*; 2018; Berlin, Germany. .
33. (2017) Raport NN do badania BOOST INTENSIFY PREMIX/ALL 2. Dostęp: <https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217271&parentIdentifier=NN5401-3597&attachmentIdentifier=0842886c-16f2-46b2-b6a6-cf1fdab5706d&fileName=3597-ctr-redacted.pdf&versionIdentifier=> (21.9.2018).
34. (2017) Raport NN Synopsis do badania BOOST INTENSIFY PREMIX/ALL 2. Dostęp: <https://filehosting-v2.pharmacm.com/api/Attachment/Download?tenantId=80217271&parentIdentifier=NN5401-3597&attachmentIdentifier=64408321-cc9d-445b-a197-487eeb9bcf81&fileName=3597-ctr-synopsis-redacted.pdf&versionIdentifier=> (25.9.2018).
35. (2018) Informacja Clinical Trials do badania BOOST®: INTENSIFY PREMIX/ALL 2. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02762578> (11.10.2018).
36. Philis-Tsimikas A, Astamirova K, Gupta Y, Haggag A, Roula D, Bak BA, Fita EG, Moller Nielsen A, Demir T. (2018) Similar glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia in a 38-week trial comparing the IDegAsp co-formulation with insulin glargine U100 and insulin aspart in basal insulin-treated subjects with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.*
37. Gupta Y, Astamirova K, Fita E, Demir T, Haggag A. Similar glycaemic control and less nocturnal hypoglycaemia with intensification of IDegAsp QD or BID vs glargine U100 QD + IAsp 1-3 in adults with type 2 diabetes. *EASD 54th Annual Meeting*; 2018; Berlin. Abstrakt 836.
38. Gupta Y, Astamirova K, Fita E, Demir T, Haggag A. Similar glycaemic control and less nocturnal hypoglycaemia with intensification of IDegAsp QD or BID vs glargine U100 QD + IAsp 1–3 in adults with type 2 diabetes. *EASD 54th Annual Meeting*; 2018; Berlin. Poster.
39. Prezentacja do badania NCT02906917 (Data on file). Materiały dostarczone przez Zamawiającego.
40. (2018) Raport Clinical Trials do badania NCT02906917. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02906917> (11.10.2018).
41. (2018) Raport NN do badania Philis-Tsimikas 2018.

42. Fujimoto K, Iwakura T, Aburaya M, Matsuoka N. (2018) Twice-daily insulin degludec/insulin aspart effectively improved morning and evening glucose levels and quality of life in patients previously treated with premixed insulin: an observational study. *Diabetol. Metab. Syndr.* 10(64):1–8.
43. (2009) Alert EMA European Medicines Agency update on safety of insuline glargine. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/european-medicines-agency-update-safety-insulin-glargine-update_en.pdf (31.8.2018).
44. (2009) Alert EMA European Medicines Agency update on safety of insulin glargine. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/european-medicines-agency-update-safety-insulin-glargine_en.pdf (31.8.2018).
45. (2009) Alert FDA Early Communication about safety of Lantus (insulin glargine). Dostęp: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112033108/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169722.htm>.
46. (2011) Alert FDA Drug Safety Communication: Update to ongoing safety review of Lantus (insulin glargine) and possible risk of cancer. Dostęp: <http://wayback.archive-it.org/7993/20170112031829/http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239376.htm>.
47. (2013) Alert EMA Outcome of review of new safety data on insulin glargine. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/medicine-qa/outcome-review-new-safety-data-insulin-glargine_en.pdf (31.8.2018).
48. ChPL Ryzodeg (insulinum degludec + insulinum aspart). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002499/WC500139011.pdf (29.8.2018).
49. ChPL NovoMix 30 NovoMix 50 (insulina aspart + insulina aspart). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000308/WC500029441.pdf (29.8.2018).
50. ChPL Levemir (insulina detemir). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000528/WC500036662.pdf (29.8.2018).
51. ChPL Lantus (insulina glargine). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf (29.8.2018).
52. ChPL Abasaglar (insulina glargine). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002835/WC500175381.pdf (29.8.2018).
53. ChPL Toujeo (insulina glargine). Dostęp: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000309/WC500047935.pdf (29.8.2018).
54. AOTM. (2013) Rekomendacja nr 32/2013 Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją leku Lantus (insulinum glargine). Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf (6.9.2018).
55. AOTM. (2013) Rekomendacja nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Levemir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/111/REK/RP_92_2013_Levemir.pdf (7.11.2018).
56. (2018) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus_en.pdf (23.10.2018).
57. AOTM. Rekomendacja nr 176/2014 z dnia 28 lipca 2014 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Januvia (sitagliptyna), tabletki powlekane, 100 mg, 28 tabl. we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/125/REK/RP_176_2014_Januvia.pdf (7.11.2018).
58. Gajewski P (red). *Interna Szczeklika 2013 Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków 2013.
59. (2018) IDF Diabetes Atlas 8th Edition. Dostęp: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html> (8.8.2018).
60. AOTM. (2016) Rekomendacja nr 60/2016 z 29 września 2016 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine) 100 j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3 ml we wskazaniu: cukrzyca typu 2. Dostęp: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/161/REK/RP_60_2016_Abasaglar.pdf (7.11.2018).
61. Hermansen K, Davies M. (2007) Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabetes Obes Metab* (9):209–217.
62. Poon K, King A. (2010) Glargine and detemir: Safety and efficacy profiles of the longacting basal insulin analogs. *Drug Heal. Patient Saf* (2):213–223.
63. Szypowska A, Golicki D. (2011) Long-acting insulin analogue detemir compared with NPH insulin in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Pol Arch Med Wewn* (121):237–246.
64. Jensen M, Hansen M. (2010) Differences between long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother* (11):2027–2035.

65. Zinman B, Fulcher G. Insulin degludec, a new generation ultralong acting insulin, used once daily or 3-times weekly in people with type 2 diabetes: comparison to insulin glargine (Abstract). *Diabetes* (59. Suppl 1):A11.
66. Birkeland KI, Home PD. (2011) Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care* (34):661–665.
67. Heise T, Tack CJ. (2010) A new generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naive people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diabetes Care* (34):669–674.
68. Brod M, Wolden M. (2013) A nine country study of the burden of non-severe nocturnal hypoglycaemic events on diabetes management and daily function. *Diabetes Obes Metab* 15(6):546–557.

15. Spis tabel, wykresów i rysunków

15.1. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzania analizy klinicznej	16
Tabela 2.	Kryteria włączenia / wykluczenia do analizy klinicznej.....	20
Tabela 3.	Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej	27
Tabela 4.	Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.....	36
Tabela 5.	Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy.....	37
Tabela 6.	Charakterystyka badania Fujimoto 2018	38
Tabela 7.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii w populacji pediatrycznej z T1DM [dane ciągłe].....	41
Tabela 8.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii w populacji dorosłych z T1DM [dane ciągłe].....	41
Tabela 9.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii w populacji dorosłych z T1DM [dane dychotomiczne]	42
Tabela 10.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii w populacji pediatrycznej z T1DM [dane dychotomiczne]	43
Tabela 11.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii w populacji pediatrycznej z T1DM [dane ciągłe].....	43
Tabela 12.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii w populacji dorosłych z T1DM [dane dychotomiczne]	44
Tabela 13.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii w populacji dorosłych z T1DM [dane ciągłe].....	44
Tabela 14.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do końcowej dawki insuliny w populacji pediatrycznej z T1DM [dane ciągłe]	45
Tabela 15.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do końcowej dawki insuliny w populacji dorosłych z T1DM [dane ciągłe]	46
Tabela 16.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przyrostu masy ciała w populacji pediatrycznej z T1DM [dane ciągłe]	46
Tabela 17.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przyrostu masy ciała w populacji dorosłych z T1DM [dane ciągłe]	47
Tabela 18.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do jakości życia w populacji dorosłych z T1DM [dane ciągłe].....	47
Tabela 19.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji pediatrycznej z T1DM [dane dychotomiczne].....	48
Tabela 20.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w populacji dorosłych z T1DM [dane dychotomiczne].....	49
Tabela 21.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe].....	50
Tabela 22.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane dychotomiczne]	51
Tabela 23.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane dychotomiczne].....	53
Tabela 24.	Wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów poszczególnych prac w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM – wartości estymowane	54
Tabela 25.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]	55
Tabela 26.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do końcowej dawki insuliny dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe].....	56
Tabela 27.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przyrostu masy ciała dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]	56
Tabela 28.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D, DPM oraz SF-36 v.2	58


Tabela 29.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane dychotomiczne]	59
Tabela 30.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar+ IAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]	61
Tabela 31.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar+ IAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane dychotomiczne]	61
Tabela 32.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane dychotomiczne]	62
Tabela 33.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]	63
Tabela 34.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przyrostu masy ciała dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar+ IAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]	63
Tabela 35.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do końcowej dawki insuliny dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar+ IAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]	64
Tabela 36.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D, DPM oraz SF-36 v.2	65
Tabela 37.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane dychotomiczne]	65
Tabela 38.	Wyniki efektywności rzeczywistej w T2DM w badaniu Fujimoto 2018	67
Tabela 39.	Wyniki efektywności rzeczywistej w podgrupach w T2DM w badaniu Fujimoto 2018	68
Tabela 40.	Wyniki efektywności rzeczywistej dla oceny jakości życia w populacji T2DM w badaniu Fujimoto 2018	68
Tabela 41.	Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla poszczególnych opcji terapeutycznych na podstawie danych WHO (stan na dzień 31.08.2018)	71
Tabela 42.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla poszczególnych interwencji	73
Tabela 43.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy efektywności klinicznej dla cukrzycy typu 1 w populacji pediatrycznej i u dorosłych	76
Tabela 44.	Podsumowanie najważniejszych wyników analizy efektywności klinicznej dla cukrzycy typu 2 w populacji dorosłych	78
		93
		93
Tabela 47.		94
Tabela 48.	Wyniki przeszukania na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką cukrzycy	95
Tabela 49.	Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej	95
Tabela 50.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych Cochrane	108
Tabela 51.	Ocena wiarygodności badania Fujimoto 2018 wg skali NICE	111
Tabela 52.	Analiza statystyczna dla badania BOOST T1 dla porównania IDegAsp+IAsp vs IDet+IAsp	111
Tabela 53.	Analiza statystyczna dla badania Battelino 2018 dla porównania IDegAsp+IAsp vs IDet+IAsp	111
Tabela 54.	Analiza statystyczna dla badania INTENSIFY PREMIX I dla porównania IDegAsp BID ± OAD vs BAsp BID ± OAD	112
Tabela 55.	Analiza statystyczna dla badania INTENSIFY ALL dla porównania IDegAsp BID ± OAD vs BAsp BID ± OAD	112
Tabela 56.	Analiza statystyczna dla badania INTENSIFY PREMIX/ALL 2 dla porównania IDegAsp BID ± OAD vs BAsp BID ± OAD	112
Tabela 57.	Analiza statystyczna dla badania Philis-Tsimikas 2018 dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD	113
Tabela 58.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D (26 tyg.)	114
Tabela 59.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem DiabMedSat (26 tyg.)	115
Tabela 60.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 v 2 skala fizyczna(26 tyg.)	115
Tabela 61.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 v 2 skala psychiczna (26 tyg.)	116

Tabela 62.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 v 2 skala fizyczna	117
Tabela 63.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 v 2 skala psychiczna	117
Tabela 64.	Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D	118
Tabela 65.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych TEAE raportowanych u ≥5% pacjentów w populacji dorosłych z T1DM [dane dychotomiczne]	119
Tabela 66.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych TEAE raportowanych u ≥5% pacjentów w populacji pediatrycznej z T1DM [dane dychotomiczne]	119
Tabela 67.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych TEAE raportowanych u ≥5% pacjentów z T2DM dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane dychotomiczne]	120
Tabela 68.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych TEAE raportowanych u ≥5% pacjentów z T2DM w badaniu Philis-Tsimikas 2018 [dane dychotomiczne]	121
Tabela 69.	Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]	122
Tabela 70.	Definicje punktów końcowych	142
Tabela 71.	Badania wykluczone z analizy klinicznej	144
Tabela 72.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (<i>Risk of Bias, RoB</i>) badań RCT zaproponowany przez Cochrane	153
Tabela 73.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane	154
Tabela 74.	Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych wg skali NICE	156
Tabela 75.	Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań	157
Tabela 76.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	158
Tabela 77.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych	158

15.2. Spis wykresów

Wykres 1.	Raportowane działania niepożądane poszczególnych opcji terapeutycznych w zależności od regionu geograficznego (stan na dzień 31.08.2018)	72
Wykres 2.	Raportowane działania niepożądane poszczególnych opcji terapeutycznych w latach 2015-2018 (stan na dzień 31.08.2018)	72

15.3. Spis rysunków

	27
Rysunek 2.	Schemat testowania hipotezy wg predefiniowanej hierarchii (<i>hierarchical testing procedure</i>)	33
Rysunek 3.	Schemat badania Philis-Tsimikas 2018 wraz z zasadami intensyfikacji leczenia	35
Rysunek 4.	Schemat dawkowania preparatów insuliny w badaniu Philis-Tsimikas 2018 z uwzględnieniem odsetka pacjentów podlegających intensyfikacji leczenia	35
Rysunek 5.	Schemat badania obserwacyjnego Fujimoto 2018	39

Aneks A. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

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

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

■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■

Tabela 47.

■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■
■		■

Tabela 48.
Wyniki przeszukania na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką cukrzycy

Towarzystwo	Słowa kluczowe	Wyniki (liczba pozycji zakwalifikowanych) ^a
American Diabetes Association (ADA)	Ryzodeg, IDegAsp, NN5401, „insulin degludec/insulin aspart”	Ryzodeg: 0 (0), IDegAsp: 4 (0), NN5401: 0 (0), „insulin degludec/insulin aspart”: 3 (0)
European Association for the Study of Diabetes (EASD)	Ryzodeg, IDegAsp, NN5401, „insulin degludec/insulin aspart”	Ryzodeg: 0 (0), IDegAsp: 16 (2), NN5401: 4 (0), „insulin degludec/insulin aspart”: 0 (0)
International Diabetes federation/International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (IDF/ISPAD)	przeszukanie ręczne:	nd (0)
Data przeszukania: 17 września 2018 r.		

a) W zestawieniu pominięto duplikaty abstraktów.

Tabela 49.
Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej

Źródło	Słowa kluczowe / sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)
FDA (https://www.fda.gov)	przeszukanie ręczne	nd (0)
EMA (http://www.ema.europa.eu)	przeszukanie ręczne	nd (2)
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	IDegAsp OR Ryzodeg OR „insulin degludec/insulin aspart”	38 (6)
Strona firmy NovoNordisk (https://novonordisk-ctts.app-trialscope.com/)	IDegAsp OR Ryzodeg OR insulin degludec/insulin aspart Diabetes, Phase III	148 (10)
Publikacje zakwalifikowane w wyniku przeszukania referencji	-	nd (0)
Materiały dostarczone przez zamawiającego	-	nd (3)
Data wyszukiwania: 28 września 2018 r.		

Aneks B. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań włączonych do analizy klinicznej

B.1. Charakterystyka badań randomizowanych

B.1.1. T1DM

BOOST T1		
Wieloośrodkowe, randomizowane, dwuramiennie, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp + IAsp względem IDet + IAsp u dorosłych z T1DM.		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) wiek \geq 18 lat; 2) T1DM od \geq 12 mies.; 3) HbA1c 7,0–10,0%; 4) BMI \leq 35 kg/m ² ; 5) aktualna terapia insuliną (terapia typu basal-bolus: sMIX i pMIX) od \geq 12 mies.		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
1) insulinoterapia w schemacie innym niż wymieniona w kryteriach włączenia w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania lub terapia typu basal-bolus z insuliną bazową podawaną dwa razy dziennie; 2) przewidywana zmiana w zakresie stosowanych kointerwencji o mechanizmie działania zakłócającym metabolizm glukozy; 3) nawracająca poważna hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii; 4) retinopatia proliferacyjna lub cukrzycowy obrzęk płamki wymagające leczenia; 5) ciąża i karmienie piersią; 6) zaburzenia czynności wątroby lub nerek; 7) klinicznie istotne zaburzenia sercowo-naczyniowe; 8) nowotwór lub inne poważne schorzenia, które mogłyby utrudniać interpretację wyników badania.		
POPULACJA	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp
Liczebność grupy	366	182
Płeć męska (%)	52	45
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	40,7 (12,8)	42,6 (13,8)
Rasa (%)	kaukaska	91
	czarna	3
	azjatycka	1
	inna	5
Masa ciała w kg: średnia (SD)	76,7 (14,6)	76,0 (14,0)
BMI w kg/m²: średnia (SD)	26,2 (4,0)	26,7 (3,9)
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	17,2 (11,3)	17,9 (12,3)
Poziom HbA1c	(%) (SD)	8,3 (0,8)
	mmol/mol (SD)	67 (bd)
Poziom FPG	mmol/l (SD)	10,3 (4,7)
	mg/dl (SD)	185,4 (84,6)
Wcześniejsza terapia insuliną (%)	100	100
Wcześniejsza terapia OAD (%)	nd	bd
SCHEMAT BADANIA		
Układ badania	Równoległy w stosunku 2:1, badanie typu <i>treat to target</i>	

BOOST T1	
Schemat leczenia w grupie badanej	IDegAsp + IAsp IDegAsp: 100 U/ml OD z głównym posiłkiem IAsp (NovoRapid/ NovoLog: FlexPen): 100 U/ml z pozostałymi posiłkami.
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	IDet + IAsp IDet (Lewemir: FlexPen): 100 U/ml OD z wieczornym posiłkiem lub przed snem o stałej porze każdego dnia IAsp (NovoRapid/ NovoLog: FlexPen): 100 U/ml przy każdym posiłku. W przypadku niewystarczającej kontroli glikemii po 8 tyg. leczenia, pacjent mógł przyjąć drugą poranną dawkę IDet, spełniając łącznie 3 kryteria nieskuteczności: 1) brak poprawy w zakresie kontroli glikemii definiowany jako: dla pacjentów z wyjściowym HbA1c <8,0% jakiegokolwiek pogorszenie poziomu HbA1c lub dla pacjentów z wyjściowym HbA1c 8,0-10,0% poprawa HbA1c mniej niż 0,5%), 2) średni poziom PG przed kolacją >6,0 mmol/l (108 mg/dl), 3) brak współistniejącej choroby powodującej hiperglikemię.
Kointerwencje	Symwastatyna, kwas acetylosalicylowy, lewotyroksyna i in.
Okres interwencji [tyg.]	CORE: 26 EXT: 52
Okres obserwacji [tyg.]	CORE: 28 (SK: 1, OL: 26, FU: 1) EXT: 26 (OL: 26) Łącznie: EXT: 54 (SK: 1, OL: 52, FU: 1)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Non-inferiority/Superiority</i>
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa (ze stratyfikacją ze względu na poprzedni system leczenia insuliną: basal-bolus vs inne)
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS
Zaślepienie	NIE
Analiza wyników	SK: ITT, BP: mITT (oceniano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Utrata z badania (n (%))	<u>Utrata z badania CORE:</u> 46 (13) vs 26 (14) <u>Utrata z badania EXT:</u> 21 (8) vs 9 (7)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. XX)
Lokalizacja badania	Europa, Ameryka Pn., Rosja, Izrael, Australia
Sponsor badania	NovoNordisk
Parametry podlegające ocenie w badaniu	<p>CORE: SKUTECZNOŚĆ: I-rzędowy PK: zmiana poziomu HbA1c po 26 tyg., Pozostałe PK: docelowy poziom HbA1c <7,0%, zmiana stężenia FPG, 9-punktowy SMPG; jakość życia wg SF-36 v.2; BEZPIECZENSTWO: AE, epizody hipoglikemii, zmiana masy ciała, końcowa dawka insuliny, wyniki badań laboratoryjnych oraz ocena funkcji życiowych.</p> <p>EXT: BEZPIECZENSTWO: I-rzędowy PK: AE, epizody AE, epizody hipoglikemii, zmiana masy ciała, końcowa dawka insuliny, wyniki badań laboratoryjnych oraz ocena funkcji życiowych.</p> <p>SKUTECZNOŚĆ: II-rzędowy PK: zmiana poziomu HbA1c po 52 tyg., zmiana stężenia FPG, 9-punktowy SMPG.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA v. 13.0.</p>

BOOST T1**KOMENTARZ**

W celu uzyskania dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności terapii, główna faza badania trwająca 26 tyg. została wydłużona do 52 tyg. (EXT).

CORE – główna faza badania; EXT – faza przedłużona

Battelino 2018

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy IIIb mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii IDegAsp + IAsp z terapią IDet + IAsp u dzieci i młodzieży z T1DM.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) wiek 1– <18 lat; 2) insulinoterapia ≥ 3 mies. z całkowitą dzienną dawką insuliny ≤ 2 U/kg; 3) HbA1c $\leq 11\%$ ($\leq 96,7$ mmol/l); 4) T1DM

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) terapia OAD; 2) klinicznie istotne współtowarzyszące choroby

POPULACJA		IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp
Liczebność grupy		182	180
Płeć męska (%)		49	48
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		10,5 (4,3)	10,8 (4,6)
Rasa (%)	kaukaska	93	93
	czarna	4	2
	azjatycka	0	1
	inna	3	4
Masa ciała w kg: średnia (SD)		41,1 (20,7)	42,9 (21,2)
BMI w kg/m ² : średnia (SD)		19,2 (4,2)	19,6 (4,0)
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		4,4 (3,7)	3,8 (3,2)
Poziom HbA1c	(%) (SD)	8,1 (1,2)	8,1 (1,2)
	mmol/mol (SD)	65,4 (13,6)	64,6 (13,6)
Poziom FPG	mmol/l (SD)	8,6 (4,4)	8,1 (4,2)
	mg/dl (SD)	155,6 (80,2)	146,5 (74,9)
Wcześniejsza terapia insuliną (%)		100	100
Wcześniejsza terapia OAD (%)		0	0

SCHEMAT BADANIA

Układ badania	Równoległe w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>
Schemat leczenia w grupie badanej	IDegAsp + IAsp IDegAsp: 100 U/ml OD z głównym posiłkiem IAsp (NovoRapid/ NovoLog; Penfill): 100 U/ml z pozostałymi posiłkami
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	IDet + IAsp IDet (Levemir; Penfill): 100 U/ml OD/BID z wieczornym posiłkiem lub przed snem IAsp (NovoRapid/ NovoLog; Penfill): 100 U/ml przy każdym posiłku.
Kointerwencje	Ibuprofen, paracetamol, antybiotyki (azytromycyna, amoksycylina) i in.
Okres leczenia w tyg.	ITT: 16

Battelino 2018	
Okres obserwacji w tyg.	~18 (SK: 1, OL:16, FU: 7-12 dni)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	Non-inferiority/Superiority
Randomizacja	TAK, metoda prawidłowa (ze stratyfikacją ze względu wiek 1- <6 lat vs 6-<12 lat vs 12-<18 lat)
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS
Zaślepienie	NIE
Analiza wyników	SK: ITT, BP: mITT (oceniało pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku), PP – w ramach analizy wrażliwości
Utrata z badania (n (%))	Utrata z badania: 8 (4) vs 12 (7)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. XX)
Lokalizacja badania	Europa, Ameryka Pn. i Pd., Afryka, Rosja, Izrael
Sponsor badania	NovoNordisk
Parametry podlegające ocenie w badaniu	SKUTECZNOŚĆ: I-rzędowy PK: zmiana poziomu HbA1c po Pozostałe PK: zmiana FPG, 4- i 8-punktowy SMPG; BEZPIECZEŃSTWO: AE, zmiana masy ciała, końcowa dobowa dawka insuliny, epizody hipoglikemii, hiperglikemia, hiperglikemia z kwasicą ketonową, standardowe badania laboratoryjne Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA v. 17.0
KOMENTARZ	
-	

B.1.2. T2DM

INTENSIFY PREMIX I		
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie IIIa fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp ± OAD względem BIAsp ± OAD u dorosłych z T2DM.		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) wiek ≥ 18 lat; 2) T2DM ≥ 6 mies. przed rekrutacją do badania; 3) HbA1c 7,0–10,0% (53–86 mmol/mol); 4) BMI ≤ 40 kg/m ² ; 5) uprzednia terapia typu basal-bolus: pMIX lub sMIX zawierające 20-40% szybko działającej insuliny podawanej OD/BID ± OAD (MET, SU, GL, aGL, DPP-4 lub PIO) w ciągu ≥3 mies. przed rozpoczęciem badania.		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
1) leczenie insuliną inną niż wymieniona w kryteriach włączenia, stosowanie rosiglitazonu lub GLP-1 w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 2) zdiagnozowana w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania choroba sercowo-naczyniowa (niewydolność serca stopnia III lub IV wg NYHA, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa) 3) niekontrolowane, ciężkie nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥180 mmHg i/lub rozkurczowe ≥100 mmHg); 4) nawracająca ciężka hipoglikemia (≥1 ciężki epizod hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 mies.) lub nieświadomość hipoglikemii.		
POPULACJA	IDegAsp ±OAD	BIAsp ±OAD
Liczebność grupy	224	222
Płeć męska (%)	58	54
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	58,7 (9,9)	58,8 (9,8)

INTENSIFY PREMIX I			
Rasa (%)	kaukaska	54	51
	czarna	<1	0
	azjatycka	45	49
	inna	<1	0
Masa ciała w kg: średnia (SD)		81,5 (18,1)	78,9 (17,6)
BMI w kg/m ² : średnia (SD)		29,6 (4,6)	29,0 (4,9)
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		12,8 (6,8)	13,1 (7,4)
Poziom HbA1c	(%) (SD)	8,3 (0,8)	8,4 (0,9)
	mmol/mol (SD)	bd	bd
Poziom FPG	mmol/l (SD)	8,9 (2,9)	8,6 (2,6)
	mg/dl (SD)	bd	bd
Wcześniejsza terapia insuliną (%)		100 ^a	100
Wcześniejsza terapia OAD (%)		77	81
SCHEMAT BADANIA			
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>		
Schemat leczenia w grupie badanej	IDegAsp ± OAD: IDegAsp (Ryzodeg). 100 U/ml BID ze śniadaniem i głównym posiłkiem. OAD: ±MET±DDP-4±PIO w dawce sprzed badania		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BIAsp ± OAD: BIAsp 30 (NovoMix, NovoLog; FlexPen): 100 U/ml BID ze śniadaniem i głównym posiłkiem. OAD: ±MET±DDP-4±PIO w dawce sprzed badania		
Kointerwencje	Np. paracetamol, kwas acetylosalicylowy, symwastatyna		
Okres interwencji [tyg.]	26		
Okres obserwacji [tyg.]	28 (SK: 1, OL: 26, FU: 1)		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Non-inferiority/Superiority</i>		
Randomizacja	TAK, (ze stratyfikacją w oparciu o liczbę iniekcji insuliny OD vs BID)		
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS		
Zaślepienie	NIE		
Analiza wyników	SK: ITT, BP: MITT (oceniają pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku), PP – w ramach analizy analizy eksploracyjnej		
Utrata z badania (n (%))	Utrata z badania: 27 (12) vs 35 (16)		
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. XX)		
Lokalizacja badania	Europa, Azja, Australia		
Sponsor badania	NovoNordisk		

INTENSIFY PREMIX I**Parametry podlegające ocenie w badaniu****SKUTECZNOŚĆ:**

I-rzędowy PK: zmiana poziomu HbA1c po 26 tyg.
 Pozostałe PK: docelowy poziom HbA1c <7,0%, docelowy poziom HbA1c <7,0% bez hipoglikemii ciężkiej lub łagodnej w ciągu 12 tyg. leczenia, zmiana stężenia FPG, zmiana masy ciała, 9-punktowy SMPG, jakość życia np. wg DiabMedSat, DPM, TRIM-D, SF-36 v2.

