

ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.00



SZYBCIEJ DZIAŁAJĄCA INSULINA ASPART (FIASP®) W LECZENIU CUKRZYCY TYPU 1



[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 | 9 |
| 1. WSTĘP..... | 12 |
| 1.1. Cel analizy klinicznej | 12 |
| 1.2. Definicja problemu decyzyjnego | 12 |
| 2. PROBLEM ZDROWOTNY | 13 |
| 3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ | 14 |
| 3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej..... | 14 |
| 3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań..... | 14 |
| 3.2.1. Kryteria włączenia | 14 |
| 3.2.2. Kryteria wykluczenia | 15 |
| 3.3. Wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych..... | 16 |
| 3.3.1. Przeszukane źródła informacji medycznej | 16 |
| 3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji | 17 |
| 3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań..... | 17 |
| 3.5. Ekstrakcja danych | 18 |
| 3.6. Analiza statystyczna..... | 18 |
| 4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH | 20 |
| 5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ..... | 23 |
| 5.1. Wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI)..... | 23 |
| 5.2. Ciągły podskórny wlew insulin (CSII)..... | 25 |
| 6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ | 28 |
| 6.1. Wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI)..... | 28 |
| 6.1.1. Kontrola glikemii..... | 28 |
| 6.1.2. Końcowa dawka insuliny | 31 |
| 6.1.3. Przyrost masy ciała | 31 |
| 6.1.4. Jakość życia..... | 32 |
| 6.1.5. Hipoglikemia..... | 33 |
| 6.1.6. Zdarzenia niepożądane..... | 36 |
| 6.2. Ciągły podskórny wlew insulin (CSII)..... | 38 |
| 6.2.1. Kontrola glikemii..... | 38 |
| 6.2.2. Końcowa dawka insuliny | 39 |
| 6.2.3. Przyrost masy ciała | 40 |

| | | |
|-----------------|--|------------|
| 6.2.4. | Jakość życia..... | 40 |
| 6.2.5. | Hipoglikemia..... | 41 |
| 6.2.6. | Zdarzenia niepożądane..... | 45 |
| 7. | POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA | 47 |
| 7.1. | Alerty bezpieczeństwa | 47 |
| 7.2. | Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych | 49 |
| 8. | WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH | 51 |
| 9. | WNIOSKI KOŃCOWE | 52 |
| 10. | OGRANICZENIA..... | 54 |
| 11. | DYSKUSJA | 55 |
| 12. | BIBLIOGRAFIA | 59 |
| 13. | SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW | 62 |
| ANEKS A. | STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ PIERWOTNYCH I WTÓRNYCH | 64 |
| ANEKS B. | CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ | 67 |
| B.1. | Charakterystyka badania randomizowanego..... | 67 |
| B.2. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych | 73 |
| B.3. | Hierarchia testowania hipotez w badaniach zakwalifikowanych do analizy | 75 |
| ANEKS C. | SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ | 76 |
| C.1. | Wyniki szczegółowe w odniesieniu do jakości życia dla poszczególnych domen kwestionariuszy..... | 76 |
| C.2. | Wyniki szczegółowe w odniesieniu do hipoglikemii | 78 |
| C.3. | Wyniki szczegółowe w odniesieniu do hiperglikemii..... | 84 |
| C.4. | Wyniki bezpieczeństwa szczegółowego | 84 |
| ANEKS D. | WYNIKI METAANALIZ | 87 |
| ANEKS E. | DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH..... | 101 |
| ANEKS F. | BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY | 103 |
| ANEKS G. | FORMULARZE DO OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH..... | 108 |
| G.1. | Ocena ryzyka błędu wg Cochrane | 108 |
| G.2. | Formularze do ekstrakcji danych z badania..... | 112 |

Indeks skrótów

| | |
|---------------|---|
| 1,5-AG | 1,5-Anhydroglucitol |
| ADA | Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (<i>American Diabetes Association</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| bd | Brak danych |
| 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>) |
| CGM | Ciągłe monitorowanie stężenia glukozy (<i>Continuous Glucose Monitoring</i>) |
| CSII | Ciągły podskórny wlew insuliny (<i>Continuous subcutaneous insulin infusion</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>) |
| FDA | Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>) |
| FIAsp | Szybciej działająca insulina aspart (<i>Fast-acting insulin aspart</i>) |
| FPG | Poziom glukozy na czczo w surowicy (<i>Fasting Plasma Glucose</i>) |
| FU | Okres obserwacji (faza badania) (<i>Follow-up</i>) |
| HbA1c | Hemoglobina glikowana (<i>Glycated hemoglobin</i>) |
| IAsp | Insulina aspart (<i>Insulin aspart</i>) |

| | |
|---------------|---|
| IDet | Insulina detemir (<i>Insulin detemir</i>) |
| IDF | Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>) |
| IS | Wynik istotny statystycznie |
| ITT | Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-To-Treat Analysis</i>) |
| IWRS | Interaktywny system internetowy (<i>Interactive web response system</i>) |
| IVRS | System w telekomunikacji, umożliwiający interaktywną obsługę osoby dzwoniącej (<i>Interactive voice response system</i>) |
| LOCF | Metoda ekstrapolacji ostatniej obserwacji (<i>Last observation carried forward</i>) |
| LSM | Metoda najmniejszych kwadratów (<i>Least square methods</i>) |
| MD | Średnia różnica (<i>Mean difference</i>) |
| MDI | Wielokrotne wstrzyknięcia dzienne (<i>Multiple daily injections</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 osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich 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>) |
| NS | Wynik nieistotny statystycznie |

| | |
|-----------------|--|
| NYHA | Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne (<i>New York Heart Association</i>) |
| OD | Raz dziennie (<i>Once daily</i>) |
| OL | Okres leczenia |
| OR | Iloraz szans (<i>Odds ratio</i>) |
| p | Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) |
| PICO | Schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Punkt końcowy (<i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>) |
| PK | Punkt końcowy |
| PPG | Glikemia poposiłkowa (<i>Postprandial glucose</i>) |
| RCT | Randomizowane badania kliniczne (<i>Randomized Controlled trial</i>) |
| RD | Bezwzględna różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>) |
| RI | <i>Run-in</i> (faza badania) |
| RR | Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>) |
| RWD | Badania efektywności rzeczywistej (<i>Real world data</i>) |
| SD | Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>) |
| SE | Błąd standardowy (<i>Standard terror</i>) |
| SF-36 v2 | Kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy (<i>Short –Form 36 Health Survey version 2</i>) |
| SK | Skrining (faza badania) |
| SMPG | Samodzielny pomiar glukozy w osoczu (<i>Self-measured plasma glucose</i>) |
| T1DM | Cukrzyca typu 1 (<i>Type 1 Diabetes Mellitus</i>) |

- TEAE** Zdarzenie niepożądane
(*Adverse Event*)
- TESAE** Ciężkie zdarzenia niepożądane
(*Serious Adverse Events*)
- TRIM-D** Kwestionariusz do oceny jakości życia w leczeniu cukrzycy
(*Treatment Related Impact Measures for Diabetes*)
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów
Biobójczych
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(*World Health Organization*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa FIASp (Fiasp®) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 (T1DM) w porównaniu do insuliny aspart (IASp).

■ 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 FIASp w populacji docelowej.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 1 911 pozycji bibliograficznych (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 99 pozycji. Kryteria włączenia do analizy spełniły 3 randomizowane badania kliniczne opisane w 37 publikacjach.

W dwóch spośród trzech zakwalifikowanych badań RCT (Onset 4 i Onset 5) insulinę bolusową (posiłkową) podawano w ramach CSII, natomiast w jednej pracy w ramach MDI (Onset 1). Dodatkowo w jednej pracy (Onset 1) oceniano skuteczność terapii FIASp podawanej przed i po posiłku.

W toku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej nie odnaleziono przeglądów systematycznych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, a także badań opisujących wyniki dla FIASp zebrane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, tzw. prac typu RWD (*real word data*).

■ Wyniki analizy klinicznej

Wielokrotne wstrzyknięcia insuliny: FIASp pre vs IASp pre

W analizie statystycznej potwierdzono, że **FIASp pre cechuje się nie mniejszym niż IASp pre** wpływem na redukcję poziomu HbA1c (MD = -0,15 [-0,23; -0,07]). Uzyskany wynik wskazuje na znamienne większą redukcję HbA1c w grupie FIASp, przy czym w badaniu nie weryfikowano hipotezy *superiority*. Ponadto zaobserwowano, że FIASp pre w porównaniu z IASp pre poprawia kontrolę glikemii poposiłkowej, wyrażoną mniejszym przyrostem PPG po 1h od posiłku (MD = -1,18 [-1,65; -0,71]), a także po 2h od posiłku (MD = -0,67 [-1,29; -0,04]), przy porównywanym wpływie na poziom FPG (MD = -0,25 [-0,68; 0,18]), co przekładało się na większą szansę uzyskania docelowej wartości HbA1c < 7% (OR = 1,47 [1,02; 2,13]).

Ponadto w grupie leczonej FIASp pre niższe niż w grupie IAsp było ryzyko:

- hipoglikemii ogółem (RR = 0,98 [0,96; 0,997]),
- hipoglikemii potwierdzonej (RR = 0,96 [0,92; 0,99]),
- hipoglikemii ciężkiej lub potwierdzonej (RR = 0,95 [0,92; 0,98]),
- hipoglikemii dziennej ogółem (RR = 0,98 [0,96; 0,99]),
- hipoglikemii dziennej potwierdzonej (RR = 0,95 [0,92; 0,99]),
- hipoglikemii ciężkiej lub potwierdzonej (RR = 0,95 [0,92; 0,98]),
- hipoglikemii objawowej dziennej ciężkiej lub potwierdzonej (RR = 0,96 [0,92; 0,999]).

Nie stwierdzono natomiast różnic pomiędzy grupami w zakresie:

- końcowej całkowitej dobowej dawki insuliny (MD = -0,01 [-0,07; 0,05]),
- przyrostu masy ciała (MD = 0,12 [-0,30; 0,55]),
- ryzyka wystąpienia TEAE ogółem (26 tyg. RR = 0,98 [0,90; 1,07]) oraz poszczególnych rodzajów zdarzeń wchodzących w skład TEAE z wyjątkiem mniejszego ryzyka wystąpienia grypy w grupie FIASp pre (RR = 0,51 [0,27; 0,99]).

Wielokrotne wstrzyknięcia insuliny FIASp post vs IAsp pre

Zastosowanie FIASp post zamiast IAsp pre pozwala na uzyskanie większej elastyczności terapii, przy zachowaniu nie gorszej kontroli glikemii wyrażonej redukcją poziomu HbA1c (MD = 0,04 [-0,04; 0,12]), a także porównywalnym wpływem na redukcję glikemii na czczo (MD = -0,23 [-0,66; 0,20]) oraz uśredniony dla wszystkich posiłków przyrost glikemii poposiłkowej w ramach SMPG (MD = 0,02 [-0,24; 0,28]). Obserwowano wprawdzie nieznacznie wyższy przyrost PPG 1h po posiłku (MD = 0,93 [0,46; 1,40]), przy braku istotnych statystycznie różnic w pomiarze dokonywanym 2 h po posiłku (MD = 0,30 [-0,34; 0,93]). Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c <7% (RR = 0,73 [0,49; 1,07]).

Ponadto w grupie FIASp post niższe niż w ramieniu IAsp pre było ryzyko występowania hipoglikemii ogółem (RR = 0,98 [0,96; 0,999]), hipoglikemii dziennej ogółem (RR = 0,98 [0,96; 0,999]) oraz hipoglikemii dziennej ciężkiej lub potwierdzonej (RR = 0,96 [0,93; 0,995]), przy braku istotnych statystycznie różnic pod względem ryzyka hipoglikemii potwierdzonej (RR = 0,98 [0,95; 1,01]) oraz hipoglikemii ciężkiej wg ADA (RR = 0,94 [0,59; 1,52]).

Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w zakresie:

- końcowej całkowitej dobowej dawki insuliny (MD = 0,01 [-0,05; 0,07]),
- przyrostu masy ciała (MD = 0,16 [-0,27; 0,58]),
- ryzyka wystąpienia TEAE ogółem (RR = 0,93 [0,86; 1,02]) oraz poszczególnych rodzajów zdarzeń wchodzących w skład TEAE z wyjątkiem mniejszego ryzyka wystąpienia grypy w grupie FIASp post (RR = 0,44 [0,22; 0,89]).

Ciągły podskórny wlew insuliny: FIASp vs IAsp

FIAsp w porównaniu do IAsp cechuje się porównywalnym wpływem na wyrównanie glikemiczne wyrażone, redukcją poziomu HbA1c (MD = 0,01 [-0,21; 0,22]), redukcją poziomu FPG (MD = -0,04 [-0,47; 0,38]) oraz szansą uzyskania docelowych wartości HbA1c <7,0% (OR = 0,84 [0,52; 1,37]), przy lepszej kontroli glikemii poposiłkowej, wyrażonej mniejszym przyrostem PPG w ramach SMPG dla wszystkich posiłków (MD = -0,46 [-0,90; -0,02]) oraz mniejszym przyrostem PPG po 1h i 2h od posiłku (MD = -0,91 [-1,43; -0,39], MD = -0,90 [-1,58; -0,22]).

Ponadto w grupie FIASp odnotowano mniejszy niż w IAsp przyrost masy ciała (MD = -0,31 [-0,54; -0,09]), przy braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie:

- końcowej całkowitej dobowej dawki insuliny dla całego schematu leczenia (MD = 0,02 [-0,02; 0,05]),
- ryzyka występowania hipoglikemii potwierdzonej (RR = 1,02 [0,99; 1,06]),
- ryzyka występowania hipoglikemii ciężkiej wg ADA (RR = 2,00 [0,74; 5,38]),
- ryzyka występowania hipoglikemii dziennej potwierdzonej (RR = 1,02 [0,98; 1,07]),
- ryzyka występowania hipoglikemii nocnej potwierdzonej (RR = 0,99 [0,86; 1,13]),
- ryzykiem wystąpienia TEAE ogółem (RR = 1,07 [0,95; 1,21]) oraz poszczególnych rodzajów zdarzeń wchodzących w skład TEAE.

■ Wnioski końcowe

Podsumowując, u pacjentów z cukrzycą typu 1 FIASp stosowana w schemacie MDI zmniejsza ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii w porównaniu z IAsp, zapewniając jednocześnie nieco lepszą kontrolę glikemii w analogicznym schemacie dawkowania (przed posiłkiem) lub porównywalną kontrolę glikemii przy większej elastyczności terapii (możliwość stosowania po posiłku). Z kolei FIASp stosowana w schemacie CSII nie różni się od IAsp pod względem ryzyka występowania epizodów hipoglikemii, a jednocześnie zapewnia porównywalną kontrolę glikemii mierzoną poziomem HbA1c, lepsze wyrównanie glikemii poposiłkowej oraz mniejszy przyrost masy ciała.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa FIASp (Fiasp®) w leczeniu dorosłych pacjentów z T1DM w porównaniu do terapii z wykorzystaniem IAsp.

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 (Tabela 1).

Tabela 1.
Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

| Obszar analizy | Szczegóły |
|-----------------------|--|
| Populacja | Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 1 (T1DM). |
| Interwencja | FIAsp (Fiasp®) stosowana w dawce zgodnej z ChPL oraz w schematach terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce. |
| Komparator | IAsp stosowana w dawce zgodnej z ChPL oraz w schematach terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce. |
| 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 i przyrostu wagi <3,0%), ○ redukcja poziomu FPG [mmol/l], ○ zmiana przyrostu glikemii poposiłkowej w 7-9-7 punktowym SMPG, ○ zmiana przyrostu PPG od posiłku (test posiłkowy) po 1, 2, 3 i 4 godz. • końcowa dawka insuliny [U/kg], • przyrost masy ciała [kg], • epizody hipoglikemii: <ul style="list-style-type: none"> ○ częstość hipoglikemii potwierdzonej, objawowej, nocnej, dziennej lub ciężkiej wg def. ADA, ○ ryzyko hipoglikemii potwierdzonej, objawowej, nocnej, dziennej lub ciężkiej, wg def. ADA, • jakość życia oceniana wg kwestionariusza SF-36 i TRIM-D, • zdarzenia niepożądane (TEAE, TESAE i in.). |

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 Fiasp® [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.

3.2.1. Kryteria włączenia

Populacja

- Dorośli pacjenci z cukrzycą typu 1 (T1DM).

Interwencja

- FIAsp (Fiasp®) stosowana w dawce zgodnej z ChPL oraz w schematach terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce¹.

Komparatory

- IAsp stosowana w dawce zgodnej z ChPL oraz w schematach terapeutycznych aktualnie finansowanych ze środków publicznych w Polsce.

¹ Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1, 2]

Punkty końcowe

- **kontrola glikemii:**
 - redukcja poziomu HbA1c [%],
 - docelowy poziom HbA1c (<7,0% lub 6,5%, w tym bez hipoglikemii potwierdzonej, ciężkiej i przyrostu wagi <3,0%),
 - redukcja poziomu FPG [mmol/l],
 - zmiana przyrostu glikemii poposiłkowej w 7-9-7 punktowym SMPG,
 - zmiana przyrostu PPG od posiłku (test posiłkowy) po 1, 2, 3 i 4 godz.
- **końcowa dawka insuliny [U/kg],**
- **przyrost masy ciała [kg],**
- **epizody hipoglikemii:**
 - częstość hipoglikemii potwierdzonej, objawowej, nocnej, dziennej lub ciężkiej wg def. ADA,
 - ryzyko hipoglikemii potwierdzonej, objawowej, nocnej, dziennej lub ciężkiej, wg def. ADA
- **jakość życia** wg skali SF-36 i TRIM-D,
- **zdarzenia niepożądane** (TEAE, TESAЕ i in.).

Metodyka

- 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.

Dodatkowe kryteria włączenia:

- badania opublikowane w postaci 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),
- badania opublikowane w języku angielskim lub polskim,
- badania przeprowadzone u ludzi.

3.2.2. Kryteria wykluczenia

- badania pierwotne oraz opracowania wtórne, dla których nie opublikowano publikacji pełnotekstowej,
- prace opisujące pojedyncze przypadki,
- niesystematyczne opracowania wtórne danych pierwotnych,
- przeglądy systematyczne, w których dokonano przeszukania tylko jednego źródła informacji medycznej i/lub w których analizowana populacja była niezgodna z definicją populacji docelowej.

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 punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie 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),
- Strony internetowe producentów leków (NovoNordisk),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO).

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano 7 stycznia 2019 r. (Rozdz. Aneks A). Następnie 25 lutego 2019 r. przeprowadzono powtórne przeszukanie głównych baz informacji medycznej, celem weryfikacji aktualności uzyskanych rezultatów.

3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków (MMo, 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 innego 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. G.1).

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. G.2). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez innego analityka (MKS). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka (PR).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych i 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 (MKS).

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 ciągłe 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). Wartości median prezentowano wyłącznie, gdy w publikacji nie przedstawiono średnich. W analizie klinicznej wykorzystywano dane dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. 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 oszacowanych parametrów względnych wraz z przedziałem ufności. W analizie korzystano z danych uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników. 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 (*International Classification of Diseases version 10*), o ile były one podane w publikacjach źródłowych.

Wszystkie wartości parametrów względnych i bezwzględnych oraz wartości p zostały oszacowane na potrzeby niniejszej analizy klinicznej, chyba że w opisie wskazano inaczej.

[Redacted text block]

4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej oraz pozostałych źródeł informacji naukowej odnaleziono łącznie 1 911 pozycji bibliograficznych. Po usunięciu duplikatów w dalszej analizie uwzględniono 1 180 publikacji. Wstępnej selekcji prac dokonano na podstawie tytułów oraz abstraktów, w związku z czym do dalszej analizy w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 99 pozycji.

Kryteria włączenia spełniły 3 badania RCT (łącznie 37 publikacji):

- Onset 1 (26 publikacji),
- Onset 4 (7 publikacji),
- Onset 5 (6 publikacji).

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

Poniżej zamieszczono diagram PRISMA obrazujący proces selekcji publikacji () oraz tabelę z zestawieniem badań włączonych do niniejszej analizy klinicznej (Tabela 2). Badania wykluczone wraz z ich przyczynami wykluczenia przedstawiono w Aneksie (Rozdz. Aneks F)

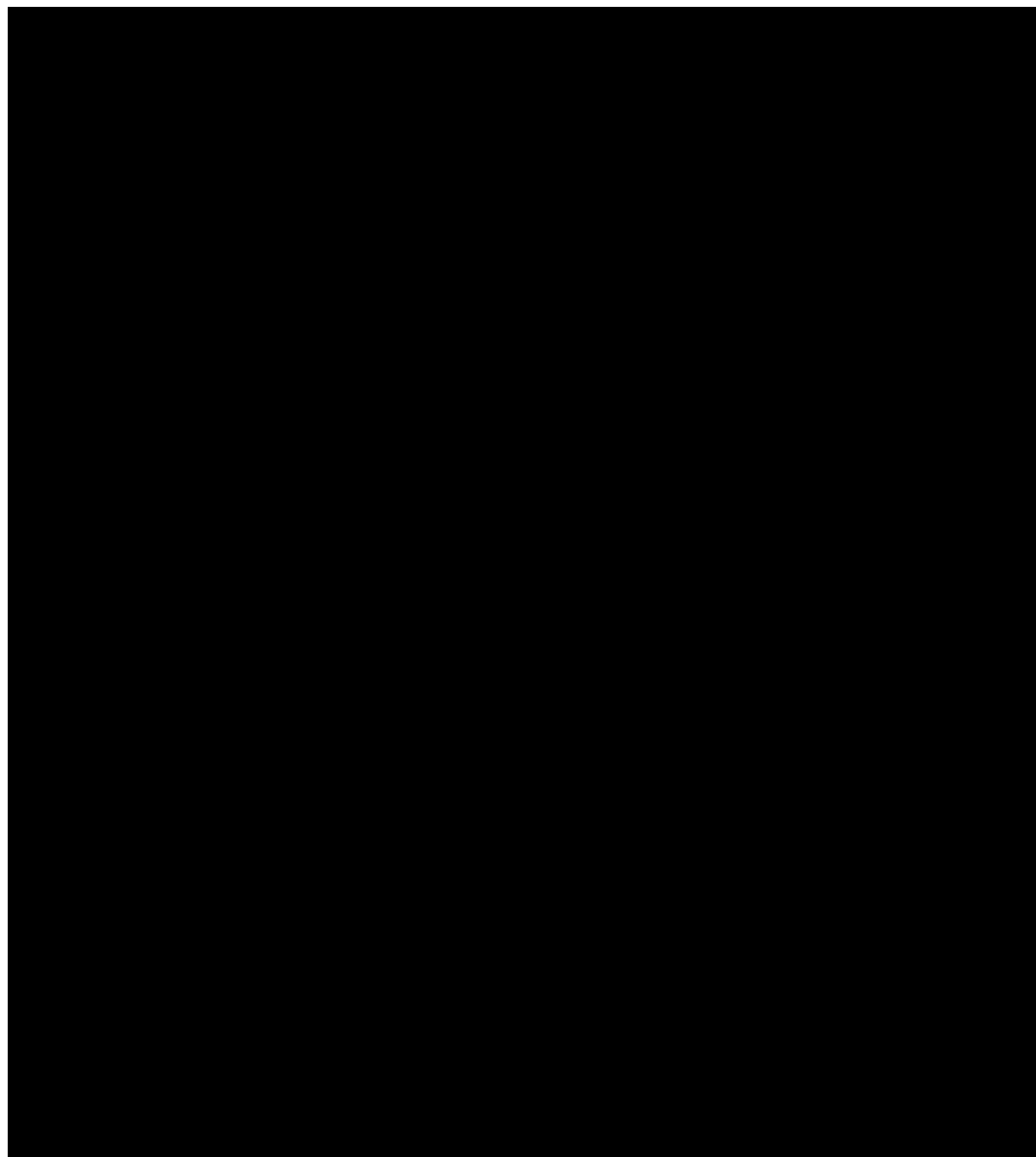


Tabela 2.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

| Badanie | Publikacja | Opis | Ref. |
|----------------|---------------------------|---|------|
| T1DM | | | |
| Onset 1 | Russell-Jones 2017 | Publikacja główna do badania Onset 1 | [5] |
| | Mathieu 2018 | Publikacja główna do badania Onset 1 | [6] |
| | EMA 2016 | Raporty EMA dla produktu leczniczego Fiasp® | [7] |
| | Bode 2018 | Abstrakt do badania Onset 1 | [8] |

| Badanie | Publikacja | Opis | Ref. |
|----------------|-----------------------|---|------|
| | Bowering 2018 | Publikacja dodatkowa do badania Onset 1 | [9] |
| | De Block 2018 | Abstrakt do badania Onset 1 | [10] |
| | Heller 2017 | Abstrakt do badania Onset 1 | [11] |
| | Heller 2017 | Abstrakt do badania Onset 1 | [12] |
| | Heller 2018 | Abstrakt do badania Onset 1 | [13] |
| | Leelarathna 2018 | Abstrakt do badania Onset 1 | [14] |
| | Mathieu 2017 | Abstrakt do badania Onset 1 | [15] |
| | NCT01831765 | Raport clinicaltrials.gov do badania Onset 1 | [16] |
| | NN1218-3852a | Raport NovoNordisk do badania Onset 1 | [17] |
| | NN1218-3852b | Streszczenie raportu NovoNordisk do badania Onset 1 | [18] |
| | Philis-Tsim kas 2017 | Abstrakt do badania Onset 1 | [19] |
| | Philis-Tsim kas 2017 | Abstrakt do badania Onset 1 | [20] |
| | Philis-Tsim kas 2018 | Abstrakt do badania Onset 1 | [21] |
| | Russell-Jones 2016 | Abstrakt do badania Onset 1 | [22] |
| | Russell-Jones 2016 | Abstrakt do badania Onset 1 | [23] |
| | Russell-Jones 2016 | Abstrakt do badania Onset 1 | [24] |
| | Russell-Jones 2017 | Abstrakt do badania Onset 1 | [25] |
| | Russell-Jones 2017 | Abstrakt do badania Onset 1 | [26] |
| | Russell-Jones 2018 | Abstrakt do badania Onset 1 | [27] |
| | Russell-Jones 2018 | Abstrakt do badania Onset 1 | [28] |
| | Twigg 2018 | Abstrakt do badania Onset 1 | [29] |
| | Twigg 2018 | Abstrakt do badania Onset 1 | [30] |
| | Zijlistra 2018 | Publikacja główna do badania Onset 4 | [31] |
| | EMA 2016 | Raporty EMA dla produktu leczniczego Fiasp® | [7] |
| | NCT01999322 | Raport clinicaltrials.gov do badania Onset 4 | [32] |
| Onset 4 | NN1218-3931a | Raport NovoNordisk do badania Onset 4 | [33] |
| | NN1218-3931b | Streszczenie raportu NovoNordisk do badania Onset 4 | [34] |
| | Zijstra 2016 | Abstrakt do badania Onset 4 | [35] |
| | Zijstra 2017 | Abstrakt do badania Onset 4 | [36] |
| | Klonoff 2018 | Publikacja główna do badania Onset 5 | [37] |
| | Klonoff 2018 | Abstrakt do badania Onset 5 | [38] |
| | EMA 2016 | Raporty EMA dla produktu leczniczego Fiasp® | [7] |
| Onset 5 | NCT02825251 | Raport clinicaltrials.gov do badania Onset 5 | [39] |
| | NN1218-3854a | Raport NovoNordisk do badania Onset 5 | [40] |
| | NN1218-3854b | Streszczenie raportu NovoNordisk do badania Onset 5 | [41] |

5. Charakterystyka badań

5.1. Wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI)

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, które spełniało kryteria włączenia do analizy klinicznej - Onset 1 opisane w 26 publikacjach.