BEZPIECZEŃSTWO: AE, epizody hipoglikemii, końcowa dobowo dawka insuliny, wyniki badań laboratoryjnych.
 Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA v. 13.0

KOMENTARZ

-

NYHA – New York Heart Association

a) 1 pacjent w grupie został błędnie zrandomizowany a następnie wycofany z badania – pacjent nie otrzymał żadnej interwencji w badaniu

INTENSIFY ALL

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp ± OAD względem BAsp ± OAD u dorosłych z T2DM w populacji azjatyckiej.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) wiek ≥ 18 lat (≥ 20 lat dla Japończyków i Tajwańczyków); 2) T2DM ≥ 6 mies.; 3) HbA1c 7,0–10,0%; 4) BMI ≤ 35 kg/m²; 5) uprzednia insulinoterapia w schemacie basal: pMIX lub sMIX zawierające 20-40% szybko działającej insuliny OD/BID ± MET przed 3 mies. przed rozpoczęciem badania.

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) leczenie OAD (za wyjątkiem MET) w ciągu ostatnich 8 tyg.; 2) stosowanie TZD lub GPL-1 w ciągu ostatnich 3 mies.; 3) stosowanie leków zakłócających znacząco metabolizm glukozy; 4) klinicznie istotna choroba w tym choroba sercowo-naczyniowa zdiagnozowana w ciągu 6 mies., zaburzenia funkcji nerek lub wątroby, niekontrolowane ciężkie nadciśnienie tętnicze, retinopatia proliferacyjna lub cukrzycowy obrzęk płamki wymagające leczenia, nowotwór lub nowotwór w wywiadzie, uzależnienie od a alkoholu lub narkotyków, nawracająca ciężka hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii; 5) inne stany chorobowe (z wyjątkiem związanych z T2DM), które mogłyby utrudniać interpretację wyników badania.

POPULACJA		IDegAsp ± OAD	BAsp30 ± OAD
Liczebność grupy		282 ^a	142
Płeć męska (%)		54	56
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		59,1 (10,2)	61,2 (9,5)
Rasa (%)	kaukaska	0	0
	czarna	0	0
	azjatycka	100	100
	inna	0	0
Masa ciała w kg: średnia (SD)		66,1 (11,2)	66,0 (11,2)
BMI w kg/m ² : średnia (SD)		25,4 (3,4)	25,4 (3,7)
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		16,3 (7,9)	16,3 (8,2)
Poziom HbA1c	(%) (SD)	8,4 (0,8)	8,4 (0,9)
	mmol/mol (SD)	bd	bd
Poziom FPG	mmol/l (SD)	7,9 (2,5)	7,9 (2,5)
	mg/dl (SD)	bd	bd
Wcześniejsza terapia insuliną (%)		100	100
Wcześniejsza terapia OAD (%)		60	60

INTENSIFY ALL	
SCHEMAT BADANIA	
Układ badania	Równoległy w stosunku 2:1, badanie typu <i>treat to target</i>
Schemat leczenia w grupie badanej	IDegAsp ± OAD IDegAsp (Ryzodeg). 100 U/ml BID ze śniadaniem i głównym posiłkiem. OAD : ±MET w dawce sprzed badania
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BIAsp ± OAD BIAsp 30 (NovoMix, NovoLog; FlexPen): 100 U/ml BID ze śniadaniem i głównym posiłkiem. OAD : ±MET w dawce sprzed badania
Kointerwencje	Np. Kwas acetylosalicylowy, paracetamol, symwastatyna
Okres interwencji [tyg.]	26
Okres obserwacji [tyg.]	28 (SK: 1, OL: 26; FU: 1)
OCENA WIARYGODNOŚCI	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	<i>Non-inferiority/Superiority</i>
Randomizacja	TAK (ze stratyfikacją w oparciu o schemat wcześniejszego leczenia: insulina bazalna + MET vs insulina bazalna vs mieszanka insulinowa + MET vs mieszanka insulinowa)
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS
Zaślepienie	NIE
Analiza wyników	SK: ITT, PP – w ramach analizy eksploracyjnej, BP: mITT (oceniało pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Utrata z badania (n (%))	<u>Utrata z badania</u> : 37 (13) vs 16 (11)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. XX)
Lokalizacja badania	Azja
Sponsor badania	NovoNordisk
Parametry podlegające ocenie w badaniu	SKUTECZNOŚĆ: I-rzędowy PK: zmiana poziomu HbA1c po 26 tyg. Pozostałe PK: docelowy poziom HbA1c <7,0% lub ≤6,5%, odsetek pacjentów uzyskujących ww. docelowy poziom bez jednoczesnych potwierdzonych hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 tyg. leczenia, zmiana FPG, 9-punktowy SMPG, zmiana masy ciała, jakość życia SF-36 v 2. Oraz inne parametry oceniane w ramach kwestionariuszy DiabMedSat, DPM, TRIM-D, BEZPIECZEŃSTWO: AE, epizody hipoglikemii, końcowa dobowo dawka insuliny, wyniki badań laboratoryjnych, ocena funkcji życiowych, ocena przeciwciał i in. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA v. 13.1.
KOMENTARZ	
-	

a) Charakterystyka dotyczy 280 pacjentów.

INTENSIFY PREMIX/ALL 2

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie IIIa fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp ±MET względem BIAsp ± MET u dorosłych z T2DM w populacji azjatyckiej.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) wiek \geq 18 lat; 2) T2DM \geq 6 mies.; 3) HbA1c 7,0–10,0%; 4) BMI \leq 40 kg/m²; 5) insulinoterapia z wykorzystaniem: insuliny bazalnej, pMIX i sMIX podawanej OD/BID \pm MET w niezmiennym schemacie przez okres 8 tyg. przed randomizacją.

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) stosowanie SU, GL, DPP-4, aGL w ciągu ostatnich 8 tyg. lub stosowanie TZDs i GPL-1 w ciągu 12 tyg. przed pierwszą wizytą 2) przeciwwskazania lub ograniczenia stosowania MET (zgodnie z ChPL); 3) przewidywana zmiana w zakresie stosowanych kointerwencji o znanym wpływie na metabolizm glukozy 4) choroba sercowo-naczyniowa w ciągu 6 miesięcy przed pierwszą wizytą (np. niewydolność serca stopnia III lub IV wg NYHA, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa); 5) niekontrolowane, ciężkie nadciśnienie tętnicze (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi \geq 180 mmHg i/lub rozkurczowe \geq 100 mmHg); 6) zaburzenia czynności nerek lub wątroby; 7) nawracająca ciężka hipoglikemia lub nieświadomość hipoglikemii; 8) retinopatia proliferacyjna lub cukrzycowy obrzęk plamki wymagające leczenia

POPULACJA	IDegAsp + OAD	BIAsp 30 + OAD
Liczebność grupy	361	182
Płeć męska (%)	55	54
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	59,6 (9,0)	58,8 (9,4)
Rasa (%)	kaukaska	0
	czarna	0
	azjatycka	100
	inna	0
Masa ciała w kg: średnia (SD)	68,5 (11,6)	69,4 (12,4)
BMI w kg/m²: średnia (SD)	25,5 (3,3)	25,7 (3,4)
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	12,7 (6,2)	13,1 (6,9)
Poziom HbA1c	(%) (SD)	8,3 (0,8)
	mmol/mol (SD)	bd
Poziom FPG	mmol/l (SD)	9,1 (2,2)
	mg/dl (SD)	bd
Wcześniejsza terapia insuliną (%)	100	100
Wcześniejsza terapia OAD (%)	57	58

SCHEMAT BADANIA

Układ badania	Równoległy w stosunku 2:1, badanie typu <i>treat to target</i>
Schemat leczenia w grupie badanej	IDegAsp ± OAD IDegAsp (Ryzodeg). 100 U/ml BID ze śniadaniem i kolacją OAD: ±MET w dawce sprzed badania
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	BIAsp ± OAD BIAsp 30 (NovoMix; FlexPen): 100 U/ml BID ze śniadaniem i kolacją. OAD: ±MET w dawce sprzed badania
Kointerwencje	Dopuszczalne, stosowano, np. terapie w odniesieniu do chorób współtowarzyszących, w tym także zioła i tradycyjną medycynę chińską
Okres interwencji [tyg.]	26
Okres obserwacji [tyg.]	31 (SK: 1, OL: 26, FU: 4)

INTENSIFY PREMIX/ALL 2

OCENA WIARYGODNOŚCI

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA
Testowana hipoteza	Non-inferiority/Superiority
Randomizacja	TAK, brak opisu metody
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS
Zaslepienie	NIE
Analiza wyników	SK: ITT, BP: mITT (oceniało pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku), PP – w ramach analizy wrażliwości
Utrata z badania (n (%))	Utrata z badania: 15 (4) vs 10 (6)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. XX)
Lokalizacja badania	Chiny
Sponsor badania	NovoNordisk

Parametry podlegające ocenie w badaniu

SKUTECZNOŚĆ:
 I-rzędowy PK: zmiana poziomu HbA1c po 26 tyg.
 Pozostałe PK: docelowy poziom HbA1c <7,0%
 lub ≤6,5%, zmiana stężenia glukozy w osoczu FPG, 2- i 9-
 punktowy SMPG, jakość życia wg SF-36 oraz inne parametry
 raportowane przez pacjenta wg TRIM-D, TRIM-D device
 BEZPIECZENSTWO: AE, epizody hipoglikemii, hipoglikemia,
 zmiana masy ciała, końcowa dobowo dawka insuliny,
 przeciwciała insulinowe, wyn ki badań laboratoryjnych oraz
 ocena funkcji życiowych i in.
 Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA v. 20.0.

KOMENTARZ

-

Philis-Tsimikas 2018

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaslepienie badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp ± OAD względem IGlAr + IAsp u dorosłych z T2DM, wymagających intensyfikacji leczenia.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

- 1) wiek ≥ 18 lat (≥ 19 lat dla Algierczyków); 2) T2DM; 3) terapia insulina bazalną przynajmniej 90 dni przed skринingiem;
 4) pacjenci uprzednio nieleczeni OAD lub pacjenci ze stałą dawką OAD w ostatnich 90 dniach przed pierwszą wizytą
 (z wyjątkiem TZD) 5) poziom HbA1c 7,0–10,0% (53–86 mmol/mol); 6) BMI ≤ 45,0 kg/m²

KRYTERIA WYKLUCZENIA

- 1) przewlekła lub poważna choroba, które mogłyby być zagrożeniem dla bezpieczeństwa pacjenta lub zgodności z protokołem;
 2) ostra dekomensacja kontroli gl kemii wymagająca intensyfikacji w leczeniu celem zapobieżenia poważnej dysregulacji metabolizmu węglowodanów (np. kwasicy ketonowej) w ostatnich 90 dniach przed skринingiem oraz pomiędzy skринingiem i randomizacją; 3) zawał mięśnia sercowego, udar, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub przejściowy atak niedokrwienny w ciągu ostatnich 180 dni przed skринingiem oraz pomiędzy badaniem przesiewowym a randomizacją;
 4) zaburzenia funkcji nerek lub zaburzenia funkcji wątroby 5) zaburzenia sercowo-naczyniowe stopnia IV wg NYHA,
 6) terapia lekami wskazującym na cukrzycę lub otyłość innymi niż określone w kryteriach włączenia w okresie 90 dni przed dniem badań przesiewowych; 8) przewidywane rozpoczęcie lub zmiana w zakresie stosowanych kointerwencji (przez ponad 14 kolejnych dni) o znanym wpływie na metabolizm glukozy.

POPULACJA	IDegAsp ± OAD	IGlar + IAsp ± OAD
Liczebność grupy	267	265
Płeć męska (%)	47	52
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	58,2 (8,9)	59,2 (9,1)

Phillis-Tsimikas 2018			
Rasa (%)	kaukaska	83	83
	czarna	5	4
	azjatycka	11	12
	inna	1	1
Masa ciała w kg: średnia (SD)		88,6 (18,5)	88,5 (17,5)
BMI w kg/m ² : średnia (SD)		31,7 (5,5)	31,7 (5,1)
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		12,9 (6,9)	13,0 (6,5)
Poziom HbA1c	(%) (SD)	8,23 (0,7)	8,13 (0,73)
	mmol/mol (SD)	66 (8,39)	65 (7,95)
Poziom FPG	mmol/l (SD)	9,01 (2,65)	8,75 (2,65)
	mg/dl (SD)	162,39 (47,84)	157,75 (47,83)
Wcześniejsza terapia insuliną (%)		100	100
Wcześniejsza terapia OAD (%)		96	93
SCHEMAT BADANIA			
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>		
Schemat leczenia w grupie badanej	<p>Okres: 0-26 tyg. IDegAsp ± OAD IDegAsp (Ryzodeg, FlexTouch). 100 U/ml OD z największym posiłkiem OAD: MET, DPP-4, SGLT-2i, aGI.</p> <p>Okres: 26-38 tyg. IDegAsp (Ryzodeg, FlexTouch). 100 U/ml OD/BID z największymi posiłkami. OAD: MET, DPP-4, SGLT-2i, aGI.</p>		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	<p>Okres: 0-26 tyg. IGlar + IAsp ± OAD IGlar (Lantus; pen SoloStar) 100 U/ml OD z zgodnie z ulotką oraz IAsp (NovoRapid/NovoLog, FlexPen) 100 U/ml OD największym posiłkiem OAD: MET, DPP-4, SGLT-2i, aGI.</p> <p>Okres 26-38 tyg. IGlar (Lantus, pen SoloStar). 100 U/ml OD z zgodnie z ulotką oraz IAsp (NovoRapid/NovoLog, FlexPen) 100 U/ml OD/BID/TID OAD: MET, DPP-4, SGLT-2i, aGI.</p>		
Kointerwencje	Leki podawane w związku z obecnością chorób współtowarzyszących		
Okres interwencji [tyg.]	38 (26 + 12) ^a		
Okres obserwacji [tyg.]	41 (SK: 2; OL: 38, FU: 1)		
OCENA WIARYGODNOŚCI			
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA		
Testowana hipoteza	<i>Non-interiority</i>		
Randomizacja	TAK, (ze stratyfikacją w oparciu o schemat wcześniejszego leczenia: insulina bazalna OD vs insulina bazalna BID/TID)		
Ukrycie kodu randomizacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IWRS		
Zaślepienie	NIE		

Phillis-Tsimikas 2018	
Analiza wyników	SK: ITT, PP – pacjenci, którzy ukończyli badanie zgodnie z protokołem, BP: mITT (oceniało pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku)
Utrata z badania (n (%))	<u>Utrata z badania:</u> 15 (6) vs 18 (7) <u>Zaprzestanie leczenia:</u> 32 (12) vs 29 (11)
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	Przedstawiono w Aneksie (Rozdz. XX)
Lokalizacja badania	Europa, Afryka, Azja, Ameryka Pł.
Sponsor badania	NovoNordisk
Parametry podlegające ocenie w badaniu	SKUTECZNOŚĆ: I-rzędowy PK: zmiana poziomu HbA1c po 26 tyg. Pozostałe PK: zmiana poziomu HbA1c po 38 tyg., docelowy poziom HbA1c <7,0%, zmiana FPG, 9-punktowy SMPG, jakość życia BEZPIECZEŃSTWO: AE, epizody hipoglikemii, hipoglikemia, końcowa dobową dawką insuliny, zmiana masy ciała, wyniki badań laboratoryjnych oraz ocena funkcji życiowych i in. Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA v 20.1.
KOMENTARZ	
-	

a) Przez pierwsze 26 tyg. interwencja stosowana OD, przez kolejne 12 tyg. BID

B.2. Charakterystyka badania obserwacyjnego typu RWD

Fujimoto 2018		
Jednoośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne mające na celu ocenę skuteczności IDegAsp w kontroli rannego i wieczornego poziomu glukozy oraz jakości życia u dorosłych z T2DM po uprzedniej terapii pMIX.		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1) \geq 18 lat; 2) T2DM; 3) uprzednia terapia BHI30 lub BIAsp30 BID > 6 mies. przed badaniem		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
1) zmiana terapii przeciwcukrzycowej w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 2) potwierdzona alergia na IDeg lub IAsp; 3) retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna powyżej stopnia umiarkowanego; 4) terapia kortykosteroidami; 5) zaawansowany nowotwór.		
POPULACJA	pMIX/IDegAsp	
Liczebność grupy	24 ^{ab}	
Płeć męska (%)	68	
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)	68,0 (9,9)	
Rasa (%)	kaukaska	bd
	czarna	bd
	azjatycka	100
	inna	bd
Masa ciała w kg: średnia (SD)	bd	
BMI w kg/m²: mediana (zakres międzykwartyłowy)	23,9 (22,8; 25,4)	
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)	18,6 (9,2)	

Fujimoto 2018		
Poziom HbA1c	(%) (SD)	7,7 (0,6)
	mmol/mol (SD)	bd
Poziom FPG	mmol/l (SD)	bd
	mg/dl (SD)	145,2 (24,3)
Wcześniejsza terapia insuliną (%)		100
Wcześniejsza terapia OAD (%)		bd
SCHEMAT BADANIA		
Układ badania		ND
Schemat leczenia w grupie badanej		pierwsze 2 mies. pMIX BID przed śniadaniem i kolacją kolejne 2 mies. IDegAsp BID przed śniadaniem i kolacją
Kointerwencje		Kontynuowano leki przeciwcukrzycowe, statyny, dietę oraz ćwiczenia rozpoczęte przed włączeniem do badania
Okres interwencji [mies.]		2 x 2 mies.
Okres obserwacji [mies.]		4 mies.
OCENA WIARYGODNOŚCI		
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)		IVA
Utrata z badania (n (%))		<u>Utrata z badania: 2 (8)</u>
Ocena wiarygodności wg NICE		6/8
Lokalizacja badania		Japonia
Sponsor badania		Badanie niezależne
Parametry podlegające ocenie w badaniu		SKUTECZNOŚĆ: I-rzędowy PK: SD z porannego poziomu FBG, wartość M ^c , Pozostałe PK: poziom glukozy, jakość życia wg ITR-QOL i ITR-QOLN, częstość hipoglikemii BEZPIECZEŃSTWO: bd
KOMENTARZ		
-		

- a) Charakterystyka dotyczy 22 pacjentów, ponieważ 2 pacjentów nie ukończyło badania.
b) W grupie pMIX 12 pacjentów otrzymywało BHI30, a 10 pacjentów BIAsp30.
c) Miara insulinowrażliwości.

B.3. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych

Tabela 50.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych Cochrane

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
				Skuteczność	Bezpieczeństwo				
	Ryzyko	N	N	W	N	N	N	N	
BOOST T1	Uzasadnienie	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na poprzedni schemat insulinoterapii: basał-bolus vs inne.	Centralne, przy użyciu systemu IVRS/IWRS	Brak zaślepienia	Parametry biochemiczne np. HbA1c, FPG były analizowane w centralnym laboratorium przy użyciu powszechnie używanych, zwalidowanych metod.	Bezpieczeństwo oceniała zaślepiena komisja wewnętrzna NovoNordisk oraz zaślepiena komisja np. zdarzeń niepożądanych (EAC) obejmujących ostry zespół wieńcowy (w tym zawał mięśnia sercowego), udar i zgon na skutek zdarzeń sercowo-naczyniowych.	Analiza ITT/mITT, przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo, w przypadku brakujących wyników opisano metodę ich imputacji (LOCF)	Kompletne wyniki dla wszystkich zdefiniowanych PK	-
	Ryzyko	N	N	W	N	N	N	N	
Battelino 2018	Uzasadnienie	Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na wiek 1-<6 lat vs 6-<12 lat vs 12-<18 lat)	Centralne, przy użyciu systemu IVRS/IWRS	Brak zaślepienia	Parametry biochemiczne oznaczano w laboratorium centralnym lub w specjalnie dedykowanych laboratoriach analitycznych pracujących zgodnie z wytycznymi laboratorium centralnego.	Bezpieczeństwo oceniała zaślepiena komisja wewnętrzna NovoNordisk oraz niezaślepiena komisja monitorowania danych (DMC). Oceniający punkt końcowy: ciężka hipoglikemia byli zaślepieni.	Analiza ITT, mITT (PP – w ramach analizy wrażliwości), przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo, w przypadku brakujących wyników opisano metody ich imputacji (metoda LOCF oraz MMRM)	Kompletne wyniki dla wszystkich zdefiniowanych PK	-

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne	
				Skuteczność	Bezpieczeństwo				
	Ryzyko	N	N	W	N	W	N	N	
INTENSIFY PREMIX I	Uzasadnienie	Randomizacja ze stratyfikacją w oparciu o liczbę iniekcji insuliny OD vs BID.	Przy użyciu systemu IVRS/IWRS	Brak zaślepienia.	Parametry biochemiczne np. HbA1c, FPG były analizowane w centralnym laboratorium przy użyciu powszechnie używanych, zwalidowanych metod. Nie zaślepiono oceny wyników jakości życia.	Brak zaślepienia.	Analiza ITT, mITT, przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo, w przypadku brakujących wyników opisano metody ich imputacji (metoda LOCF).	Kompletne wyniki dla wszystkich zdefiniowanych PK.	-
	Ryzyko	N	N	W	N	N	N	N	
INTENSIFY ALL	Uzasadnienie	Randomizacja ze stratyfikacją w oparciu o schemat wcześniejszego leczenia: insulina bazalna + MET vs insulina bazalna vs mieszanka insulinowa + MET vs mieszanka insulinowa	Przy użyciu systemu IVRS/IWRS	Brak zaślepienia.	Parametry biochemiczne np. HbA1c, FPG, były analizowane w centralnym laboratorium przy użyciu powszechnie używanych, zwalidowanych metod. Nie zaślepiono oceny wyników jakości życia.	Bezpieczeństwo oceniała zaślepiona komisja wewnętrzna NovoNordisk oraz komisja np. zdarzeń (EAC).	Analiza ITT, mITT, PP przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo, w przypadku brakujących wyników opisano metody ich imputacji (metoda LOCF).	Kompletne wyniki dla wszystkich zdefiniowanych PK.	-
	Ryzyko	NJ	N	W	N	N	N	N	
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	Uzasadnienie	Brak opisu metody	Przy użyciu systemu IVRS/IWRS	Brak zaślepienia.	Parametry biochemiczne np. HbA1c, FPG, były analizowane w centralnym laboratorium przy użyciu powszechnie używanych, zwalidowanych metod. Nie zaślepiono oceny wyników jakości życia.	Bezpieczeństwo oceniała zaślepiona komisja wewnętrzna NovoNordisk oraz komisja np. zdarzeń (EAC).	Analiza ITT, mITT, PP przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo, w przypadku brakujących wyników opisano metody ich imputacji (metoda LOCF).	Kompletne wyniki dla wszystkich zdefiniowanych PK.	-
	Ryzyko	N	N	W	N	N	N	N	
Phillis-Tsimikas 2018	Uzasadnienie	Randomizacja ze stratyfikacją w oparciu o schemat wcześniejszego leczenia: insulina	Przy użyciu systemu IWRS	Brak zaślepienia	Parametry biochemiczne np. HbA1c, FPG, były analizowane w centralnym laboratorium przy użyciu powszechnie	Bezpieczeństwo oceniała zaślepiona komisja wewnętrzna NovoNordisk	Analiza ITT, mITT, PP przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo, w przypadku brakujących	Kompletne wyniki dla wszystkich zdefiniowanych PK.	-

Badanie	Proces randomizacji	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie pacjentów i personelu	Zaślepienie oceny wyników		Kompletność danych	Selektywne raportowanie wyników	Inne
				Skuteczność	Bezpieczeństwo			
	bazalna OD vs insulina bazalna BID/TID.			używanych, zwalidowanych metod. Nie zaślepiono oceny wyników jakości życia.		wyników opisano metody ich imputacji (metoda LOCF).		