Badanie Onset 1 zostało zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa FIASp względem IAsp, stosowanych w terapii skojarzonej z IDet wśród dorosłych pacjentów z T1DM, wcześniej leczonych. Pracę zaprojektowano jako randomizowaną (typ IIA wg AOTMiT), trójramienną, wielośrodkową próbę kliniczną, typu *treat to target*, fazy III, w układzie grup równoległych. W badaniu Onset 1 dokonano porównania 2 schematów stosowania FIASp – przed i po posiłku – względem IAsp, którą podawano przed posiłkiem (porównanie 1: IDet + **FIAsp pre** vs IDet + **IAsp pre** oraz porównanie 2: IDet + **FIAsp post** vs IDet + **IAsp pre**). W badaniu przeprowadzono randomizację komputerową ze stratyfikacją, która uwzględniała następujące czynniki: zastosowana metoda dostosowania insuliny bolusowej (algorytm oparty na zliczeniu węglowodanów vs predefiniowany algorytm dawkowania insuliny bolusowej), aktualny schemat leczenia insuliną bazalną (OD vs BID), stosowanie ciągłego monitorowania glikemii (CGM) i wysoką częstość wykonywania testu posiłkowego przez pacjentów (tak vs nie). W badaniu zapewniono prawidłowe ukrycie kodu alokacji za pomocą centralnego systemu IVRS/IWRS. Zaślepienie zastosowano wyłącznie w przypadku dwóch ramion badania, tj. dla porównania 1: FIASp pre vs IAsp pre, natomiast zaślepienie ramienia FIASp post nie było możliwe ze względów technicznych. Zastosowanie placebo imitującego insulinę szybko działającą byłoby nieetyczne, a ponadto nieskuteczne, gdyż preparat ten wywołuje określony efekt fizjologiczny (spadek poziomu glikemii), stosunkowo łatwo rozpoznawalny przez pacjenta, choćby ze względu na konieczność prowadzenia samokontroli poziomu glikemii. Ocenę niektórych punktów końcowych (w tym I-rzędowy punkt końcowy) przeprowadzono w centralnym laboratorium wg wystandardyzowanych procedur. Podsumowanie oceny wg Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3), natomiast szczegółową ocenę dotyczącą ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.2).

Pierwszorzędowym punktem końcowym była zmiana poziomu HbA1c po 26 tyg. Dodatkowo w ramach oceny skuteczności analizowano również stopień kontroli glikemii (np. PPG, FPG, ocenę profilu SMPG), osiągnięcie docelowego poziomu HbA1c, ryzyko i częstość epizodów hipoglikemii, zmianę poziomu markera 1,5-anhydroglucitolu (1,5-AG), przyrost masy ciała, końcową dawkę insuliny oraz jakość życia. W ramach oceny bezpieczeństwa, poza zdarzeniami niepożądanymi, analizowano również wyniki parametrów laboratoryjnych, funkcje życiowe oraz częstość reakcji alergicznych. Wyniki odnoszące się do skuteczności analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (analiza ITT, *intention to treat*), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa oceniano wśród pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). W badaniu testowano

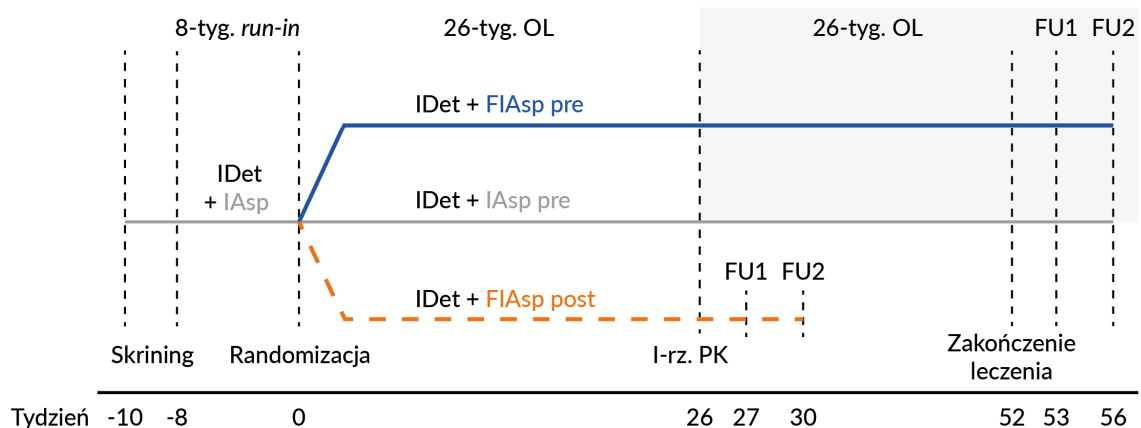
hipotezę *non-inferiority* dla I-rzędowego punktu końcowego a po spełnieniu założeń dla pozostałych punktów końcowych oceniano również hipotezę *superiority* wg predefiniowanej hierarchii (*hierarchical testing procedure*) (Tabela 30). Sponsorem badania była firma NovoNordisk A/S.

W badaniu Onset 1 wzięło udział łącznie 1 143 pacjentów. Średni wiek pacjentów wynosił ok. 44 lata, mężczyźni stanowili 59% populacji. Średnia wyjściowa masa ciała wśród populacji wynosiła ok. 80 kg, a współczynnik BMI 26,7 kg/m². Czas trwania choroby wynosił ok. 20 lat. Średni wyjściowy wynik poziomu HbA1c wynosił 7,6%, a poziom FPG wynosił 8,1 mmol/l.

Okres leczenia w badaniu Onset 1 wynosił 52 tyg. i był podzielony na dwie fazy: fazę główną, trwającą 26 tyg. dla porównania 3 ramion oraz fazę rozszerzoną, trwającą następne 26 tyg. i mającą na celu uzyskanie dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa grup stosujących schematy: IDet + **FIAsp pre** oraz IDet + **IAsp pre**. Okres 8 tyg. przed rozpoczęciem leczenia obejmował optymalizację dawki insuliny bazalnej (faza *run-in*) (Rysunek 2). W ramach badania Onset 1 stosowano intensywną insulinoterapię wg schematu *basal-bolus*. We wszystkich grupach w ramach terapii insuliną bazalną pacjentom podawano podskórnie raz lub dwa razy dziennie IDet, natomiast w ramach terapii insuliną bolusową grupach w badanych podawano podskórnie FIAsp przed posiłkiem lub FIAsp po posiłku z kolei w grupie kontrolnej IAsp.

Szczegółowe dane dotyczące charakterystyki badania i pacjentów przedstawiono a Aneksie (Rozdz.B.1).

Rysunek 2.
Schemat badania Onset 1



5.2. Ciągły podskórny wlew insulin (CSII)

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

- Onset 4 opisane w 7 publikacjach,
- Onset 5 opisane w 6 publikacjach.

Badania Onset 4 i Onset 5 zostały zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa, a także kompatybilności z pompami insulinowymi produktu FIAsp oraz produktu IAsp u dorosłych pacjentów z T1DM (porównanie **FIAsp vs IAsp**). Obie prace zaprojektowano jako randomizowane (typ IIA wg AOTMiT), podwójnie zaślepione próby kliniczne fazy III, w układzie grup równoległych. W badaniu Onset 4 nie podano informacji nt. zastosowanej metody randomizacji ani ukrycia kodu alokacji, natomiast pacjenci w momencie przydziału do poszczególnych grup podlegali stratyfikacji ze względu na rodzaj zastosowanego zestawu do infuzji (Quick-Set® vs Silhouette®). Z kolei w badaniu Onset 5 zastosowano randomizację komputerową ze stratyfikacją ze względu na obecność lub brak systemu ciąglego monitorowania glikemii (CGM). Zapewniono także ukrycie kodu alokacji za pomocą centralnego systemu IVRS/IWRS. W obu pracach zastosowano podwójne zaślepienie. Podsumowanie oceny wg Cochrane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3) natomiast szczegółową ocenę dotyczącą ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Aneksie (Rozdz. B.2).

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu Onset 4 w ramach oceny kompatybilności pompy insulinowej były epizody potwierdzonej mikroskopowo okluzji w zestawie infuzyjnym pompy insulinowej, natomiast w badaniu Onset 5 kontrola glikemii, wyrażona zmianą stężenia HbA1c po 16 tyg. W obu badaniach oceniano także inne parametry, m.in. kontrolę glikemii (np. FPG, ocenę profilu SMPG, osiągnięcie docelowego poziomu HbA1c), zmianę masy ciała, końcową dawkę insuliny, epizody hipoglikemii oraz bezpieczeństwo terapii w zakresie wystąpienia zdarzeń niepożądanych, nieprawidłowości w parametrach laboratoryjnych oraz funkcjach życiowych.

W badaniu Onset 5 wyniki odnoszące się do skuteczności analizowano w populacji zgodnej z intencją leczenia (analiza ITT, *intention to treat*), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów, natomiast wyniki dotyczące bezpieczeństwa oceniano wśród pacjentów, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku (mITT). W badaniu Onset 4 zarówno skuteczność, jak i bezpieczeństwo oceniano w ramach analizy ITT. W badaniu Onset 5 dla I-rzędowego punktu końcowego weryfikowano hipotezę *non-inferiority*, a następnie po spełnieniu założeń dla ww. hipotezy weryfikowano hipotezę *superiority* dla pozostałych punktów końcowych wg predefiniowanej hierarchii (Tabela 31). Z kolei badanie Onset 4 nie zostało zaprojektowane w celu testowania jakiegokolwiek hipotezy. Sponsorem badań była firma NovoNordisk A/S.

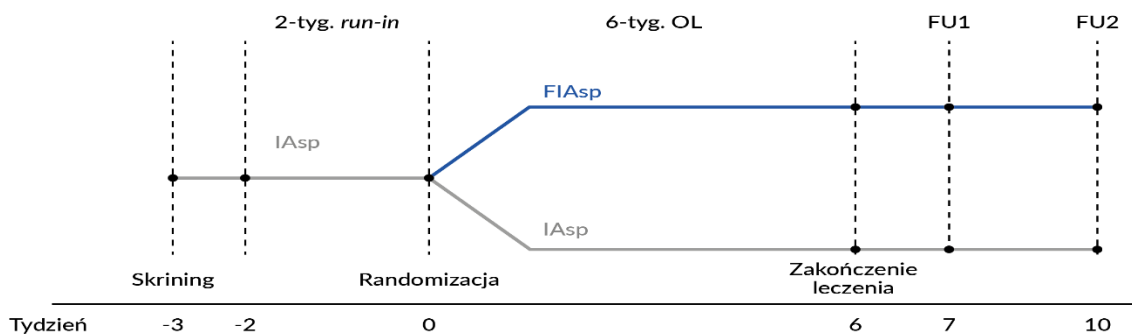
W obu pracach udział wzięło łącznie 509 pacjentów, przy czym w badaniu Onset 4 uczestniczyło zaledwie 47 pacjentów. Łącznie w obu badaniach mężczyźni stanowili ok 52% populacji. Średni wiek pacjentów w obu badaniach wynosił ok 44 lat, natomiast średnia wyjściowa masa ciała wynosiła 83 kg

w badaniu Onset 4 i 78 kg w badaniu Onset 5. W obu badaniach średni wyjściowy współczynnik BMI wynosił ok. 26,3 kg/m², a czas trwania choroby ok. 24 lata. Średni wyjściowy wynik poziomu HbA1c wynosił ok 7,5%, a poziom FPG wynosił 155,6 mg/dl i 135,1 mg/dl odpowiednio w badaniu Onset 4 i Onset 5.

Okres leczenia w badaniu Onset 4 wynosił 6 tyg. (Rysunek 3), a w badaniu Onset 5 – 16 tyg (Rysunek 4). W obu badaniach pacjenci otrzymywali ciągle podskórny wlew insuliny FIAsp bądź IAsp za pomocą zestawu infuzyjnego z pompą insulinową. Protokoły obu badań dopuszczały stosowanie kointerwencji w związku z obecnością chorób współtowarzyszących.

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

Rysunek 3.
Schemat badania Onset 4



Rysunek 4.
Schemat badania Onset 5

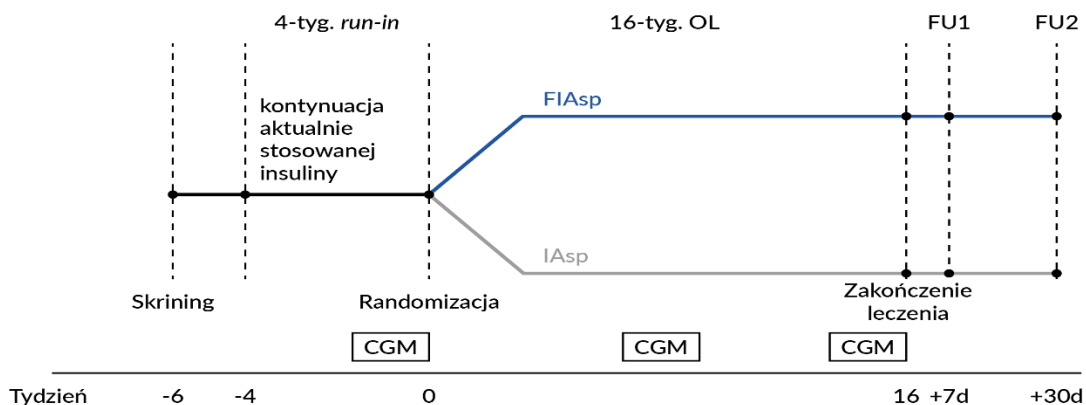


Tabela 3.
Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

| Obszar | Onset 1 | Onset 1 | Onset 4 | Onset 5 |
|-----------------------------------|-----------------------|------------------------|---------|---------|
| | FIAsp pre vs IAsp pre | FIAsp post vs IAsp pre | | |
| Proces randomizacji | N | N | NJ | N |
| Ukrycie kodu alokacji | N | N | NJ | N |
| Zaślepienie pacjentów i personelu | N | W | N | N |
| Zaślepienie oceny wyników | Skuteczność | N | N | N |
| | Bezpieczeństwo | NJ | NJ | N |
| Kompletność danych | NJ | NJ | N | N |
| Selektywne raportowanie wyników | N | N | N | N |
| Inne | N | N | N | N |

N – niskie ryzyko, NJ – niejasne ryzyko, W – wysokie ryzyko

Tabela 4.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych do analizy

| Badanie | Porównanie | 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] |
| MDI | | | | | | | | | | | |
| Onset 1 pre | IDet + FIAsp pre vs IDet + IAsp pre | 381 vs 380 | 46,1 vs 43,7 | 56 vs 63 | 78,6 vs 80,2 | 26,4 vs 26,7 | 20,9 vs 19,3 | 7,6 vs 7,6 | 59,7 vs 59,3 | 8,4 vs 7,9 | 151,4 vs 141,8 |
| Onset 1 post | IDet + FIAsp post vs IDet + IAsp pre | 382 vs 380 | 43,5 vs 43,7 | 57 vs 63 | 80,5 vs 80,2 | 26,9 vs 26,7 | 19,5 vs 19,3 | 7,6 vs 7,6 | 59,9 vs 59,3 | 8,1 vs 7,9 | 145,6 vs 141,8 |
| CSII | | | | | | | | | | | |
| Onset 4 | FIAsp vs IAsp | 25 vs 12 | 48,9 vs 34,7 | 56 vs 67 | 84,2 vs 81,2 | 27,0 vs 25,7 | 25,9 vs 20,3 | 7,3 vs 7,7 | 56,8 vs 61,1 | 8,3 vs 9,3 | 149,9 vs 167,4 |
| Onset 5 | FIAsp vs IAsp | 236 vs 236 | 43,3 vs 43,6 | 44 vs 42 | 76,9 vs 78,2 | 26,2 vs 26,5 | 25,0 vs 23,3 | 7,5 vs 7,5 | 58,4 vs 58,4 | 7,6 vs 7,4 | 136,9 vs 133,3 |

6. Wyniki analizy klinicznej

6.1. Wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI)

6.1.1. Kontrola glikemii

Fiasp pre

Analiza wyników pochodzących z badania Onset 1 wykazała, iż terapia Fiasp pre jest nie gorsza (*non-inferiority*) niż terapia IAsp pre w zakresie kontroli glikemii wyrażonej średnią procentową redukcją HbA1c. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie redukcji poziomu FPG (Tabela 5). W badaniu kontrolę glikemii oceniano także za pomocą testu posiłkowego jako zmiana przyrostu PPG po 1, 2, 3 lub 4 godz. od posiłku oraz za pomocą glikemii poposiłkowej mierzonej 120 min. po posiłku w ramach 7-9-7 punktowego SMPG. Zaobserwowano istotne statystycznie różnice w zakresie zamiany przyrostu PPG po 1h od posiłku na korzyść terapii Fiasp pre po 26 i 52 tyg. W zakresie zmiany przyrostu PPG po 2h od posiłku przewagę Fiasp pre nad IAsp pre obserwowano tylko po 26 tyg., potwierdzając tym samym hipotezę *superiority* dla tego punktu końcowego. W zakresie pozostałych zmian przyrostu PPG nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 5). W zakresie glikemii poposiłkowej mierzonej 120 min. po posiłku w ramach 7-9-7 punktowego SMPG nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, z wyjątkiem glikemii mierzonej po śniadaniu i po kolacji, które były istotnie statystycznie niższe w grupie Fiasp pre po 52 tyg. leczenia (Tabela 5).

Dodatkowo w badaniu Onset 1 oceniano odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c (<7,0% lub ≤6,5%), a także osiągających docelowy poziom HbA1c (<7% lub ≤6,5%) bez obecności hipoglikemii ciężkiej oraz bez hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała <3,0%. Wyniki analizy wskazują na istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c <7% w schemacie podawania Fiasp pre w porównaniu do IAsp pre po 26 tyg. leczenia. Nie obserwowano natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie pozostałych ocenianych punktów końcowych (Tabela 6).

Fiasp post

Analiza wyników pochodzących z badania Onset 1 wykazała, iż terapia Fiasp post jest nie gorsza (*non-inferiority*) niż terapia IAsp pre w zakresie kontroli glikemii wyrażonej średnią procentową redukcją HbA1c. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi grupami w redukcji poziomu FPG (Tabela 5). Zaobserwowano natomiast istotny statystycznie przyrost PPG po 1h od posiłku w grupie Fiasp post w porównaniu do IAsp pre. W zakresie pozostałych zmian przyrostu PPG

nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, podobnie jak w zakresie glikemii poposiłkowej mierzonej 120 min. po posiłku w ramach 7-9-7 punktowego SMPG (Tabela 5).

Wyniki analizy wskazują, że w grupie FIAsp post w porównaniu z IAsp pre nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów z docelowym poziomem HbA1c <7%, natomiast znamienne niższe było prawdopodobieństwo uzyskania: docelowego poziomu HbA1c <7% bez hipoglikemii ciężkiej, docelowego poziomu HbA1c ≤6,5%, docelowego poziomu HbA1c ≤6,5% bez hipoglikemii ciężkiej, a także docelowego poziomu HbA1c ≤6,5% bez hipoglikemii ciężkiej oraz bez przyrostu masy ciała ≥3,0% (Tabela 6).