IVRS (*interactive voice response system*) – system w telekomunikacji, umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej, IWRS (*interactive web response system*) – interaktywny system internetowy, LOCF – (*last observation carried forward*) – metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji, MMRM – (*mixed model for repeated measurements*) – analiza powtarzanych pomiarów w mieszanym modelu

B.4. Ocena wiarygodności badania RWD wg skali NICE

Tabela 51.
Ocena wiarygodności badania Fujimoto 2018 wg skali NICE

Lp.	Pytanie	Fujimoto 2018
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	0
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1
5.	Czy badanie było miało charakter prospektywny?	1
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1
Podsumowanie (TAK=1, NIE=0)		6/8

B.5. Hierarchia testowania hipotez w badaniach zakwalifikowanych do analizy

Tabela 52.
Analiza statystyczna dla badania BOOST T1 dla porównania IDegAsp+IAsp vs IDet+IAsp

Punkt końcowy	Wynik [95% CI] ^a	p	Wniosek
I rzędowy			
Zmiana HbA1c po 26 tyg.	MD = -0,05 [-0,18; 0,08]	<0,001	<i>non-inferiority</i>
II-rzędowy			
Zmiana FPG po 26 tyg.	MD = 0,23 [-0,46; 0,91]	0,74	<i>inconclusive</i>
Docelowy poziom HbA1c < 7,0%	OR = 1,24 [0,77; 2,02]	NS	Procedura testowania została zakończona
Hipoglikemia nocna potwierdzona	Rate ratio = 0,63 [0,49; 0,81]	0,0003	Procedura testowania została zakończona

a) Wartość estymowana raportowana przez autorów badania.

Tabela 53.
Analiza statystyczna dla badania Battelino 2018 dla porównania IDegAsp+IAsp vs IDet+IAsp

Punkt końcowy	Wynik [95% CI] ^a	p	Wniosek
I-rzędowy			
Zmiana HbA1c po 16 tyg.	MD = -0,04 [-0,23; 0,15]	<0,001	<i>non-inferiority</i>

a) Wartość estymowana raportowana przez autorów badania.

Tabela 54.
Analiza statystyczna dla badania INTENSIFY PREMIX I dla porównania IDegAsp BID ± OAD vs BIAsp BID ± OAD

Punkt końcowy	Wynik [95% CI] ^a	p	Wniosek
I-rzędowy			
Zmiana HbA1c po 26 tyg.	MD = -0,03 [-0,18; 0,13]	<0,001	<i>non-interiority</i>
II-rzędowy			
Zmiana FPG po 26 tyg.	MD = -1,14 [-1,53; -0,76]	<0,001	<i>superiority</i>
Hipoglikemia potwierdzona	Rate ratio = 0,68 [0,52; 0,89]	0,002	<i>superiority</i>
Docelowy poziom HbA1c < 7,0% bez hipoglikemii potwierdzonej	OR = 1,60 [0,94; 2,72]	0,041	<i>inconclusive</i>
Zmiana masy ciała po 26 tyg.	MD = -0,62 [-1,15; -0,10]	IS	Procedura testowania została zakończona
Hipoglikemia nocna potwierdzona	Rate ratio = 0,27 [0,18; 0,41]	<0,0001	Procedura testowania została zakończona

a) Wartość estymowana raportowana przez autorów badania.

Tabela 55.
Analiza statystyczna dla badania INTENSIFY ALL dla porównania IDegAsp BID ± OAD vs BIAsp BID ± OAD

Punkt końcowy	Wynik [95% CI] ^a	p	Wniosek
I-rzędowy			
Zmiana HbA1c po 26 tyg.	MD = 0,05 [-0,10; 0,20]	<0,001	<i>non-interiority</i>
II-rzędowy			
Zmiana FPG po 26 tyg.	MD = -1,06 [-1,43; -0,70]	<0,001	<i>superiority</i>
Hipoglikemia potwierdzona	Rate ratio = 1,00 [0,76; 1,32]	0,507	<i>inconclusive</i>
Docelowy poziom HbA1c < 7,0% bez hipoglikemii potwierdzonej	OR = 1,77 [0,97; 3,25]	bd	Procedura testowania została zakończona
Zmiana masy ciała po 26 tyg.	MD = -0,38 [-0,96; 0,21]	bd	Procedura testowania została zakończona
Hipoglikemia nocna potwierdzona	Rate ratio = 0,67 [0,43; 1,06]	bd	Procedura testowania została zakończona

a) Wartość estymowana raportowana przez autorów badania.

Tabela 56.
Analiza statystyczna dla badania INTENSIFY PREMIX/ALL 2 dla porównania IDegAsp BID ± OAD vs BIAsp BID ± OAD

Punkt końcowy	Wynik [95% CI] ^a	p	Wniosek
I-rzędowy			
Zmiana HbA1c po 26 tyg.	MD = -0,08 [-0,20; 0,05]	<0,0001	<i>non-interiority</i>
II-rzędowy			
Zmiana FPG po 26 tyg.	MD = -1,42 [-1,74; -1,10]	<0,0001	<i>superiority</i>
Hipoglikemia nocna potwierdzona	Rate ratio = 0,53 [0,33; 0,87]	0,0056	<i>superiority</i>
Hipoglikemia potwierdzona	Rate ratio = 0,57 [0,42; 0,77]	0,0001	<i>superiority</i>
Zmiana masy ciała po 26 tyg.	MD = 0,61 [0,15; 1,08]	0,9954	Procedura testowania została zakończona

Punkt końcowy	Wynik [95% CI] ^a	p	Wniosek
Docelowy poziom HbA1c < 7,0% bez hipoglikemii potwierdzonej	OR = 2,22 [1,47; 3,35]	<0,0001	wynik niejednoznaczny

a) Wartość estymowana raportowana przez autorów badania.

Tabela 57.

Analiza statystyczna dla badania Philis-Tsimikas 2018 dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlar + IAsp ± OAD

Punkt końcowy	Wynik [95% CI] ^a	p	Wniosek
I-rzędowy			
Zmiana HbA1c po 26 tyg.	MD = 0,07 [-0,06; 0,21]	<0,001	<i>non-inferiority</i>

a) Wartość estymowana raportowana przez autorów badania.

Aneks C. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

C.1. Wyniki szczegółowe w odniesieniu do jakości życia dla poszczególnych domen kwestionariuszy

Tabela 58.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D (26 tyg.)

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI] ^a	p ^a / TH ^b
		N	LSM(SE)	N	LSM (SE)		
Obciążenie leczeniem							
INTENSIFY PREMIX I	26	214	9,1 (2,1)	207	7,7 (2,2)	1,5 [-1,9; 4,8]	NS
INTENSIFY ALL	26	268	2,9 (1,2)	133	-2,4 (1,7)	5,2 [1,3; 9,1]	IS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	358	5,78 (0,80)	181	3,73 (1,12)	2,05 [-0,67; 4,76]	0,1388
Metaanaliza	26	840	nd	521	nd	2,59 [0,74; 4,45]^c	p = 0,32 I ² = 12%
Życie codzienne							
INTENSIFY PREMIX I	26	212	-0,0 (2,0)	208	2,1 (2,1)	-2,1 [-5,5; 1,3]	NS
INTENSIFY ALL	26	268	1,9 (1,0)	133	0,2 (1,3)	1,6 [-1,4; 4,7]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	2,36 (0,75)	181	1,96 (1,06)	0,40 [-2,15; 2,95]	0,7572
Metaanaliza	26	839	nd	522	nd	0,15 [-1,55; 1,84] ^c	p = 0,27 I ² = 23%
Zarządzenie cukrzycą							
INTENSIFY PREMIX I	26	212	6,9 (2,0)	204	5,1 (2,1)	1,9 [-1,5; 5,2]	NS
INTENSIFY ALL	26	269	4,1 (1,3)	133	-0,1 (1,8)	4,1 [0,1; 8,2]	IS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	5,89 (0,77)	180	4,56 (1,09)	1,33 [-1,28; 3,95]	0,3164
Metaanaliza	26	840	nd	517	nd	2,07 [0,23; 3,91]^c	p = 0,53 I ² = 0%
Przestrzeganie zaleceń lekarskich („Compliance”)							
INTENSIFY PREMIX I	26	211	2,2 (2,0)	205	4,4 (2,1)	-2,1 [-5,5; 1,2]	NS
INTENSIFY ALL	26	269	4,0 (0,9)	133	3,2 (1,3)	0,9 [-2,1; 3,8]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	5,55 (0,76)	181	5,70 (1,08)	-0,14 [-2,74; 2,46]	0,9139
Metaanaliza	26	839	nd	519	nd	-0,30 [-1,98; 1,39] ^c	p = 0,41 I ² = 0%
Zdrowie psychiczne							
INTENSIFY PREMIX I	26	212	-1,6 (2,1)	204	-1,0 (2,2)	-0,6 [-4,0; 2,9]	NS
INTENSIFY ALL	26	270	3,2 (0,9)	132	3,1 (1,3)	0,1 [-2,9; 3,1]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	4,32 (0,69)	180	4,91 (0,97)	-0,60 [-2,93; 1,74]	0,6168
Metaanaliza	26	841	nd	516	nd	-0,39 [-2,02; 1,23] ^c	p = 0,93 I ² = 0%

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

- b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.
c) Metaanaliza przeprowadzona na podstawie wyników raportowanych przez autorów badania.

Tabela 59.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem DiabMedSat (26 tyg.)

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI] ^a	p ^a / TH ^b
		N	LSM(SE)	N	LSM (SE)		
Obciążenie							
INTENSIFY PREMIX I	26	219	1,9 (1,6)	210	2,3 (1,7)	-0,4 [-3,1; 2,4]	NS
INTENSIFY ALL	26	273	-1,1 (0,8)	137	-3,4 (1,1)	2,2 [-0,2; 4,7]	NS
Metaanaliza	26	492	nd	347	nd	1,05 [-0,78; 2,88] ^c	p = 0,17 I ² = 48%
Skuteczność							
INTENSIFY PREMIX I	26	220	6,1 (2,0)	213	6,1 (2,1)	-0,0 [-3,3; 3,3]	NS
INTENSIFY ALL	26	276	4,8 (1,0)	137	2,0 (1,4)	2,9 [-0,3; 6,0]	NS
Metaanaliza	26	496	nd	350	nd	1,52 [-0,76; 3,80] ^c	p = 0,21 I ² = 36%
Objawy							
INTENSIFY PREMIX I	26	216	-7,3 (2,0)	208	-5,9 (2,1)	-1,4 [-4,7; 1,8]	NS
INTENSIFY ALL	26	266	-4,7 (0,9)	135	-7,4 (1,2)	2,7 [-0,0; 5,4]	NS
Metaanaliza	26	482	nd	343	nd	1,03 [-1,05; 3,10] ^c	p = 0,06 I ² = 72%

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

c) Metaanaliza przeprowadzona na podstawie wyników raportowanych przez autorów badania.

Tabela 60.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 v 2 skala fizyczna(26 tyg.)

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI] ^a	p ^a / TH ^b
		N	LSM(SE)	N	LSM (SE)		
Funkcjonowanie fizyczne							
INTENSIFY PREMIX I	26	221	0,8 (1,0)	217	1,7 (1,1)	-0,9 [-2,6; 0,7]	bd
INTENSIFY ALL	26	274	-0,5 (0,5)	141	-0,5 (0,7)	0,0 [-1,5; 1,6]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	358	-0,98 (0,34)	182	-0,57 (0,48)	-0,40 [-1,55; 0,75]	0,4953
Metaanaliza	26	853	nd	540	nd	-0,41 [-1,22; 0,39] ^c	p = 0,74 I ² = 0%
Ograniczenie aktywności z powodu braku zdrowia fizycznego							
INTENSIFY PREMIX I	26	222	0,6 (0,9)	215	0,2 (1,0)	0,4 [-1,1; 1,9]	bd
INTENSIFY ALL	26	276	-0,2 (0,5)	141	-1,4 (0,7)	1,1 [-0,4; 2,7]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	358	0,51 (0,40)	181	-0,37 (0,56)	0,88 [-0,46; 2,22]	0,1987
Metaanaliza	26	856	nd	537	nd	0,79 [-0,05; 1,63] ^c	p = 0,81 I ² = 0%
Odczuwanie bólu							

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI] ^a	p ^a / TH ^b
		N	LSM(SE)	N	LSM (SE)		
INTENSIFY PREMIX I	26	222	-1,2 (1,1)	221	-0,0 (1,2)	-1,1 [-3,0; 0,7]	bd
INTENSIFY ALL	26	279	-1,5 (0,5)	140	-2,7 (0,7)	1,2 [-0,5; 2,9]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	0,89 (0,45)	182	-0,63 (0,64)	1,52 [-0,02; 3,06]	0,0532
Metaanaliza	26	860	nd	543	nd	0,69 [-0,28; 1,66] ^c	p = 0,08 I ² = 60%
Ogólne zdrowie							
INTENSIFY PREMIX I	26	220	0,8 (0,9)	217	1,1 (0,9)	-0,3 [-1,7; 1,2]	bd
INTENSIFY ALL	26	275	0,1 (0,5)	140	0,1 (0,6)	-0,0 [-1,4; 1,4]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	2,96 (0,47)	182	2,27 (0,65)	0,70 [-0,88; 2,27]	0,3872
Metaanaliza	26	854	nd	539	nd	0,10 [-0,75; 0,95] ^c	p = 0,65 I ² = 0%

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

c) Metaanaliza przeprowadzona na podstawie wyników raportowanych przez autorów badania.

Tabela 61.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs BIAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 v 2 skala psychiczna (26 tyg.)

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI] ^a	p ^a / TH ^b
		N	LSM(SE)	N	LSM (SE)		
Witalność							
INTENSIFY PREMIX I	26	220	1,0 (0,9)	220	0,8 (1,0)	-0,2 [-1,4; 1,7]	bd
INTENSIFY ALL	26	278	-0,1 (0,5)	141	-1,5 (0,7)	1,4 [-0,2; 3,0]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	1,55 (0,45)	182	0,64 (0,63)	0,91 [-0,60; 2,43]	0,2373
Metaanaliza	26	857	nd	543	nd	0,69 [-0,20; 1,59] ^c	p = 0,35 I ² = 5%
Funkcjonowanie społeczne							
INTENSIFY PREMIX I	26	223	-0,1 (1,0)	219	-0,3 (1,0)	0,2 [-1,4; 1,8]	bd
INTENSIFY ALL	26	278	-1,3 (0,5)	141	-1,3 (0,7)	0,0 [-1,5; 1,5]	NS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	1,23 (0,40)	182	0,09 (0,56)	1,13 [-0,22; 2,49]	0,1009
Metaanaliza	26	860	nd	542	nd	0,50 [-0,35; 1,35] ^c	p = 0,50 I ² = 0%
Ograniczenie aktywności z powodu problemów emocjonalnych							
INTENSIFY PREMIX I	26	220	0,6 (1,1)	217	0,6 (1,2)	-0,1 [-1,9; 1,8]	bd
INTENSIFY ALL	26	275	0,5 (0,6)	141	-2,6 (0,9)	3,1 [1,1; 5,1]	IS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	358	1,58 (0,44)	181	0,93 (0,63)	0,66 [-0,85; 2,17]	0,3911
Metaanaliza	26	853	nd	539	nd	1,06 [0,05; 2,07]^c	p = 0,06 I ² = 65%
Zdrowie psychiczne							
INTENSIFY PREMIX I	26	220	0,8 (0,9)	220	1,3 (1,0)	-0,5 [-2,0; 1,1]	bd

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		BIAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI] ^a	p ^a / TH ^b
		N	LSM(SE)	N	LSM (SE)		
INTENSIFY ALL	26	277	0,5 (0,6)	141	-1,3 (0,7)	1,8 [0,1; 3,5]	IS
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	359	1,30 (0,44)	182	-0,02 (0,62)	1,32 [-0,19; 2,83]	0,0863
Metaanaliza	26	856	nd	543	nd	0,83 [-0,09; 1,74]	p = 0,11 I ² = 55%

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

c) Metaanaliza przeprowadzona na podstawie wyników raportowanych przez autorów badania.

Tabela 62.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlAr + IAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 v 2 skala fizyczna

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlAr + IAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Średnia(SD)	N	Średnia (SD)		
Funkcjonowanie fizyczne							
Philis-Tsimikas 2018	26	239	0,6 (7,8)	241	-0,5 (6,6)	1,10 [-0,19; 2,39]	bd
	38	234	0,4 (8,0)	234	0,5 (6,1)	-0,10 [-1,39; 1,19]	bd
Ograniczenie aktywności z powodu braku zdrowia fizycznego							
Philis-Tsimikas 2018	26	240	1,0 (7,8)	240	0,1 (7,7)	0,90 [-0,49; 2,29]	bd
	38	233	0,9 (8,4)	231	1,2 (7,1)	-0,30 [-1,71; 1,11]	bd
Odczuwanie bólu							
Philis-Tsimikas 2018	26	240	1,4 (9,2)	241	0,3 (9,7)	1,10 [-0,59; 2,79]	bd
	38	233	1,0 (9,9)	234	1,4 (9,5)	-0,40 [-1,73; 0,93]	bd
Ogólne zdrowie							
Philis-Tsimikas 2018	26	241	1,5 (7,7)	242	2,0 (8,1)	-0,50 [-1,91; 0,91]	bd
	38	235	1,7 (8,6)	234	1,9 (7,7)	-0,20 [-1,68; 1,28]	bd

Tabela 63.

Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGlAr + IAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 v 2 skala psychiczna

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlAr + IAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Średnia(SD)	N	Średnia (SD)		
Witalność							
Philis-Tsimikas 2018	26	240	0,3 (8,2)	241	-0,0 (8,3)	0,30 [-1,17; 1,77]	bd
	38	234	0,5 (8,5)	233	1,1 (8,2)	-0,60 [-2,11; 0,91]	bd
Funkcjonowanie społeczne							
Philis-Tsimikas 2018	26	241	0,4 (8,2)	242	0,4 (8,1)	0,00 [-1,45; 1,45]	bd
	38	234	0,8 (8,8)	234	0,7 (7,7)	0,10 [-1,40; 1,60]	bd
Ograniczenie aktywności z powodu problemów emocjonalnych							
Philis-Tsimikas 2018	26	240	0,7 (9,7)	240	1,3 (9,4)	-0,60 [-2,31; 1,11]	bd

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Średnia(SD)	N	Średnia (SD)		
	38	232	0,8 (11,3)	231	1,8 (8,9)	-1,00 [-2,85; 0,85]	bd
Zdrowie psychiczne							
Philis-Tsimikas 2018	26	240	0,9 (8,6)	241	0,7 (8,8)	0,20 [-1,36; 1,76]	bd
	38	234	0,5 (8,5)	233	0,8 (8,6)	-0,30 [-1,85; 1,25]	bd

Tabela 64.
Wyniki analizy klinicznej dla porównania IDegAsp ± OAD vs IGLar + IAsp ± OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup MD [95% CI]	p
		N	Wartość końcowa (SD)	N	Wartość końcowa (SD)		
Obciążenie leczeniem							
Philis-Tsimikas 2018	26	241	75,8 (15,7)	241	72,2 (17,2)	3,60 [0,66; 6,54]	bd
	38	234	75,9 (15,8)	235	73,7 (17,1)	2,20 [-0,78; 5,18]	bd
Życie codzienne							
Philis-Tsimikas 2018	26	241	77,4 (16,5)	243	75,6 (18,4)	1,80 [-1,31; 4,91]	bd
	38	234	77,7 (17,4)	235	76,9 (18,0)	0,80 [-2,40; 4,00]	bd
Zarządzanie cukrzycą							
Philis-Tsimikas 2018	26	240	64,1 (16,9)	243	63,3 (16,2)	0,80 [-2,15; 3,75]	bd
	38	234	64,5 (17,2)	235	65,0 (17,7)	-0,50 [-3,66; 2,66]	bd
Przestrzeganie zaleceń lekarskich („Compliance”)							
Philis-Tsimikas 2018	26	241	88,8 (12,7)	243	85,1 (15,5)	3,70 [1,18; 6,22]	bd
	38	234	88,2 (12,7)	235	84,7 (14,3)	3,50 [1,05; 5,95]	bd
Zdrowie psychiczne							
Philis-Tsimikas 2018	26	241	84,9 (14,6)	243	82,0 (16,7))	2,90 [0,11; 5,69]	bd
	38	235	85,5 (13,8)	235	83,4 (16,4)	2,10 [-0,64; 4,84]	bd

C.2. Wyniki bezpieczeństwa szczegółowego

C.2.1. T1DM

Tabela 65.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych TEAE raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów w populacji dorosłych z T1DM [dane dychotomiczne]

Domena	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	Porównanie grup		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Okres leczenia: 26 tyg.					
Zapalenie nosogardzieli	78/362 (22)	32/180 (18)	1,21 [0,84; 1,76]	0,04 [-0,03; 0,11]	bd
Zapalenie górnych dróg oddechowych	24/362 (7)	16/180 (9)	0,75 [0,41; 1,37]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Ból głowy	27/362 (8)	15/180 (8)	0,90 [0,49; 1,64]	-0,01 [-0,06; 0,04]	bd
Biegunka	10/362 (3)	9/180 (5)	0,55 [0,23; 1,34]	-0,02 [-0,06; 0,01]	bd
Hipoglikemia	33/362 (9)	22/180 (12)	0,75 [0,45; 1,24]	-0,03 [-0,09; 0,03]	bd
Okres leczenia: 52* tyg.					
Zapalenie nosogardzieli	89/362 (25)	38/180 (21)	1,16 [0,83; 1,63]	0,03 [-0,04; 0,11]	bd
Nieżyt żołądka i jelit	15/362 (4)	9/180 (5)	0,83 [0,37; 1,86]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Grypa	25/362 (7)	9/180 (5)	1,38 [0,66; 2,90]	0,02 [-0,02; 0,06]	bd
Zapalenie górnych dróg oddechowych	33/362 (9)	20/180 (11)	0,82 [0,48; 1,39]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd
Ból głowy	35/362 (10)	16/180 (9)	1,09 [0,62; 1,91]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
Biegunka	13/362 (4)	12/180 (7)	0,54 [0,25; 1,16]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd
Mdłości	14/362 (4)	9/180 (5)	0,77 [0,34; 1,75]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd
Reakcje nadwrażliwości w miejscu iniekcji	5/362 (1)	9/180 (5)	0,28 [0,09; 0,81]	NNT = 28 [15; 465]	bd
Hipoglikemia	41/362 (11)	31/180 (17)	0,66 [0,43; 1,01]	-0,06 [-0,12; 0,01]	bd

*Pacjenci w badaniu BOOST T1 po zakończeniu 26 tyg. okresu interwencji mieli możliwość kontynuacji leczenia w fazie przedłużonej tego badania przez następne 26 tyg., podczas których przyjmowali interwencje przypisane na drodze randomizacji.