Tabela 5.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii w badaniu Onset 1 w populacji z T1DM [dane ciągłe]

| Schemat podawania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp pre | | Porównanie grup MD [95% CI] ^b | p ^a |
|--|-----------|-------|--------------|----------|-------------|---|---------------------|
| | | N | LSM (SE) | N | LSM (SE) | | |
| Redukcja poziomu HbA1c [%] | | | | | | | |
| PRE | 26 | 378 | -0,32 (bd) | 380 | -0,17 (bd) | -0,15 [-0,23; -0,07]^c | 0,0003 ^d |
| | 52 | 378 | -0,08 (0,03) | 380 | 0,01 (0,03) | -0,10 [-0,19; -0,00]^c | 0,0424 |
| POST | 26 | 379 | -0,13 (bd) | 380 | -0,17 (bd) | 0,04 [-0,04; 0,12] | <0,0001 |
| Redukcja poziomu FPG [mmol/l] | | | | | | | |
| PRE | 26 | 367 | -0,17 (bd) | 370 | 0,08 (bd) | -0,25 [-0,68; 0,18] | NS |
| | 52 | 368 | 0,29 (bd) | 371 | 0,23 (bd) | 0,07 [-0,39; 0,53] | NS |
| POST | 26 | 366 | -0,15 (bd) | 370 | 0,08 (bd) | -0,23 [-0,66; 0,20] | NS |
| Zmiana przyrostu PPG po 1h od posiłku (test posiłkowy) [mmol/l] | | | | | | | |
| PRE | 26 | 352 | -0,84 (bd) | 350 | 0,34 (bd) | -1,18 [-1,65; -0,71] | <0,0001 |
| | 52 | 355 | -1,05 (bd) | 354 | -0,14 (bd) | -0,91 [-1,40; -0,43] | 0,0002 |
| POST | 26 | 344 | 1,27 (bd) | 350 | 0,34 (bd) | 0,93 [0,46; 1,40] | 0,0001 |
| Zmiana przyrostu PPG po 2h od posiłku (test posiłkowy) [mmol/l] | | | | | | | |
| PRE | 26 | 353 | -0,29 (bd) | 350 | 0,38 (bd) | -0,67 [-1,29; -0,04] | 0,0375 |
| | 52 | 357 | -0,45 (bd) | 353 | -0,03 (bd) | -0,42 [-1,11; 0,27] | NS |
| POST | 26 | 347 | 0,67 (bd) | 350 | 0,38 (bd) | 0,30 [-0,34; 0,93] | NS |
| Zmiana przyrostu PPG po 3h od posiłku (test posiłkowy) [mmol/l] | | | | | | | |
| PRE | 26 | 356 | 0,33 (bd) | 346 | 0,26 (bd) | 0,07 [-0,59; 0,73] | NS |
| | 52 | 358 | 0,34 (bd) | 350 | 0,19 (bd) | 0,15 [-0,58; 0,87] | NS |
| POST | 26 | 345 | 0,62 (bd) | 346 | 0,26 (bd) | 0,37 [-0,30; 1,03] | NS |
| Zmiana przyrostu PPG po 4h od posiłku (test posiłkowy) [mmol/l] | | | | | | | |
| PRE | 26 | 349 | 0,35 (bd) | 346 | 0,16 (bd) | 0,19 [-0,45; 0,82] | NS |
| | 52 | 353 | 0,41 (bd) | 349 | 0,18 (bd) | 0,24 [-0,45; 0,92] | NS |
| POST | 26 | 339 | 0,58 (bd) | 346 | 0,16 (bd) | 0,42 [-0,22; 1,06] | NS |
| Zmiana przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG [mmol/l] / WSZYSTKI POSIŁKI | | | | | | | |
| PRE | 26 | 326 | -0,54 (bd) | 340 | -0,33 (bd) | -0,21 [-0,47; 0,05] | NS |
| | 52 | 330 | -0,42 (bd) | 346 | -0,16 (bd) | -0,25 [-0,52; 0,01] | NS |
| POST | 26 | 341 | -0,30 (bd) | 340 | -0,33 (bd) | 0,02 [-0,24; 0,28] | NS |
| Zmiana przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG [mmol/l] / ŚNIADANIE | | | | | | | |
| PRE | 26 | 331 | -0,70 (bd) | 351 | -0,53 (bd) | -0,16 [-0,63; 0,30] | NS |
| | 52 | 335 | -0,83 (bd) | 353 | -0,39 (bd) | -0,44 [-0,87; -0,01] | IS |

| Schemat podawania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp pre | | Porównanie grup MD [95% CI] ^b | p ^a |
|---|-----------|-------|------------|----------|------------|---|----------------|
| | | N | LSM (SE) | N | LSM (SE) | | |
| POST | 26 | 345 | -0,55 (bd) | 351 | -0,53 (bd) | -0,01 [-0,48; 0,45] | NS |
| Zmiana przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG [mmol/l] / OBIAD | | | | | | | |
| PRE | 26 | 333 | -0,64 (bd) | 351 | -0,27 (bd) | -0,37 [-0,78; 0,05] | NS |
| | 52 | 337 | -0,05 (bd) | 353 | -0,19 (bd) | 0,14 [-0,28; 0,57] | NS |
| POST | 26 | 345 | -0,34 (bd) | 351 | -0,27 (bd) | -0,07 [-0,49; 0,34] | NS |
| Zmiana przyrostu PPG w 7-9-7-punktowym SMPG [mmol/l] / KOLACJA | | | | | | | |
| PRE | 26 | 333 | -0,31 (bd) | 346 | -0,12 (bd) | -0,19 [-0,63; 0,25] | NS |
| | 52 | 337 | -0,38 (bd) | 350 | 0,09 (bd) | -0,47 [-0,89; -0,05] | IS |
| POST | 26 | 348 | -0,01 (bd) | 346 | -0,12 (bd) | 0,11 [-0,32; 0,55] | NS |

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

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

c) Nie weryfikowano hipotezy *superiority*, jednakże uzyskany wynik wskazuje na przewagę FIAsp pre nad IAsp pre.

d) Wartość $p < 0,0001$ dla testu *non-inferiority*.

Tabela 6.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do uzyskania docelowej wartości glikemii w badaniu Onset 1 w populacji z T1DM [dane dychotomiczne]

| Schemat podawania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp pre | | Porównanie grup OR [95% CI] | p ^a |
|--|-----------|--------------|--|--------------|--|--------------------------------------|----------------|
| | | n/N (%) | | n/N (%) | | | |
| Docelowy poziom HbA1c <7,0% | | | | | | | |
| PRE | 26 | 127/381 (33) | | 107/380 (28) | | 1,47 [1,02; 2,13]^b | 0,0405 |
| | 52 | 89/381 (23) | | 92/380 (24) | | 0,97 [0,66; 1,44] ^b | NS |
| POST | 26 | 89/382 (23) | | 107/380 (28) | | 0,73 [0,49; 1,07] ^b | NS |
| Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej | | | | | | | |
| PRE | 26 | 117/381 (31) | | 101/380 (27) | | 1,36 [0,95; 1,96] ^b | NS |
| | 52 | 81/381 (21) | | 81/380 (21) | | 1,04 [0,70; 1,55] ^b | NS |
| POST | 26 | 78/382 (20) | | 101/380 (27) | | 0,66 [0,44; 0,96]^b | IS |
| Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała <3,0% | | | | | | | |
| PRE | 26 | 81/381 (21) | | 75/380 (20) | | 1,14 [0,77; 1,69] ^b | NS |
| | 52 | 53/381 (14) | | 55/380 (14) | | 0,99 [0,63; 1,55] ^b | NS |
| POST | 26 | 57/382 (15) | | 75/380 (20) | | 0,68 [0,44; 1,03] ^b | NS |
| Docelowy poziom HbA1c ≤6,5% | | | | | | | |
| PRE | 26 | 55/381 (14) | | 47/380 (12) | | 1,26 [0,78; 2,03] ^b | NS |
| | 52 | 34/381 (9) | | 33/380 (9) | | 1,09 [0,63; 1,88] ^b | NS |
| POST | 26 | 30/382 (8) | | 47/380 (12) | | 0,52 [0,30; 0,91]^b | 0,0205 |
| Docelowy poziom HbA1c ≤6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej | | | | | | | |
| PRE | 26 | 51/381 (13) | | 43/380 (11) | | 1,27 [0,78; 2,08] ^b | NS |
| | 52 | 30/381 (8) | | 32/380 (8) | | 0,93 [0,55; 1,56] ^c | bd |
| POST | 26 | 25/382 (7) | | 43/380 (11) | | 0,48 [0,27; 0,85]^b | IS |
| Docelowy poziom HbA1c ≤6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej i przyrostu masy ciała <3,0% | | | | | | | |
| PRE | 26 | 33/381 (9) | | 34/380 (9) | | 0,97 [0,56; 1,69] ^b | NS |
| | 52 | 16/381 (4) | | 25/380 (7) | | 0,62 [0,33; 1,19] ^c | bd |
| POST | 26 | 17/382 (4) | | 34/380 (9) | | 0,41 [0,21; 0,79]^b | IS |

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartości parametru estymowana przez autorów badania.

c) Obliczenia własne.

6.1.2. Końcowa dawka insuliny

Analiza statystyczna wyników w badaniu Onset 1 wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie końcowej całkowitej dobowej dawki insuliny oraz końcowej dobowej dawki insuliny bazalnej i bolusowej (Tabela 7).

Tabela 7.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do końcowej dawki insuliny w badaniu Onset 1 w populacji z T1DM [dane ciągłe]

| Schemat podawania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp pre | | Porównanie grup MD [95% CI] ^a | p |
|---|-----------|-------|---------------|----------|---------------|---|----|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | | |
| Końcowa całkowita dobową dawką insuliny [U/kg] | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 0,909 (0,447) | 380 | 0,922 (0,421) | -0,01 [-0,07; 0,05] | bd |
| | 52 | 386 | 0,900 (0,472) | 380 | 0,939 (0,443) | -0,04 [-0,10; 0,03] | bd |
| POST | 26 | 377 | 0,929 (0,424) | 380 | 0,922 (0,421) | 0,01 [-0,05; 0,07] | bd |
| Końcowa dobową dawką insuliny bazalnej [U/kg] | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 0,449 (0,270) | 380 | 0,467 (0,232) | -0,02 [-0,05; 0,02] | bd |
| | 52 | 386 | 0,466 (0,329) | 380 | 0,474 (0,255) | -0,01 [-0,05; 0,03] | bd |
| POST | 26 | 377 | 0,483 (0,262) | 380 | 0,467 (0,232) | 0,02 [-0,02; 0,05] | bd |
| Końcowa dobową dawką insuliny bolusowej [U/kg] | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 0,460 (0,295) | 380 | 0,454 (0,272) | 0,01 [-0,03; 0,05] | bd |
| | 52 | 386 | 0,434 (0,252) | 380 | 0,466 (0,271) | -0,03 [-0,07; 0,01] | bd |
| POST | 26 | 377 | 0,447 (0,273) | 380 | 0,454 (0,272) | -0,01 [-0,05; 0,03] | bd |

a) Obliczenia własne.

6.1.3. Przyrost masy ciała

Wyniki analizy statystycznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie przyrostu masy ciała (Tabela 8).

Tabela 8.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przyrostu masy ciała w badaniu Onset 1 w populacji z T1DM [dane ciągłe]

| Schemat podawania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp pre | | Porównanie grup MD [95% CI] ^b | p ^a |
|-------------------------------|-----------|-------|-----------|----------|-----------|---|---------------------|
| | | N | LSM (SE) | N | LSM (SE) | | |
| Zmiana masy ciała [kg] | | | | | | | |
| PRE | 26 | 378 | 0,67 (bd) | 378 | 0,55 (bd) | 0,12 [-0,30; 0,55] | 0,7176 ^c |
| | 52 | 378 | 1,18 (bd) | 378 | 1,05 (bd) | 0,13 [-0,38; 0,65] | NS |
| POST | 26 | 371 | 0,70 (bd) | 378 | 0,55 (bd) | 0,16 [-0,27; 0,58] | 0,7655 ^d |

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartości parametru estymowana przez autorów badania.

c) Wartość p w publikacji głównej raportowana jako p=0,5648.

d) Wartość p w publikacji głównej raportowana jako p=0,4691.

6.1.4. Jakość życia

FIAsp pre

Wyniki analizy statystycznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D oraz SF-36 v2 zarówno po 26 jak i 52 tyg. Wyjątek pod tym względem stanowi sumaryczna komponenta fizyczna kwestionariusza SF-36 v2 po 26 tyg. leczenia, gdzie odnotowano istotną statystycznie przewagę schematu IAsp pre nad FIAsp pre (Tabela 9).

Szczegółowa analiza wyników jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 v2 wskazuje, że stosowanie IAsp pre zamiast FIAsp pre prowadzi do istotnej statystycznie poprawy jakości życia w zakresie domeny: „funkcjonowanie fizyczne” po 26 i 52 tyg. leczenia oraz „ograniczenie aktywności z powodu problemów emocjonalnych” po 52 tyg. leczenia. Z kolei w ramach kwestionariusza TRIM-D przewagę IAsp pre odnotowano w zakresie domen: „życie codzienne” oraz „przestrzeganie zaleceń lekarskich” po 26 tyg. leczenia (Rozdz. Aneks C.1).

FIAsp post

Wyniki analizy statystycznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ogólnej oceny jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D oraz SF-36 v2 (Tabela 9). Szczegółowa analiza wyników poszczególnych kwestionariuszy wskazuje, że stosowanie IAsp pre zamiast FIAsp post prowadzi do istotnej statystycznie poprawy jakości życia w zakresie domeny „przestrzeganie zaleceń lekarskich” kwestionariusza TRIM-D. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie pozostałych domen obu wykorzystanych kwestionariuszy (Rozdz. Aneks C.1).

Tabela 9.
Wyniki analizy klinicznej w badaniu Onset 1 dla populacji z T1DM w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D oraz SF-36 v.2

| Schemat podawania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp pre | | Porównanie grup MD [95% CI] ^a | p ^a |
|--|-----------|-------|------------|----------|------------|---|----------------|
| | | N | LSM(SE) | N | LSM(SE) | | |
| TRIM-D ogółem | | | | | | | |
| PRE | 26 | 371 | 0,17 (bd) | 367 | 1,35 (bd) | -1,17 [-2,42; 0,08] | NS |
| | 52 | 371 | 0,15 (bd) | 367 | 0,94 (bd) | -0,78 [-2,18; 0,61] | NS |
| POST | 26 | 360 | 0,09 (bd) | 367 | 1,35 (bd) | -1,26 [-2,52; 0,00] | bd |
| SF-36 v2 sumaryczna komponenta fizyczna | | | | | | | |
| PRE | 26 | 373 | -1,15 (bd) | 367 | -0,16 (bd) | -1,00 [-1,75; -0,25] | IS |
| | 52 | 373 | -0,74 (bd) | 368 | -0,26 (bd) | -0,48 [-1,26; 0,31] | NS |
| POST | 26 | 358 | -0,30(bd) | 367 | -0,16 (bd) | -0,14 [-0,90; 0,61] | NS |
| SF-36 v2 sumaryczna komponenta psychiczna | | | | | | | |
| PRE | 26 | 373 | -0,33 (bd) | 367 | -0,46 (bd) | 0,13 [-0,80; 1,05] | NS |
| | 52 | 373 | -0,92 (bd) | 368 | -0,65 (bd) | -0,27 [-1,37; 0,83] | NS |
| POST | 26 | 358 | -0,49 (bd) | 367 | -0,46 (bd) | -0,03 [-0,97; 0,90] | NS |

Wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę jakości życia.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

6.1.5. Hipoglikemia

FIAsp pre

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia hipoglikemii w grupie otrzymującej FIAsp pre niż w grupie leczonej wg schematu IAsp pre, w tym hipoglikemii ogółem, hipoglikemii potwierdzonej, hipoglikemii ciężkiej lub potwierdzonej, hipoglikemii dziennej ogółem, hipoglikemii dziennej potwierdzonej, hipoglikemii dziennej ciężkiej lub potwierdzonej oraz hipoglikemii objawowej dziennej ciężkiej lub potwierdzonej (Tabela 10). Istotnie statystycznie mniejsza była także częstość występowania epizodów: hipoglikemii objawowej potwierdzonej lub ciężkiej, hipoglikemii nocnej ogółem (po 52 tyg. leczenia), hipoglikemii nocnej potwierdzonej oraz hipoglikemii nocnej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej. Jedynie w przypadku epizodów hipoglikemii ogółem nieznacznie wyższą częstość odnotowano w grupie Fiasp pre, przy czym wynik ten uzyskano w ramach oszacowań bez dostosowania. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka i częstości wystąpienia pozostałych analizowanych rodzajów epizodów hipoglikemii (Tabela 10, Tabela 11).

FIAsp post

Wyniki przeprowadzonej analizy statystycznej wskazują na istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia hipoglikemii w grupie otrzymującej FIAsp post niż w grupie leczonej wg schematu IAsp pre, w tym hipoglikemii ogółem, hipoglikemii dziennej ogółem, hipoglikemii dziennej ciężkiej lub potwierdzonej oraz hipoglikemii nocnej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej (Tabela 10). Ponadto w grupie FIAsp post w porównaniu z grupą kontrolną (IAsp pre) obserwowano również mniejszą częstość epizodów: hipoglikemii potwierdzonej, hipoglikemii objawowej potwierdzonej lub ciężkiej, hipoglikemii dziennej potwierdzonej, hipoglikemii dziennej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej, hipoglikemii nocnej potwierdzonej, hipoglikemii nocnej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej oraz hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA (Tabela 11). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka i częstości wystąpienia pozostałych analizowanych rodzajów epizodów hipoglikemii (Tabela 10, Tabela 11).

Tabela 10.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii w badaniu Onset 1 dla populacji z T1DM [dane dychotomiczne]

| Schemat podania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | IAsp pre | Porównanie grup | | p ^a |
|----------------------------------|-----------|--------------|--------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD / NNT [95% CI] | |
| Hipoglikemia ogółem | | | | | | |
| PRE | 26 | 376/386 (97) | 378/380 (99) | 0,98 [0,96; 0,997] | NNT = 49 [27; 312] | bd |
| | 52 | 377/386 (98) | 378/380 (99) | 0,98 [0,97; 0,999] | NNT = 56 [29; 751] | bd |
| POST | 26 | 368/377 (98) | 378/380 (99) | 0,98 [0,96; 0,999] | NNT = 54 [29; 638] | bd |
| Hipoglikemia potwierdzona | | | | | | |
| PRE | 26 | 357/386 (92) | 368/380 (97) | 0,96 [0,92; 0,99] | NNT = 23 [14; 84] | bd |
| | 52 | 361/386 (94) | 369/380 (97) | 0,96 [0,93; 0,99] | NNT = 28 [16; 166] | bd |
| POST | 26 | 358/377 (95) | 368/380 (97) | 0,98 [0,95; 1,01] | -0,02 [-0,05; 0,01] | bd |

| Schemat podania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | IAsp pre | Porównanie grup | | p ^a |
|--|-----------|--------------|--------------|---------------------------|---------------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD / NNT [95% CI] | |
| Hipoglikemia objawowa ciężka lub potwierdzona | | | | | | |
| PRE | 26 | 349/386 (90) | 357/380 (94) | 0,96 [0,92; 1,003] | -0,04 [-0,07; -0,003] | bd |
| | 52 | 355/386 (92) | 361/380 (95) | 0,97 [0,93; 1,01] | -0,03 [-0,07; 0,005] | bd |
| POST | 26 | 347/377 (92) | 357/380 (94) | 0,98 [0,94; 1,02] | -0,02 [-0,06; 0,02] | bd |
| Hipoglikemia ciężka lub potwierdzona | | | | | | |
| PRE | 26 | 358/386 (93) | 370/380 (97) | 0,95 [0,92; 0,98] | NNT = 22 [14; 64] | bd |
| | 52 | 362/386 (94) | 370/380 (97) | 0,96 [0,93; 0,99] | NNT = 28 [16; 146] | bd |
| POST | 26 | 358/377 (95) | 370/380 (97) | 0,98 [0,95; 1,003] | -0,02 [-0,05; 0,003] | bd |
| Hipoglikemia ciężka wg ADA | | | | | | |
| PRE | 26 | 26/386 (7) | 32/380 (8) | 0,80 [0,49; 1,32] | -0,02 [-0,05; 0,02] | bd |
| | 52 | 37/386 (10) | 46/380 (12) | 0,79 [0,53; 1,19] | -0,03 [-0,07; 0,02] | bd |
| POST | 26 | 30/377 (8) | 32/380 (8) | 0,94 [0,59; 1,52] | -0,005 [-0,04; 0,03] | bd |
| Hipoglikemia dzienna ogółem | | | | | | |
| PRE | 26 | 375/386 (97) | 378/380 (99) | 0,98 [0,96; 0,99] | NNT = 44 [25; 196] | bd |
| | 52 | 376/386 (97) | 378/380 (99) | 0,98 [0,96; 0,997] | NNT = 49 [27; 312] | bd |
| POST | 26 | 368/377 (98) | 378/380 (99) | 0,98 [0,96; 0,999] | NNT = 54 [29; 638] | bd |
| Hipoglikemia dzienna potwierdzona | | | | | | |
| PRE | 26 | 355/386 (92) | 366/380 (96) | 0,95 [0,92; 0,99] | NNT = 24 [14; 97] | bd |
| | 52 | 358/386 (93) | 369/380 (97) | 0,96 [0,92; 0,99] | NNT = 23 [14; 79] | bd |
| POST | 26 | 352/377 (93) | 366/380 (96) | 0,97 [0,94; 1,002] | -0,03 [-0,06; 0,002] | bd |
| Hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona | | | | | | |
| PRE | 26 | 356/386 (92) | 369/380 (97) | 0,95 [0,92; 0,98] | NNT = 21 [13; 59] | bd |
| | 52 | 358/386 (93) | 370/380 (97) | 0,95 [0,92; 0,98] | NNT = 22 [14; 64] | bd |
| POST | 26 | 353/377 (94) | 369/380 (97) | 0,96 [0,93; 0,995] | NNT= 29 [16; 206] | bd |
| Hipoglikemia objawowa dzienna ciężka lub potwierdzona | | | | | | |
| PRE | 26 | 346/386 (90) | 356/380 (94) | 0,96 [0,92; 0,999] | NNT = 25 [13; 691] | bd |
| | 52 | 350/386 (91) | 361/380 (95) | 0,95 [0,92; 0,99] | NNT = 24 [13; 145] | bd |
| POST | 26 | 339/377 (90) | 356/380 (94) | 0,96 [0,92; 1,002] | -0,04 [-0,08; 0,001] | bd |
| Hipoglikemia dzienna ciężka wg ADA | | | | | | |
| PRE | 26 | 22/386 (6) | 24/380 (6) | 0,90 [0,52; 1,58] | -0,01 [-0,04; 0,03] | bd |
| | 52 | 30/386 (8) | 35/380 (9) | 0,84 [0,53; 1,35] | -0,01 [-0,05; 0,03] | bd |
| POST | 26 | 27/377 (7) | 24/380 (6) | 1,13 [0,67; 1,93] | 0,01 [-0,03; 0,04] | bd |
| Hipoglikemia nocna ogółem | | | | | | |
| PRE | 26 | 295/386 (76) | 302/380 (79) | 0,96 [0,89; 1,04] | -0,03 [-0,09; 0,03] | bd |
| | 52 | 315/386 (82) | 321/380 (84) | 0,97 [0,91; 1,03] | -0,03 [-0,08; 0,02] | bd |
| POST | 26 | 283/377 (75) | 302/380 (79) | 0,94 [0,87; 1,02] | -0,04 [-0,10; 0,02] | bd |
| Hipoglikemia nocna potwierdzona | | | | | | |
| PRE | 26 | 256/386 (66) | 270/380 (71) | 0,93 [0,85; 1,03] | -0,05 [-0,11; 0,02] | bd |
| | 52 | 284/386 (74) | 296/380 (78) | 0,94 [0,87; 1,02] | -0,04 [-0,10; 0,02] | bd |
| POST | 26 | 243/377 (64) | 270/380 (71) | 0,91 [0,82; 1,001] | -0,07 [-0,13; 0,0005] | bd |
| Hipoglikemia nocna ciężka lub potwierdzona | | | | | | |
| PRE | 26 | 258/386 (67) | 272/380 (72) | 0,93 [0,85; 1,03] | -0,05 [-0,11; 0,02] | bd |
| | 52 | 287/386 (74) | 297/380 (78) | 0,95 [0,88; 1,03] | -0,04 [-0,10; 0,02] | bd |

| Schemat podania FIASp | OL [tyg.] | FIAsp | | IASp pre | | Porównanie grup | | p ^a |
|--|-----------|--------------|--------------|--------------------------|--------------------------|-----------------|--|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD / NNT [95% CI] | | | |
| POST | 26 | 245/377 (65) | 272/380 (72) | 0,91 [0,82; 1,001] | -0,07 [-0,13; 0,0002] | bd | | |
| Hipoglikemia objawowa nocna ciężka lub potwierdzona | | | | | | | | |
| PRE | 26 | 241/386 (62) | 258/380 (68) | 0,92 [0,83; 1,02] | -0,05 [-0,12; 0,01] | bd | | |
| | 52 | 271/386 (70) | 284/380 (75) | 0,94 [0,86; 1,03] | -0,05 [-0,11; 0,02] | bd | | |
| POST | 26 | 228/377 (60) | 258/380 (68) | 0,89 [0,80; 0,99] | NNT = 14 [8; 165] | bd | | |
| Hipoglikemia nocna ciężka wg ADA | | | | | | | | |
| PRE | 26 | 11/386 (3) | 11/380 (3) | 0,98 [0,43; 2,24] | -0,0004 [-0,02; 0,02] | bd | | |
| | 52 | 15/386 (4) | 15/380 (4) | 0,98 [0,49; 1,99] | -0,001 [-0,03; 0,03] | bd | | |
| POST | 26 | 6/377 (2) | 11/380 (3) | 0,55 [0,21; 1,47] | -0,01 [-0,03; 0,01] | bd | | |