Tabela 66.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych TEAE raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów w populacji pediatrycznej z T1DM [dane dychotomiczne]

Domena	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	Porównanie grup		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Okres leczenia: 16 tyg.					
Ból brzucha	10/181 (6)	7/179 (4)	1,41 [0,55; 3,63]	0,02 [-0,03; 0,06]	bd
Ból brzucha (górną część)	14/181 (8)	17/179 (9)	0,81 [0,41; 1,60]	0,02 [-0,08; 0,04]	bd
Wymioty	22/181 (12)	12/179 (7)	1,81 [0,93; 3,55]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd
Gorączka	17/181 (9)	10/179 (6)	1,68 [0,79; 3,57]	0,04 [-0,02; 0,09]	bd
Grypa	9/181 (5)	10/179 (6)	0,89 [0,37; 2,14]	-0,01 [-0,05; 0,04]	bd

Domena	IDegAsp + IAsp	IDet + IAsp	Porównanie grup		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Zapalenie nosogardzieli	36/181 (20)	32/179 (18)	1,11 [0,72; 1,71]	0,02 [-0,06; 0,10]	bd
Zapalenie gardła	3/181 (2)	10/179 (6)	0,30 [0,08; 1,06]	-0,04 [-0,08; -0,001]	bd
Zapalenie górnych dróg oddechowych	11/181 (6)	17/179 (10)	0,64 [0,31; 1,33]	-0,03 [-0,09; 0,02]	bd
Ból głowy	23/181 (13)	32/179 (18)	0,71 [0,43; 1,17]	-0,05 [-0,13; 0,02]	bd
Kaszel	13/181 (7)	9/179 (5)	1,43 [0,63; 3,26]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd
Ból jamy ustnej i gardła	9/181 (5)	13/179 (7)	0,68 [0,30; 1,56]	-0,02 [-0,07; 0,03]	bd

C.2.2. T2DM

Tabela 67.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych TEAE raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów z T2DM dla porównania IDegAsp \pm OAD vs BIAsp \pm OAD w populacji z T2DM [dane dychotomiczne]

Badanie	OL [tyg.]	IDegAsp \pm OAD	BIAsp \pm OAD	Porównanie grup		p/ TH ^a
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT [95% CI]	
Zapalenie nosogardzieli						
INTENSIFY PREMIX I	26	26/224 (12)	21/222 (10)	1,23 [0,71; 2,11]	0,02 [-0,04; 0,08]	Bd
INTENSIFY ALL	26	51/279 (18)	19/141 (13)	1,36 [0,83; 2,21]	0,05 [-0,02; 0,12]	Bd
Metaanaliza	26	77/503 (15)	40/363 (11)	1,30 [0,90; 1,86]	0,03 [-0,01; 0,08]	p = 0,79 I ² = 0%
Zapalenie górnych dróg oddechowych						
INTENSIFY PREMIX I	26	17/224 (8)	17/222 (8)	0,99 [0,52; 1,89]	-0,001 [-0,05; 0,05]	Bd
INTENSIFY ALL	26	21/279 (8)	12/141 (9)	0,88 [0,45; 1,75]	-0,01 [-0,07; 0,05]	bd
Metaanaliza	26	38/503 (8)	29/363 (8)	0,94 [0,59; 1,50]	-0,005 [-0,04; 0,03]	p = 0,81 I ² = 0%
Retinopatia cukrzycowa						
INTENSIFY ALL	26	20/279 (7)	9/141 (6)	1,12 [0,53; 2,40]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	36/360 (10)	12/181 (7)	1,51 [0,80; 2,83]	0,03 [-0,01; 0,08]	bd
Metaanaliza	26	56/639 (16)	21/322 (7)	1,34 [0,83; 2,18]	0,02 [-0,01; 0,06]	p = 0,56 I ² = 0%
Gorączka						
INTENSIFY PREMIX I	26	13/224 (6)	6/222 (3)	2,15 [0,83; 5,55]	0,03 [-0,01; 0,07]	bd
Ból głowy						
INTENSIFY PREMIX I	26	13/224 (6)	18/222 (8)	0,72 [0,36; 1,43]	-0,02 [-0,07; 0,02]	bd
Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych						
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	9/360 (3)	10/181 (6)	0,45 [0,19; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,01]	bd

a) W przypadku metaanaliz prezentowano wynik testu heterogeniczności.

Tabela 68.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych TEAE raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów z T2DM w badaniu Philis-Tsimikas 2018 [dane dychotomiczne]

Domena	OL [tyg.]	IDegAsp ± OAD		IGlar + IAsp ± OAD		Porównanie grup		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]			
Szczegółowe TEAE								
Zapalenie nosogardzieli	26	27/265 (10)	18/263 (7)	1,49 [0,84; 2,64]	0,03 [-0,01; 0,08]	bd		
Zapalenie górnych dróg oddechowych	26	14/265 (5)	15/263 (6)	0,93 [0,46; 1,88]	-0,004 [-0,04; 0,03]	bd		
Ból głowy	26	21/265 (8)	14/263 (5)	1,49 [0,77; 2,86]	0,03 [-0,02; 0,07]	bd		
Zapalenie nosogardzieli	38	36/265 (14)	22/263 (8)	1,62 [0,98; 2,68]	0,05 [-0,00; 0,11]	bd		
Zapalenie górnych dróg oddechowych	38	15/265 (6)	17/263 (7)	0,88 [0,45; 1,72]	-0,01 [-0,05; 0,03]	bd		
Ból pleców	38	16/265 (6)	9/263 (3)	1,76 [0,79; 3,92]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd		
Ból głowy	38	27/265 (10)	16/263 (6)	1,67 [0,92; 3,03]	0,04 [-0,01; 0,09]	bd		

Tabela 69.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs BAsp ± OAD w populacji z T2DM [dane ciągłe]

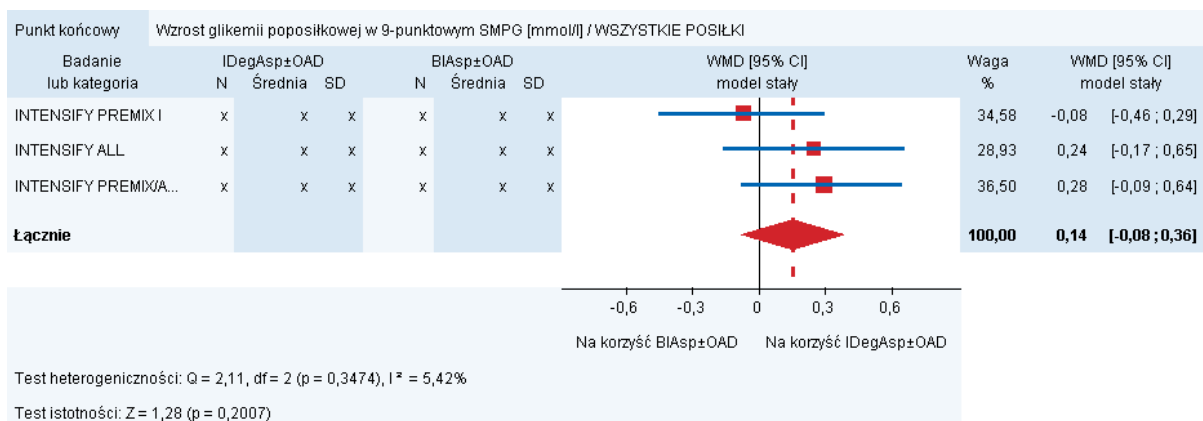
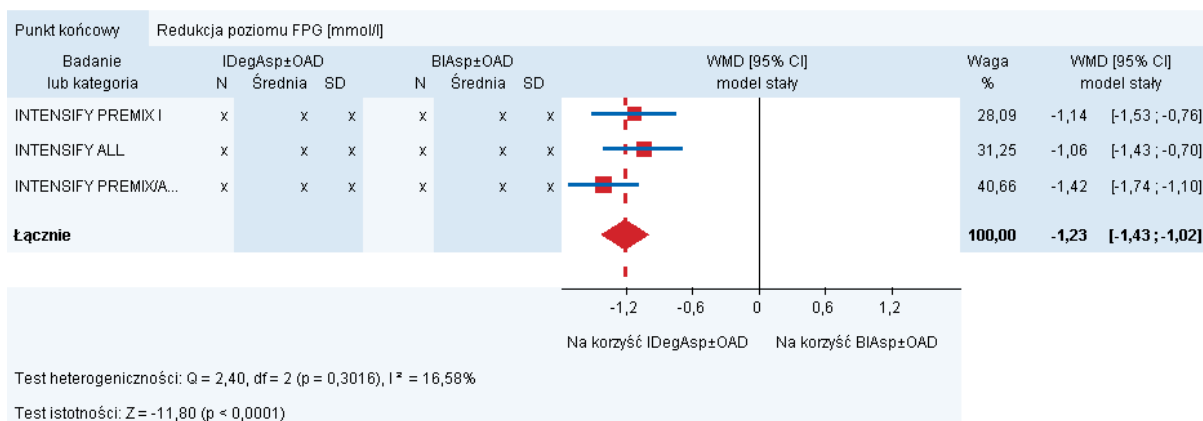
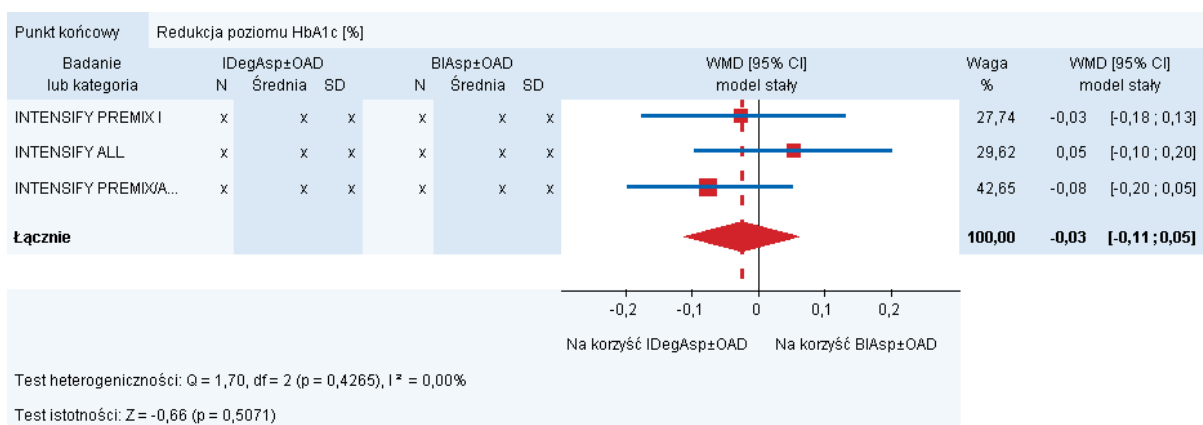
Badanie	OL[tyg.]	IDegAsp ± OAD			BAsp ± OAD			Porównanie grup Rate ratio [95% CI]	p/ TH ^b
		Liczba zdarzeń	Pacjento-lata	Rate	Liczba zdarzeń	Pacjento-lata	Rate		
Częstość występowania hipoglikemii potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok]									
INTENSIFY PREMIX I	26	993	102,16 ^a	972	1379	98,78 ^a	1396	0,70 [0,64; 0,76]	bd
INTENSIFY ALL	26	1227	128,35 ^a	956	621	65,23 ^a	952	1,00 [0,91; 1,11]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	415	174,99	237,16	358	86,86	412,16	0,58 [0,50; 0,66]	bd
Metaanaliza	26	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0,74 [0,54; 1,02]	p = <0,001 I ² = 97%
Częstość występowania hipoglikemii wg ADA [epizodów/pacjent/rok]									
INTENSIFY PREMIX I	26	3751	102,18 ^a	3671	3464	98,75 ^a	3508	1,05 [1,00; 1,10]	bd
INTENSIFY ALL	26	5639	128,36 ^a	4393	2146	65,21 ^a	3291	1,33 [1,27; 1,40]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	2974	174,99	1699,53	1377	86,86	1585,31	1,07 [1,01; 1,14]	bd
Metaanaliza	26	nd	nd	nd	nd	nd	nd	1,14 [0,98; 1,33]	p = <0,001 I ² = 96%
Częstość występowania hipoglikemii ciężkiej wg ADA [epizodów/pacjent/rok]									
INTENSIFY PREMIX I	26	9	100 ^a	9	25	100 ^a	25	0,36 [0,17; 0,77]	bd
INTENSIFY ALL	26	6	120 ^a	5	2	66,7 ^a	3	1,67 [0,34; 8,26]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	0	174,99	0	9	86,86	10,36	0,03 [0,05; 2,42]	bd
Metaanaliza	26	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0,33 [0,05; 2,42]	p = <0,001 I ² = 90%
Częstość występowania hipoglikemii nocnej [epizodów/pacjent/rok]									
INTENSIFY PREMIX I	26	76	102,7 ^a	74	250	98,81 ^a	253	0,29 [0,23; 0,38]	bd
INTENSIFY ALL	26	143	128,82 ^a	111	101	65,16 ^a	155	0,72 [0,56; 0,92]	bd

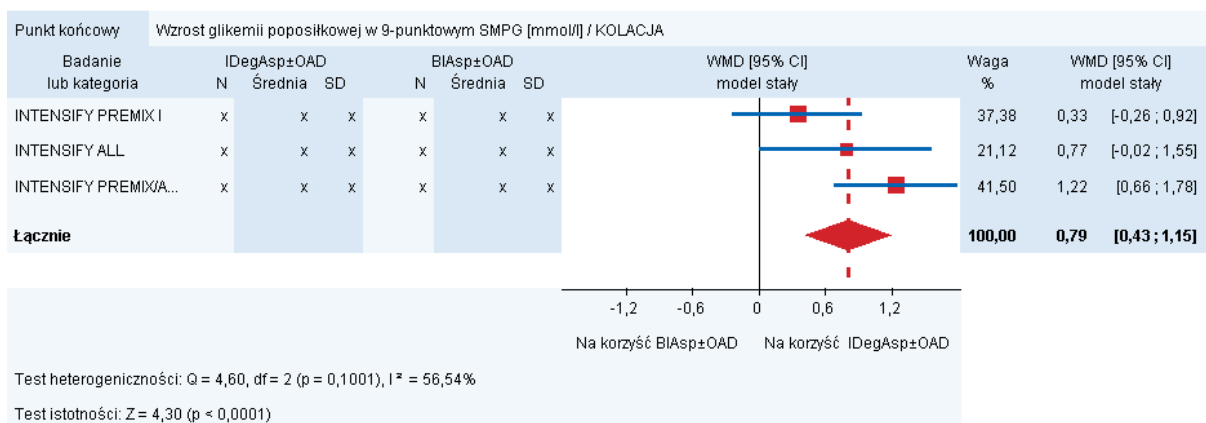
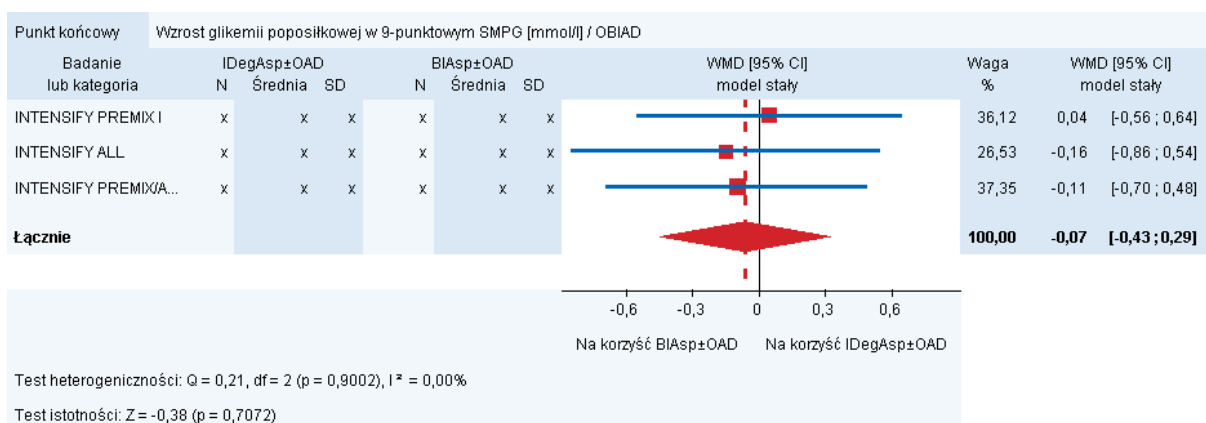
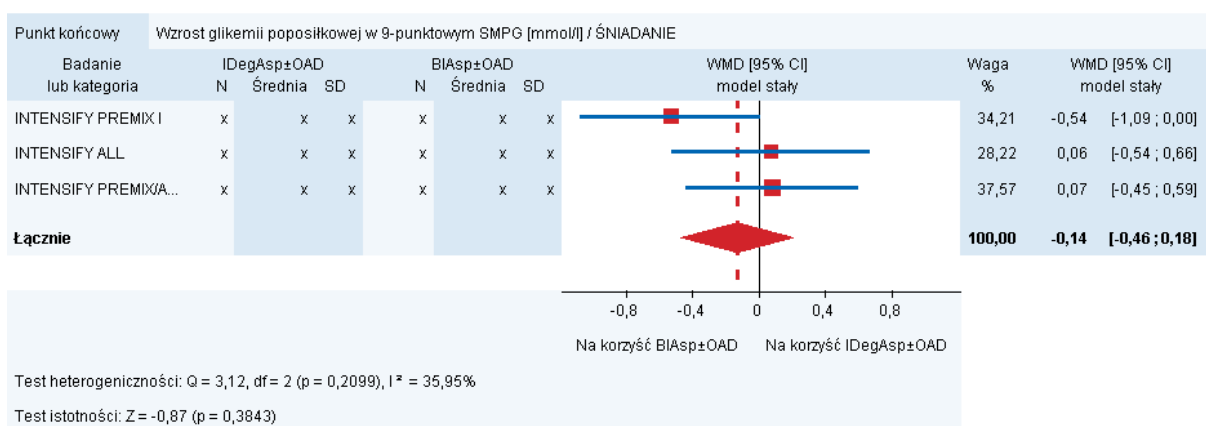
Badanie	OL[tyg.]	IDegAsp ± OAD			BIAsp ± OAD			Porównanie grup Rate ratio [95% CI]	p/ TH ^b
		Liczba zdarzeń	Pacjento-lata	Rate	Liczba zdarzeń	Pacjento-lata	Rate		
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	61	174,99	34,86	53	86,86	61,02	0,57 [0,40; 0,83]	bd
Metaanaliza	26	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0,49 [0,29; 0,84]	p = <0,001 I ² = 90%
<u>Częstość występowania hipoglikemii nocnej wg ADA [epizodów/pacjent/rok]</u>									
INTENSIFY PREMIX I	26	299	102,05 ^a	293	481	223,39 ^a	487	0,60 [0,52; 0,70]	bd
INTENSIFY ALL	26	572	128,25 ^a	446	260	65,16 ^a	399	1,12 [0,97; 1,29]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	399	174,99	228,01	199	86,86	229,1	1,00 [0,84; 1,18]	bd
Metaanaliza	26	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0,87 [0,60; 1,27]	p = <0,001 I ² = 94%
<u>Częstość występowania hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA [epizodów/pacjent/rok]</u>									
INTENSIFY PREMIX I	26	1	100 ^a	1	9	100 ^a	9	0,11 [0,01; 0,88]	bd
INTENSIFY ALL	26	1	100 ^a	1	0	65,16 ^a	0	1,95 [0,08; 47,99]	bd
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	26	0	174,99	0	4	86,86	4,61	0,06 [0,00; 1,02]	bd
Metaanaliza	26	nd	nd	nd	nd	nd	nd	0,18 [0,03; 1,06]	p = 0,227 I ² = 24%

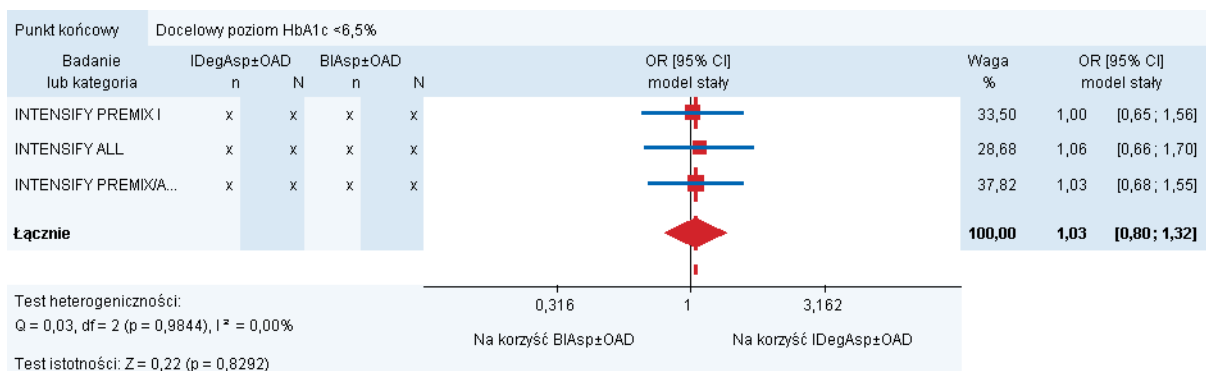
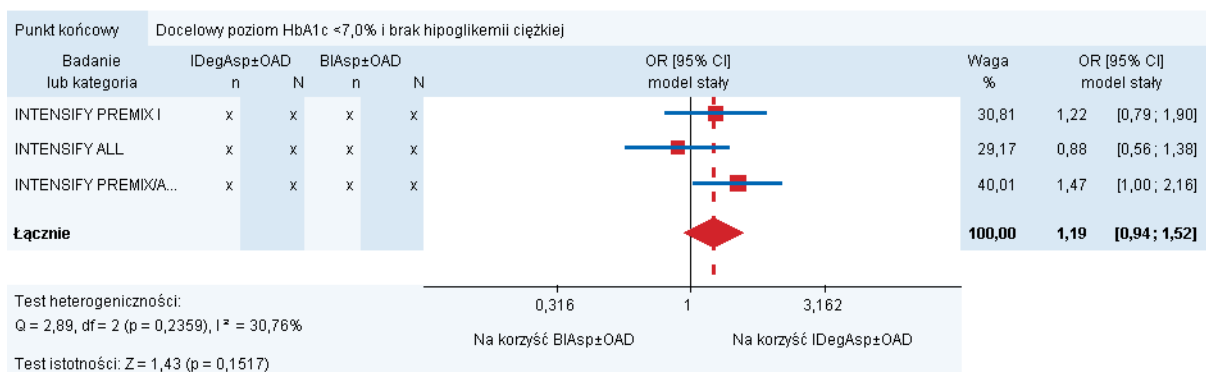
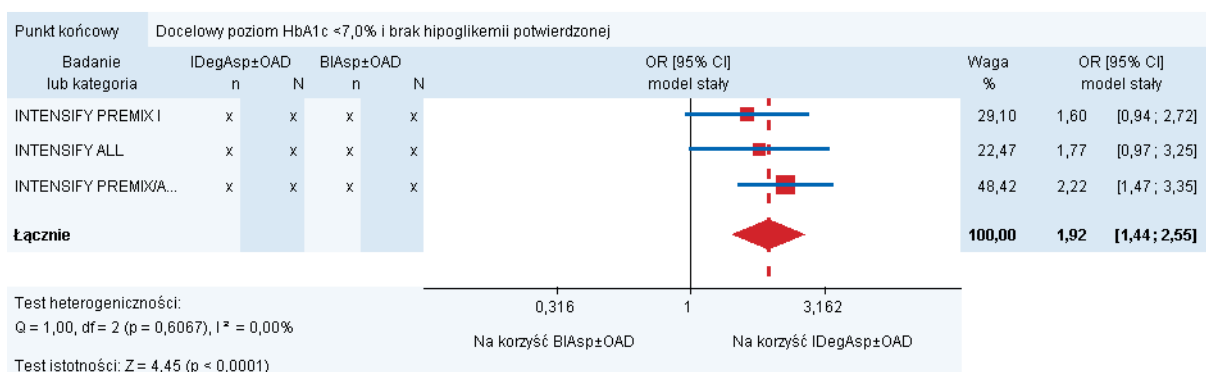
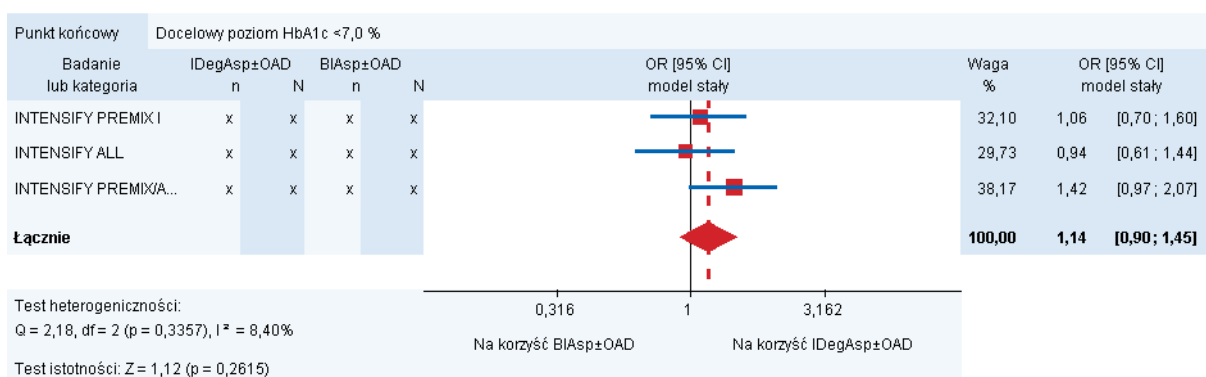
a) Wartości oszacowane na podstawie całkowitej liczby zdarzeń oraz częstości.

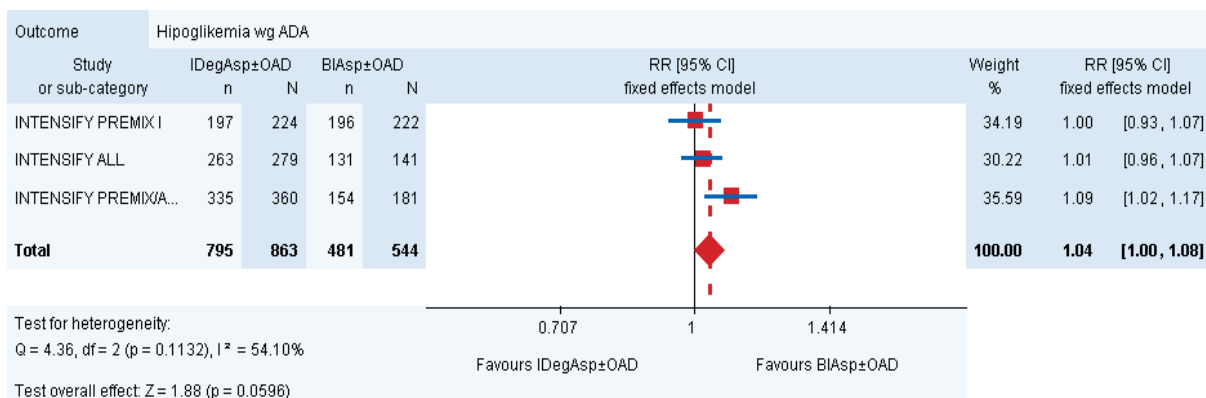
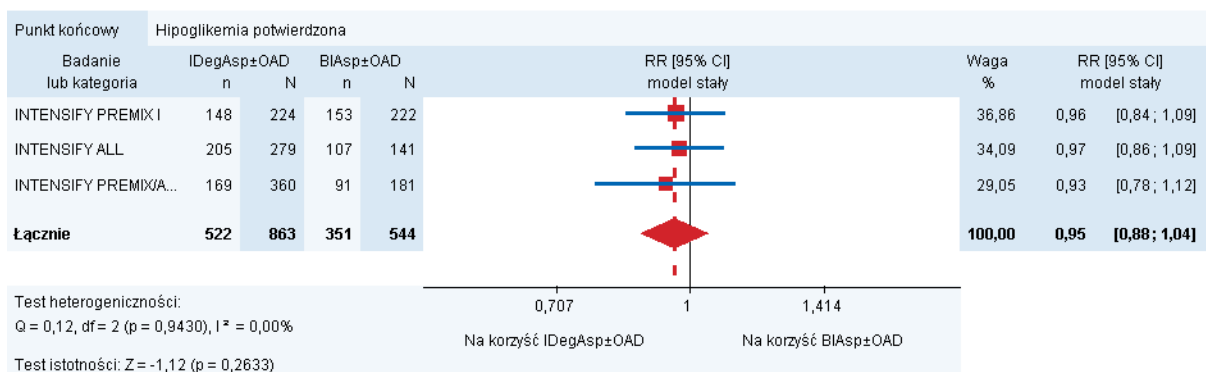
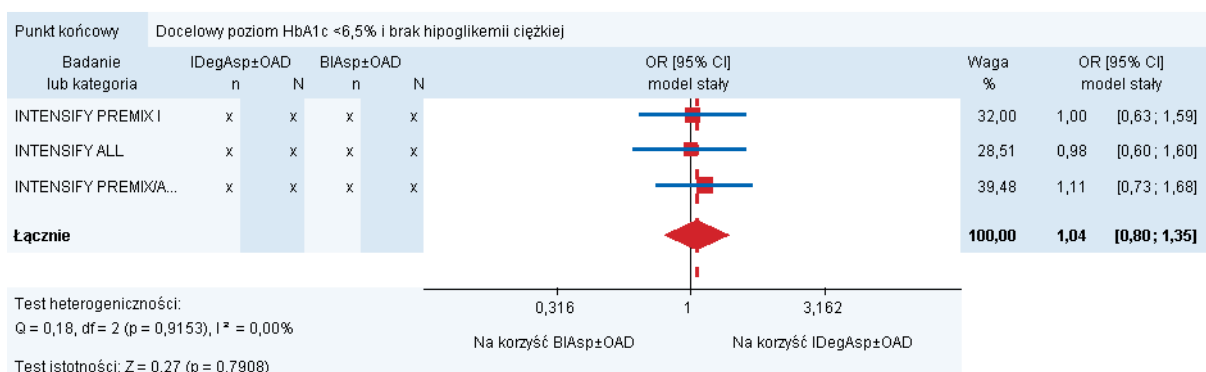
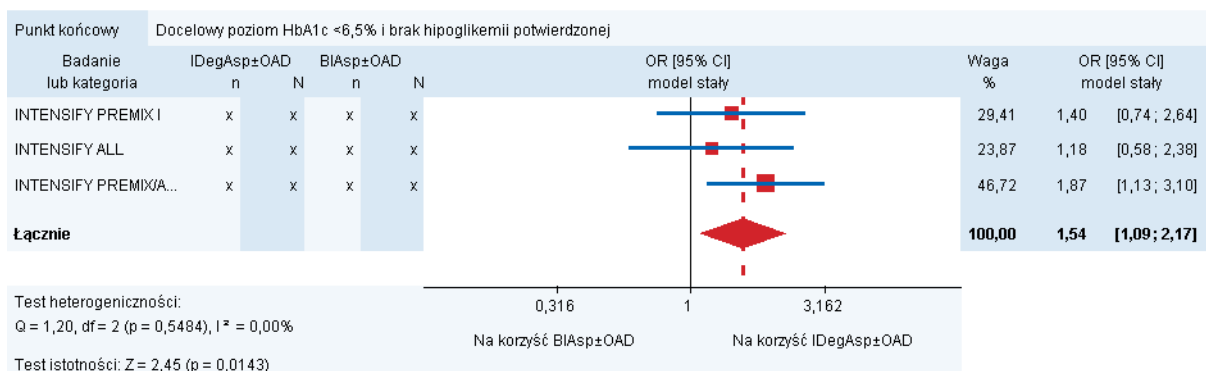
b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

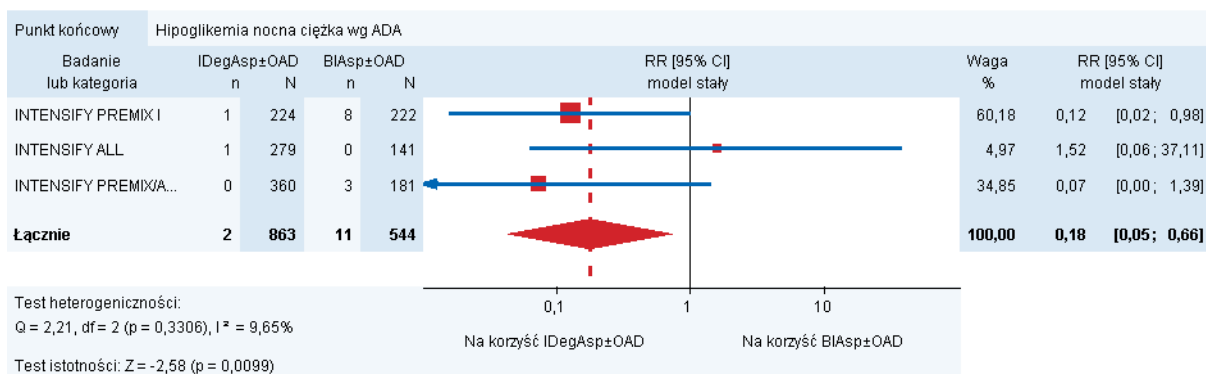
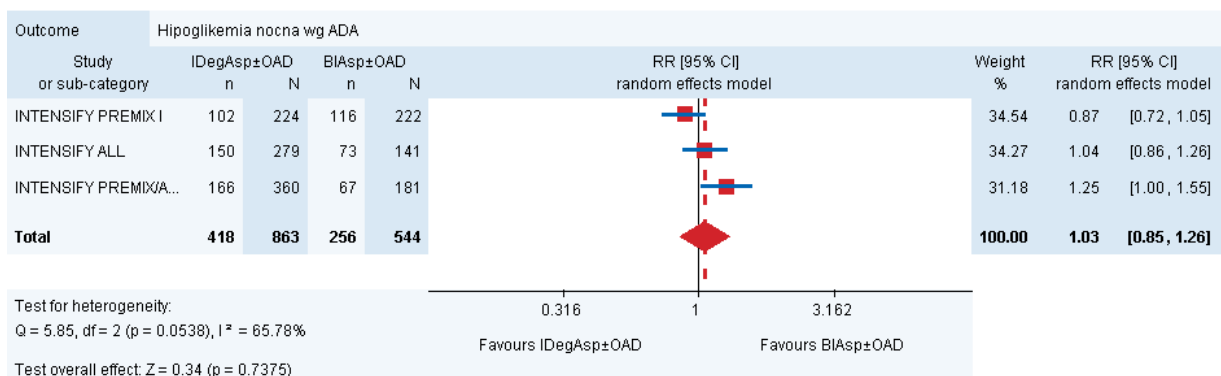
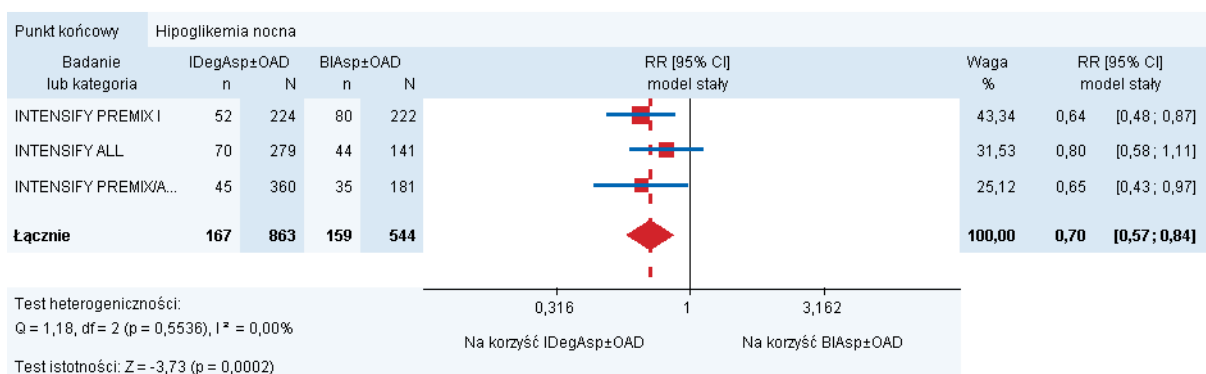
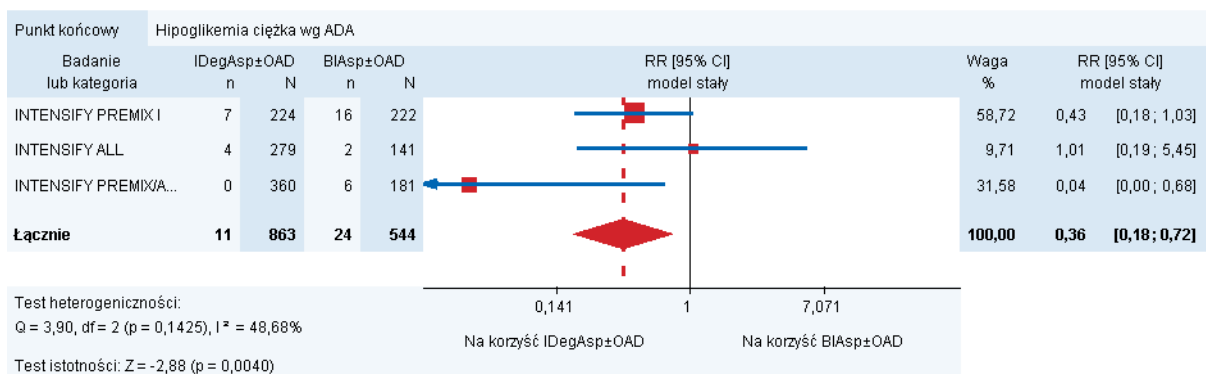
C.3. Wyniki metaanaliz



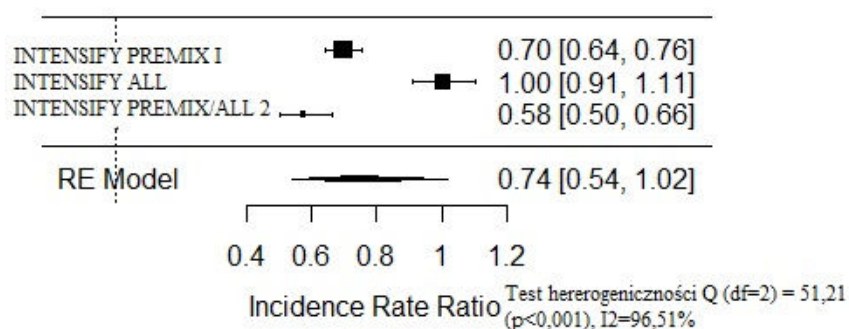




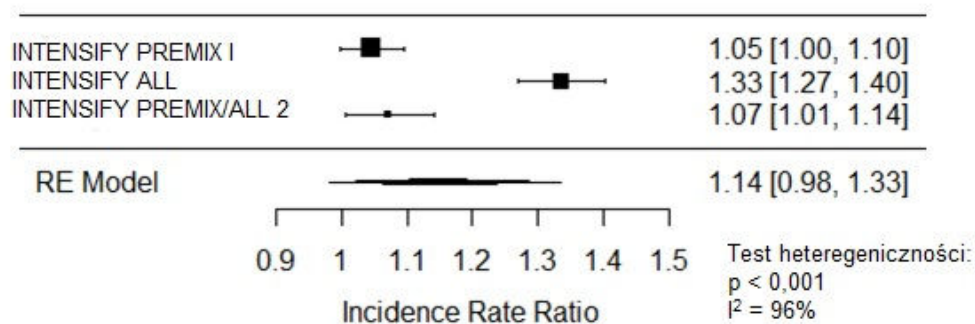




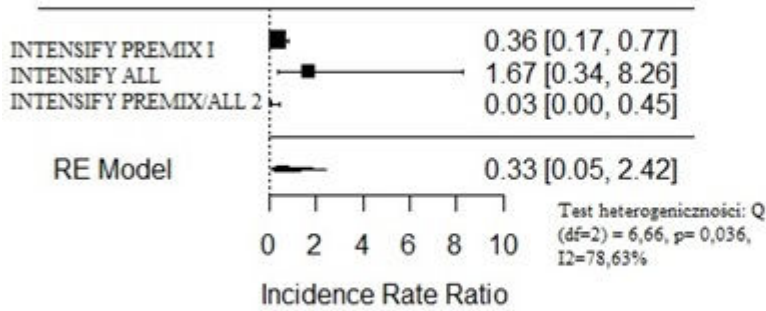
Punkt końcowy: Hipoglikemia potwierdzona



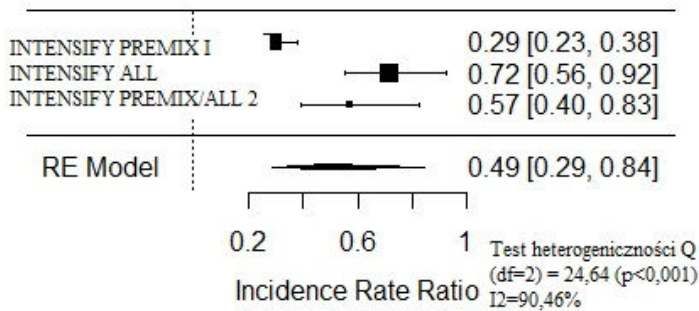
Punkt końcowy: hipoglikemia wg ADA



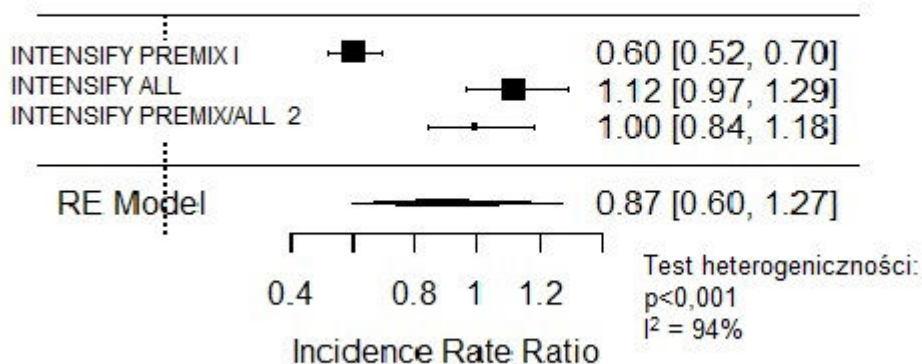
Punkt końcowy: hipoglikemia ciężka wg ADA



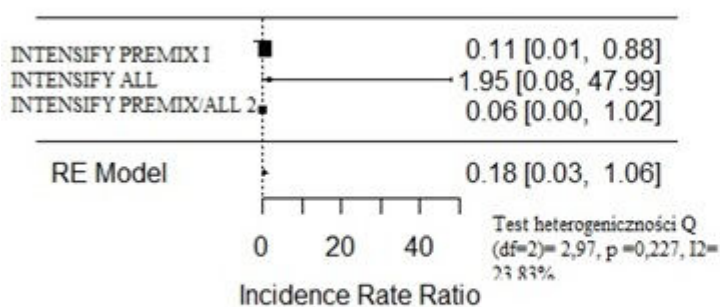
Punkt końcowy: Hipoglikemia nocna



Punkt końcowy: hipoglikemia nocna wg ADA



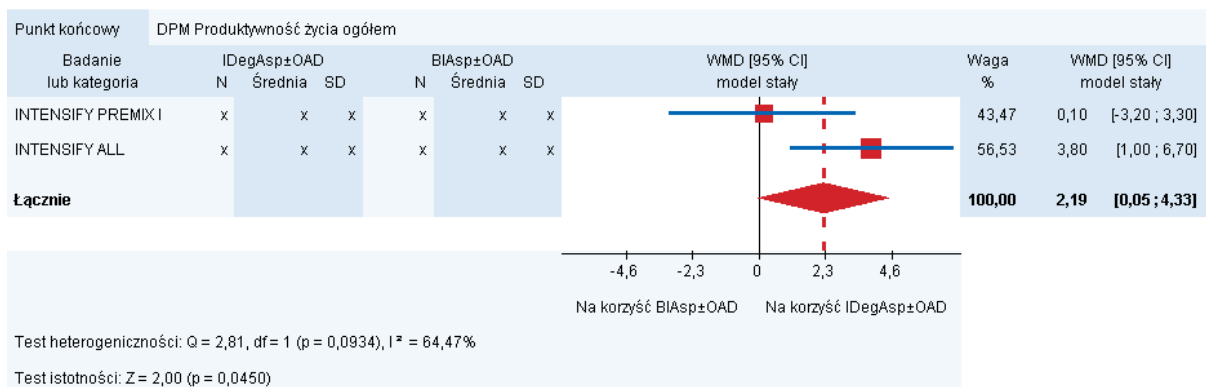
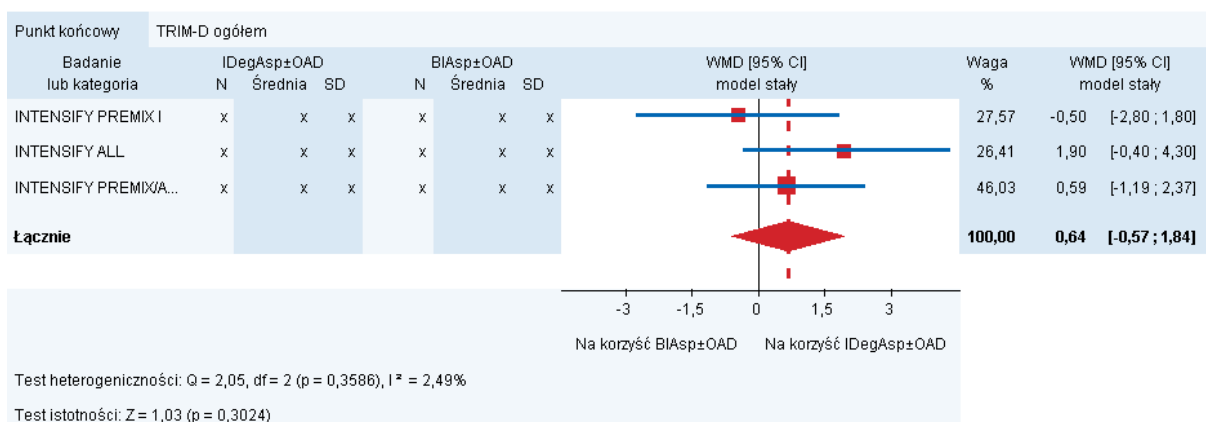
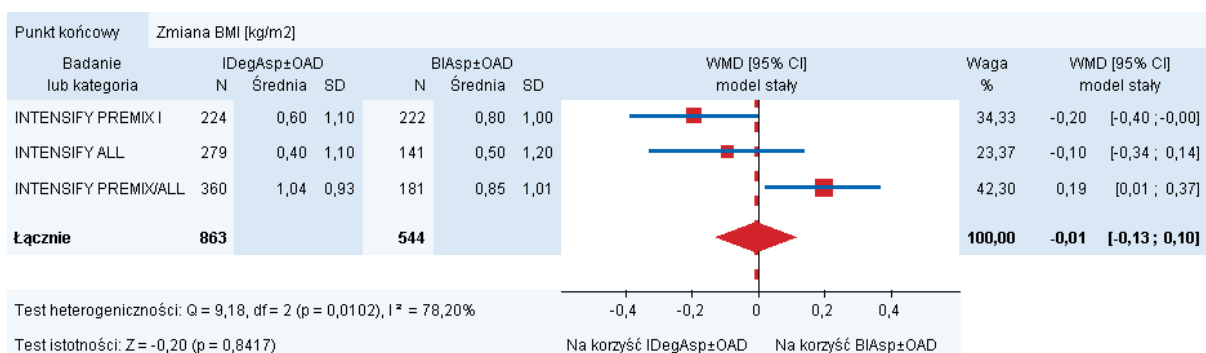
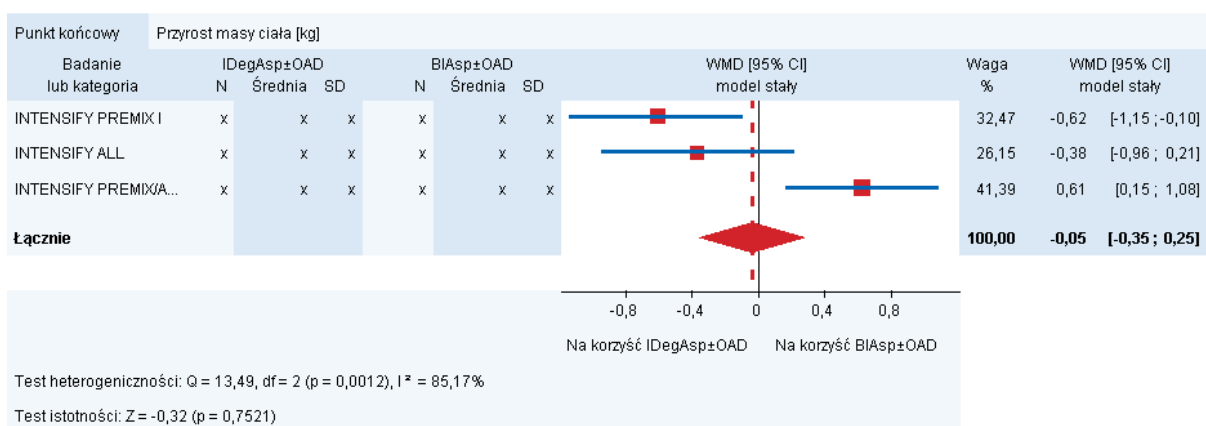
Punkt końcowy: hipoglikemia nocna ciężka wg ADA

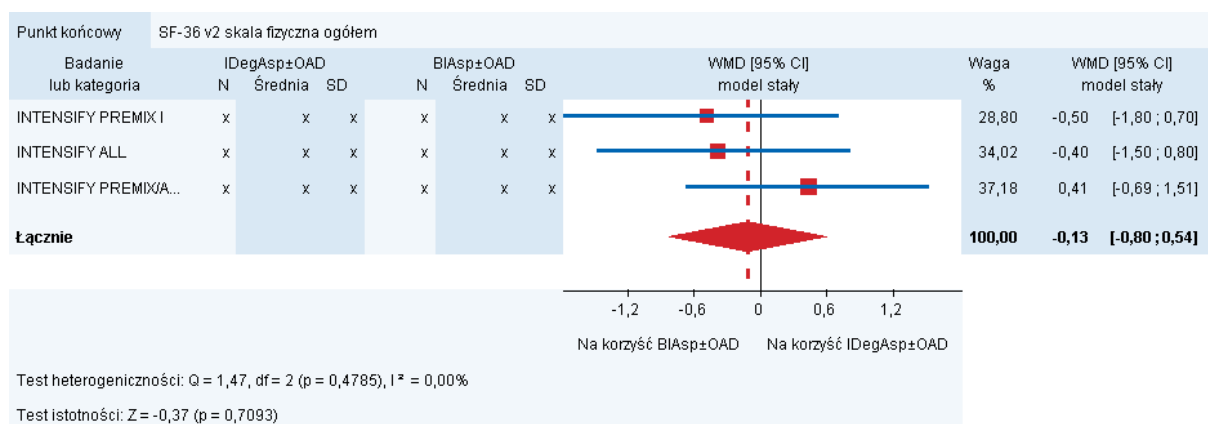
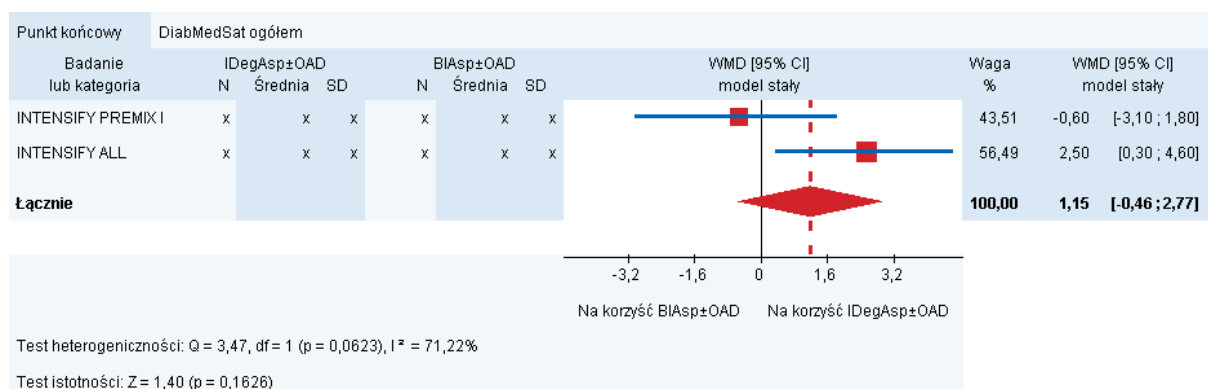
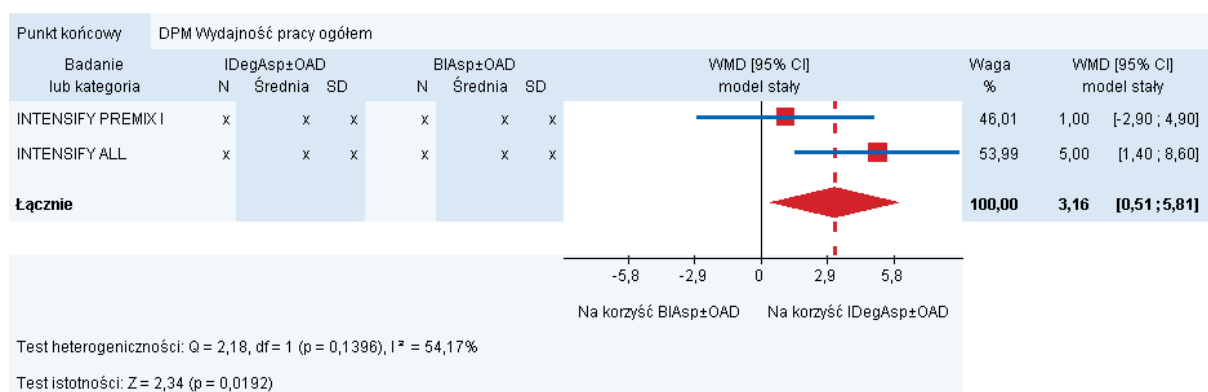