Tabela 11.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do częstości zdarzeń hipoglikemii (na pacjenta/rok) w populacji z T1DM w badaniu Onset 1 [dane ciągłe]

| Schemat podania FIASp | OL [tyg.] | FIAsp | | IASp pre | | Porównanie grup | | p ^a |
|--|-----------|-------|----------|----------|----------|---------------------------------|---------------------------|----------------|
| | | N | Częstość | N | Częstość | Rate ratio [95% CI] | | |
| Hipoglikemia ogółem | | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 129,27 | 380 | 124,99 | 1,03 [1,02; 1,05] | bd | |
| | 52 | 386 | 116,92 | 380 | 113,88 | 1,03 [1,01; 1,04] | bd | |
| POST | 26 | 377 | 123,05 | 380 | 124,99 | 0,98 [0,97; 1,00] | bd | |
| Hipoglikemia potwierdzona | | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 58,74 | 380 | 58,38 | 1,01 [0,98; 1,03] | bd | |
| | 52 | 386 | 53,10 | 380 | 52,97 | 1,00 [0,98; 1,02] | bd | |
| POST | 26 | 377 | 54,18 | 380 | 58,38 | 0,93 [0,90; 0,95] | bd | |
| Hipoglikemia objawowa potwierdzona lub ciężka | | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 47,38 | 380 | 49,35 | 0,96 [0,93; 0,99] | bd | |
| | 52 | 386 | 43,40 | 380 | 45,05 | 0,96 [0,94; 0,98] | bd | |
| POST | 26 | 377 | 45,75 | 380 | 49,35 | 0,93 [0,90; 0,95] | bd | |
| Hipoglikemia potwierdzona lub ciężka | | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 58,99 | 380 | 58,65 | 1,01 [0,88; 1,15] ^{ab} | 0,5404^c | |
| | 52 | 386 | 53,29 | 380 | 53,19 | 1,01 [0,88; 1,15] ^{ab} | NS | |
| POST | 26 | 377 | 54,43 | 380 | 58,65 | 0,92 [0,81; 1,06] ^{ab} | 0,1218^d | |
| Hipoglikemia ciężka wg ADA | | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 0,25 | 380 | 0,27 | 0,87 [0,47; 1,62] ^{ab} | NS | |
| | 52 | 386 | 0,18 | 380 | 0,23 | 0,79 [0,46; 1,36] ^{ab} | NS | |
| POST | 26 | 377 | 0,26 | 380 | 0,27 | 0,93 [0,50; 1,73] ^{ab} | NS | |
| Hipoglikemia dzienna ogółem | | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 117,86 | 380 | 112,86 | 1,04 [1,02; 1,06] | bd | |
| | 52 | 386 | 106,62 | 380 | 102,41 | 1,04 [1,03; 1,06] | bd | |
| POST | 26 | 377 | 111,65 | 380 | 112,86 | 0,99 [0,97; 1,01] | bd | |
| Hipoglikemia dzienna potwierdzona | | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 51,85 | 380 | 50,48 | 1,03 [1,00; 1,06] | bd | |
| | 52 | 386 | 46,78 | 380 | 45,56 | 1,03 [1,00; 1,05] | bd | |
| POST | 26 | 377 | 47,08 | 380 | 50,48 | 0,93 [0,91; 0,96] | bd | |

| Schemat podania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp pre | | Porównanie grup Rate ratio [95% CI] | p ^a |
|--|-----------|-------|----------|----------|----------|--|----------------|
| | | N | Częstość | N | Częstość | | |
| Hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 52,03 | 380 | 50,65 | 1,03 [0,90; 1,18] ^{ab} | NS |
| | 52 | 386 | 46,92 | 380 | 45,71 | 1,03 [0,90; 1,19] ^{ab} | NS |
| POST | 26 | 377 | 47,30 | 380 | 50,65 | 0,93 [0,81; 1,07] ^{ab} | NS |
| Hipoglikemia dzienna objawowa ciężka lub potwierdzona | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 41,37 | 380 | 42,12 | 0,98 [0,95; 1,01] | bd |
| | 52 | 386 | 37,77 | 380 | 38,28 | 0,99 [0,96; 1,01] | bd |
| POST | 26 | 377 | 39,44 | 380 | 42,12 | 0,94 [0,91; 0,97] | bd |
| Hipoglikemia dzienna ciężka wg ADA | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 0,18 | 380 | 0,17 | 1,06 [0,65; 1,72] | bd |
| | 52 | 386 | 0,14 | 380 | 0,14 | 1,00 [0,68; 1,48] | bd |
| POST | 26 | 377 | 0,22 | 380 | 0,17 | 1,29 [0,82; 2,05] | bd |
| Hipoglikemia nocna ogółem | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 11,41 | 380 | 12,13 | 0,94 [0,89; 1,00] | bd |
| | 52 | 386 | 10,31 | 380 | 11,47 | 0,90 [0,86; 0,94] | bd |
| POST | 26 | 377 | 11,39 | 380 | 12,13 | 0,94 [0,88; 1,00] | bd |
| Hipoglikemia nocna potwierdzona | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 6,89 | 380 | 7,90 | 0,87 [0,81; 0,94] | bd |
| | 52 | 386 | 6,32 | 380 | 7,40 | 0,85 [0,81; 0,90] | bd |
| POST | 26 | 377 | 7,10 | 380 | 7,90 | 0,90 [0,83; 0,97] | bd |
| Hipoglikemia nocna ciężka lub potwierdzona | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 6,95 | 380 | 8,00 | 0,87 [0,71; 1,05] ^{ab} | NS |
| | 52 | 386 | 6,37 | 380 | 7,48 | 0,84 [0,69; 1,01] ^{ab} | NS |
| POST | 26 | 377 | 7,13 | 380 | 8,00 | 0,88 [0,73; 1,07] ^{ab} | NS |
| Hipoglikemia nocna objawowa ciężka lub potwierdzona | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 6,01 | 380 | 7,23 | 0,83 [0,77; 0,90] | bd |
| | 52 | 386 | 5,63 | 380 | 6,78 | 0,83 [0,78; 0,88] | bd |
| POST | 26 | 377 | 6,31 | 380 | 7,23 | 0,87 [0,81; 0,94] | bd |
| Hipoglikemia nocna ciężka wg ADA | | | | | | | |
| PRE | 26 | 386 | 0,06 | 380 | 0,10 | 0,60 [0,29; 1,24] | bd |
| | 52 | 386 | 0,05 | 380 | 0,08 | 0,63 [0,34; 1,13] | bd |
| POST | 26 | 377 | 0,03 | 380 | 0,10 | 0,30 [0,12; 0,75] | bd |

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) Wartość parametru estymowana przez autorów badania.

c) Wartość p w publikacji głównej raportowana jako p=0,9191.

d) Wartość p w publikacji głównej raportowana jako p=0,2435.

6.1.6. Zdarzenia niepożądane

Analiza wyników badania Onset 1 dla obu schematów podania FIAsp 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. Większość raportowanych zdarzeń miała charakter łagodny do umiarkowanego (Tabela 12). Do

najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (>10% w dowolnej grupie) należały zapalenie nosogardzieli, zapalenie górnych dróg oddechowych, reakcje alergiczne, ból głowy oraz grypa. Wyniki analizy statystycznej wskazują, że stosowanie FIAsp (niezależnie od schematu podawania) w porównaniu do IAsp pre wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia grypy (Rozdz. Aneks C.2). W badaniu Onset 1 odnotowano łącznie dwa zgony (po jednym w grupie FIAsp i IAsp), przy czym w opinii badaczy nie były one związane z leczeniem (Tabela 12).

Tabela 12.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu Onset 1 dla populacji z T1DM [dane dychotomiczne]

| Schemat podania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | IAsp pre | Porównanie grup | | p |
|---|-----------|-------------------------|-------------------------|--------------------|-----------------------|----|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD [95% CI] | |
| TEAE ogółem | | | | | | |
| PRE | 26 | 284/386 (74) | 285/380 (75) | 0,98 [0,90; 1,07] | -0,01 [-0,08; 0,05] | bd |
| | 52 | 324/386 (84) | 320/380 (84) | 0,997 [0,94; 1,06] | -0,003 [-0,05; 0,05] | bd |
| POST | 26 | 264/377 (70) | 285/380 (75) | 0,93 [0,86; 1,02] | -0,05 [-0,11; 0,01] | bd |
| TEAE prowadzące do utraty z badania | | | | | | |
| PRE | 26 | 5/386 (1) | 2/380 (1) | 2,46 [0,48; 12,61] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| | 52 | 5/386 (1) | 4/380 (1) | 1,23 [0,33; 4,55] | 0,002 [-0,01; 0,02] | bd |
| POST | 26 | 4/377 (1) | 2/380 (1) | 2,02 [0,37; 10,94] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki | | | | | | |
| PRE | 26 | 11/386 (3) | 7/380 (2) | 1,55 [0,61; 3,95] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| | 52 | 17/386 (4) | 16/380 (4) | 1,05 [0,54; 2,04] | 0,002 [-0,03; 0,03] | bd |
| POST | 26 | 10/377 (3) | 7/380 (2) | 1,44 [0,55; 3,74] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| TEAE poważne | | | | | | |
| PRE | 26 | 23/386 (6) | 20/380 (5) | 1,13 [0,63; 2,03] | 0,01 [-0,03; 0,04] | bd |
| | 52 | 37/386 (10) | 31/380 (8) | 1,17 [0,74; 1,85] | 0,01 [-0,03; 0,05] | bd |
| POST | 26 | 29/377 (8) | 20/380 (5) | 1,46 [0,84; 2,54] | 0,02 [-0,01; 0,06] | bd |
| TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem | | | | | | |
| PRE | 26 | 18/386 (5) | 22/380 (6) | 0,81 [0,44; 1,48] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| | 52 | 28/386 (7) | 29/380 (8) | 0,95 [0,58; 1,57] | -0,004 [-0,04; 0,03] | bd |
| POST | 26 | 25/377 (7) | 22/380 (6) | 1,15 [0,66; 2,00] | 0,01 [-0,03; 0,04] | bd |
| TESAE ogółem | | | | | | |
| PRE | 26 | 19/386 (5) | 22/380 (6) | 0,85 [0,47; 1,54] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| | 52 | 35/386 (9) | 33/380 (9) | 1,04 [0,66; 1,64] | 0,004 [-0,04; 0,04] | bd |
| POST | 26 | 28/377 (7) | 22/380 (6) | 1,28 [0,75; 2,20] | 0,02 [-0,02; 0,05] | bd |
| Zgony | | | | | | |
| PRE | 26 | 0/386 (0) | 0/380 (0) | nd | nd | nd |
| | 52 | 0/386 (0) | 1/380 (<1) ^a | 0,33 [0,01; 8,03] | -0,003 [-0,01; 0,005] | bd |
| POST | 26 | 1/377 (<1) ^b | 0/380 (0) | 3,02 [0,12; 73,99] | 0,003 [-0,005; 0,01] | bd |

a) Zgon spowodowany zawałem mięśnia sercowego.

b) Zgon spowodowany arytmia (wg raportu NN) lub miażdżycą tętnic wieńcowych (wg publikacji głównej).

6.2. Ciągły podskórny wlew insulin (CSII)

6.2.1. Kontrola glikemii

Wyniki analizy statystycznej wskazują, że zarówno redukcja HbA1c, jak i kontrola glikemii mierzona zmianą FPG były porównywalne w obu grupach (Tabela 13). W największym badaniu klinicznym (Onset-5) potwierdzono hipotezę *non-inferiority* dla redukcji poziomu HbA1c, natomiast nie potwierdzono hipotezy *superiority*. Skumulowane wyniki obu badań w metaanalizie również wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

W obu badaniach oceniano także glikemię poposiłkową mierzona w ramach 7-9-7-punktowego SMPG, przy czym z uwagi na odmienne definicje punktów końcowych odstąpiono od kumulacji ilościowej. W badaniu Onset-5 uśredniony wynik wszystkich pomiarów wskazuje na istotną statystycznie przewagę FIASp nad IAsp, natomiast wyniki poszczególnych pomiarów (śniadanie, obiad, kolacja), a także wyniki uzyskane w badaniu Onset-4 były nieistotne statystycznie. Dodatkowo w badaniu Onset 5 oceniano także glikemię poposiłkową w ramach testu posiłkowego, wskazując przewagę FIASp nad IAsp w zakresie przyrostu glikemii poposiłkowej mierzonej 1 i 2h po posiłku (Tabela 13).

Dodatkowo w obu pracach oceniano kontrolę glikemii analizując odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c, przy czym w żadnym z analizowanych punktów końcowych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 14).

Tabela 13.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania FIASp vs IAsp w populacji z T1DM [dane ciągłe]

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp | | Porównanie grup MD [95% CI] ^c | p ^a /TH ^b |
|---|-----------|-------|------------|------|------------|---|----------------------------------|
| | | N | LSM (SE) | N | LSM (SE) | | |
| Redukcja poziomu HbA1c [%] | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | -0,22 (bd) | 12 | -0,07 (bd) | -0,14 [-0,40; 0,11] | NS |
| Onset 5 | 16 | 236 | -0,05 (bd) | 236 | -0,15 (bd) | 0,09 [0,01; 0,17] | 0,022 ^d |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | 0,01 [-0,21; 0,22] ^e | p = 0,09 I ² = 65% |
| Redukcja poziomu FPG [mmol/l] | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | -0,28 (bd) | 12 | -1,03 (bd) | 0,75 [-1,57; 3,06] | bd |
| Onset 5 | 16 | 231 | 0,02 (bd) | 233 | 0,09 (bd) | -0,07 [-0,50; 0,36] | 0,745 |
| Metaanaliza | 6-16 | 256 | nd | 245 | nd | -0,04 [-0,47; 0,38] ^e | p = 0,49 I ² = 0% |
| Zmiana przyrostu PPG 1 h po posiłku (test posiłkowy)[mmol/l] | | | | | | | |
| Onset 5 | 16 | 235 | -0,84 (bd) | 235 | 0,07 (bd) | -0,91 [-1,43; -0,39] | 0,001 |
| Zmiana przyrostu PPG 2 h po posiłku (test posiłkowy)[mmol/l] | | | | | | | |
| Onset 5 | 16 | 236 | -0,78 (bd) | 235 | 0,12 (bd) | -0,90 [-1,58; -0,22] | 0,010 |
| Zmiana przyrostu PPG 3 h po posiłku (test posiłkowy)[mmol/l] | | | | | | | |
| Onset 5 | 16 | 235 | -0,36 (bd) | 233 | -0,07 (bd) | -0,29 [-0,99; 0,41] | 0,415 |

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp | | Porównanie grup MD [95% CI] ^c | p ^a /TH ^b |
|---|-----------|-------|------------|------|------------|---|---------------------------------|
| | | N | LSM (SE) | N | LSM (SE) | | |
| Zmiana przyrostu PPG 4 h po posiłku (test posiłkowy)[mmol/l] | | | | | | | |
| Onset 5 | 16 | 233 | -0,00(bd) | 231 | -0,04 (bd) | 0,04[-0,61; 0,69] | 0,900 |
| Przyrost glikemii poposiłkowej w 7-9-7-punktowym SMPG [mmol/l] / WSZYSTKIE POSIŁKI^f | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | -0,40 (bd) | 11 | 0,38 (bd) | -0,77 [-2,06; 0,51] | bd |
| Onset 5 | 16 | 156 | -0,35 (bd) | 164 | 0,11 (bd) | -0,46 [-0,90; -0,02] | 0,042 |
| Przyrost glikemii poposiłkowej w 7-9-7-punktowym SMPG [mmol/l] / ŚNIADANIE^f | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | -0,56 (bd) | 12 | 0,30 (bd) | -0,86 [-2,96; 1,25] | bd |
| Onset 5 | 16 | 182 | -0,67 (bd) | 184 | -0,04 (bd) | -0,64 [-1,32; 0,05] | 0,067 |
| Przyrost glikemii poposiłkowej w 7-9-7-punktowym SMPG [mmol/l] / OBIAD^f | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | -0,40 (bd) | 12 | 0,91 (bd) | -1,31 [-3,33; 0,70] | bd |
| Onset 5 | 16 | 186 | -0,40 (bd) | 189 | -0,04 (bd) | -0,36 [-0,95; 0,23] | 0,230 |
| Przyrost glikemii poposiłkowej w 7-9-7-punktowym SMPG [mmol/l] / KOLACJA^f | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 0,11 (bd) | 11 | 0,12 (bd) | -0,02 [-2,08; 2,04] | bd |
| Onset 5 | 16 | 186 | -0,12 (bd) | 191 | 0,19 (bd) | -0,30 [-0,93; 0,33] | NS |

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) p<0,001 dla testu non-inferiority

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

f) Odstapiono od przeprowadzenia metaanalizy ze względu na różnice w definicjach punktów końcowych.

Tabela 14.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do docelowego poziomu glikemii dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji z T1DM [dane dichotomiczne]

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp | | Porównanie grup OR [95% CI] | p ^a /TH ^b |
|--|-----------|-------------|---------|-------------|---------|--------------------------------|----------------------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | | |
| Docelowy poziom HbA1c <7,0% | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 9/25 (36) | | 2/12 (17) | | 2,81 [0,50; 15,77] | bd |
| Onset 5 | 16 | 48/236 (20) | | 55/236 (23) | | 0,76 [0,46; 1,26] ^a | NS |
| Metaanaliza | 6-16 | 57/261 (22) | | 57/248 (23) | | 0,84 [0,52; 1,37] | p = 0,15 I ² = 51% |
| Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej | | | | | | | |
| Onset 5 | 16 | 44/236 (19) | | 53/236 (22) | | 0,71 [0,43; 1,20] ^a | NS |
| Docelowy poziom HbA1c ≤6,5% | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 6/25 (24) | | 1/12 (8) | | 3,47 [0,37; 32,74] | bd |

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

6.2.2. Końcowa dawka insuliny

Kumulacja ilościowa wyników obu badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie końcowej dobowej dawki insuliny (Tabela 15).

Tabela 15.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do końcowej dawki insuliny dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji z T1DM [dane ciągłe]

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp | | Porównanie grup MD [95% CI] | P / TH ^a |
|---|-----------|-------|--------------|------|--------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | | |
| Końcowa całkowita dobową dawką insuliny [U/kg] | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 0,60 (0,17) | 12 | 0,60 (0,11) | 0,00 [-0,09; 0,09] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 0,63 (0,24) | 236 | 0,61 (0,23) | 0,02 [-0,02; 0,06] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | 0,02 [-0,02; 0,05] | p = 0,70 I ² = 0% |
| Końcowa dobową dawką insuliny bazalnej [U/kg] | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 0,28 (0,10) | 12 | 0,29 (0,04) | -0,01 [-0,06; 0,04] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 0,30 (0,12) | 236 | 0,30 (0,11) | 0,00 [-0,02; 0,02] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | -0,002 [-0,02; 0,02] | p = 0,69 I ² = 0% |
| Końcowa dobową dawką insuliny bolusowej [U/kg] | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 0,32 (0,12) | 12 | 0,31 (0,11) | 0,01 [-0,07; 0,09] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 0,33 (0,17) | 236 | 0,31 (0,16) | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | 0,02 [-0,01; 0,05] | p = 0,81 I ² = 0% |

a) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

6.2.3. Przyrost masy ciała

Kumulacja ilościowa wyników obu badań wskazuje na istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała w grupie FIAsp w porównaniu z IAsp (Tabela 16).

Tabela 16.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przyrostu masy ciała w badaniu Onset 4 i 5 w populacji z T1DM [dane ciągłe]

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp | | Porównanie grup MD [95% CI] | p ^a / TH ^b |
|---------------------------------|-----------|-------|--------------------------|------|--------------------------|---|----------------------------------|
| | | N | LSM (SE) | N | LSM (SE) | | |
| Przyrost masy ciała [kg] | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | -0,15 (0,3) ^c | 12 | 0,10 (0,45) ^c | -0,25 [-0,53; 0,03] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 0,36 (bd) | 236 | 0,80 (bd) | -0,43 [-0,81; -0,06]^d | 0,024 |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | -0,31 [-0,54; -0,09] | p = 0,45 I ² = 0% |

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

b) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

c) Wartości odczytane z wykresu.

d) Wartości parametru estymowana przez autorów badania.

6.2.4. Jakość życia

W zakwalifikowanych badaniach nie oceniano jakości życia.

6.2.5. Hipoglikemia

Kumulacja ilościowa wyników obu badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami zarówno w zakresie ryzyka występowania epizodów hipoglikemii, jak również ich częstości (Tabela 17, Tabela 18, Tabela 19). W przypadku metaanaliz przeprowadzonych dla częstości występowania epizodów hipoglikemii obserwowano znaczącą heterogeniczność, której prawdopodobną przyczyną są różnice w długości okresu leczenia w zakwalifikowanych pracach, jednocześnie podkreślenia wymaga fakt, że do przeprowadzenia metaanaliz wykorzystano dane surowe nt. częstości występowania hipoglikemii bez dostosowania. Ponadto należy podkreślić fakt, że w największym pod względem liczebności badaniu (Onset 5) obserwowano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie częstości występowania epizodów hipoglikemii (w tym także hipoglikemii ciężkich wg ADA) lub różnice te wskazywały na przewagę FIASp (np. częstość hipoglikemii nocnych objawowych).