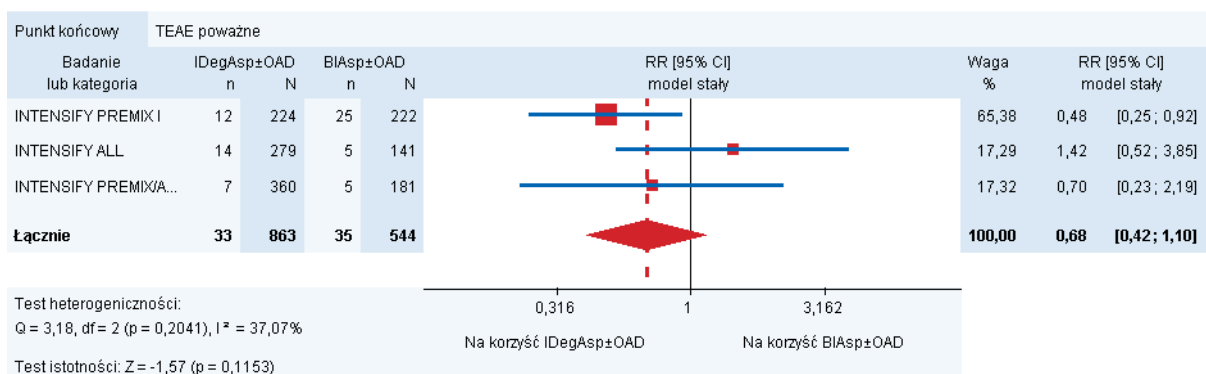
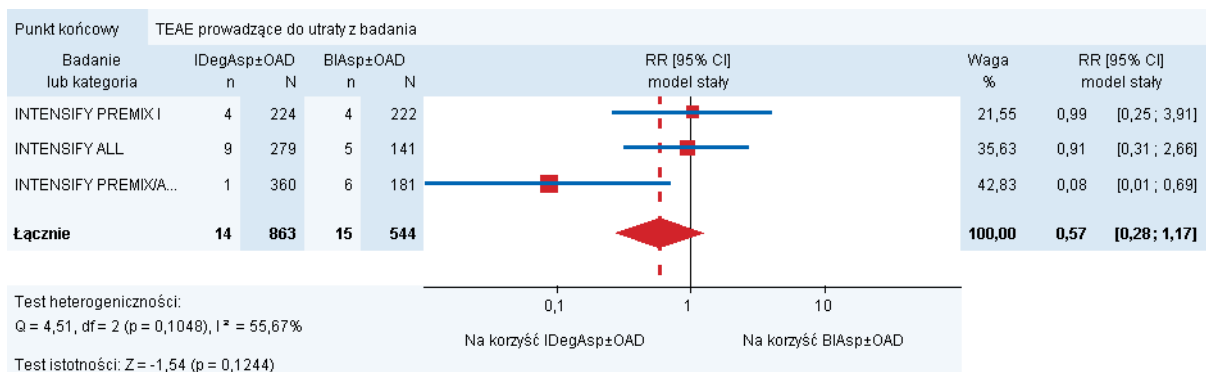
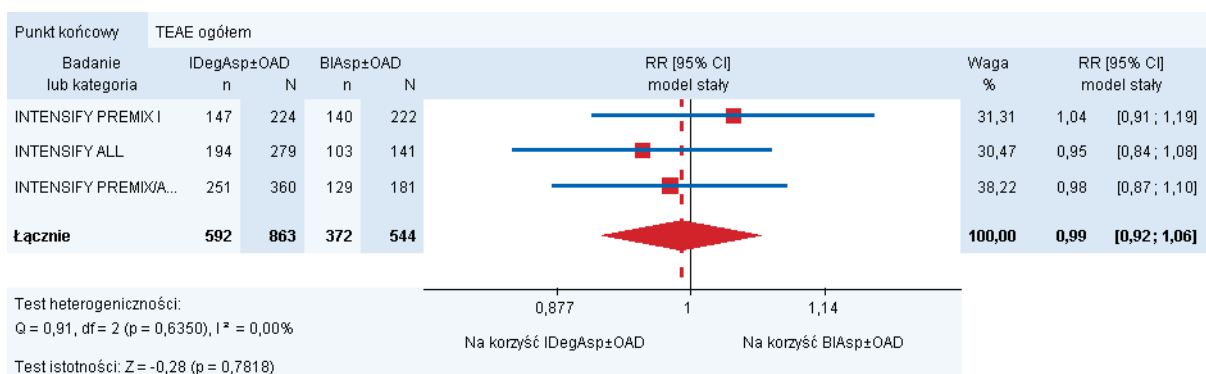
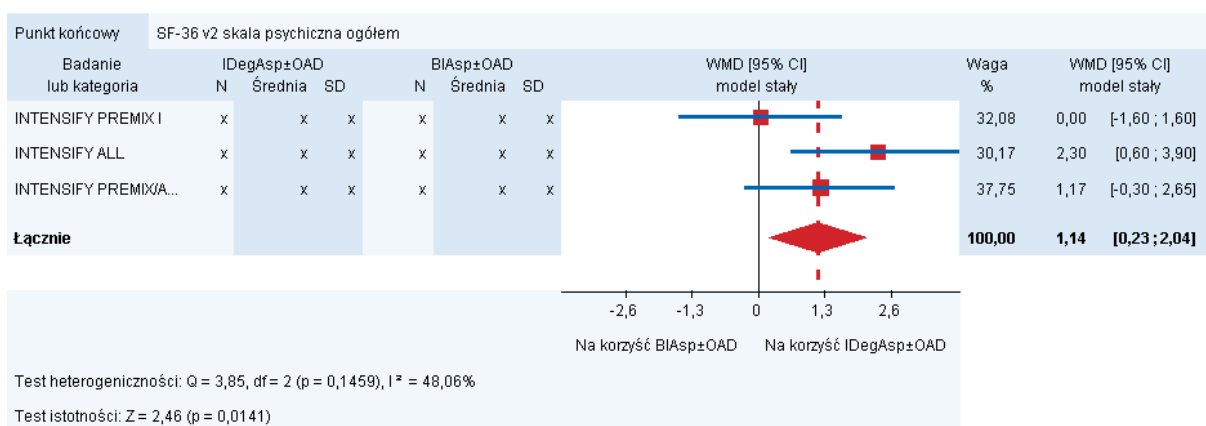
Punkt końcowy	Końcowa dobową dawkę insuliny [U/kg]						WMD [95% CI] model stały	Waga %	WMD [95% CI] model stały
	Badanie lub kategoria	N	Średnia	SD	N	Średnia			
INTENSIFY PREMIX I	220	1,08	0,53	220	1,20	0,57	22,28	-0,12 [-0,22; -0,02]	
INTENSIFY ALL	276	0,79	0,48	141	0,99	0,61	17,66	-0,20 [-0,32; -0,08]	
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	359	0,78	0,35	180	0,95	0,35	60,05	-0,17 [-0,23; -0,11]	
Łącznie	855			541			100,00	-0,16 [-0,21; -0,12]	

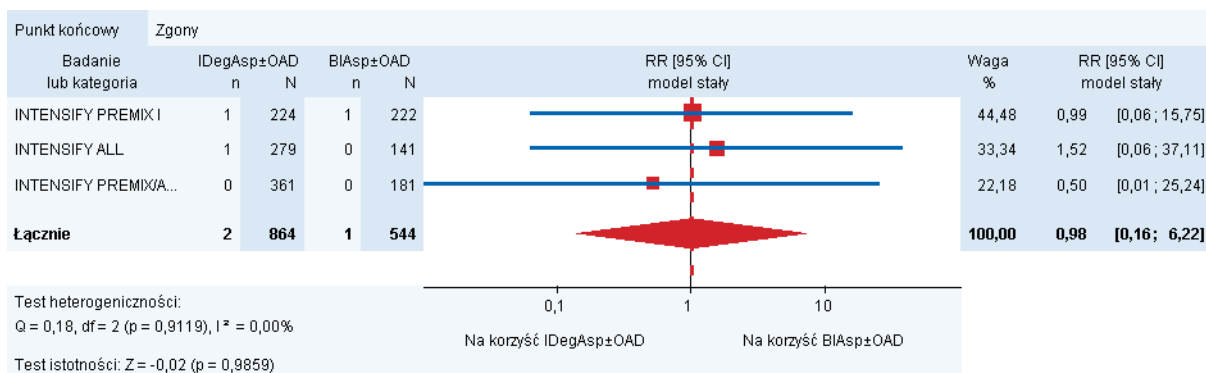
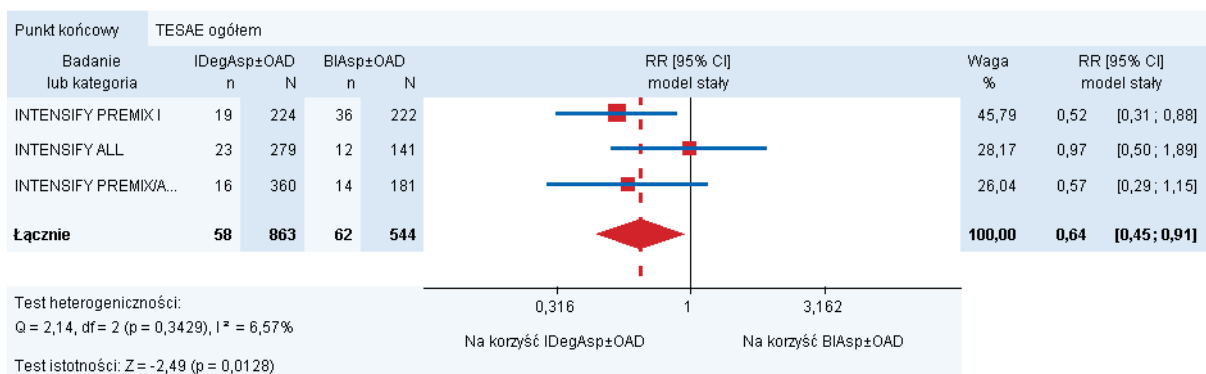
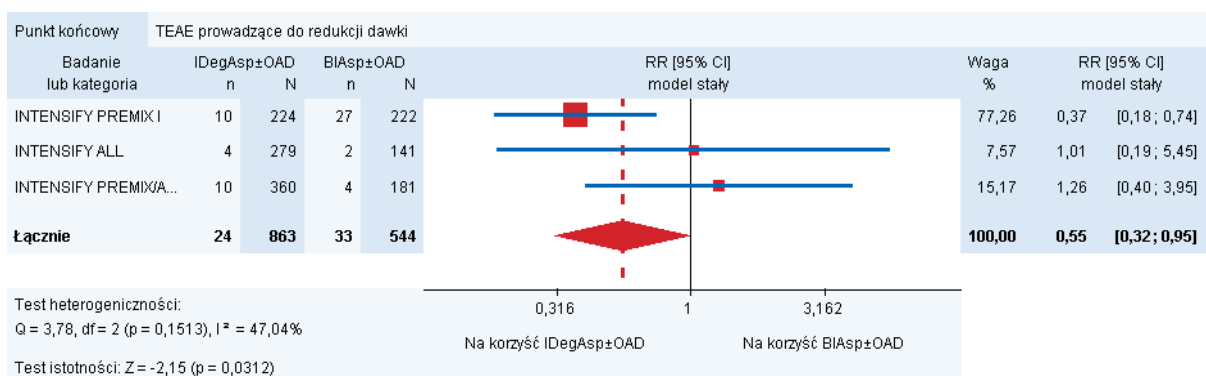
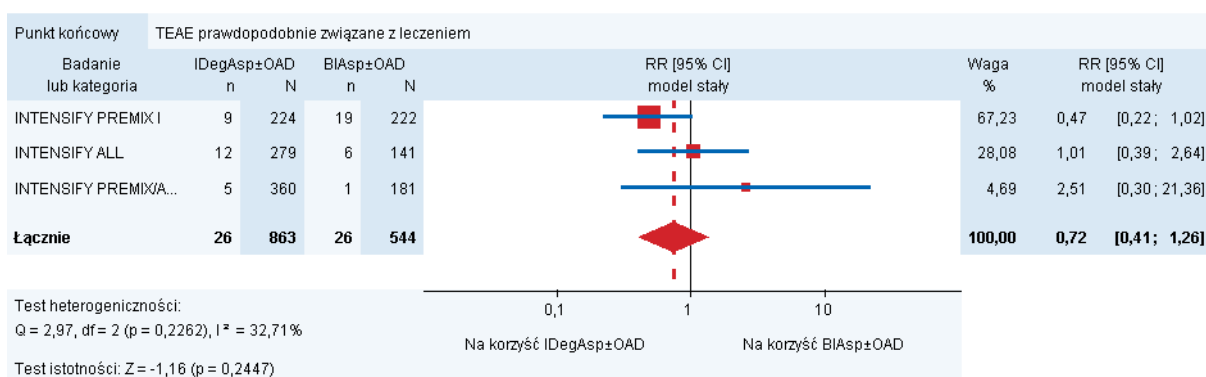
Test heterogeniczności: $Q = 1,11$, $df = 2$ ($p = 0,5737$), $I^2 = 0,00\%$
 Test istotności: $Z = -6,63$ ($p < 0,0001$)

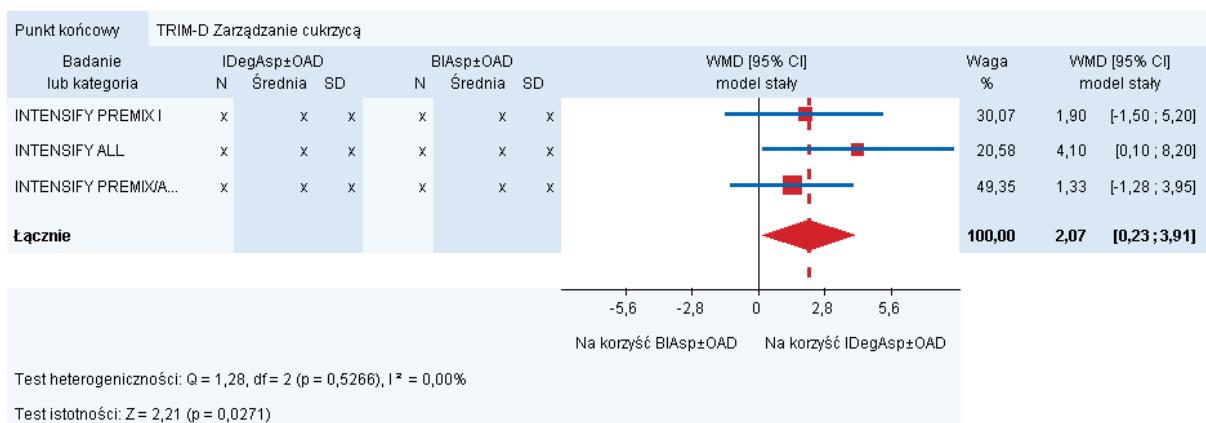
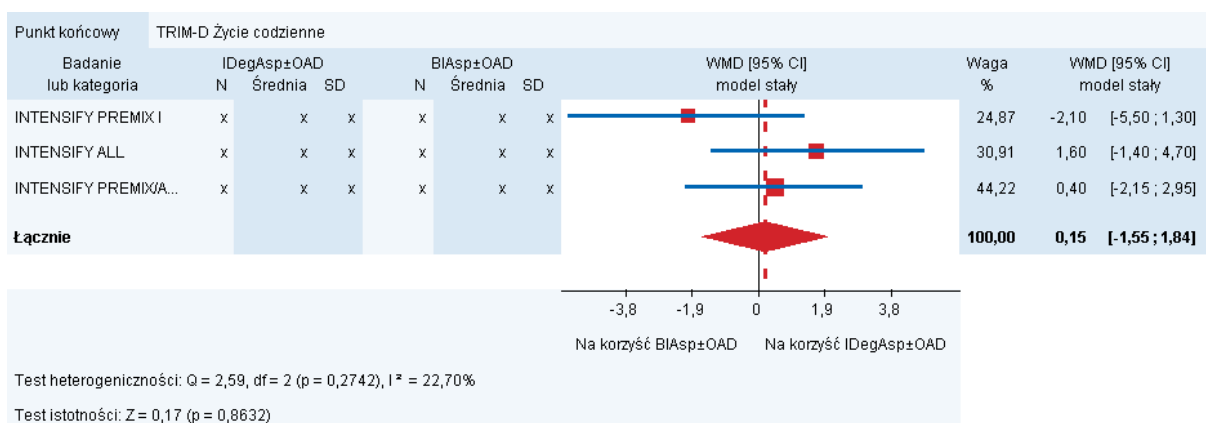
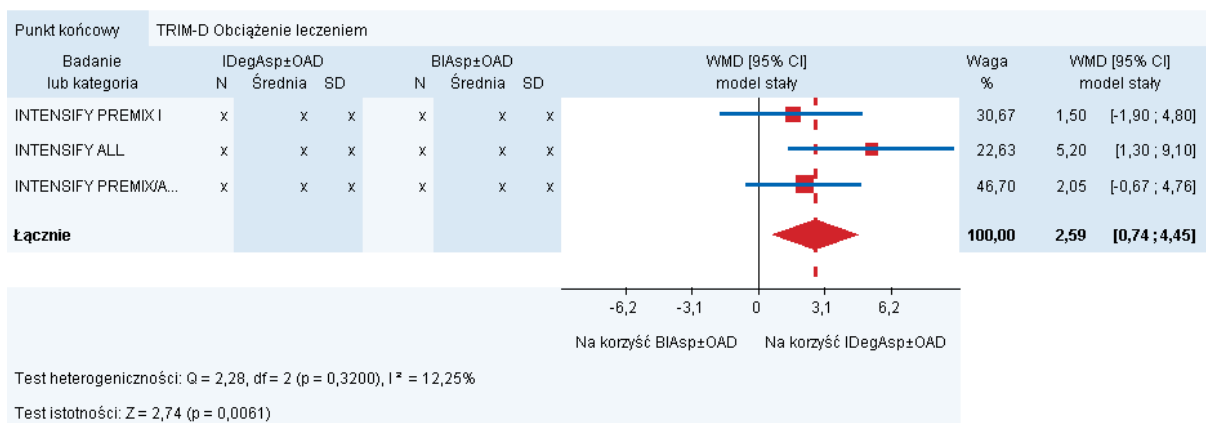
Na korzyść IDegAsp±OAD Na korzyść BIAsp±OAD

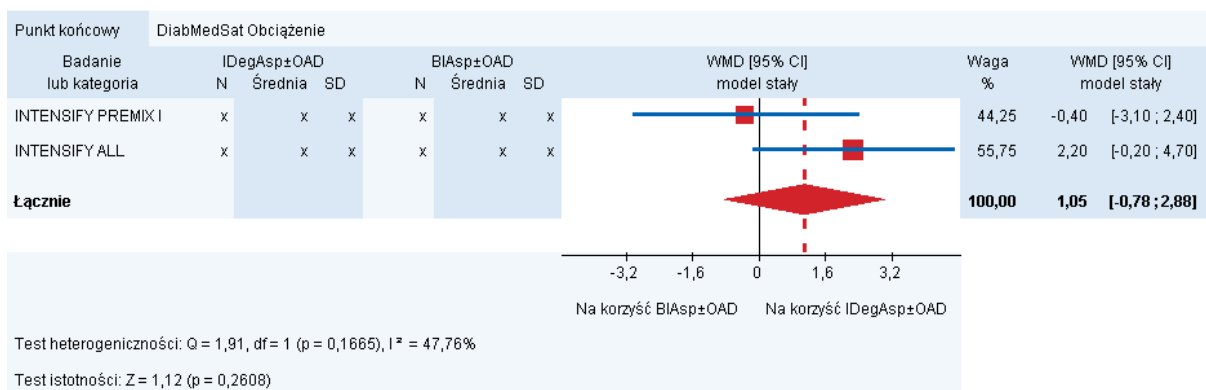
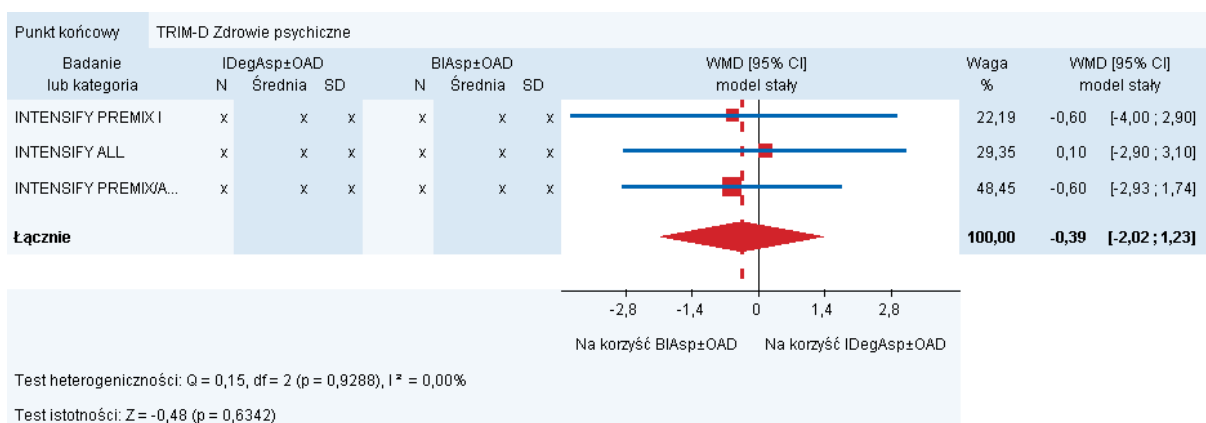
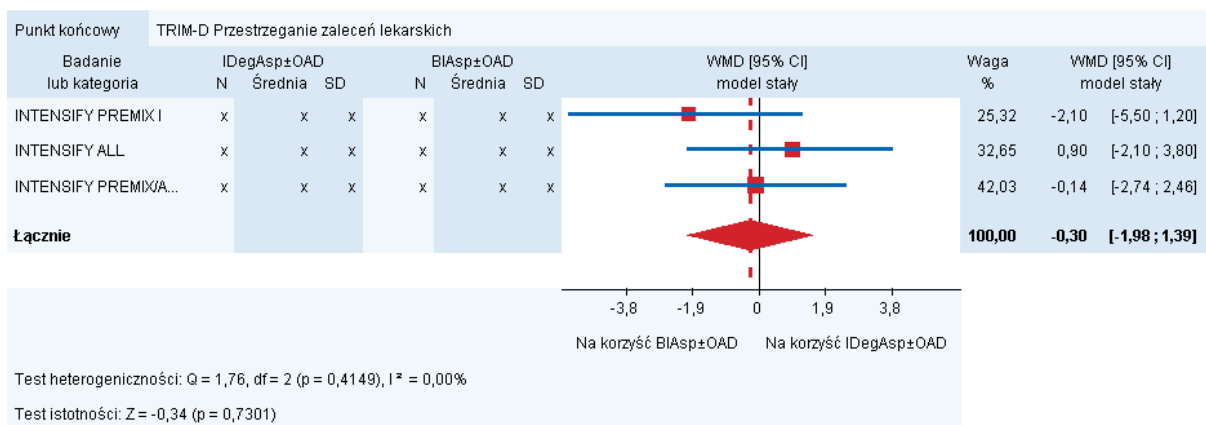


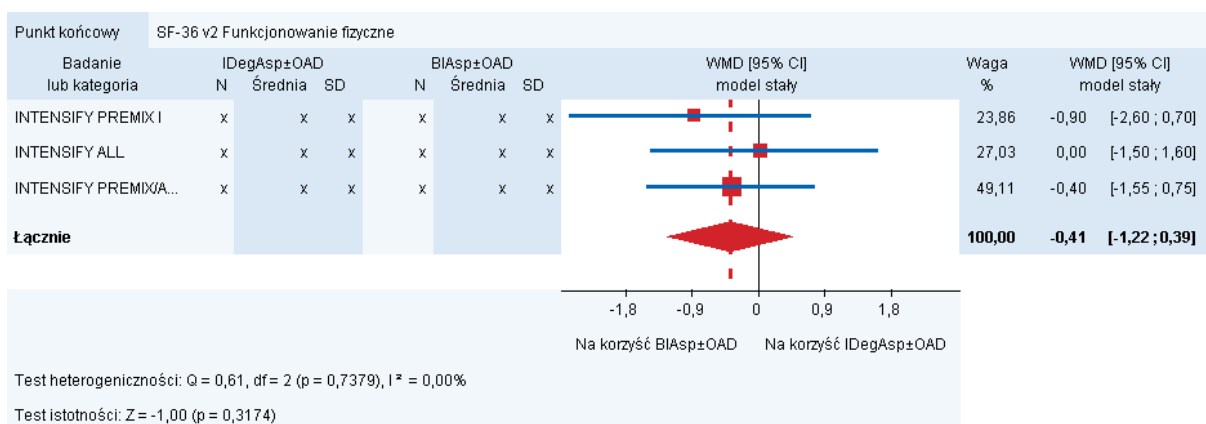
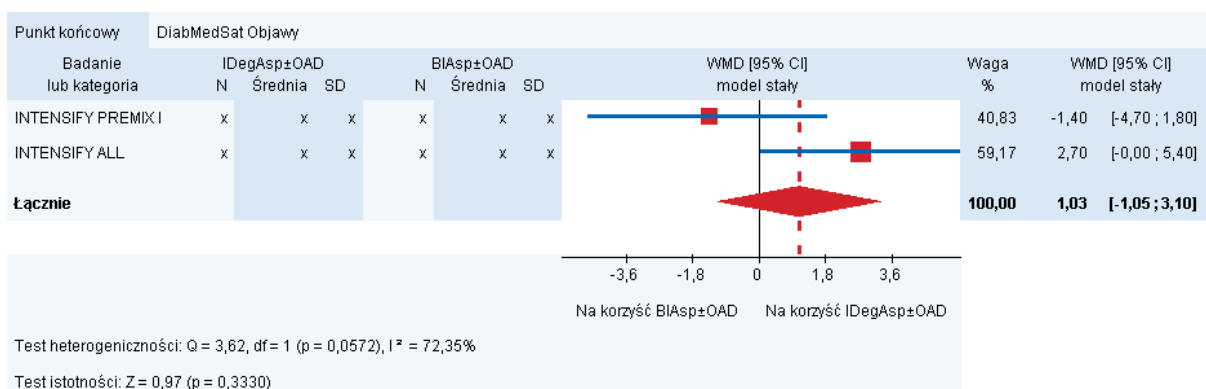
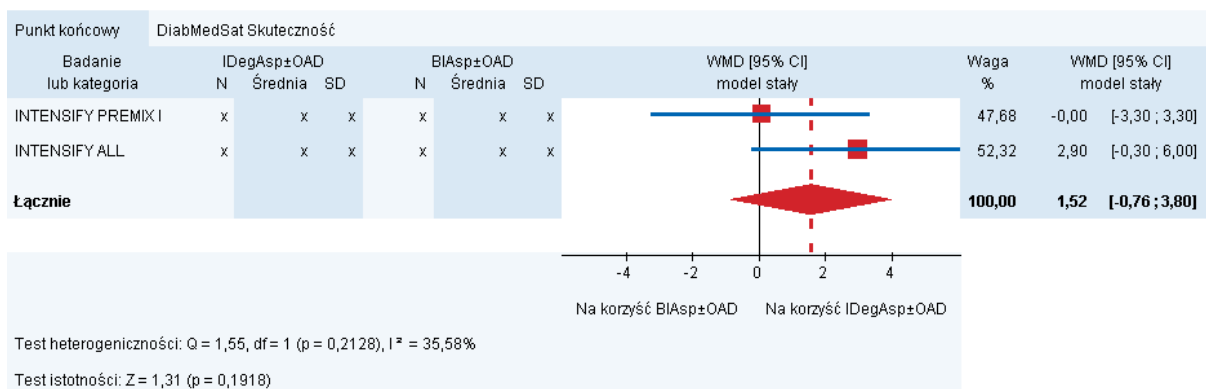


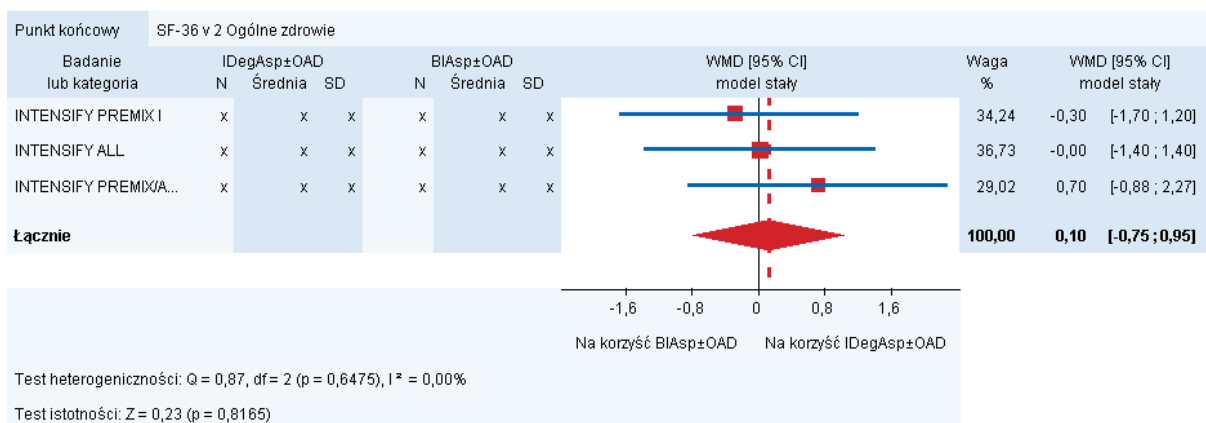
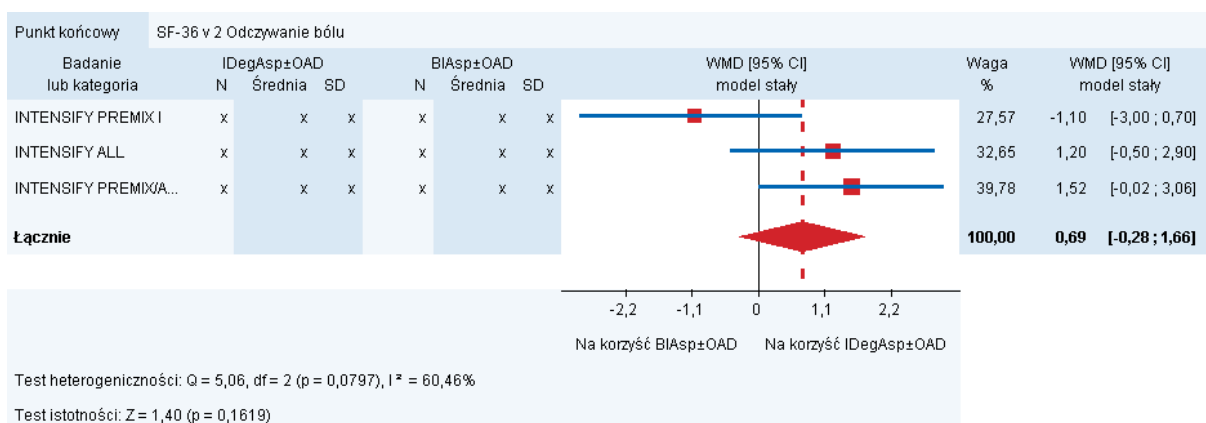
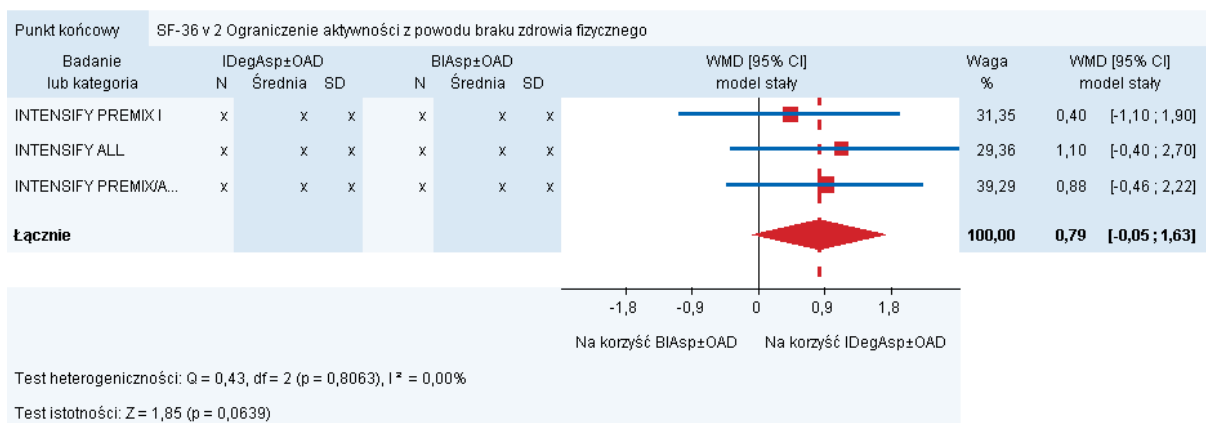


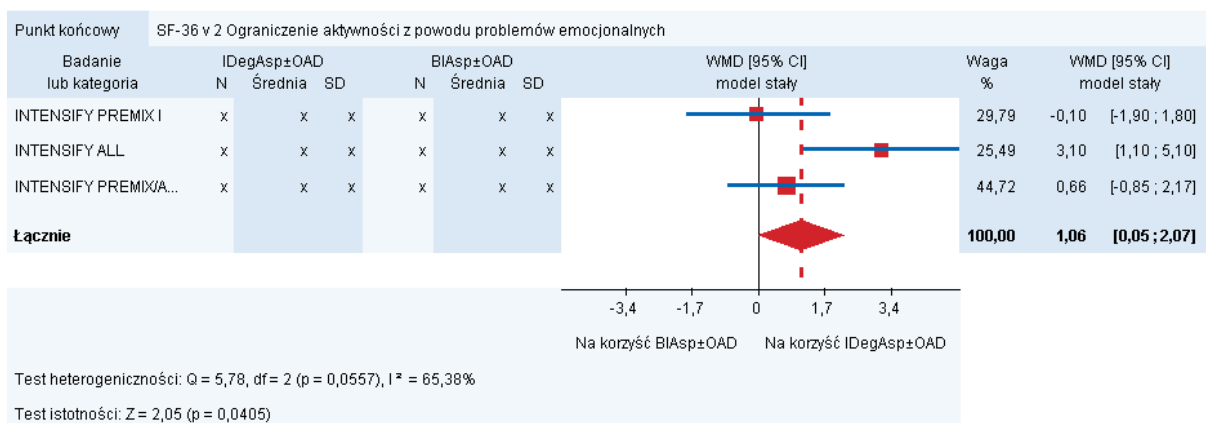
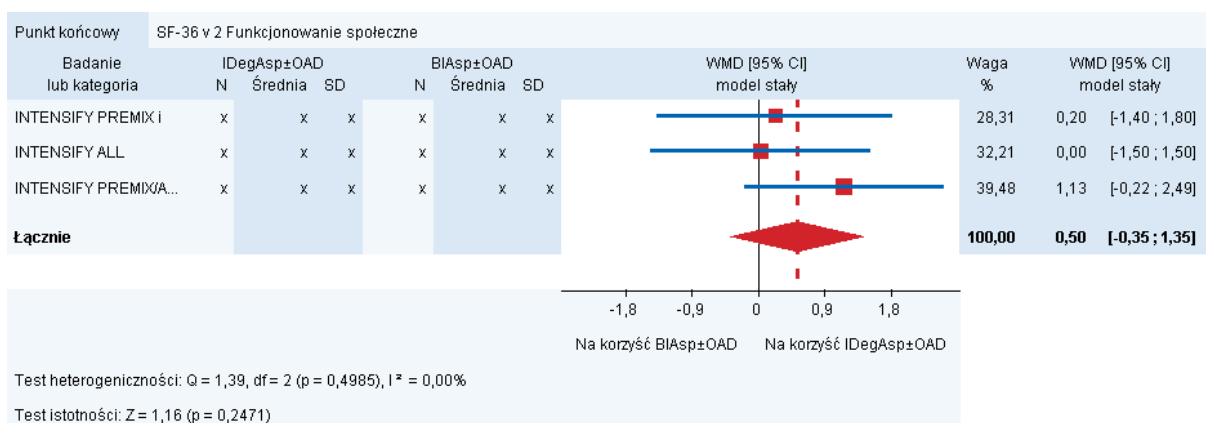
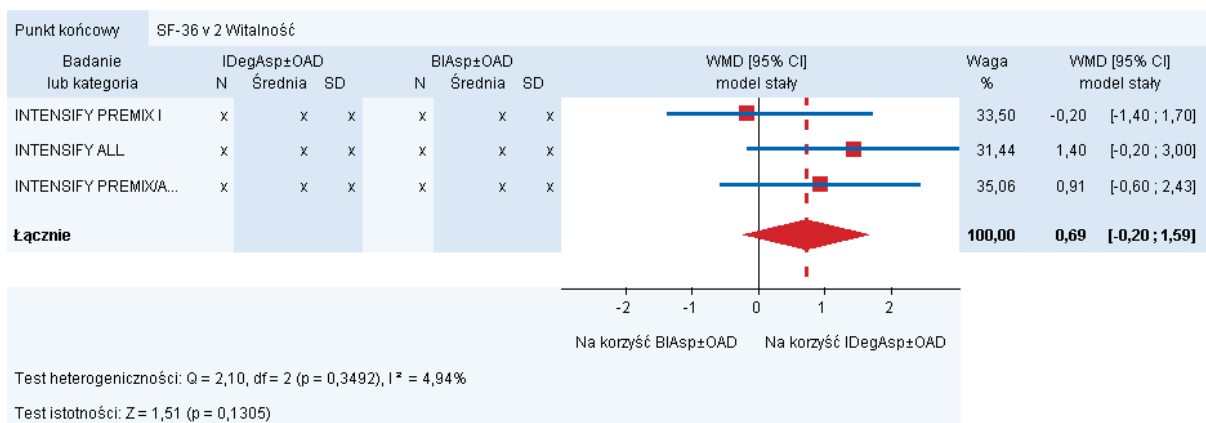


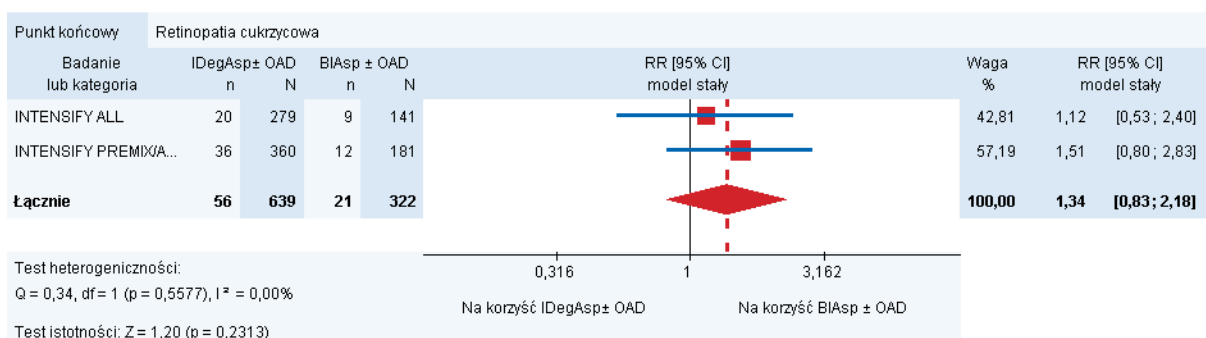
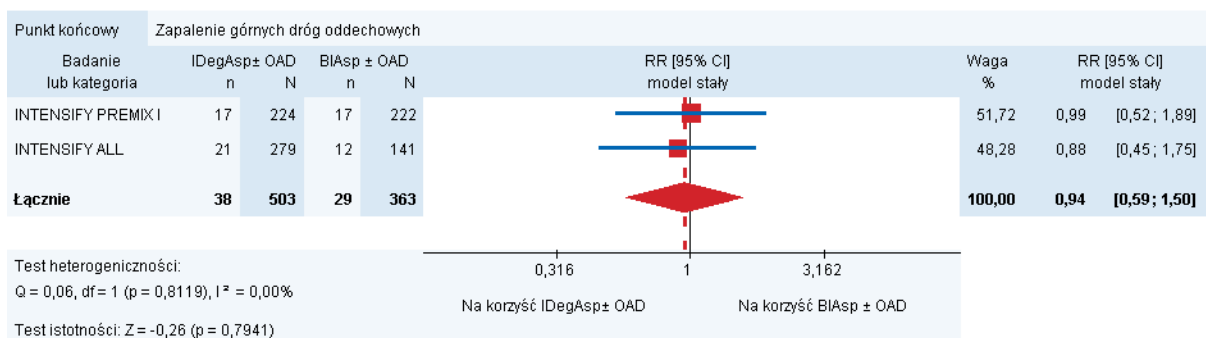
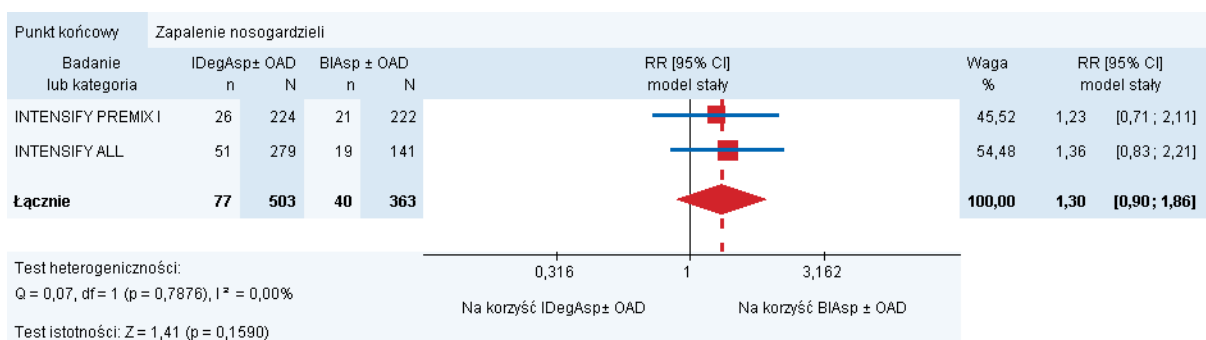
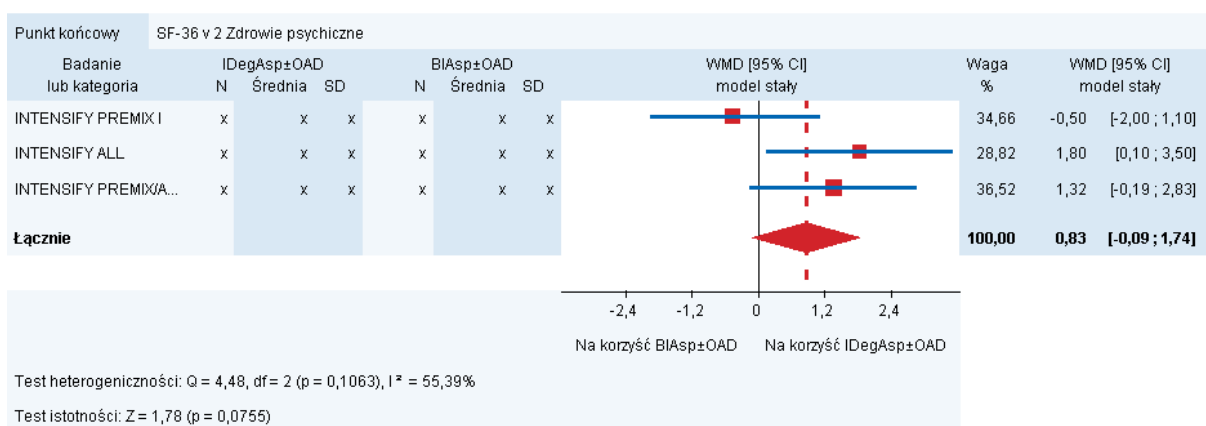












Aneks D. Definicje punktów końcowych

Tabela 70.
Definicje punktów końcowych

Pytanie	Badanie
Hipoglikemia ciężka	
BOOST T1	Epizod wymagający pomocy innej osoby, podania węglowodanów, glukagonów lub innych działań reanimacyjnych (wg kryteriów ADA)
INTENSIFY PREMIX I	
INTENSIFY ALL	
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	
Battelino 2018	Epizod wymagający pomocy innej osoby, pacjent jest półprzytomny/nieprzytomny lub w śpiączce z/bez drgawek, może wymagać podania pozajelitowo glukagon lub dożylnie glukozę (wg kryteriów ISPAD 2009)
Hipoglikemia potwierdzona	
BOOST T1	Poziom PG < 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)
INTENSIFY PREMIX I	
INTENSIFY ALL	
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	
Battelino 2018	Epizod hipoglikemii ciężkiej lub poziom PG < 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl) z/bez objawów
Hipoglikemia nocna	
BOOST T1	Epizod niedocukrzenia między 00:01 a 05:59 (włącznie)
INTENSIFY PREMIX I	
INTENSIFY ALL	
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	
Battelino 2018	Epizod niedocukrzenia między 23:00 a 7:00
Wzrost glikemii poposiłkowej w 8-punktowym SMPG	
Battelino 2018	Różnica pomiędzy wartościami SMPG przed i 90 min. po posiłku
Wzrost glikemii poposiłkowej w 9-punktowym SMPG	
BOOST T1	Różnica pomiędzy wartościami SMPG przed i 90 min. po posiłku
INTENSIFY PREMIX I	
INTENSIFY ALL	
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	
SF-36 v 2	
BOOST T1	Ocena jakości życia w 4 domenach związanych z funkcjonowaniem fizycznym oraz w 4 związanymi z funkcjonowaniem psychicznym. Po obliczeniu punktów ze wszystkich 8 domen uzyskuje się wynik w postaci 100-punktowej skali od 0 do 100, gdzie wyższa punktacja oznacza lepszą jakość życia.
INTENSIFY PREMIX I	
INTENSIFY ALL	
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	

Pytanie	Badanie
TRIM-D	
BOOST T1	
INTENSIFY PREMIX I	Ocena jakości życia w 7 domenach: obciążenie leczeniem, życie codzienne, zarządzanie cukrzycą, przestrzeganie wskazań lekarza, zdrowie psychiczne, funkcje urzędnika, uciążliwość urzędnika wg 5-stopniowej skali L kierta punktowane tak, że wyższy wynik wskazuje na lepszy stan zdrowia.
INTENSIFY ALL	
INTENSIFY PREMIX/ALL 2	
DPM	
BOOST T1	
INTENSIFY PREMIX I	Ocena jakości życia w 4 domenach: wydajność życia, wydajność pracy, osiągnięcie celów krótko- i długoterminowych, wyższy wynik wskazuje na wyższą wydajność.
INTENSIFY ALL	
DiabMedSat	
BOOST T1	Ocena jakości życia w 3 domenach: obciążenie, skuteczność i objawy wg 5- lub 7-stopniowej skali, wynik wyższy wskazuje większą satysfakcję.