Tabela 17.
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania FIASp vs IAsp w populacji z T1DM [dane dychotomiczne]

| Badanie | OL [tyg.] | FIASp | IAsp | Porównanie grup | | p / TH ^a |
|--|-----------|---------------|--------------|-------------------|----------------------|----------------------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD / NNT(H) [95% CI] | |
| Hipoglikemia ogółem | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 22/25 (88) | 9/12 (75) | 1,17 [0,82; 1,68] | 0,13 [-0,15; 0,41] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236/236 (100) | 234/236 (99) | 1,01 [0,99; 1,02] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 258/261 (99) | 243/248 (98) | 1,02 [0,99; 1,04] | 0,02 [-0,01; 0,04] | p = 0,18 I ² = 45% |
| Hipoglikemia potwierdzona | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 19/25 (76) | 8/12 (67) | 1,14 [0,72; 1,80] | 0,09 [-0,22; 0,41] | bd |
| Onset 5 | 16 | 231/236 (98) | 227/236 (96) | 1,02 [0,99; 1,05] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 250/261 (96) | 235/248 (95) | 1,02 [0,99; 1,06] | 0,02 [-0,01; 0,06] | p = 0,57 I ² = 0% |
| Hipoglikemia ciężka lub potwierdzona objawowa | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 19/25 (76) | 7/12 (58) | 1,30 [0,77; 2,21] | 0,18 [-0,15; 0,50] | bd |
| Onset 5 | 16 | 223/236 (94) | 220/236 (93) | 1,01 [0,97; 1,06] | 0,01 [-0,03; 0,06] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 242/261 (93) | 227/248 (92) | 1,03 [0,98; 1,08] | 0,02 [-0,02; 0,07] | p = 0,31 I ² = 4% |
| Hipoglikemia ciężka lub potwierdzona | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 19/25 (76) | 8/12 (67) | 1,14 [0,72; 1,80] | 0,09 [-0,22; 0,41] | bd |
| Onset 5 | 16 | 231/236 (98) | 228/236 (97) | 1,01 [0,98; 1,04] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 250/261 (96) | 236/248 (96) | 1,02 [0,98; 1,06] | 0,02 [-0,02; 0,05] | p = 0,56 I ² = 0% |
| Hipoglikemia ciężka wg ADA | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 0/25 (0) | 0/12 (0) | nd | nd | bd |
| Onset 5 | 16 | 11/236 (5) | 5/236 (2) | 2,20 [0,78; 6,23] | 0,03 [-0,01; 0,06] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 11/261 (4) | 5/248 (2) | 2,00 [0,74; 5,38] | 0,02 [-0,01; 0,06] | p = 0,47 I ² = 0% |
| Hipoglikemia dzienna ogółem | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 21/25 (84) | 9/12 (75) | 1,12 [0,77; 1,62] | 0,09 [-0,19; 0,37] | bd |

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | IAsp | Porównanie grup | | p / TH ^a |
|--|-----------|---------------|--------------|---------------------|----------------------|---------------------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD / NNT(H) [95% CI] | |
| Onset 5 | 16 | 236/236 (100) | 233/236 (99) | 1,01 [0,996; 1,03] | 0,01 [-0,004; 0,03] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 257/261 (98) | 242/248 (98) | 1,02 [0,99; 1,04] | 0,02 [-0,01; 0,04] | p = 0,43 I ² = 0% |
| Hipoglikemia dzienna potwierdzona | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 18/25 (72) | 8/12 (67) | 1,08 [0,68; 1,73] | 0,05 [-0,27; 0,37] | bd |
| Onset 5 | 16 | 229/236 (97) | 224/236 (95) | 1,02 [0,99; 1,06] | 0,02 [-0,01; 0,06] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 247/261 (95) | 232/248 (94) | 1,02 [0,98; 1,07] | 0,02 [-0,02; 0,06] | p = 0,80 I ² = 0% |
| Hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona objawowa | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 18/25 (72) | 7/12 (58) | 1,23 [0,72; 2,11] | 0,14 [-0,19; 0,47] | bd |
| Onset 5 | 16 | 218/236 (92) | 214/236 (91) | 1,02 [0,96; 1,08] | 0,02 [-0,03; 0,07] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 236/261 (90) | 221/248 (89) | 1,03 [0,97; 1,09] | 0,02 [-0,03; 0,08] | p = 0,46 I ² = 0% |
| Hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 18/25 (72) | 8/12 (67) | 1,08 [0,68; 1,73] | 0,05 [-0,27; 0,37] | bd |
| Onset 5 | 16 | 230/236 (97) | 224/236 (95) | 1,03 [0,99; 1,06] | 0,03 [-0,01; 0,06] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 248/261 (95) | 232/248 (94) | 1,03 [0,99; 1,07] | 0,03 [-0,01; 0,07] | p = 0,81 I ² = 0% |
| Hipoglikemia dzienna ciężka wg ADA | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 0/25 (0) | 0/12 (0) | nd | nd | bd |
| Onset 5 | 16 | 7/236 (3) | 4/236 (2) | 1,75 [0,52; 5,90] | 0,01 [-0,01; 0,04] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 7/261 (3) | 4/248 (2) | 1,57 [0,50; 4,93] | 0,01 [-0,01; 0,04] | p = 0,54 I ² = 0% |
| Hipoglikemia nocna ogółem | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 10/25 (40) | 4/12 (33) | 1,20 [0,47; 3,05] | 0,07 [-0,26; 0,40] | bd |
| Onset 5 | 16 | 208/236 (88) | 209/236 (89) | 0,995 [0,93; 1,06] | -0,004 [-0,06; 0,05] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 218/261 (84) | 213/248 (86) | 1,0004 [0,93; 1,07] | 0,0003 [-0,06; 0,06] | p = 0,68 I ² = 0% |
| Hipoglikemia nocna potwierdzona | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 8/25 (32) | 4/12 (33) | 0,96 [0,36; 2,57] | -0,01 [-0,34; 0,31] | bd |
| Onset 5 | 16 | 150/236 (64) | 152/236 (64) | 0,99 [0,86; 1,13] | -0,01 [-0,10; 0,08] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 158/261 (61) | 156/248 (63) | 0,99 [0,86; 1,13] | -0,01 [-0,09; 0,07] | p = 0,96 I ² = 0% |
| Hipoglikemia nocna ciężka lub potwierdzona objawowa | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 5/25 (20) | 4/12 (33) | 0,60 [0,20; 1,84] | -0,13 [-0,44; 0,18] | bd |
| Onset 5 | 16 | 137/236 (58) | 146/236 (62) | 0,94 [0,81; 1,09] | -0,04 [-0,13; 0,05] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 142/261 (54) | 150/248 (60) | 0,93 [0,80; 1,07] | -0,04 [-0,13; 0,04] | p = 0,44 I ² = 0% |
| Hipoglikemia nocna ciężka lub potwierdzona | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 8/25 (32) | 4/12 (33) | 0,96 [0,36; 2,57] | -0,01 [-0,34; 0,31] | bd |
| Onset 5 | 16 | 150/236 (64) | 153/236 (65) | 0,98 [0,86; 1,12] | -0,01 [-0,10; 0,07] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 158/261 (61) | 157/248 (63) | 0,98 [0,86; 1,12] | -0,01 [-0,10; 0,07] | p = 0,97 I ² = 0% |
| Hipoglikemia nocna ciężka wg ADA | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 0/25 (0) | 0/12 (0) | nd | nd | bd |
| Onset 5 | 16 | 6/236 (3) | 2/236 (1) | 3,00 [0,61; 14,71] | 0,02 [-0,01; 0,04] | bd |

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | IAsp | Porównanie grup | | p / TH ^a |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|-------------------|----------------------|---------------------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD / NNT(H) [95% CI] | |
| Metaanaliza | 6-16 | 6/261 (2) | 2/248 (1) | 2,38 [0,58; 9,74] | 0,02 [-0,01; 0,04] | p = 0,40 I ² = 0% |

a) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

Tabela 18.

Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów poszczególnych prac w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii [epizodów/pacjenta/rok] dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji z T1DM – wartości estymowane

| Punkt końcowy | Badanie | OL [tyg.] | FIAsp vs IAsp Rate ratio [95% CI] | p |
|---|---------|-----------|-----------------------------------|-------|
| Hipoglikemia ciężka lub potwierdzona | Onset 4 | 6 | 1,81 [0,76; 4,32] | bd |
| | Onset 5 | 16 | 1,00 [0,85; 1,16] | 0,955 |
| Hipoglikemia ciężka | Onset 5 | 16 | 2,78 [0,78; 9,94] | 0,116 |
| Hipoglikemia nocna ciężka lub potwierdzona | Onset 4 | 6 | 1,98 [0,52; 7,58] | bd |
| | Onset 5 | 16 | 0,96 [0,76; 1,21] | 0,727 |
| Hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona | Onset 4 | 6 | 1,85 [0,77; 4,47] | bd |
| | Onset 5 | 16 | 1,00 [0,85; 1,18] | 0,986 |

Tabela 19.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do częstości występowania hipoglikemii [epizodów/pacjent/rok] dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji z T1DM – na podstawie danych surowych [dane ciągłe]

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp | | Porównanie grup | p / TH ^a |
|--|-----------|-------|----------|------|----------|--------------------------|-----------------------------------|
| | | N | Częstość | N | Częstość | Rate ratio [95% CI] | |
| Hipoglikemia ogółem | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 120,72 | 12 | 59,57 | 2,03 [1,60; 2,57] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 152,11 | 236 | 158,67 | 0,96 [0,93; 0,98] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | 1,38 [0,66; 2,87] | p < 0,001 I ² = 97% |
| Hipoglikemia potwierdzonej | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 49,53 | 12 | 23,40 | 2,12 [1,45; 3,09] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 44,78 | 236 | 45,20 | 0,99 [0,94; 1,04] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | 1,41 [0,67; 2,97] | p < 0,001 I ² = 93% |
| Hipoglikemia ciężka lub potwierdzona objawowa | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 34,05 | 12 | 18,44 | 1,85 [1,20; 2,84] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 37,81 | 236 | 38,77 | 0,98 [0,93; 1,03] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | 1,29 [0,69; 2,41] | p = 0,004 I ² = 88% |
| Hipoglikemia ciężka lub potwierdzona | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 49,53 | 12 | 23,40 | 2,12 [1,45; 3,09] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 45,07 | 236 | 45,29 | 1,00 [0,95; 1,01] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | 1,42 [0,68; 2,96] | p < 0,001 I ² = 93% |
| Hipoglikemia ciężka wg ADA | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 0 | 12 | 0 | nd | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 0,29 | 236 | 0,10 | 2,90 [1,23; 6,82] | bd |
| Hipoglikemia dzienna ogółem | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 111,09 | 12 | 56,03 | 1,98 [1,55; 2,54] | bd |

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp | | Porównanie grup Rate ratio [95% CI] | p / TH ^a |
|--|-----------|-------|----------|------|----------|--|-----------------------------------|
| | | N | Częstość | N | Częstość | | |
| Onset 5 | 16 | 236 | 136,93 | 236 | 141,38 | 0,97 [0,94; 1,00] | bd |
| Metaanaliza | 16 | 261 | nd | 248 | nd | 1,37 [0,68; 2,77] | p <0,001 I ² = 97% |
| Hipoglikemia dzienna potwierdzona | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 43,33 | 12 | 20,57 | 2,11 [1,41; 3,15] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 38,47 | 236 | 38,63 | 1,00 [0,94; 1,05] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | 1,41 [0,68; 2,93] | p <0,001 I ² = 92% |
| Hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona objawowa | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 30,61 | 12 | 15,60 | 1,96 [1,23; 3,13] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 32,09 | 236 | 32,91 | 0,98 [0,92; 1,03] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | 1,33 [0,67; 2,63] | p = 0,004 I ² = 88% |
| Hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 43,33 | 12 | 20,57 | 2,11 [1,41; 3,15] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 38,63 | 236 | 38,70 | 1,00 [0,95; 1,05] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | 1,41 [0,68; 2,93] | p <0,001 I ² = 92% |
| Hipoglikemia dzienna ciężka wg ADA | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 0 | 12 | 0 | nd | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 0,16 | 236 | 0,07 | 2,29 [0,81; 6,49] | bd |
| Hipoglikemia nocna ogółem | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 9,63 | 12 | 3,55 | 2,71 [1,05; 7,03] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 15,19 | 236 | 17,30 | 0,88 [0,81; 0,95] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | 1,39 [0,47; 4,12] | p = 0,021 I ² = 81% |
| Hipoglikemia nocna potwierdzona | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 6,19 | 12 | 2,84 | 2,18 [0,74; 6,44] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 6,31 | 236 | 6,57 | 0,96 [0,84; 1,09] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | 1,20 [0,59; 2,47] | p = 0,141 I ² = 54% |
| Hipoglikemia nocna ciężka lub potwierdzona objawowa | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 3,44 | 12 | 2,84 | 1,21 [0,38; 3,86] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 5,72 | 236 | 5,86 | 0,98 [0,85; 1,12] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | 0,98 [0,86; 1,12] | p = 0,717 I ² = 0% |
| Hipoglikemia nocna ciężka lub potwierdzona | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 6,19 | 12 | 2,84 | 2,18 [0,74; 6,44] | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 6,43 | 236 | 6,60 | 0,97 [0,86; 1,11] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 261 | nd | 248 | nd | 1,21 [0,60; 2,43] | p = 0,148 I ² = 52% |
| Hipoglikemia nocnej ciężkiej wg ADA | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 25 | 0 | 25 | 0 | nd | bd |
| Onset 5 | 16 | 236 | 0,12 | 236 | 0,03 | 4,00 [0,86; 18,51] | bd |

a) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

6.2.6. 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, prowadzących do zmniejszenia dawki, poważnych, prawdopodobnie związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. W żadnym badaniu nie odnotowano zgonu (Tabela 20).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie nosogardzieli, zapalenie górnych dróg oddechowych oraz wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych (Rozdz. Aneks C.2).

Tabela 20.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania FIASp vs IASp w populacji z T1DM [dane dychotomiczne]

| Badanie | OL [tyg.] | FIASp | IASp | Porównanie grup | | p / TH ^a |
|---|-----------|--------------|--------------|--------------------|----------------------|---------------------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD / NNT [95% CI] | |
| TEAE ogółem | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 15/25 (60) | 6/12 (50) | 1,20 [0,63; 2,30] | 0,10 [-0,24; 0,44] | bd |
| Onset 5 | 16 | 165/236 (70) | 155/236 (66) | 1,06 [0,94; 1,21] | 0,04 [-0,04; 0,13] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 180/261 (69) | 161/248 (65) | 1,07 [0,95; 1,21] | 0,05 [-0,04; 0,13] | p = 0,72 I ² = 0% |
| TEAE prowadzące do utraty z badania | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 1/25 (4) | 0/12 (0) | 1,50 [0,07; 34,33] | 0,04 [-0,10; 0,18] | bd |
| Onset 5 | 16 | 0/236 (0) | 1/236 (<1) | 0,33 [0,01; 8,14] | -0,004 [-0,02; 0,01] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 1/261 (<1) | 1/248 (<1) | 0,69 [0,09; 5,60] | -0,001 [-0,02; 0,01] | p = 0,51 I ² = 0% |
| TEAE prowadzące do zmniejszenia dawki | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 0/25 (0) | 0/12 (0) | nd | nd | bd |
| Onset 5 | 16 | 5/236 (2) | 3/236 (1) | 1,67 [0,40; 6,89] | 0,01 [-0,01; 0,03] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 5/261 (2) | 3/248 (1) | 1,45 [0,39; 5,39] | 0,01 [-0,02; 0,03] | p = 0,57 I ² = 0% |
| TEAE poważne | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 1/25 (4) | 0/12 (0) | 1,50 [0,07; 34,33] | 0,04 [-0,10; 0,18] | bd |
| Onset 5 | 16 | 4/236 (2) | 4/236 (2) | 1,00 [0,25; 3,95] | 0,00 [-0,02; 0,02] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 5/261 (2) | 4/248 (2) | 1,07 [0,31; 3,76] | 0,003 [-0,02; 0,03] | p = 0,82 I ² = 0% |
| TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 0/25 (0) | 0/12 (0) | nd | nd | bd |
| Onset 5 | 16 | 7/236 (3) | 5/236 (2) | 1,40 [0,45; 4,35] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 7/261 (3) | 5/248 (2) | 1,29 [0,44; 3,80] | 0,01 [-0,02; 0,04] | p = 0,62 I ² = 0% |
| TESAE ogółem | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 0/25 (0) | 0/12 (0) | nd | nd | bd |
| Onset 5 | 16 | 5/236 (2) | 8/236 (3) | 0,63 [0,21; 1,88] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 5/261 (2) | 8/248 (3) | 0,62 [0,21; 1,78] | -0,01 [-0,04; 0,02] | p = 0,91 I ² = 0% |

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | IAsp | Porównanie grup | | p / TH ^a |
|----------------|--------------|-----------|-----------|-----------------|-------------------|---------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD / NNT [95% CI] | |
| Zgony | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 0/25 (0) | 0/12 (0) | nd | nd | bd |
| Onset 5 | 16 | 0/236 (0) | 0/236 (0) | nd | nd | bd |

a) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

7. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania szybciej działającej insuliny aspart (Fiasp®) oraz zwykłej insuliny aspart. Celem przeszukania skorzystano ze stron internetowych następujących urzędów i agencji ds. leków:

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

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

7.1. Alerty bezpieczeństwa

URPL, EMA

Na stronie agencji URPL i EMA odnaleziono łącznie 3 komunikaty (URPL: 2 komunikaty, EMA: 1 komunikat) dotyczące ryzyka pomyłek w użyciu szybciej działającej insuliny aspart (Fiasp®) oraz długodziałającej insuliny degludec (Tresiba®) z uwagi na podobieństwo wstrzykiwaczy (penów) obydwu preparatów, w szczególności podawanych u pacjentów starszych, niedowidzących bądź w warunkach słabego oświetlenia.

Zgodnie z informacjami zawartymi w komunikatach: EMA z 23 marca 2018 r., URPL z 30.03.2018 r., a także w komunikacie skierowanym do fachowych pracowników ochrony zdrowia z 16 kwietnia 2018 r. istnieje potencjalne ryzyko pomylenia insuliny Fiasp® (szybciej działającej insuliny aspart stosowanej w czasie posiłków) z insuliną Tresiba® (bazową insuliną degludec stosowaną raz dziennie), wynikające z podobieństwa kolorystyki wstrzykiwaczy i opakowań obydwu preparatów [42–44]. Ze względu na fakt, iż błędne podanie ww. insulin może skutkować poważnymi konsekwencjami klinicznymi, a w szczególności doprowadzić do wystąpienia epizodu hipoglikemii lub hiperglikemii, zdecydowano o zmianie barwy produktu Fiasp® z żółtej na czerwono-żółtą w celu uniknięcia pomyłek z insuliną Tresiba® (produkt jasnozielony). Zgodnie z zaleceniami zawartymi w komunikatach, pacjenci stosujący oba leki powinni zachować każdorazowo ostrożność podczas wstrzykiwania insuliny, a pracownicy ochrony zdrowia uświadamiać ryzyko popełnienia pomyłki, w szczególności nim pojawi się na rynku nowa wersja kolorystyczna wstrzykiwacza insuliny Fiasp®.

Na stronach agencji URPL i EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa insuliny aspart starszej generacji.

FDA

Na stronie agencji FDA nie odnaleziono żadnych alertów bezpieczeństwa dla szybciej działającej insuliny aspart (Fiasp®) oraz insuliny aspart starszej generacji.

WHO

Zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem leków (ADR, *Adverse Drug Reactions*) są gromadzone przez WHO w odniesieniu do substancji czynnej, a nie dla poszczególnych preparatów, w związku z powyższym poniżej przedstawiono dane dla wszystkich produktów zawierających insulinę aspart łącznie (w tym szybciej działająca insulina aspart oraz insulina aspart starszej generacji). Do dnia 24 października 2018 r. zgłoszono łącznie 20 425 działań niepożądanych związanych ze stosowaniem insuliny aspart [45]. Najczęściej zgłaszane kategorie działań niepożądane obejmowały: zaburzenia wyników badań laboratoryjnych, zaburzenia metabolizmu i żywienia oraz zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania (Tabela 21).

Tabela 21.
Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla insuliny aspart na podstawie danych WHO (stan na dzień 24.10.2018)

| Kategoria | Insulina aspart ogółem |
|--|------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu limfatycznego | 119 |
| Zaburzenia sercowe | 646 |
| Choroby wrodzone, rodzinne i genetyczne | 94 |
| Zaburzenia błędnika i choroby uszu | 106 |
| Choroby endokrynologiczne | 49 |
| Choroby oczu | 774 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 1 333 |
| Zaburzenia uogólnione oraz stany w miejscu podania | 4 305 |
| Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych | 135 |
| Zaburzenia układu immunologicznego | 398 |
| Zakażenia i zarażenia | 981 |
| Urazy, zatrucia, powikłania po zabiegach | 3 300 |
| Badania laboratoryjne | 7 510 |
| Zaburzenia metabolizmu i żywienia | 6 835 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 730 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy) | 231 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 3 445 |
| Ciąża, połóg i okołoporodowe | 557 |
| Problem z produktem | 2 280 |
| Zaburzenia psychiczne | 731 |
| Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych | 473 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i choroby piersi | 74 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 671 |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej | 1 530 |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | 437 |

| Kategoria | Insulina aspart ogółem |
|--------------------|------------------------|
| Choroby naczyniowe | 387 |

7.2. Ostrzeżenia zawarte w charakterystykach produktów leczniczych

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania preparatów zawarte w aktualnych ChPL przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 22).

Tabela 22.
Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla poszczególnych interwencji

| Preparat | Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności |
|-----------------|--|
| Fiasp® [46] | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko hipoglikemii</u>: z powodu pominięcia posiłku, wystąpienia nieplanowanego, dużego wysiłku fizycznego oraz gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ze względu na inne właściwości farmakodynamiczne produktu leczniczego Fiasp® hipoglikemia może pojawić się wcześniej, niż przy podaniu innej insuliny doposiłkowej. • <u>Ryzyko hiperglikemii</u>: i cukrzycowej kwasicy ketonowej (w tym prowadzącej do zgonu) z powodu nieodpowiedniego dawkowania i/lub przerwania leczenia i/lub nieprawidłowego działania pompy lub zestawu do wlewu. • <u>Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z chorobą mi współistniejącymi</u>, w tym z zakażeniami i stanem gorączkowym, u pacjentów z chorobą nerek, wątroby lub innymi mającymi wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę – u tych pacjentów może zająć konieczność modyfikacji dawki. • <u>Ryzyko zastoinowej niewydolności serca</u> przy zastosowaniu FIASp w skojarzeniu z tiazolidynedionami, w szczególności u pacjentów z obciążeniem czynnikami ryzyka rozwoju zastoinowej niewydolności serca – należy obserwować pacjentów pod względem objawów zastoinowej niewydolności serca, przyrostu masy ciała, obrzęków i zaprzestać leczenia skojarzonego w przypadku nasilenia niepożądanych objawów kardiologicznych. • <u>Ryzyko przemijających, odwracalnych zaburzeń refrakcji oka, nasilenia objawów retinopatii cukrzycowej, ostrej bolesnej neuropatii obwodowej i obrzęków obwodowych</u>: z powodu intensyfikacji lub szybkiej poprawy kontroli stężenia glukozy. • <u>Ryzyko pojawienia się przeciwciał przeciwko insulinie</u> – w przypadku pojawienia się przeciwciał należy dostosować odpowiednio dawkę insuliny celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia hiperglikemii lub hipoglikemii. • <u>Ryzyko pomyłki/błędu medycznego przy podaniu leku</u>: pacjent musi każdorazowo sprawdzać etykiety insuliny oraz ilość jednostek w dawce przed wstrzyknięciem. • <u>Zachodzi konieczność poinformowania lekarza o podróży pomiędzy różnymi strefami czasowymi</u> celem dostosowania dawki insuliny i posiłków o innych porach. |
| NovoRapid® [47] | <ul style="list-style-type: none"> • <u>Ryzyko hiperglikemii</u>: i w następstwie cukrzycowej kwasicy ketonowej (w tym prowadzącej do zagrożenia życia) z powodu nieodpowiedniego dawkowania i/lub przerwania leczenia. • <u>Ryzyko hipoglikemii</u>: z powodu pominięcia posiłku, wystąpienia nieplanowanego, dużego wysiłku fizycznego oraz gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Szczególną ostrożność w dawkowaniu insuliny należy zachować u dzieci (szczególnie w schemacie basal-bolus). U pacjentów ze stanem gorączkowym i podczas zakażeń, u pacjentów z chorobą nerek, wątroby lub chorobami mającymi wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę może zająć konieczność modyfikacji dawki insuliny. W przypadku wystąpienia hipoglikemii nie należy podawać produktu leczniczego. Ze względu na inne właściwości farmakodynamiczne produktu leczniczego NovoRapid®, hipoglikemia może pojawić się szybciej, niż przy podaniu rozpuszczalnej insuliny ludzkiej. • <u>Zmiana typu, rodzaju lub wytwórcy musi odbyć się w porozumieniu z lekarzem i może być powodem konieczności zmiany dawki insuliny.</u> • <u>Ryzyko reakcji w miejscu wstrzyknięcia</u>, 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. • <u>Ryzyko niewydolności serca</u> podczas stosowania IAsp 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. • <u>Ryzyko pomyłki/błędu medycznego przy podaniu leku</u>: pacjent musi każdorazowo sprawdzać etykiety insuliny przed wstrzyknięciem. • <u>Ryzyko pojawienia się przeciwciał przeciwko insulinie</u> – w przypadku pojawienia się przeciwciał należy dostosować odpowiednio dawkę insuliny celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia hiperglikemii lub hipoglikemii. • <u>Zachodzi konieczność poinformowania lekarza o podróży pomiędzy różnymi strefami czasowymi</u> celem dostosowania dawki insuliny i posiłków o innych porach. |

8. Wyniki opracowań wtórnych

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

9. Wnioski końcowe

FIAsp stosowana po posiłku w schemacie MDI

W badaniach z randomizacją potwierdzono, że FIAsp stosowana po posiłku zapewnia nie gorszą kontrolę glikemii mierzoną redukcją poziomu HbA1c niż IAsp stosowana również przed posiłkiem, a jednocześnie pozwala na bardziej elastyczne prowadzenie insulinoterapii. W pojedynczych pomiarach obserwowano wprawdzie nieznacznie gorsze wyrównanie glikemii poposiłkowej po 1 godzinie, czego nie potwierdzono w kolejnym pomiarze (2 godz.), nie miało to także przełożenia na stopień kontroli glikemii mierzonej poziomem HbA1c czy odsetkiem pacjentów uzyskujących HbA1c <7%, natomiast obserwowano nieco niższy odsetek pacjentów z HbA1c <6,5%. Jednocześnie FIAsp stosowana po posiłku w porównaniu z IAsp przed posiłkiem zmniejsza ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii ogółem oraz potwierdzonych lub ciężkich. W obu grupach porównywalny był przyrost masy ciała, zapotrzebowanie na insulinę oraz ryzyko zdarzeń niepożądanych (Tabela 23).

FIAsp stosowana w schemacie CSII

W badaniach z randomizacją wykazano, że FIAsp w porównaniu do IAsp w schemacie CSII cechuje się nie gorszą kontrolą glikemii mierzoną redukcją poziomu HbA1c, porównywalnym wpływem na redukcję glikemii na czczo, przy lepszym wyrównaniu glikemii poposiłkowej, mniejszym przyroście masy ciała oraz porównywalnym dobowym zapotrzebowaniu na insulinę. Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy FIAsp a IAsp w zakresie profilu bezpieczeństwa oraz ryzyka występowania epizodów hipoglikemii (Tabela 23).

Tabela 23.
Podsumowanie najważniejszych wyników analizy efektywności klinicznej dla porównania FIASp vs IASp w leczeniu T1DM

| Punkt końcowy | T1DM | | | |
|---|-----------------------------|-----------------|------------------------------|----------------------|
| | FIAsp pre vs IAsp pre (MDI) | | FIAsp post vs IAsp pre (MDI) | FIAsp vs IAsp (CSII) |
| | OL: 26 tyg. | OL: 52 tyg. | OL: 26 tyg. | OL: 6-16 tyg. |
| Redukcja poziomu HbA1c | NS* | NS | NS* | NS* |
| Redukcja poziomu FPG | NS | NS | NS | NS |
| Docelowy poziom HbA1c <7,0% i brak hipoglikemii ciężkiej | NS | NS | IAsp | NS ^b |
| Docelowy poziom HbA1c <6,5% i brak hipoglikemii ciężkiej | NS | NS | IAsp | BD |
| Zmiana przyrostu PPG po 1h od posiłku (test posiłkowy) | FIAsp | FIAsp | IAsp | FIAsp ^b |
| Zmiana przyrostu PPG po 2h od posiłku (test posiłkowy) | FIAsp | NS | NS | FIAsp ^b |
| Zmiana przyrostu PPG w 7-9-7punktowym SMPG / WSZYSTKIE POSIŁKI | NS | NS | NS | FIAsp ^b |
| Końcowa dobowy dawka insuliny | NS | NS | NS | NS |
| Przyrost masy ciała | NS | NS | NS | FIAsp ^b |
| Jakość życia wg kwestionariusza TRIM-D (wynik ogólny) | NS | NS | NS | BD |
| Jakość życia wg kwestionariusza SF-36 v2 - sumaryczna komponenta fizyczna | IAsp | NS | NS | BD |
| Jakość życia wg kwestionariusza SF-36 v2 - sumaryczna komponenta psychiczna | NS | NS | NS | BD |
| Ryzyko hipoglikemii potwierdzonej | FIAsp | FIAsp | NS | NS |
| Ryzyko hipoglikemii ciężkiej wg ADA | NS | NS | NS | NS |
| Ryzyko hipoglikemii dziennej potwierdzonej | FIAsp | FIAsp | NS | NS |
| Ryzyko hipoglikemii dziennej ciężkiej wg ADA | NS | NS | NS | NS |
| Ryzyko hipoglikemii nocnej potwierdzonej | NS | NS | NS | NS |
| Ryzyko hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA | NS | NS | NS | NS |
| Profil bezpieczeństwa ^a | NS ^a | NS ^a | NS ^a | NS |

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

a) W grupie FIAsp obserwowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia grypy niż w grupie IAsp.

b) Wynik dla badania Onset 5.

10. Ograniczenia

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

1. W badaniu Onset 1 dla porównania FIASp post vs IAsp pre nie zastosowano zaślepienia, przy czym nie było ono możliwe ze względu na różnice w czasie podawania insuliny bolusowej (FIAsp podawano do 20 min po głównych posiłkach natomiast IAsp pre podawano 0-2 min. przed każdym głównym posiłkiem).
2. Jedna z prac zakwalifikowanych do analizy klinicznej (Onset 4) dla porównania FIASp z IAsp w ramach CSII charakteryzowała się stosunkowo krótkim okresem leczenia (6 tyg.) oraz niewielką pod względem liczebności populacją (37 pacjentów), przy czym dla tego samego porównania dostępna była także inna praca (Onset 5), w której uczestniczyło 472 pacjentów a okres leczenia (16 tyg.) był wystarczający do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych opcji.
3. W trakcie ekstrakcji danych napotkano na rozbieżności pomiędzy prezentowanymi danymi 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.
4. 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.
5. Ponadto w przypadku niektórych punktów końcowych, np. hipoglikemii w przypadku braku analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania konieczne było wykonanie własnych obliczeń na w oparciu o wartości surowe.

11. Dyskusja

Cukrzyca jest przewlekłą 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) [48]. 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 poważny problem z perspektywy zdrowia publicznego [49]. 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) [49]. 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). Intensywna insulinoterapia w wielu przypadkach wiąże się z obniżeniem jakości życia, głównie ze względu na zwiększone ryzyko hipoglikemii oraz szereg restrykcji związanych z reżimem dawkowania insuliny, w tym konieczność zachowania odpowiedniego odstępu czasowego pomiędzy iniekcją a spożyciem posiłku. Dlatego też u pacjentów z cukrzycą typu 1 istnieje uzasadniona potrzeba medyczna (*clinical unmet need*) do wprowadzenia nowych opcji terapeutycznych o uproszczonych schematach dawkowania, np. insuliny wymagających rzadszego podawania lub oferujących większą elastyczność czasu podania, bez utraty skuteczności w zakresie kontroli poziomu glikemii czy istotnego wzrostu ryzyka niedocukrzeń.

W 2017 roku do obrotu w Unii Europejskiej został dopuszczony nowy, innowacyjny okołoposiłkowy preparat insulinowy – Fiasp®, będący szybko działającą insuliną drugiej generacji (szybciej działającą IAsp). Preparat ten ze względu na skojarzenie z nikotynamidem (witaminą B3) zapewnia szybszy początek wchłaniania insuliny, a jego profil działania lepiej imituje fizjologiczne wydzielanie insuliny w odpowiedzi na bodziec pokarmowy. Insulina FIASp pojawia się w krwioobiegu dwukrotnie szybciej niż insulina aspart starszej generacji, a jej dostępność jest czterokrotnie większa w ciągu pierwszych 15 minut i dwukrotnie większa w ciągu pierwszych 30 minut. FIASp maksymalne stężenie w krwioobiegu uzyskuje o 9 minut szybciej niż IAsp dzięki temu poposiłkowa kontrola stężenia glukozy jest osiągnięta znacznie szybciej. FIASp może być podawany do 2 minut przed rozpoczęciem posiłku lub do 20 minut po rozpoczęciu posiłku [46]. Pozwala to na elastyczność w podejściu do czasu podania insuliny bolusowej bez utraty skuteczności w zakresie kontroli glikemii, co jest szczególnie istotne u pacjentów mających trudności w zakresie planowania swoich posiłków oraz codziennej aktywności. Elastyczność czasu podawania FIASp wydaje się szczególnie korzystna w przypadku pacjentów, którzy mają trudności z ustaleniem optymalnego czasu podania insuliny, co wynika z braku możliwości przewidzenia pory posiłku, trudności z dokładnym obliczeniem wartości kalorycznej posiłku czy zapomnienia o dawkach przed jedzeniem [50]. Z kolei powyższe trudności mogą wiązać się ze wzrostem ryzyka

przedawkowania insuliny lub podania niepełnej dawki, prowadząc do wystąpienia epizodów hipoglikemii lub hiperglikemii [51].

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [1, 2]. W jej wyniku odnaleziono łącznie 3 randomizowane badania kliniczne, spośród wspomnianych prac, w jednej (Onset 1) insulinę bolusową (okołoposiłkową) podawano w ramach schematu MDI, natomiast w dwóch pozostałych (Onset 4 i Onset 5) w ramach CSII. Dodatkowo w jednej pracy (Onset 1) oceniano skuteczność FIASp podawanej przed i po posiłku.

W ramach przeprowadzonego badania Onset 1 analizy statystycznej potwierdzono, że FIASp stosowana w iniekcjach przed posiłkiem (FIAsp pre) zapewnia nie gorszą kontrolę glikemii wyrażoną redukcją poziomu HbA1c niż standardowo stosowana IAsp. W badaniu nie testowano hipotezy superiority, przy czym uzyskane wyniki wskazują, że większą redukcję osiągnięto u pacjentów otrzymujących FIASp, a odnotowana różnica na poziomie 0,15 punktów procentowych odpowiada różnicy jaką uzyskiwano w badaniach porównujących szybko działające analogi insuliny względem insuliny ludzkiej [52].

Przewaga FIASp pre nad standardowo stosowaną IAsp zaznaczała się przede wszystkim w zakresie glikemii poposiłkowej, przy porównywalnym wpływie na poziom glikemii na czczo, zapotrzebowanie na insulinę oraz przyrost masy ciała. Korzyści związane ze stosowaniem FIASp pre odnotowano natomiast w zakresie hipoglikemii potwierdzonej, przy czym różnice dotyczyły przede wszystkim epizodów dziennych, co można wyjaśnić krótszym czasem działania tej insuliny.

Unikatowy profil farmakokinetyczny FIASp pozwala na zastosowanie jej nawet do 20 min po spożytym posiłku, co daje możliwość elastycznego podejścia do insulinoterapii, które dotychczas nie było osiągalne bez utraty skuteczności. Dostępne obecnie preparaty szybko działających analogów insuliny mogły być wprawdzie podawane równocześnie z posiłkiem lub w trakcie posiłku, ale związane to było z gorszą kontrolą glikemii, zwłaszcza poposiłkową [53]. Tymczasem w badaniu Onset 1 potwierdzono, że FIASp stosowana po posiłku cechuje się nie gorszą kontrolą glikemii mierzoną redukcją poziomu HbA1c oraz FPG. Ocena glikemii poposiłkowej po 1h od spożycia posiłku wprawdzie wskazywała na przewagę IAsp, jednakże już po 2h poziom ten ulegał wyrównaniu i w trakcie kolejnych pomiarów pozostawał bez zmian. Niższe było również ryzyko hipoglikemii, aczkolwiek różnice pomiędzy grupami były mniejsze niż wówczas, gdyż FIASp stosowana była przed posiłkiem. W badaniu Onset 1 w grupie FIASp post obserwowano wprawdzie nieznacznie wyższe ryzyko złożonego punkt końcowego obejmującego docelowy poziom HbA1c <6,5% oraz brak hipoglikemii, aczkolwiek uzyskane wyniki są trudne do interpretacji wobec braku różnic w zakresie wyrównania glikemii pomiędzy grupami oraz niewielką różnicę w zakresie ryzyka hipoglikemii na korzyść FIASp post.

Wyniki badania Onset1 wskazują, że stosując FIASp zamiast IAsp można uzyskać lepszą kontrolę glikemii przy zachowaniu dotychczasowego reżimu insulinoterapii lub porównywalną, ale zyskać dostęp do bardziej elastycznej terapii. Powyższe właściwości FIASp mogą przyczynić się do dalszej poprawy efektywności terapii, gdyż jak pokazują badania obserwacyjne aktualnie znaczny odsetek pacjentów

z T1DM nie stosuje się do zaleceń lekarskich (14%) [54]. Dotyczy to zwłaszcza chorych aktywnych zawodowo oraz studentów i jest łatwe do wytłumaczenia stylem życia oraz trudnością w ścisłym przestrzeganiu reżimu terapeutycznego [54]. Wydaje się zatem, że ta grupa osób może odnieść największe korzyści z zastosowania FIASp. Także odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c bez oceny obecności glikemii był wyższy w grupie IAsp, przy czym ryzyko wystąpienia hipoglikemii potwierdzonych (ogółem, dziennej, nocnej) i ciężkich wg def. ADA (ogółem, dziennej, nocnej) było porównywalne między grupami. Ponadto stosowanie FIASp post cechowało się porównywalnym wpływem na wielkość końcowej dobowej dawki insuliny, przyrost masy ciała oraz ogólną ocenę jakości życia. Można zatem stwierdzić, że wprowadzenie do praktyki klinicznej FIASp, dzięki elastycznemu czasowi podania stwarza nowe możliwości leczenia pacjentów z cukrzycą, przy uzyskaniu porównywalnej kontroli choroby, w tym zwłaszcza wskaźników kontroli glikemii.

Skumulowane wyniki dwóch badań RCT (Onset 4 i Onset 5) wskazują, że preparat FIASp stosowany w ramach schematu CSII, zapewniał porównywalną kontrolę glikemii wyrażoną poziomem HbA1c, przy niższych przyrostach glikemii poposiłkowej oraz zbliżonym ryzyku wystąpienia epizodów hipoglikemii. Ponadto w grupie FIASp zużycie insuliny było podobne, natomiast przyrost masy ciała był mniejszy.

Analiza wyników wskazuje na porównywalny wpływ obu opcji terapeutycznych na jakość życia u pacjentów z T1DM. Wyprawdzie dla pojedynczych komponent lub domen odnotowywano istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, jednakże z uwagi na fakt, że były one niewielkie należy uznać je za nieistotne klinicznie, a co potwierdzają również eksperci EMA. Dodatkowo z uwagi na fakt, że nie obserwowano spójnego wzorca w zakresie wielkości jak i kierunku oszacowanych zmian względem wartości wyjściowych w różnych domenach ale także między ocenianymi grupami należy je raczej postrzegać jako dzieło przypadku.

W tym miejscu warto zaznaczyć, że wprowadzenie do terapii cukrzycy FIASp i podawanie jej w schemacie przed posiłkiem (pre) lub w ramach CSII, zapewnia skuteczniejszą kontrolę glikemii poposiłkowej mierzoną zmianą PPG po 1-2h od posiłku aniżeli standardowa insulina aspart, przy jednoczesnym braku pogroszenia innych parametrów skuteczności leczenia oraz przy porównywalnym ryzyku wystąpienia hipoglikemii potwierdzonych i ciężkich. W przypadku FIASp post w tym zakresie obserwowano wprawdzie przewagę IAsp (zmiana PPG po 1h), jednakże uzyskany wynik stanowi raczej odzwierciedlenie mechanizmu działania FIASp aniżeli rzeczywisty brak skuteczności, gdyż wyniki dla zmiany PPG w kolejnych godzinach po posiłku były porównywalne pomiędzy grupami. Obecnie w diagnostyce i w monitorowaniu leczenia cukrzycy powszechnie wykorzystuje się ocenę poziomu FPG oraz HbA1c, natomiast pozostałe parametry takie jak poposiłkowe stężenie glikemii (PPG) jest często niesłusznie pomijane w ocenie efektywności terapii. Wyniki najnowszych przeglądów systematycznych, wskazują, że PPG cechuje się większą korelacją z HbA1c niż FPG, zwłaszcza w przypadku, gdy wartości parametru HbA1c są bliskie wartościom prawidłowym. Wykazano również wyższą wrażliwość, swoistość i dodatnią wartość predykcyjną dla poziomu PPG tym samym podkreślając, że stanowi on lepszy parametr w prognozowaniu kontroli glikemii, zwłaszcza, gdy nie jest możliwa ocena HbA1c. Podwyższona wartość PPG lub brak kontroli determinują z wysokim prawdopodobieństwem

przekroczenia dopuszczalnych norm dla HbA1c [55]. Nieprawidłowości w poziomie PPG pojawiają się dużo wcześniej w rozwoju cukrzycy niż zmiany FPG [56]. Nieprawidłowy, podwyższony poziom PPG może stanowić do 70% dziennego obciążenia glukozą u pacjentów z cukrzycą, przy wartościach HbA1c zbliżających się do poziomów fizjologicznych (<7,3%) – istotna różnica względem FPG gdzie udział wynosi do 30% (na podstawie danych dla T2DM) [57]. Chorzy na cukrzycę pomimo dobrego poziomu HbA1c <7% mają wysokie przyrosty glukozy po posiłku, dlatego zasadne jest włączenie pomiaru poziomu PPG do codziennej kontroli cukrzycy [58] oraz dostosowanie terapii, która zapewni kontrolę glikemii nie tylko na czczo, ale również po posiłku.

Terapia z wykorzystaniem FIAsp niezależnie od zastosowanego schematu dawkowania w populacji docelowej cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Wyniki analizy porównawczej wskazują, że ryzyko wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych u pacjentów przyjmujących FIAsp było podobne jak u chorych otrzymujących IAsp, z wyjątkiem przypadków grypy, którą częściej raportowano w grupie IAsp. Jednocześnie należy zwrócić uwagę, że zmniejszona częstość raportowania epizodów grypy nie znajduje odzwierciedlenia w mechanizmie działania FIAsp, w związku z czym należy ją raczej postrzegać jako przypadkowe znalezisko aniżeli rzeczywisty efekt związany z terapią. Przeprowadzona poszerzona analiza bezpieczeństwa nie wskazuje na występowanie żadnych nowych aspektów związanych z bezpieczeństwem stosowania FIAsp, jednakże w toku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano komunikaty, które dotyczyły pomyłkowego zastosowania insuliny aspart (Fiasp®) oraz długodziałającej insuliny degludec (Tresiba®) z uwagi na podobieństwo kolorystyczne wstrzykiwaczy (penów) obydwu preparatów. W związku z tym faktem producent leku zmienił wersję kolorystyczną wstrzykiwacza dla FIAsp i od czerwca 2018 roku dostępna jest nowa wersja, przez co ryzyko pomyłkowego zastosowania obu insulin zostało istotnie zminimalizowane.

12. Bibliografia

1. 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_03042_012_pol.pdf.
2. Wytyczne AOTM 2016. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.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. Russell-Jones D, Bode B, De Block C, Franek E, Heller S. (2017) Fast-acting insulin aspart improves glycaemic control in basal-bolus treatment for type diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care* 40:943–950.
6. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L. (2018) Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in comparison with insulin aspart in type 1 diabetes (onset 1): a 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes. Metab.* 20:1148–1155.
7. (2016) Raport EMA do produktu leczniczego Fiasp®. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/fiasp-epar-public-assessment-report_en.pdf (23.11.2018).
8. Bode B, Mathieu C, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L. Onset 1: efficacy and safety of mealtime fast-acting insulin aspart versus insulin aspart after 52 weeks. *The 12th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*; 2018A-29 abstrakt 061.
9. Bowering K, Rodbard HW, Russell-Jones D, Bode B, Harris S, Piletic M, Heller S, Woo V, Babu V, Dethlefsen C, Mathieu C. (2018) Investigating the Association Between Baseline Characteristics (HbA1c and Body Mass Index) and Clinical Outcomes of Fast-Acting Insulin Aspart in People with Diabetes: A Post Hoc Analysis. *Diabetes Ther.*
10. De Block C, Carlson A, Rose L, Gondolf T, Gorst-Rasmussen A. Hypoglycemia with mealtime fast-acting insulin aspart vs. insulin aspart across two large type 1 diabetes trials. 2018; 67 (supplement 1):
11. Bowering K, Raskin P, Liebl A, Buchholtz K, Demissie M. 1,5-anhydroglucitol correlates with postprandial glucose in subjects with type 1 diabetes irrespective of HbA1c responder status. 2017; 60 (Suppl 1):S312 abstrakt 684.
12. Heller SR, Bowering K, Raskin P, Liebl A, Buchholtz K. 1,5-Anhydroglucitol correlates with postprandial glucose in subjects with Type 1 diabetes irrespective of HbA1c responder status. A260 abstrakt 998-P.
13. Heller S, Bowering K, Raskin P, Liebl A, Buchholtz K. 1,5-anhydroglucitol correlates with postprandial glucose in subjects with type 1 diabetes irrespective of HbA1c responder status. *The 12th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*; 2018A-31 abstrakt 065.
14. Leelarathna L, Philis-Tsimikas A, Bode B, Franek E, Rose L. Improved glycaemic control with carbohydrate counting for adjustment of fast-acting insulin aspart vs insulin aspart in subjects with Type 1 diabetes. *Diabetes UK Professional Conference*; 2018; 35 (Suppl. 1):19.
15. Mathieu C, Bode B, Franek E, Philis-Tsimikas A, Rose L. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart are maintained over 52 weeks: comparison with insulin aspart in onset 1. 2017; 60 (Suppl 1):S314 abstrakt 688.
16. Raport Clinical Trials do badania Onset 1. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01831765?term=01831765&rank=1> (23.11.2018).
17. (2016) Raport NN do badania Onset 1. Dostęp: <https://s3.amazonaws.com/ctr-nvo-7271/NN1218-3852/35bb6daf-44fe-45e2-a704-1da71a0ffdfc/2b944849-9c32-49fc-9f6c-2f3e1f6f6a31/3852-ctr-main-ext-redacted-v1.pdf> (21.12.2018).
18. (2015) Raport NN Synopsis do badania Onset 1. Dostęp: <https://s3.amazonaws.com/ctr-nvo-7271/NN1218-3852/ee432e10-5713-45ca-a931-eb3f45d246c8/ba1f9748-fb88-4cf5-83a8-6f1736ed2674/3852-ctr-synopsis-main-ext-redacted-v1.pdf> (21.12.2018).
19. Philis-Tsimikas A, Bode BW, Franek E, Rose L, Buchholtz K. Improved glycaemic control with carbohydrate counting for adjustment of fast-acting insulin aspart vs. insulin aspart on subjects with Type 1 diabetes. A260 997-P.

20. Philis-Tsimikas A, Bode BW, Franek E, Rose L, Buchholtz K. Improved glycaemic control with carbohydrate counting for adjustment of fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in subjects with type 1 diabetes. 2017; 60 (Suppl 1):S315 abstrakt 689.
21. Philis-Tsimikas A, Bode BW, Franek E, Rose L, Buchholtz K. Improved glycaemic control with carbohydrate counting for adjustment of fast-acting insulin aspart vs. insulin aspart in subjects with type 1 diabetes. 2018; 10:98–99.
22. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller S. Double-blind mealtime faster-acting improves glycaemic control with superior reduction in postprandial glucose excursions vs insulin aspart in type 1 diabetes: onset 1.59 (Suppl 1):S6 abstrakt 9.
23. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR. Double-blind mealtime faster-acting insulin aspart vs. insulin aspart in basal-bolus improves glycaemic control in T1D: the onset@ 1 trial. 2016A77 abstrakt 293-OR.
24. Russell-Jones D, Heller S, Woo V, Babu V, Dethlefsen C. The impact of baseline BMI and HbA1c on glycaemic control after treatment with mealtime fast-acting insulin aspart in people with type 1 diabetes. *The 12th International Conference on Advanced Technologies & Treatments for Diabetes*; 2016A-136 abstrakt 310.
25. Russell-Jones D, Bode B, De Block C, Franek E, Heller S. Double-blind mealtime faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in basal-bolus improves glycaemic control in Type 1 diabetes: the onset 1 trial. *Diabetes UK Professional Conference*; 2017; 34 (Suppl. 1):8 abstrakt A10 (P109).
26. Russell-Jones D, Heller SR, Woo VC, Babu V, Dethlefsen C. The impact of baseline BMI and HbA1c on glycaemic control after treatment with mealtime fast-acting insulin aspart in people with type 1 diabetes. A616 abstrakt 2362-PUB.
27. Russell-Jones D, Bode B, De Block C, Franek E, Heller S, Mathieu C, Philis-Tsimikas A, Rose L, Osterskov A, Graungaard T, Bergenstal R. Improved glycaemic control and superior reduction of PPG increments with double-blind mealtime faster-acting insulin aspart vs conventional insulin aspart in T1D: The onset 1 trial. *ATTD 2017*; 2017; *Diabetes Technology and Therapeutics*, 19:A29–A30.
28. Russell-Jones D, Heller S, Woo V, Babu V, Dethlefsen C. The impact of baseline BMI and HbA1c on glycaemic control after treatment with mealtime fast-acting insulin aspart in people with type 1 diabetes. 10 (Suppl 1):181 abstrakt A405.
29. Twigg S, Mathieu C, Bode B, Franek E, Philis-Tsimikas A. Efficacy and safety of fast-acting insulin aspart are maintained over 52 weeks: comparison with insulin aspart in onset 1.63 abstrakt 225.
30. Twigg S, Philis-Tsimikas A, Bode B, Franek E, Rose L. Improved glycaemic control with carbohydrate for adjustment of fast-acting insulin aspart versus insulin aspart in subjects with type 1 diabetes. 201864 abstrakt 226.
31. Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L. (2018) Investigation of pump compability of fast-acting insulin aspart in subjects with type I diabetes. *J. Diabetes Technol.* 12(1):145–151.
32. (2013) Raport Clinical Trials do badania Onset 4. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01999322?term=nct01999322&rank=1> (3.12.2018).
33. (2015) Raport NN do badania Onset 4. Dostęp: <https://s3.amazonaws.com/ctr-nvo-7271/NN1218-3854/3740c381-f177-47fc-8745-298120a99af9/93b7d0bf-ddc8-4b91-a594-c7b1192c7137/3854-ctr-redacted-v1.pdf> (21.12.2018).
34. (2015) Raport NN Synopsis do badania Onset 4. Dostęp: <https://s3.amazonaws.com/ctr-nvo-7271/NN1218-3854/741b0d4e-aa9b-40b2-8cbe-24d1649060e4/43ca9d81-f4f0-4fc4-bee7-e8f672d0101a/3854-ctr-synopsis-redacted-v1.pdf> (21.12.2018).
35. Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L. Compatibility and safety of faster-acting insulin aspart used continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Endocrine Society's 98th Annual Meeting and Expo*; 2016.
36. Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L. (2017) Compability and safety of faster-acting insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 86 (Suppl 1):46 abstrakt 375.
37. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe H, Renard E, Hans DeVries J, Graungaard T, Hyseni A, Gondolf T, Battelino T. (2018) A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). *Diabetes Obes. Metab.*
38. Klonoff D, Evans M, Lane W, Kempe HP, Renard E. Efficacy and safety of continuous subcutaneous insulin infusion of faster aspart compared with insulin aspart in type 1 diabetes. *ATTD 2018*; 2018A-32 abstrakt 067.
39. (2016) Raport Clinical Trials do badania Onset 5. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825251?term=02825251&rank=1> (6.12.2018).
40. (2018) Raport NN do badania Onset 5. Dostęp: <https://s3.amazonaws.com/ctr-nvo-7271/NN1218-3854/3740c381-f177-47fc-8745-298120a99af9/93b7d0bf-ddc8-4b91-a594-c7b1192c7137/3854-ctr-redacted-v1.pdf> (21.12.2018).