Aneks E. Badania wykluczone z analizy

Tabela 71
Badania wykluczone z analizy klinicznej

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
1.	Bode 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg w T1DM	Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial.	Diabetic medicine. 2013;30:1293-1297
2.	Heller 2012	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg w T1DM	Basal-bolus therapy with insulin degludec improves long-term glycaemic control with less nocturnal hypoglycaemia compared with insulin glargine in Type 1 diabetes: results of a one year trial.	Diabetic medicine. 2012;29:23-24
3.	Iwamoto 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg w T1DM	Insulin degludec in Japanese patients with type 1 diabetes mellitus: A randomized controlled trial.	J Diabetes Investig. 2013 Jan 29;4(1):62-8
4.	Lane 2016	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg+IAsp (podawane w formie osobnych wstrzyknięć) w T1DM	SWITCH 1: reduced risk of hypoglycaemia with insulin degludec vs insulin glargine U100 in patients with type 1 diabetes: a randomised, double-blind, crossover trial.	Diabetologia. 2016;Conference: 52nd Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, EASD 2016. Germany. Conference Start: 20160912. Conference End: 20160916. 59:S42-S43
5.	Mathieu 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg+Lira+MET w T2DM	A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON).	Diabetes Obes Metab. 2014 Jul;16(7):636-44
6.	NCT00095082 2004	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg+IAsp (podawane osobno) w T1DM	Safety and Efficacy of Insulin Detemir Plus Insulin Aspart Against Insulin Glargine Plus Insulin Aspart as Mealtime Insulin in Type 1 Diabetes.	https://clinicaltrials.gov/show/nct00095082
7.	NCT00097084 2004	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg+IAsp (podawane osobno) w T2DM	Comparison of Insulin Detemir Plus Insulin Aspart Against Insulin Glargine Plus Insulin Aspart in Type 2 Diabetes.	https://clinicaltrials.gov/show/nct00097084
8.	NCT01074268 2010	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg+IAsp (podawane osobno) w T1DM	Comparison of NN1250 Plus Insulin Aspart With Insulin Detemir Plus Insulin Aspart in Type 1 Diabetes.	https://clinicaltrials.gov/show/nct01074268

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
9.	NCT01814137 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja: porównanie różnych schematów dawkowania IDegAsp w T2DM.	A Randomised Trial Comparing Efficacy and Safety After Intensification With Either Insulin Aspart Once Daily as add-on or Changing to Basal Bolus Treatment With Insulin Degludec and Insulin Aspart in Subjects With Type 2 Diabetes Previously Treated With Insulin Degludec/Insulin Aspart Twice Daily.	https://clinicaltrials.gov/show/nct01814137
10.	NCT02192450 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg+IAsp (podawane osobno) w T1DM	Insulin Degludec and Symptomatic Nocturnal Hypoglycaemia.	https://clinicaltrials.gov/show/nct02192450
11.	NCT03268005 2017	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg+IAsp (podawane osobno) ±MET w T2DM	Research Study Comparing a New Medicine "Fast-acting Insulin Aspart" to Another Already Available Medicine "NovoRapid"/"NovoLog" in People With Type 2 Diabetes.	https://clinicaltrials.gov/show/nct03268005
12.	NCT03387787 2018	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg w T1DM	Evaluation of Glycaemic Control Using GlucoTab® With Insulin Degludec in Hospitalized Patients With Diabetes Mellitus Type 2.	https://clinicaltrials.gov/show/nct03387787
13.	Park 2017	Interwencja	Niezgodna interwencja: porównanie różnych schematów dawkowania: IDegAsp	Insulin degludec/insulin aspart once daily in Type 2 diabetes: a comparison of simple or stepwise titration algorithms (BOOST((R)) : SIMPLE USE).	Diabet Med. 2017 Feb;34(2):174-179
14.	Rodbard 2014	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg w T1DM	Reduced risk of hypoglycemia with insulin degludec versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes requiring high doses of basal insulin: A meta-analysis of 5 randomized begin trials.	Endocrine Practice. 2014;20:285-292
15.	Russell-Jones 2013	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg w T1DM	A two year randomised trial: improved glycaemic control and lower risk of nocturnal hypoglycaemia with insulin degludec compared with insulin glargine in Type 1 diabetes.	Diabetic medicine. 2013;30:74
16.	Thalange 2015	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg+IAsp w T1DM	Safety and efficacy of insulin degludec in children and adolescents with Type 1 diabetes.	Diabetic medicine 2015;32:67-68
17.	Yamamoto 2017	Interwencja	Niezgodna interwencja: IGlar, IDet, IDeg w T1DM	Status and Trends in use of insulin analog for Japanese children and adolescents with type 1 diabetes mellitus and its association with glycemic control.	International Journal of Pediatric Endocrinology. 2017;
18.	Yamamoto C 2016	Interwencja	Niezgodna interwencja: IDeg w T1DM	Evaluation of Glycaemic Control Using GlucoTab® With Insulin Degludec in Hospitalized Patients With Diabetes Mellitus Type 2.	Endocrine journal. 2016;63:53-60
19.	Dedov 2014	Język publikacji	Język rosyjski	NA	Diabetes Mellitus 2014;17:108-119

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
20.	Kumar 2017	Komparator	Niezgodny komparator: IGlir+OAD w T2DM	Efficacy and safety of once-daily insulin degludec/insulin aspart compared with once-daily insulin glargine in participants with Type 2 diabetes: a randomized, treat-to-target study.	Diabet Med. 2017 Feb;34(2):180-188
21.	Nagai 2017	Komparator	Niezgodny komparator: insulina bazalna+OAD w T2DM	Efficacy and safety of switching from basal insulin to once-daily insulin degludec/insulin aspart in Japanese patients with inadequately controlled type 2 diabetes: A 4-week, randomized, open-label, treat-to-target study.	J Diabetes Investig. 2017 Sep 16
22.	Rodbard 2014	Komparator	Niezgodny komparator: IDeg+IAsp w T2DM	Treatment intensification with IDegAsp BID vs IDeg od plus IAsp in insulin-treated patients with type 2 diabetes: A randomized, controlled phase 3 trial.	Diabetes Research and Clinical Practice 2014;106:S222-S223
23.	Christiansen 2015	Metodyka	Metaanaliza przeprowadzona bez przeszukania systematycznego.	Insulin degludec/insulin aspart lowers fasting plasma glucose and rates of confirmed and nocturnal hypoglycaemia independent of baseline HbA1c levels	Diabetologia. 2015;58:S450-S451
24.	Christiansen 2016	Metodyka	Metaanaliza nie zawiera wyników większości z włączonych do analizy klinicznej badań (opracowanie nieaktualne).	Lower rates of hypoglycemia during maintenance treatment with insulin degludec/insulin aspart versus biphasic insulin aspart 30: a combined analysis of two Phase 3a studies in type 2 diabetes.	J Diabetes. 2016 Sep;8(5):720-8
25.	Haluzik 2015	Metodyka	Metaanaliza przeprowadzona bez przeszukania systematycznego.	Insulin degludec/insulin aspart lowers fasting plasma glucose and rates of confirmed and nocturnal confirmed hypoglycaemia independent of disease duration	Diabetologia. 2015;58:S463
26.	Haluzik 2018	Metodyka	Metaanaliza przeprowadzona bez przeszukania systematycznego.	The co-formulation of insulin degludec and insulin aspart lowers fasting plasma glucose and rates of confirmed and nocturnal hypoglycaemia, independent of baseline glycated haemoglobin levels, disease duration or body mass index: A pooled meta-analysis of phase III studies in patients with type 2 diabetes.	Diabetes Obes Metab. 2018 Jul;20(7):1585-1592
27.	Heise 2014	Metodyka	Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki IDegAsp w T1DM	Insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) produces a dose-proportional glucose-lowering effect in subjects with type 1 diabetes.	Diabetes Research and Clinical Practice 2014;106:S173-S174
28.	Mehta 2016	Metodyka	Metaanaliza uwzględniająca populację mieszaną (pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni insuliną).	Reaching individualised Fasting Plasma Glucose (FPG) targets without nocturnal hypoglycaemia with IDegAsp BID vs BAsp 30: A meta-analysis.	Diabetologia. 2016;59:S427
29.	NCT00842361 2009	Metodyka	Niezgodność z warunkami polskimi w odniesieniu do możliwości stosowania OAD w trakcie badania	Comparison of NN5401 Versus Biphasic Insulin Aspart 30 on a Twice Daily Regimen in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus	https://clinicaltrials.gov/show/nct0842361

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
			(pacjenci stosujący OAD wykluczani z badania)		
30.	NCT01051102 2010	Metodyka	Badanie farmakodynamiki IDegAsp w T1DM	Effect of NN5401 in Japanese Subjects With Type 1 Diabetes.	https://clinicaltrials.gov/show/nct01051102
31.	NCT01134224 2010	Metodyka	Badanie farmakodynamiki IDegAsp w T2DM	A Trial Investigating the Effect of NN5401 in Subjects With Type 2 Diabetes.	https://clinicaltrials.gov/show/nct01134224
32.	NCT01865305 2013	Metodyka	Ocena pojedynczej dawki leków.	Comparison of Explorative Formulation of Insulin Degludec and Insulin Aspart Co-formulation Versus Explorative Formulation of Insulin Degludec and Insulin Aspart Separately Compared With Biphasic Insulin Aspart 30 in Male Subjects With Diabetes.	https://clinicaltrials.gov/show/nct01865305
33.	Onishi 2017	Metodyka	Niezgodność z warunkami polskimi w odniesieniu do możliwości stosowania OAD w trakcie badania (pacjenci stosujący OAD wykluczani z badania)	Insulin degludec/insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 twice daily in Japanese patients with type 2 diabetes: A randomized controlled trial.	J Diabetes Investig. 2017 Mar;8(2):210-217
34.	Sorli 2016	Metodyka	Metaanaliza uwzględniająca populację mieszaną (pacjenci uprzednio leczeni i nieleczeni insuliną).	Reaching individualized FPG targets without nocturnal hypoglycemia with IDegasp BID vs. Biasp 30: A Meta-analysis	Diabetes. 2016;65:A248
35.	Vaag 2013	Metodyka	Metaanaliza przeprowadzona bez przeszukania systematycznego.	Lower rates of overall, nocturnal and severe hypoglycaemia during maintenance treatment with IDegAsp vs biphasic insulin aspart 30 in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis.	Diabetologia. 2013;56:S83
36.	Vaag 2014	Metodyka	Metaanaliza przeprowadzona bez przeszukania systematycznego.	IDegAsp lowers the rate of hypoglycemia vs. biphasic insulin aspart 30 in adults with T2D achieving glycaemic target (HbA1c <7.0%): A meta-analysis.	Diabetes. 2014;63:A227
37.	Vaag 2014	Metodyka	Metaanaliza przeprowadzona bez przeszukania systematycznego.	IDegAsp lowers the rate of hypoglycaemia vs biphasic insulin aspart 30 in adults with type 2 diabetes achieving glycaemic target (HbA1c <7.0%): A meta-analysis	Diabetologia. 2014;57:S400
38.	Wang 2012	Metodyka	Przegląd systematyczny nie zawiera większości badań włączonych do analizy klinicznej (opracowanie nieaktualne).	Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: a systematic review.	Diabetes Metab Syndr Obes. 2012;5:191-204

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
39.	Cuddihy 2010	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	Once-daily use of a new generation ultra-long acting basal insulin with a bolus boost in insulin-naive people with type 2 diabetes: Comparison with insulin glargine.	Diabetologia. 2010;53:S389
40.	Franek 2014	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	Insulin degludec/insulin aspart (IDegASP) provides superior FPG control and reduced hypoglycaemia vs. biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) in insulin-naive adults with type 2 diabetes in a randomized phase 3 trial.	Diabetic medicine 2017;34:174-179
41.	Franek 2014	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	IDegAsp provides superior FPG control and reduced hypoglycaemia vs BIAsp 30 in insulin-naive adults with type 2 diabetes: a randomised phase 3 trial.	Diabetologia 2014;57:S380
42.	Franek 2014	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	IDegAsp provides superior FPG control and reduced hypoglycemia vs BIAsp 30 in insulin-naive adults with type 2 diabetes: A randomized phase 3 trial.	Diabetes Research and Clinical Practice 2014;106:S166-S167
43.	Franek 2016	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	Twice-daily insulin degludec/insulin aspart provides superior fasting plasma glucose control and a reduced rate of hypoglycaemia compared with biphasic insulin aspart 30 in insulin-naive adults with Type 2 diabetes.	Diabet Med. 2016 Apr;33(4):497-505
44.	Harada 2018	Populacja	Brak informacji o wcześniejszym leczeniu insuliną w charakterystyce pacjentów T2DM.	Effect of the combination therapy of liraglutide, a GLP-1 receptor analog, and iDegAsp in patients with type 2 diabetes.	Diabetes 2018;67:A262
45.	Heise 2010	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	Once-daily use of a new generation ultra-long acting basal insulin with a bolus boost in insulin-naive subjects with type 2 diabetes: Comparison with insulin glargine.	Diabetes 2010;
46.	Heise 2018	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naive people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial.	Diabetes Care 2011 Mar;34(3):669-74
47.	Kovil 2016	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	Evidence of real-world effectiveness of co-formulation of insulin degludec/insulin ASPART in insulin-naive patients: An initial Indian experience	Diabetes 2016;65:A565
48.	Kumar 2016	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	Efficacy and Safety of Once-Daily Insulin Degludec/Insulin Aspart versus Insulin Glargine (U100) for 52 Weeks in Insulin-Naive Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial.	PLoS One. 2016 Oct 19;11(10):e0163350
49.	Liebl 2013	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	A novel insulin combination of insulin degludec and insulin aspart achieves a more stable overnight glucose profile than	J Diabetes Sci Technol. 2013 Sep 1;7(5):1328-3

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
				insulin glargine: results from continuous glucose monitoring in a proof-of-concept trial.	
50.	Nakamura 2012	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	Superior glycaemic control with once-daily IDegAsp vs insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with OADs: a randomised controlled, phase 3 trial.	Diabetologia. 2012;55:S390
51.	NCT01272193 2011	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	Comparison of NN5401 With Insulin Glargine in Insulin Naive Subjects With Type 2 Diabetes.	https://clinicaltrials.gov/show/nct01272193
52.	NCT01513590 2012	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	A Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Degludec/Insulin Aspart and BAsp 30 in Insulin naive Subjects With Type 2 Diabetes.	https://clinicaltrials.gov/show/nct01513590
53.	Niskanen 2012	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	Comparison of a soluble co-formulation of insulin degludec/insulin aspart vs biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes: a randomised trial	European Journal of Endocrinology: 2012;167 (287-294)
54.	Onishi 2013	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	Superior glycaemic control with once-daily insulin degludec/insulin aspart versus insulin glargine in Japanese adults with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: a randomized, controlled phase 3 trial.	Diabetes Obes Metab. 2013 Sep;15(9):826-32
55.	Vaag 2011	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	Use of a new basal insulin with a bolus boost (IDegAsp) in type 2 diabetes: comparison with biphasic insulin aspart 30 (BAsp 30).	Diabetes 2011;60:A313
56.	Vaag 2011	Populacja	Pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną w T2DM.	IDegAsp, a soluble insulin combination of ultra-long-acting insulin degludec and insulin aspart, in type 2 diabetes: comparison with biphasic insulin aspart 30.	Diabetologia 2011;54:S423
57.	Thalange 2016	Punkty końcowe	Niezgodny punkt końcowy: hiperglikemia i kwasica ketonowa.	The incidence of hyperglycemia and ketosis with insulin degludec-based treatment compared with insulin detemir in pediatric patients with type 1 diabetes: an analysis of data from two randomized trials	Pediatric diabetes. Conference: 42nd annual meeting of the international society for pediatric and adolescent diabetes, ISPAD 2016. Spain. 2016;17:107-108
58.	Evans 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Cost-Effectiveness of Insulin Degludec/Insulin Aspart Versus Biphasic Insulin Aspart in Patients with Type 2 Diabetes from a Danish Health-Care Perspective.	Diabetes Ther. 2016 Dec;7(4):809-823
59.	NCT01868568 2013	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.	Comparison of IDegAsp (Inclusive Three Explorative Formulations) With Insulin Degludec and Insulin Aspart Separately Injected in Subjects With Type 1 Diabetes.	https://clinicaltrials.gov/show/nct01868568

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
60.	Sanchez-Pedraza 2016	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych	Cost-effectiveness of insulin degludec/insulin aspart (IDegAsp) compared with biphasic insulin aspart (BIAsp 30) in patients with type 2 diabetes mellitus from a mexican healthcare perspective	ISPOR 19th annual european congress 2016;19:A672
61.	Bellolio 2014	Typ publikacji	Przegląd systematyczny dotyczący stosowania insuliny w kontrolowaniu glikemii w ostrym udarze niedokrwiennym.	Insulin for glycaemic control in acute ischaemic stroke.	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014
62.	Chu 2012	Typ publikacji	Praca pogładowa	Insulin analogs.	Diabetic Hypoglycemia 2012; Jun, 5 (1): 21–25
63.	Danne 2012	Typ publikacji	Praca pogładowa	New insulins and insulin therapy.	International Journal of Clinical Practice. 2012;66:30-34
64.	Dźygałdo 2014	Typ publikacji	Przegląd systematyczny: niezgodny cel analizy – porównanie IDeg vs IDet/IGlar	The beneficial effect of insulin degludec on nocturnal hypoglycaemia and insulin dose in type 1 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials.	Acta Diabetologica. 2014;
65.	Franek 2015	Typ publikacji	Praca pogładowa	Soluble co-formulation of insulin degludec and insulin aspart: A new approach to insulin treatment.	Diabetes Management 2015;5:277-284
66.	Fujishiro 2016	Typ publikacji	Opis przypadku	A case of insulin allergy successfully managed using multihexamer-forming insulin degludec combined with liraglutide.	Diabet Med. 2016 Nov;33(11):e26-e29
67.	Garber 2014	Typ publikacji	Praca pogładowa	Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts.	Diabetes Obes Metab. 2014 Mar;16(3):193-205
68.	Garg 2012	Typ publikacji	Praca pogładowa	New medications for the treatment of diabetes.	International Journal of Clinical Practice. 2012;66:85-93
69.	Gururaj 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	New insulins and newer insulin regimens: A review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes.	Postgraduate Medical Journal 2016;92:152-164
70.	Haahr 2017	Typ publikacji	Praca pogładowa	A Review of Insulin Degludec/Insulin Aspart: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and Their Implications in Clinical Use.	Clin Pharmacokinet. 2017 Apr;56(4):339-354
71.	Heller 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	Severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes: impact on healthcare resources.	Diabet Med. 2016 Apr;33(4):471-7
72.	Hirose 2018	Typ publikacji	Opinia eksperta	Clinical considerations for use of insulin degludec/insulin aspart in Japanese patients.	Expert Opin Biol Ther. 2018 Jan;18(1):77-85

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
73.	Holt 2017	Typ publikacji	Praca pogładowa	Trials of new anti-diabetes agents.	Diabetic Medicine. 2017;34:147
74.	Kalra 2014	Typ publikacji	Praca pogładowa	Recent advances in premixed insulin.	Journal of the Pakistan Medical Association 2014;64
75.	Kalra 2014	Typ publikacji	Praca pogładowa	Insulin Degludec Aspart: The First Co-formulation of Insulin Analogues.	Diabetes Ther. 2014 Jun;5(1):65-72
76.	Kalra 2015	Typ publikacji	Praca pogładowa	Initiation of insulin.	Journal of the Pakistan Medical Association 2015;65:1363-1364
77.	Kalra 2015	Typ publikacji	Praca pogładowa	Injectable Coformulations in Diabetology.	Diabetes Ther. 2015 Jun;6(2):101-11
78.	Kalra 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	Flexibility in insulin prescription	Indian J Endocrinol Metab. 2016 May-Jun;20(3):408-11
79.	Kalra 2016	Typ publikacji	Stanowisko grupy ekspertów	Pragmatic use of insulin degludec/insulin aspart co-formulation: A multinational consensus statement.	Indian J Endocrinol Metab. 2016 Jul-Aug;20(4):542-5
80.	Keating 2013	Typ publikacji	Praca pogładowa	Insulin degludec and insulin degludec/insulin aspart: a review of their use in the management of diabetes mellitus.	Drugs. 2013 May;73(6):575-93
81.	Kesavadev 2018	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu, brak pełnego tekstu.	IDegAsp improves glycemic control with minimal hypoglycemia-an Indian real-world study in T2D subjects.	Diabetes. 2018;67:A104
82.	Kumar 2016	Typ publikacji	Praca pogładowa	Clinical use of the co-formulation of insulin degludec and insulin aspart.	Int J Clin Pract. 2016 Aug;70(8):657-67
83.	Kusama 2018	Typ publikacji	Badanie RWD opublikowane w formie abstraktu, brak pełnego tekstu.	The study on the clinical efficacy of insulin degludec/insulin ASPART (IDegAsp).	Diabetes. 2018;67:A596
84.	Ma 2012	Typ publikacji	Opinia eksperta	IDegAsp: a novel soluble insulin analogs combination.	Expert Opin Biol Ther. 2012 Nov;12(11):1533-40
85.	Mishr ky 2017	Typ publikacji	Metaanaliza oparta o przeszukiwanie tyko jednej bazy informacji medycznej (MEDLINE).	Efficacy and safety of insulin aspart 30 and insulin degludec/aspart vs. basal insulin in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis	Diabetes 2017;66:A252
86.	Mohan 2015	Typ publikacji	Praca pogładowa	Insulin Degludec/Insulin Aspart: A Novel Co-formulation for Insulin Intensification.	J Assoc Physicians India. 2015 May;63(5 Suppl):6-7
87.	Nasrallah 2012	Typ publikacji	Praca pogładowa	Insulin Degludec, The New Generation Basal Insulin or Just another Basal Insulin?	Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2012;5:31-7

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Pełen tytuł	Publikacja
88.	NCT01045447 2010	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Kumar 2017	Comparison of NN5401 With Insulin Glargine, Both in Combination With Oral Antidiabetic Drugs, in Subjects With Type 2 Diabetes.	https://clinicaltrials.gov/show/nct01045447
89.	Raedler 2016	Typ publikacji	Praca poglądowa	Tresiba (Insulin Degludec Injection) and Ryzodeg 70/30 (Insulin Degludec and Insulin Aspart Injection): Two New Insulin Analogs for Glycemic Control in Diabetes Mellitus.	Am Health Drug Benefits. 2016 Mar;9(Spec Feature):144-8.
90.	Rendell 2017	Typ publikacji	Praca poglądowa	United States experience of insulin degludec alone or in combination for type 1 and type 2 diabetes.	Drug Des Devel Ther. 2017 Apr 13;11:1209-1220
91.	Scott 2018	Typ publikacji	Praca poglądowa	Insulin degludec plus insulin aspart a combination insulin with ultra-long action	Medicine Today. 2018;19:55-57
92.	Singh 2015	Typ publikacji	Praca poglądowa	Science of premix insulin: Where have we reached?	Expert Review of Endocrinology and Metabolism. 2015;10:65-74
93.	Fulcher 2018	Metodyka	Analiza zbiorcza	Efficacy and safety of IDegAsp versus BIAsp 30, both twice daily, in elderly patients with type 2 diabetes: post hoc analysis of two phase 3 randomized controlled BOOST trials.	Diabetes Ther. 2018 Nov 24.

Aneks F. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych

F.1. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Tabela 72.

Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (*Risk of Bias, RoB*) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji.
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna.
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn.
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników.
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów.

Tabela 73.
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy wykorzystując kod randomizacji wygenerowany za pomocą metody opisaną jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (<i>random number table</i>); • System komputerowy (<i>computer random number generator</i>); • Rzut monetą (<i>coin tossing</i>); • Tasowanie kart lub kopert (<i>shuffling cards or envelopes</i>); • Rzut kośćmi (<i>throwing dice</i>); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (<i>drawing of lots</i>); • Minimalizacja*. <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup.</p>
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, wykorzystując kod wygenerowany za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki. <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji.
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzeźroczystych i zabezpieczonych kopert.
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji.	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zabezpieczone lub są przeźroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakkolwiek inny proces niegwarantującym poufności procesu alokacji.
Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów selekcji.	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzeźroczystości i zabezpieczenia).
ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU	
Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania.	Którekolwiek z poniższych:

Kryteria oceny ryzyka błędów w skali RoB

- Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obciążony jest błędem wykonania.

Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów wykonania.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania;
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki.

ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI

Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji.

- Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **nie wpływa** na wynik badania;
- Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji.

- Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie **wpływa** na wynik badania;
- Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obciążony jest błędem detekcji.

Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów detekcji.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji;
- W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki.

NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty.

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty.

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji.

Kryteria oceny ryzyka błędów w skali RoB

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów utraty.

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik.

RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania.

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania.

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w meta-analizie;
- Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.

Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów raportowania.

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej.

Kryteria określające niskie ryzyko błędów.

Badanie wydaje się być pozbawione innych błędów.

Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów.

- Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań;
- Potencjalne ryzyko sfalszowania badań;
- Inne.

Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:

Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów.

- Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów;
- Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.

F.2. Ocena wiarygodności badań klinicznych wg skali NICE

Tabela 74.

Formularz oceny wiarygodności badań klinicznych wg skali NICE

Lp.	Pytanie	Badanie
1.	Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	

Lp.	Pytanie	Badanie
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5.	Czy badanie było miało charakter prospektywny?	
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
Podsumowanie (TAK=1, NIE=0)		

F.3. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 75.
Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor rok)		
Opis badania (metodyka) + cel		
KRYTERIA WŁĄCZENIA		
1)		
KRYTERIA WYKLUCZENIA		
1)		
POPULACJA	Schemat leczenia 1	Schemat leczenia 2
Liczebność grupy		
Płeć męska (%)		
Wiek pacjentów w latach: średnia (SD)		
Rasa (%)	kaukaska	
	czarna	
	azjatycka	
	inna	
Masa ciała w kg: średnia (SD)		
BMI w kg/m ² : średnia (SD)		
Czas trwania choroby w latach: średnia (SD)		
Poziom HbA1c	(%) (SD)	
	mmol/mol (SD)	
Poziom FPG	mmol/l (SD)	
	mg/dl (SD)	
Wcześniejsza terapia insuliną (%)		
Wcześniejsza terapia OAD (%)		

Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor rok)
SCHEMAT BADANIA
Układ badania
Schemat leczenia w grupie badanej
Schemat leczenia w grupie kontrolnej
Kointerwencje
Okres interwencji [tyg.]
Okres obserwacji [tyg.]
OCENA WIARYGODNOŚCI
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)
Testowana hipoteza
Randomizacja
Ukrycie kodu randomizacji
Zaślepienie
Analiza wyników
Utrata z badania (n (%))
Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane
Lokalizacja badania
Sponsor badania
Parametry podlegające ocenie w badaniu
KOMENTARZ

Tabela 76.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie / punkt końcowy	OB	Interwencja	Komparator	Interwencja vs komparator		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD / NNT(H) [95% CI]	

Tabela 77.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Badanie / punkt końcowy	OB	Interwencja		Komparator		Interwencja vs komparator	p
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI]	