41. (2018) Raport NN Synopsis do badania Onset 5. Dostęp: <https://s3.amazonaws.com/ctr-nvo-7271/NN1218-3854/741b0d4e-aa9b-40b2-8cbe-24d1649060e4/43ca9d81-f4f0-4fc4-bee7-e8f672d0101a/3854-ctr-synopsis-redacted-v1.pdf> (21.12.2018).
42. (2018) Alert EMA colour change for insulin injection Fiasp to avoid mix ups with Tresiba. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/colour-change-insulin-injection-fiasp-avoid-mix-ups-tresiba> (24.10.2018).
43. (2018) Alert URPL Informacja z dnia 30.03.2018 r w sprawie zmiany barwy iniekcji insuliny Fiasp w celu uniknięcia pomyłek z insulina Tresiba. Dostęp: <http://urpl.gov.pl/pl/informacja-z-dnia-30032018-r-w-sprawie-zmiany-barwy-iniekcji-insuliny-fiasp-w-celu-unikni%C4%99cia-0> (24.10.2018).
44. (2018) Alert URPL Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia Potencjalne ryzyko pomylenia insuliny Fiasp® (szybkodziałającej insuliny aspart) z insulina Tresiba® (bazową insulina degludec). Dostęp: <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Fiasp%20DHPCletter.pdf> (24.10.2018).
45. (2000) Alert WHO Insulina aspart. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (24.10.2018).
46. EMA. ChPL Fiasp (insulina aspart). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_pl.pdf (24.10.2018).
47. EMA. ChPL NovoRapid (insulina aspart). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/novorapid-epar-product-information_pl.pdf (24.10.2018).
48. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków.
49. (2018) IDF Diabetes Atlas 8th Edition. Dostęp: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html> (8.8.2018).
50. Peters A, Van Name MA, Thorsted BL, Piltoft JS, Tamborlane WV. (2017) Postprandial dosing of bolus insulin in patients with type 1 diabetes: a cross-sectional study using data from the t1d exchange registry. *Endocr. Pract.* 23(10):1201–1209.
51. Brazeau AS, Mircescu H, Desjardins K, Leroux C, Strychar I, Ekoé JM, Rabasa-Lhoret R. (2013) Carbohydrate counting accuracy and blood glucose variability in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 99(1):19–23.
52. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K, Horvath K, Semlitsch T, Berghold A, Plank J, Pieber TR, Gerlach FM. (2016) Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst. Rev.*
53. Slattery D, Amiel SA, Choudhary P. (2018) Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet. Med.* 35(3):306–316.
54. Farsaei S, Radfar M, Heydari Z, Abbasi F, Qorbani M. (2014) Insulin adherence in patients with diabetes: Risk factors for injection omission. *Prim. Care Diabetes* 8(4):338–345.
55. Monnier L, Lapinski H, Colette C. (2003) Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients: Variations with increasing levels of HbA1c. *Diabetes Care* 26(3):881–885.
56. Global Market Access – Payer Engagement, Global Marketing. (2017) Fast-acting insulin aspart (faster aspart) Global Reimbursement Dossier For Market Access.
57. Kohnert K-D, Heinke P, Vogt L, Salzsieder E. (2015) Utility of different glycemic control metrics for optimizing management of diabetes. *World J. Diabetes* 6(1):17–29.
58. Wojciechowski P, Niemczyk-Szechowska P, Olewińska E, Jaros P, Mierzejewska B, Skarżyńska-Duk J, Małecki MT, Ryś P. (2015) Clinical efficacy and safety of insulin aspart compared with regular human insulin in patients with type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 125(3):141–151.

13. Spis tabel, wykresów i rysunków

Spis tabel

| | | |
|------------|---|----|
| Tabela 1. | Schemat przeprowadzania analizy klinicznej | 12 |
| Tabela 2. | Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej | 21 |
| Tabela 3. | Podsumowanie oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane..... | 27 |
| Tabela 4. | Charakterystyka wyjściowa pacjentów w badaniach włączonych do analizy..... | 27 |
| Tabela 5. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii w badaniu Onset 1 w populacji z T1DM [dane ciągłe] | 29 |
| Tabela 6. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do uzyskania docelowej wartości glikemii w badaniu Onset 1 w populacji z T1DM [dane dychotomiczne]..... | 30 |
| Tabela 7. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do końcowej dawki insuliny w badaniu Onset 1 w populacji z T1DM [dane ciągłe] | 31 |
| Tabela 8. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przyrostu masy ciała w badaniu Onset 1 w populacji z T1DM [dane ciągłe] | 31 |
| Tabela 9. | Wyniki analizy klinicznej w badaniu Onset 1 dla populacji z T1DM w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D oraz SF-36 v.2 | 32 |
| Tabela 10. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii w badaniu Onset 1 dla populacji z T1DM [dane dychotomiczne]..... | 33 |
| Tabela 11. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do częstości zdarzeń hipoglikemii (na pacjenta/rok) w populacji z T1DM w badaniu Onset 1 [dane ciągłe]..... | 35 |
| Tabela 12. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu Onset 1 dla populacji z T1DM [dane dychotomiczne]..... | 37 |
| Tabela 13. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji z T1DM [dane ciągłe] | 38 |
| Tabela 14. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do docelowego poziomu glikemii dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji z T1DM [dane dychotomiczne] | 39 |
| Tabela 15. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do końcowej dawki insuliny dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji z T1DM [dane ciągłe]..... | 40 |
| Tabela 16. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do przyrostu masy ciała w badaniu Onset 4 i 5 w populacji z T1DM [dane ciągłe] | 40 |
| Tabela 17. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji z T1DM [dane dychotomiczne] | 41 |
| Tabela 18. | Wyniki analizy przeprowadzonej przez autorów poszczególnych prac w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii [epizodów/pacjenta/rok] dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji z T1DM – wartości estymowane | 43 |
| Tabela 19. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do częstości występowania hipoglikemii [epizodów/pacjent/rok] dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji z T1DM – na podstawie danych surowych [dane ciągłe] | 43 |
| Tabela 20. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji z T1DM [dane dychotomiczne] | 45 |
| Tabela 21. | Wybrane działania niepożądane wg kategorii dla insuliny aspart na podstawie danych WHO (stan na dzień 24.10.2018)..... | 48 |
| Tabela 22. | Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności zawarte w ChPL dla poszczególnych interwencji | 50 |
| Tabela 23. | Podsumowanie najważniejszych wyników analizy efektywności klinicznej dla porównania FIAsp vs IAsp w leczeniu T1DM..... | 53 |
| | | 64 |
| | | 64 |
| | | 65 |
| Tabela 27. | Wyniki przeszukania na stronach internetowych towarzystw naukowych zajmujących się tematyką cukrzycy..... | 65 |
| Tabela 28. | Wyniki przeszukania pozostałych źródeł informacji medycznej..... | 65 |
| Tabela 29. | Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych Cochrane | 73 |
| Tabela 30. | Analiza statystyczna dla badania Onset 1 | 75 |

| | | |
|------------|---|-----|
| Tabela 31. | Analiza statystyczna dla badania Onset 5 dla porównania FIAsp vs IAsp..... | 75 |
| Tabela 32. | Wyniki analizy klinicznej w badaniu Onset 1 dla populacji z T1DM w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 v 2 oceniającego domeny dotyczące zdrowia fizycznego | 76 |
| Tabela 33. | Wyniki analizy klinicznej w badaniu Onset 1 dla populacji z T1DM w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 v 2 oceniającego domeny dotyczące zdrowia psychicznego | 76 |
| Tabela 34. | Wyniki analizy klinicznej w badaniu Onset 1 dla populacji z T1DM w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D..... | 77 |
| Tabela 35. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji dorosłych z T1DM (MDI) – obliczenia własne na podstawie danych surowych raportowanych w poszczególnych pracach [dane ciągłe]..... | 78 |
| Tabela 36. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji dorosłych z T1DM (CSII) - obliczenia własne na podstawie danych surowych raportowanych w poszczególnych pracach [dane ciągłe]..... | 80 |
| Tabela 37. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka hiperglikemii dla porównania FIAsp vs IAsp w schemacie MDI w populacji z T1DM [dane dychotomiczne]..... | 84 |
| Tabela 38. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka hiperglikemii dla porównania FIAsp vs IAsp w schemacie CSII w populacji z T1DM [dane dychotomiczne] | 84 |
| Tabela 39. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych TEAE raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów z T1DM w którymkolwiek z ramion w badaniu Onset 1 dla porównania FIAsp vs IAsp pre [dane dychotomiczne]..... | 84 |
| Tabela 40. | Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych TEAE raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów z T1DM w którymkolwiek z ramion w badaniach Onset 4 i Onset 5 dla porównania FIAsp vs IAsp [dane dychotomiczne]..... | 85 |
| Tabela 41. | Definicje punktów końcowych..... | 101 |
| Tabela 42. | Badania wykluczone z analizy klinicznej | 103 |
| Tabela 43. | Formularz do oceny Ryzyka Błędu Systematycznego (<i>Risk of Bias, RoB</i>) badań RCT zaproponowany przez Cochrane..... | 108 |
| Tabela 44. | Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane | 109 |
| Tabela 45. | Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań | 112 |
| Tabela 46. | Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych | 113 |
| Tabela 47. | Formularz do ekstrakcji danych ciągłych..... | 113 |

Spis rysunków

| | | |
|---|-------------------------------|----|
|  | | 21 |
| Rysunek 2. | Schemat badania Onset 1 | 24 |
| Rysunek 3. | Schemat badania Onset 4 | 26 |
| Rysunek 4. | Schemat badania Onset 5 | 26 |

| Źródło | Słowa kluczowe / sposób wyszukiwania | Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań) |
|--|---|---|
| EMA (http://www.ema.europa.eu) | przeszukanie ręczne | nd (1) |
| Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov) | FIAsp OR Fiasp OR "fast-acting insulin aspart" Phase III | 126 (3) |
| Strona firmy NovoNordisk (https://www.novonordisk-trials.com/advanced-search) | FIAsp OR Fiasp OR "fast-acting insulin aspart" Diabetes, Phase III | 185 (6) |
| Publikacje zakwalifikowane w wyniku przeszukania referencji | - | nd (0) |
| Materiały dostarczone przez zamawiającego | - | nd (0) |
| Data wyszukiwania: 29 października 2018 r. | | |

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

B.1. Charakterystyka badania randomizowanego

| Onset 1 | | | | |
|---|------------------------------------|-------------------|-----------------|------------|
| Wieloośrodkowe, randomizowane, trójramienne, częściowo podwójnie zaślepienie badanie fazy III prowadzone w schemacie grup równoległych mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa FIAsp względem IAsp u dorosłych z T1DM. | | | | |
| KRYTERIA WŁĄCZENIA | | | | |
| 1) wiek ≥ 18 lat; 2) T1DM zdiagnozowana klinicznie ≥ 12 mies. przed skriningiem ; 3) HbA1c 7,0–9,5% (53-80 mmol/mol); 4) BMI ≤ 35 kg/m ² ; 5) wcześniejsza terapia insuliną (basal-bolus) stosowaną przez ≥ 12 mies. i jakkolwiek schemat terapii zawierającej IDet lub IGlar stosowanej przez ≥ 4 mies. | | | | |
| KRYTERIA WYKLUCZENIA | | | | |
| 1) stosowanie dowolnych leków przeciwcukrzycowych innych niż insulina w ciągu 3 mies. przed skriningiem; 2) przewidywana zmiana w zakresie stosowanych kointerwencji o mechanizmie działania istotnie zakłócającym metabolizm glukozy; 3) zdiagnozowana w ciągu 6 mies. przed skriningiem choroba sercowo-naczyniowa (udar, niewydolność serca stopnia III lub IV wg NYHA, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych, angioplastyka) 4) skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180 mmHg i/lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg po 5 min. odpoczynku w pozycji siedzącej przy użyciu średniej z 3 pomiarów; 5) zaburzenia czynności nerek lub wątroby; 6) nawracająca poważna hipoglikemia (>1 zdarzenie w ciągu ostatnich 12 mies.) lub nieświadomość hipoglikemii w ocenie badacza; 7) retinopatia proliferacyjna lub cukrzycowy obrzęk płamki wymagające leczenia; 8) ciąża, karmienie piersią, planowanie ciąży lub niestosowanie odpowiednich metod antykoncepcji (dyktowanych lokalnym prawem lub praktyką); 9) nowotwór lub jakiegokolwiek schorzenia, które mogłyby utrudniać interpretację wyników badania lub w opinii badacza mogłyby narażać bezpieczeństwo pacjenta lub przestrzeganie protokołu; 10) hospitalizacja z powodu kwasicy ketonowej w ciągu 6 mies. przed skriningiem. | | | | |
| POPULACJA | IDet + FIAsp pre | IDet + FIAsp post | IDet + IAsp pre | |
| Liczebność grupy | 381 | 382 | 380 | |
| Płeć męska (%) | 56 | 57 | 63 | |
| Wiek pacjentów w latach: średnia (SD) | 46,1 (13,8) | 43,5 (13,7) | 43,7 (14,0) | |
| Rasa (%) | kaukaska | 95 | 93 | 92 |
| | czarna lub afroamerykańska | 1 | 3 | 2 |
| | azjatycka | 1 | 1 | 2 |
| | hawajska i inni wyspiarze Pacyfiku | 0 | <1 | 1 |
| | amerykoindiańska lub eskimoska | <1 | 0 | 0 |
| | inna | 0 | 1 | 1 |
| | bd | 2 | 2 | 3 |
| Masa ciała w kg: średnia (SD) | 78,6 (14,9) | 80,5 (15,9) | 80,2 (15,2) | |
| BMI w kg/m ² : średnia (SD) | 26,4 (3,8) | 26,9 (4,1) | 26,7 (3,7) | |
| Czas trwania choroby w latach: średnia (SD) | 20,9 (12,9) | 19,5 (12,1) | 19,3 (11,8) | |
| Poziom HbA1c | (%) (SD) | 7,6 (0,7) | 7,6 (0,7) | 7,6 (0,7) |
| | mmol/mol (SD) | 59,7 (bd) | 59,9 (bd) | 59,3 (bd) |
| Poziom FPG | mmol/l (SD) | 8,4 (3,1) | 8,1 (3,2) | 7,9 (2,8) |
| | mg/dl (SD) | 151,4 (bd) | 145,6 (bd) | 141,8 (bd) |

| Onset 1 | |
|--|--|
| Wcześniejsza terapia insuliną (%) | 100 100 100 |
| SCHEMAT BADANIA | |
| Schemat badania | Równoległy w stosunku 1:1:1 (IDet+Fiasp pre vs IDet+Fiasp post vs IDet+IAsp pre), badanie typu <i>treat to target</i> |
| Schemat leczenia w grupie badanej | <p>IDet + FIASp pre IDet (Levemir, FlexPen): 100 U/ml OD/BID FIASp (Fiasp, pen-injector): 100 U/ml podana 0-2 min. przed każdym głównym posiłkiem.</p> <p>IDet + FIASp post IDet (Levemir, FlexPen): 100 U/ml OD/BID FIASp (Fiasp, pen-injector): 100 U/ml po głównych posiłkach podana do 20 min po posiłku.</p> |
| Schemat leczenia w grupie kontrolnej | <p>IDet + IAsp pre IDet (Levemir, FlexPen): 100 U/ml OD/BID IAsp (NovoRapid/NovoLog, pen-injector): 100 U/ml podana 0-2 min. przed każdym głównym posiłkiem</p> |
| Kointerwencje | Dopuszczalne, stosowano np. terapie w odniesieniu do chorób współtowarzyszących tj. chorób sercowo-naczyniowe, układu nerwowego oraz przewodu pokarmowego i metabolizmu |
| Okres interwencji [tyg.] | Faza główna : 26 Faza rozszerzona: 26 |
| Okres obserwacji [tyg.] | Faza główna: 37-40 (SK: 2, RI: 8; OL: 26, FU: 1-4) Faza główna + rozszerzona: 63-66 (SK: 2, RI: 8; OL: 52; FU: 1-4) |
| OCENA WIARYGODNOŚCI | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT) | IIA |
| Testowana hipoteza | <i>Non-inferiority/Superiority</i> (szczegółowy opis w Rozdz.B.3) |
| Randomizacja | TAK, metoda prawidłowa, komputerowa, ze stratyfikacją ze względu na metodę dostosowania insuliny bolusowej (algorytm oparty na zliczeniu węglowodanów vs predefiniowany algorytm dawkowania insuliny bolusowej), obecny schemat leczenia insulina bazalną (OD vs BID), stosowanie ciągłego monitorowania stężenia glukozy (CGM) i populacja często wykonująca test posiłkowy (tak vs nie) |
| Ukrycie kodu randomizacji | TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS |
| Zaślepienie | TAK, częściowo podwójnie zaślepienie |
| Analiza wyników | SK: ITT ^a , BP: mITT (oceniano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku), |
| Utrata z badania (n (%)) | <u>Faza główna</u> : 30 (8) vs 27 (7) vs 24 (6) <u>Faza rozszerzona</u> : 14 (4) vs 18 (5) |
| Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane | Przedstawiono w Aneksie (Rozdz.B.2) |
| Lokalizacja badania | Europa, Ameryka Płn. |
| Sponsor badania | NovoNordisk A/S |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | <p>I-rzędowy PK: zmiana poziomu HbA1c po 26 tyg., Pozostałe PK: zmiana przyrostu stężenia po 2-godz. (test posiłkowy) PPG po 26 tyg., zmiana poziomu FPG, zmiana poziomu markera 1,5-AG, ocena profilu SMPG, osiągnięcie docelowego poziomu HbA1c, zmiana masy ciała, końcowa dawka insuliny, profil lipidowy, parametry oceniane wg kwestionariuszy SF-36 v 2 oraz TRIM-D, TEAE, ryzyko i częstość hipoglikemii, wyn ki badań laboratoryjnych oraz ocena funkcji życiowych, reakcje alergiczne.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA v. 17.0.</p> |

Onset 1

KOMENTARZ

W celu uzyskania dodatkowych danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności terapii stosowanych przed posiłkiem IDet+Fiasp pre i IDet+IAsp pre, główna faza badania trwająca 26 tyg. została wydłużona do 52 tyg.

IGlar – insulina glargine

a) W niektórych przypadkach osoby z randomizacją mogły zostać wykluczone z FAS a przyczyna wykluczenia została uzasadniona i udokumentowana. Ocena statystyczna FAS jest zgodna z ITT. Liczebność populacji mogła odbiegać od typowej dla ITT tj. obejmującej wszystkich pacjentów zrandomizowanych.

Onset 4

Randomizowane, dwuramienne, podwójnie zaślepienie badanie fazy III prowadzone w schemacie grup równoległych mające na celu ocenę zgodności, skuteczności i bezpieczeństwa Fiasp względem IAsp stosowanych przez pompę insulinową wykorzystującą zewnętrzny system ciągłego podskórnego wlewu insuliny u dorosłych z T1DM.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) wiek ≥ 18 lat; 2) T1DM od ≥ 12 mies. przed skringiem; 3) aktualna terapia insuliną aspart, insuliną lispro lub insuliną glulisine stosowaną ≥ 3 mies.; 4) stosujący ciągły podskórny wlew insuliny przy użyciu pompy MiniMed Paradigm® przez ≥ 6 mies. przed skringiem; 5) HbA1c $\leq 9,0\%$; 6) BMI 20,0-35,0 kg/m²

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) epizod cukrzycowej kwasicy ketonowej wymagający hospitalizacji w ciągu ostatnich 6 mies. przed skringiem; 2) ropień w miejscu infuzji w ciągu ostatnich 6 mies. przed skringiem; 3) nieświadomość hipoglikemii w ocenie badacza lub hipoglikemia ciężka wymagająca hospitalizacji w ciągu 6 mies. przed skringiem; 4) terapia przeciwcukrzycowa inna niż insulina w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 5) przewidywana zmiana w zakresie stosowanych kointerwencji o mechanizmie działania istotnie zakłócającym metabolizm glukozy; 6) zdiagnozowana w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania choroba sercowo-naczyniowa (udar, niewydolność serca stopnia III lub IV wg NYHA, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych i angioplastyka) 7) skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180 mmHg i/lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg po 5 min. odpoczynku w pozycji siedzącej przy użyciu średniej z 3 pomiarów; 8) zaburzenia czynności nerek lub wątroby; 9) retinopatia proliferacyjna lub cukrzycowy obrzęk płamki wymagające leczenia; 8) ciąża i karmienie piersią, planowanie ciąży lub niestosowanie odpowiednich metod antykoncepcji (dyktowanych lokalnym prawem lub praktyką); 9) choroby zagrażające życiu w tym złośliwe nowotwory lub przebyty nowotwór w ciągu 5 lat przed skringiem (z wyjątkiem podstawnomórkowego i płaskonabłonkowego raka skóry); 10) poważne schorzenia, które mogłyby utrudniać interpretację wyników badania

| POPULACJA | | Fiasp | IAsp |
|---|-----------------------------|--------------|--------------|
| Liczebność grupy | | 25 | 12 |
| Płeć męska (%) | | 56 | 67 |
| Wiek pacjentów w latach: średnia (SD) | | 48,9 (14,6) | 34,7 (9,1) |
| Rasa (%) | kaukaska | 96 | 100 |
| | czarna lub afro-amerykańska | 4 | 0 |
| Masa ciała w kg: średnia (SD) | | 84,2 (16,8) | 81,2 (17,5) |
| BMI w kg/m ² : średnia (SD) | | 27,0 (3,8) | 25,7 (4,0) |
| Czas trwania choroby w latach: średnia (SD) | | 25,9 (13,3) | 20,3 (9,5) |
| Poziom HbA1c | (%) (SD) | 7,3 (0,7) | 7,7 (0,7) |
| | mmol/mol (SD) | 56,8 (7,9) | 61,1 (7,2) |
| Poziom FPG | mmol/l (SD) | 8,3 (2,9) | 9,3 (4,0) |
| | mg/dl (SD) | 149,9 (52,6) | 167,4 (71,6) |
| Wcześniejsza terapia insuliną (%) | | 100 | 100 |

SCHEMAT BADANIA

Schemat badania

Równoległy w stosunku 2:1 (Fiasp vs IAsp)

| Onset 4 | |
|---|--|
| Schemat leczenia w grupie badanej | <p style="text-align: center;">FIAsp</p> <p>FIAsp (Fiasp, Penfill): 100 U/ml podawana przez zewnętrzny system ciągłego wlewu podskórnego zgodnie z instrukcją użycia pompy MiniMed Paradigm Pacjenci mogli swobodnie wybierać własne posiłki bez wcześniej ustalonego limitu węglowodanów.</p> |
| Schemat leczenia w grupie kontrolnej | <p style="text-align: center;">IAsp</p> <p>IAsp (NovoRapid, Penfill): 100 U/ml podawana przez zewnętrzny system ciągłego wlewu podskórnego zgodnie z instrukcją użycia pompy MiniMed Paradigm Pacjenci mogli swobodnie wybierać własne posiłki bez wcześniej ustalonego limitu węglowodanów.</p> |
| Kointerwencje | Dopuszczalne, stosowano, np. terapie w odniesieniu do chorób współtowarzyszących tj. chorób sercowo-naczyniowych, układu oddechowego |
| Okres interwencji [tyg.] | 6 |
| Okres obserwacji [tyg.] | 10-13 (SK: 1, RI: 2; OL: 6, FU: 1-4) |
| OCENA WIARYGODNOŚCI | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | IIA |
| Testowana hipoteza | Nie testowano żadnej hipotezy oraz nie przeprowadzono formalnej kalkulacji próby. |
| Randomizacja | TAK, (niepełne informacje o metodzie randomizacji) (ze stratyfikacją ze względu na zastosowany zestaw do infuzji Quick-Set® vs Silhouette®) |
| Ukrycie kodu randomizacji | Brak informacji na temat ukrycia kodu. |
| Zaślepienie | TAK, podwójnie zaślepienie |
| Analiza wyników | SK, BP: ITT |
| Utrata z badania (n (%)) | 1 (4) vs 0 (0) |
| Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane | Przedstawiono w Aneksie (Rozdz.B.2) |
| Lokalizacja badania | Niemcy, USA |
| Sponsor badania | NovoNordisk A/S |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | <p>I-rzędowy PK: epizody potwierdzonej m kroskopowo okluzji w zestawie infuzyjnym pompy insulinowej</p> <p>Pozostałe PK: liczba możliwych okluzji w zestawie infuzyjnym, liczba przedwczesnych zmian w zestawie infuzyjnym, liczba użytych zestawów infuzyjnych/tydzień, zmiana poziomu HbA1c po 6 tyg., zmiana stężenia fruktozaminy po 6 tyg., zmiana stężenia FPG po 6 tyg., ocena profilu SMPG, zmiana poziomu markera 1,5-anhydroglucitol, końcowa dawka insuliny, docelowy poziom HbA1c < 7,0% i ≤ 6,5%, TEAE, reakcje związane z infuzją, epizody hipoglikemii, zmiana masy ciała, wyniki badań laboratoryjnych oraz ocena funkcji życiowych.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA v. 17.0.</p> |
| KOMENTARZ | |
| - | |

Onset 5

Randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy IIIb prowadzone w schemacie grup równoległych mające na celu ocenę, skuteczności i bezpieczeństwa FIASp względem IAsp stosowanych z ciągłego podskórnego wlewu insuliny u dorosłych z T1DM.

KRYTERIA WŁĄCZENIA

1) wiek ≥ 18 lat; 2) T1DM od ≥ 1 rok. przed skriningiem; 3) aktualna terapia tą samą insuliną przez ≥ 90 dni przed skriningiem; 4) stosowanie ciągłego podskórnego wlewu insuliny przy użyciu tej samej pompy Medtronic® (MiniMed530G, Paradigm Veo, Paradigm Revel, Paradigm) w terapii basal-bolus z szybkodziałającym analogiem insuliny ≥ 6 mies przed skriningiem oraz chęć pozostania przy tym samym modelu pompy do końca badania; 5) HbA1c 7,0–9,0% (53–75 mmol/mol); 6) BMI $\leq 35,0$ kg/m²

KRYTERIA WYKLUCZENIA

1) epizod cukrzycowej kwasicy ketonowej wymagający hospitalizacji ≤ 180 d. przed skriningiem; 2) przewidywana zmiana w zakresie stosowanych kointerwencji o mechanizmie działania zakłócającym metabolizm glukozy lub wpływającym na wagę ciała; 3) zdiagnozowany w ciągu 180 d. przed rozpoczęciem badania udar, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa lub przemijający atak niedokrwienny; 4) pacjenci z niewydolnością serca w stopniu IV wg NYHA; 5) nieodpowiednio leczone ciśnienie tętnicze definiowane jako nadciśnienie stopnia ≥ 3 (skurczowe ciśnienie tętnicze krwi ≥ 180 mmHg i/lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg); 6) zaburzenia czynności nerek lub wątroby; 7) retinopatia proliferacyjna lub cukrzycowy obrzęk plamki potwierdzone funduskopią na 90 d. przed skriningiem; 8) ciąża i karmienie piersią, planowanie ciąży lub niestosowanie odpowiednich metod antykoncepcji (dyktowanych lokalnym prawem lub praktyką); 9) złośliwy nowotwór lub przebyty nowotwór w ciągu 5 lat (z wyjątkiem podstawnokomórkowego, płaskonabłonkowego raka skóry lub jakiegokolwiek raka *in-situ*); 9) planowana rewaskularyzacja wieńcowa, tętnic szyjnych lub tętnic obwodowych na dzień skriningu.

| POPULACJA | | FIAsp | IAsp |
|---|--------------------------------|---------------|---------------|
| Liczebność grupy | | 236 | 236 |
| Płeć męska (%) | | 44 | 42 |
| Wiek pacjentów w latach: średnia (SD) | | 43,3 (14,8) | 43,6 (14,7) |
| Rasa (%) | kaukaska | 89 | 89 |
| | czarna lub afro-amerykańska | 1 | 2 |
| | azjatycka | 1 | 1 |
| | amerykoindiańska lub eskimoska | 0 | 1 |
| | inna | 1 | <1 |
| | nieznana | 8 | 6 |
| Masa ciała w kg: średnia (SD) | | 76,86 (15,20) | 78,21 (14,47) |
| BMI w kg/m ² : średnia (SD) | | 26,16 (4,06) | 26,51 (3,89) |
| Czas trwania choroby w latach: średnia (SD) | | 25,0 (12,7) | 23,3 (11,3) |
| Poziom HbA1c | (%) (SD) | 7,49 (0,55) | 7,49 (0,53) |
| | mmol/l (SD) | 58,4 (6,0) | 58,4 (5,8) |
| Poziom FPG | mmol/l (SD) | 7,60 (2,64) | 7,40 (2,31) |
| | mg/dl (SD) | 136,9 (47,6) | 133,3 (41,7) |
| Wcześniejsza terapia insuliną (%) | | 100 | 100 |

SCHEMAT BADANIA

| Schemat badania | Równoległy w stosunku 1:1 (Fiasp vs IAsp), badanie typu <i>treat to target</i> |
|--------------------------------------|---|
| Schemat leczenia w grupie badanej | FIAsp FIAsp: 100 U/ml podawana zgodnie z instrukcją użycia pompy Medtronic® na podstawie kalkulatora Bolus Wizard®. |
| Schemat leczenia w grupie kontrolnej | IAsp IAsp (NovoRapid/NovoLog): 100 U/ml podawana zgodnie z instrukcją użycia pompy Medtronic® na podstawie kalkulatora Bolus Wizard®. |

| Onset 5 | |
|---|---|
| Kointerwencje | Dopuszczalne, stosowano, np. terapie w odniesieniu do chorób współtowarzyszących |
| Okres interwencji [tyg.] | 16 |
| Okres obserwacji [tyg.] | 23–26 (SK: 2, RI: 4; OL: 16, FU: 1-4) |
| OCENA WIARYGODNOŚCI | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | IIA |
| Testowana hipoteza | <i>Non-inferiority/Superiority</i> (szczegółowy opis w Rozdz.B.3) |
| Randomizacja | TAK, metoda prawidłowa komputerowa, ze stratyfikacją ze względu na system ciągłego monitorowania glukemii (CGM) (tak vs nie) |
| Ukrycie kodu randomizacji | TAK, centralna, przy użyciu systemu IV/WRS |
| Zaślepienie | TAK, podwójnie zaślepienie |
| Analiza wyników | SK: ITT, BP: mITT (oceniano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku) |
| Utrata z badania (n (%)) | 3 (1) vs 6 (3) |
| Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane | Przedstawiono w Aneksie (Rozdz.B.2) |
| Lokalizacja badania | Europa, Rosja, Ameryka Płn. |
| Sponsor badania | NovoNordisk A/S |
| Parametry podlegające ocenie w badaniu | <p>I-rzędowy PK: zmiana stężenia HbA1c po 16 tyg. Pozostałe PK: zmiana stężenia FPG po 16 tyg., zmiana stężenia w PPG po 16 tyg., ocena profilu SMPG, epizody hipoglikemii, zmiana masy ciała, zmiana BMI, zmiana poziomu markera 1,5-anhydroglucitol, końcowa dawka insuliny, docelowy poziom HbA1c<7,0% i ; ocena IG podczas CGM, TEAE, reakcje w miejscu podania, reakcje alergiczne, zmiana liczby zestawów do infuzji, wyn ki badań laboratoryjnych oraz ocena funkcji życiowych.</p> <p>Ocena bezpieczeństwa wg klasyfikacji: MedDRA v. 20.0.</p> |
| KOMENTARZ | |
| - | |

B.2. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań randomizowanych

Tabela 29.
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 | N | N | NJ | NJ | N | N | |
| Onset 1 (FIAsp pre vs IAsp pre) | Uzasadnienie | Randomizacja komputerowa, ze stratyfikacją ze względu na metodę dostosowania insuliny bolusowej (algorytm oparty na zliczeniu węglowodanów vs predefiniowany algorytm dawkowania insuliny bolusowej), obecnie stosowany schemat leczenia insuliną bazalną (OD vs BID), stosowanie ciągłego monitorowanie stężanie glukozy (CGM) i podgrupa pacjentów z często wykonujących test posiłkowy (tak vs nie). | Przy użyciu centralnego systemu IVRS/IWRS. | Częściowe podwójne zaślepienie (2 z 3 ramion badania). Identyfikacja schemat podawania. Pacjenci i badacze nie mieli dostępu do danych. Brak zaślepienia w ramieniu IDet + FIAsp post nie wpływa na I-rz. PK. | Parametry biochemiczne np. HbA1c, PPG były analizowane w centralnym laboratorium przy użyciu powszechnie używanych, zwalidowanych metod. Nie zaślepiono oceny wyników jakości życia. | Bezpieczeństwo oceniała komisja wewnętrzna NovoNordisk. Nie odnaleziono informacji na temat zaślepienia niniejszej komisji. | Analiza ITT z ograniczeniami (nie określono dokładnych kryteriów ITT stąd różnica w liczebności FAS i branej do obliczeń), 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 | NJ | NJ | N | N | |
| Onset 1 (FIAsp post vs IAsp pre) | Uzasadnienie | Randomizacja komputerowa, ze stratyfikacją ze względu na metodę dostosowania insuliny bolusowej (algorytm oparty na zliczeniu węglowodanów vs predefiniowany algorytm dawkowania insuliny bolusowej), obecnie stosowany schemat leczenia insuliną bazalną (OD vs BID), stosowanie ciągłego monitorowanie stężanie glukozy (CGM) i podgrupa pacjentów z często | Przy użyciu centralnego systemu IVRS/IWRS. | Brak zaślepienia | Parametry biochemiczne np. HbA1c, PPG były analizowane w centralnym laboratorium przy użyciu powszechnie używanych, zwalidowanych metod. Nie zaślepiono oceny wyników jakości życia. | Bezpieczeństwo oceniała komisja wewnętrzna NovoNordisk. Nie odnaleziono informacji na temat zaślepienia niniejszej komisji. | Analiza ITT z ograniczeniami (nie określono dokładnych kryteriów ITT stąd różnica w liczebności FAS i branej do obliczeń), mITT przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo, w przypadku brakujących wyników opisano metody ich imputacji (metoda LOCF). | 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 | | | | |
| | wykonujących test posiłkowy (tak vs nie). | | | | | | | | |
| Ryzyko | NJ | NJ | N | N | N | N | N | N | |
| Onset 4 | Uzasadnienie | Randomizacja ze stratyfikacją ze względu na zastosowany zestaw do infuzji Quick-Set® vs Silhouette®. Niepełne informacje o metodzie randomizacji. | Brak informacji na temat ukrycia kodu alokacji. | Podwójne zaślepienie. | Parametry biochemiczne np. FPG były analizowane w centralnym laboratorium przy użyciu powszechnie używanych, zwalidowanych metod. Nie zaślepiono oceny wyników jakości życia. | Bezpieczeństwo oceniła zaślepiona komisja wewnętrzna NovoNordisk oraz zaślepiona komisja ds. zdarzeń niepożądanych (CSEAC) obejmujących ostry zespół wieńcowy (w tym niestabilna dławica piersiowa, zawał mięśnia sercowego), zdarzenia naczyniowo-mózgowe (w tym przejściowy atak niedokrwienny mózgu, udar), rewaskularyzację naczyń wieńcowych, niewydolność sercowo-naczyniową wymagająca hospitalizacji i zgony z każdego powodu. | Analiza ITT, przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo. | Kompletne wyniki dla wszystkich zdefiniowanych PK. | - |
| Ryzyko | N | N | N | N | N | N | N | N | |
| Onset 5 | Uzasadnienie | Randomizacja, komputerowa (ze stratyfikacją ze względu na CGM tak vs nie). | Przy użyciu centralnego systemu IVRS/IWRS. | Podwójne zaślepienie. Identyczny schemat podawania (dawkowanie i pompy). | Parametry biochemiczne np. HbA1c, FPG były analizowane w centralnym laboratorium przy użyciu powszechnie używanych, zwalidowanych metod. | Bezpieczeństwo oceniła zaślepiona komisja wewnętrzna NovoNordisk oraz niezależna komisja monitorowania danych (DMC). | Analiza ITT, mITT, przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo, w przypadku brakujących wyników opisano metody ich imputacji (metoda MCMC, analiza wariancji). | Kompletne wyniki dla wszystkich zdefiniowanych PK. | |

B.3. Hierarchia testowania hipotez w badaniach zakwalifikowanych do analizy

Tabela 30.
Analiza statystyczna dla badania Onset 1

| Punkt końcowy | Porównanie | Wynik [95% CI] ^a | p | Wniosek |
|---|------------------------|--------------------------------|---------|---|
| I-rzędowy | | | | |
| Zmiana HbA1c po 26 tyg. | FIAsp pre vs IAsp pre | MD = -0,15 [-0,23; -0,07] | <0,0001 | <i>non-inferiority</i> |
| II-rzędowy | | | | |
| Zmiana PPG – 2 h po 26 tyg. | FIAsp pre vs IAsp pre | MD = -0,67 [-1,29; -0,04] | 0,0187 | <i>superiority</i> |
| Zmiana HbA1c po 26 tyg. | FIAsp post vs IAsp pre | MD = 0,04 [-0,04; 0,12] | <0,0001 | <i>non-inferiority</i> |
| Częstość występowania hipoglikemii ciężkiej lub potwierdzonej | FIAsp pre vs IAsp pre | Rate ratio = 1,01 [0,88; 1,15] | 0,5404 | <i>superiority</i> nie potwierdzono |
| Zmiana masy ciała po 26 tyg. | FIAsp pre vs IAsp pre | MD = -0,12 [-0,30; 0,55] | 0,7176 | Procedura testowania została zakończona |
| Częstość występowania hipoglikemii ciężkiej lub potwierdzonej | FIAsp post vs IAsp pre | Rate ratio = 0,92 [0,81; 1,15] | 0,1218 | - |
| Zmiana masy ciała po 26 tyg. | FIAsp post vs IAsp pre | MD = 0,16 [-0,27; 0,58] | 0,7655 | - |

a) Wartość estymowana raportowana przez autorów badania.

Tabela 31.
Analiza statystyczna dla badania Onset 5 dla porównania FIAsp vs IAsp

| Punkt końcowy | Wynik [95% CI] ^a | p | Wniosek |
|--|-----------------------------|--------|---|
| I-rzędowy | | | |
| Zmiana HbA1c po 16 tyg. | MD = 0,09 [0,01; 0,17] | <0,001 | <i>non-inferiority</i> |
| II-rzędowy | | | |
| Zmiana przyrostu glikemii 1 h po posiłku (test posiłkowy) po 16 tyg. | MD = -0,91 [-1,43; -0,39] | <0,001 | <i>superiority</i> potwierdzono |
| Zmiana HbA1c po 16 tyg. | MD = 0,09 [0,01; 0,17] | 0,989 | <i>superiority</i> nie potwierdzono |
| Zmiana markera 1,5-anhydroglucitolu po 16 tyg. | MD = -0,10 [-0,36; 0,17] | bd | Procedura testowania została zakończona |
| Szybkość wchłaniania glukozy (IG) (≤3.9 mmol/l) | MD = -6,74 [-15,56; 2,09] | bd | - |

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 32.

Wyniki analizy klinicznej w badaniu Onset 1 dla populacji z T1DM w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 v 2 oceniającego domeny dotyczące zdrowia fizycznego

| Schemat podawania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp pre | | Porównanie grup MD [95% CI] ^a | p ^a |
|--|-----------|-------|------------|----------|------------|---|----------------|
| | | N | LSM(SE) | N | LSM(SE) | | |
| Funkcjonowanie fizyczne | | | | | | | |
| PRE | 26 | 373 | -0,87 (bd) | 368 | -0,03 (bd) | -0,84 [-1,60; -0,08] | IS |
| | 52 | 373 | -0,92 (bd) | 368 | 0,55 (bd) | -1,48 [-2,25; -0,71] | IS |
| POST | 26 | 360 | 0,02 (bd) | 368 | -0,03 (bd) | 0,05 [-0,72; 0,81] | NS |
| Ograniczenie aktywności z powodu braku zdrowia fizycznego | | | | | | | |
| PRE | 26 | 373 | -1,09 (bd) | 368 | -0,56 (bd) | -0,53 [-1,43; 0,36] | NS |
| | 52 | 373 | -1,18 (bd) | 368 | -0,65 (bd) | -0,53 [-1,45; 0,40] | NS |
| POST | 26 | 359 | -0,51 (bd) | 368 | -0,56 (bd) | 0,05 [-0,86; 0,95] | NS |
| Dolegliwości bólowe | | | | | | | |
| PRE | 26 | 373 | -1,29 (bd) | 368 | -0,36 (bd) | -0,93 [-2,05; 0,19] | NS |
| | 52 | 373 | -1,00 (bd) | 368 | -0,71 (bd) | -0,29 [-1,43; 0,85] | NS |
| POST | 26 | 360 | -0,59 (bd) | 368 | -0,36 (bd) | -0,23 [-1,37; 0,90] | NS |
| Ogólne zdrowie | | | | | | | |
| PRE | 26 | 373 | -0,52 (bd) | 368 | 0,30 (bd) | -0,82 [-1,67; 0,03] | NS |
| | 52 | 373 | -0,08 (bd) | 368 | -0,70 (bd) | 0,62 [-0,29; 1,53] | NS |
| POST | 26 | 359 | -0,39 (bd) | 368 | 0,30 (bd) | -0,69 [-1,54; 0,17] | NS |

Wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę jakości życia.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 33.

Wyniki analizy klinicznej w badaniu Onset 1 dla populacji z T1DM w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem SF-36 v 2 oceniającego domeny dotyczące zdrowia psychicznego

| Schemat podawania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp pre | | Porównanie grup MD [95% CI] ^a | p ^a |
|---|-----------|-------|------------|----------|------------|---|----------------|
| | | N | LSM (SE) | N | LSM (SE) | | |
| Witalność | | | | | | | |
| PRE | 26 | 373 | -0,59 (bd) | 367 | -0,54 (bd) | -0,04 [-0,92; 0,83] | NS |
| | 52 | 373 | -0,39 (bd) | 368 | -0,50 (bd) | 0,11 [-0,90; 1,13] | NS |
| POST | 26 | 360 | -0,63 (bd) | 367 | -0,54 (bd) | -0,09 [-0,97; 0,79] | NS |
| Funkcjonowanie społeczne | | | | | | | |
| PRE | 26 | 373 | -1,33 (bd) | 368 | -0,51 (bd) | -0,82 [-1,81; 0,18] | NS |
| | 52 | 373 | -1,51 (bd) | 368 | -0,82 (bd) | -0,69 [-1,74; 0,35] | NS |
| POST | 26 | 360 | -0,58 (bd) | 368 | -0,51 (bd) | -0,06 [-1,07; 0,94] | NS |
| Ograniczenie aktywności z powodu problemów emocjonalnych | | | | | | | |
| PRE | 26 | 373 | -0,40 (bd) | 368 | -0,24 (bd) | -0,16 [-1,20; 0,87] | NS |

| Schemat podawania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp pre | | Porównanie grup MD [95% CI] ^a | p ^a |
|---------------------------|-----------|-------|------------|----------|------------|---|----------------|
| | | N | LSM (SE) | N | LSM (SE) | | |
| | 52 | 373 | -1,36 (bd) | 368 | -0,21 (bd) | -1,15 [-2,27; -0,03] | IS |
| POST | 26 | 359 | -0,16 (bd) | 368 | -0,24 (bd) | 0,08 [-0,96; 1,13] | NS |
| Zdrowie psychiczne | | | | | | | |
| PRE | 26 | 373 | -0,27 (bd) | 367 | -0,36 (bd) | 0,09 [-0,83; 1,01] | NS |
| | 52 | 373 | -0,62 (bd) | 368 | -0,50 (bd) | -0,13 [-1,20; 0,94] | NS |
| POST | 26 | 360 | -0,51 (bd) | 367 | -0,36 (bd) | -0,15 [-1,07; 0,78] | NS |

Wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę jakości życia.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

Tabela 34.

Wyniki analizy klinicznej w badaniu Onset 1 dla populacji z T1DM w odniesieniu do jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D

| Schemat podawania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | | IAsp pre | | Porównanie grup MD [95% CI] ^a | p ^a |
|---|-----------|-------|------------|----------|-----------|---|----------------|
| | | N | LSM (SE) | N | LSM (SE) | | |
| Obciążenie leczeniem | | | | | | | |
| PRE | 26 | 370 | 1,47 (bd) | 367 | 0,51 (bd) | 0,96 [-1,10; 3,02] | NS |
| | 52 | 371 | 1,82 (bd) | 367 | 1,22 (bd) | 0,60 [-1,48; 2,68] | NS |
| POST | 26 | 360 | 0,64 (bd) | 367 | 0,51 (bd) | 0,12 [-1,95; 2,20] | NS |
| Życie codzienne | | | | | | | |
| PRE | 26 | 371 | -0,89 (bd) | 367 | 1,40 (bd) | -2,28 [-4,22; -0,34] | bd |
| | 52 | 371 | -0,35 (bd) | 367 | 1,24 (bd) | -1,59 [-3,61; 0,42] | NS |
| POST | 26 | 360 | 0,73 (bd) | 367 | 1,40 (bd) | -0,67 [-2,63; 1,28] | NS |
| Postępowanie w cukrzycy | | | | | | | |
| PRE | 26 | 371 | 0,47 (bd) | 367 | 1,83 (bd) | -1,36 [-3,53; 0,81] | NS |
| | 52 | 371 | 1,38 (bd) | 367 | 1,60 (bd) | -0,22 [-2,49; 2,04] | NS |
| POST | 26 | 360 | 0,23 (bd) | 367 | 1,83 (bd) | -1,60 [-3,78; 0,59] | NS |
| Przestrzeganie zaleceń lekarskich („Compliance”) | | | | | | | |
| PRE | 26 | 371 | -0,26 (bd) | 367 | 2,20 (bd) | -2,46 [-4,22; -0,69] | IS |
| | 52 | 371 | -1,30 (bd) | 367 | 0,57 (bd) | -1,87 [-3,77; 0,02] | NS |
| POST | 26 | 360 | -1,39 (bd) | 367 | 2,20 (bd) | -3,58 [-5,36; -1,80] | IS |
| Zdrowie psychiczne | | | | | | | |
| PRE | 26 | 371 | -0,06 (bd) | 366 | 1,22 (bd) | -1,28 [-2,92; 0,35] | NS |
| | 52 | 371 | -0,66 (bd) | 367 | 0,27 (bd) | -0,93 [-2,77; 0,91] | NS |
| POST | 26 | 359 | -0,14 (bd) | 366 | 1,22 (bd) | -1,36 [-3,01; 0,28] | NS |

Wartość dodatnia zmiany oznacza poprawę jakości życia.

a) Wartości raportowane przez autorów badania.

C.2. Wyniki szczegółowe w odniesieniu do hipoglikemii

Tabela 35.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania FIASp vs IASp w populacji dorosłych z T1DM (MDI) – obliczenia własne na podstawie danych surowych raportowanych w poszczególnych pracach [dane ciągłe]

| Badanie | Schemat podawania FIASp | OL [tyg.] | FIAsp | | | IASp | | | Porównanie grup Rate ratio [95% CI] | p |
|---|-------------------------|-----------|----------------|---------------------|--------|----------------|---------------------|--------|--|----|
| | | | Liczba zdarzeń | Pacjento-lata | Rate | Liczba zdarzeń | Pacjento-lata | Rate | | |
| Częstość występowania hipoglikemii ogólnej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | | |
| Onset 1 | PRE | 26 | 24091 | 186,36 ^a | 129,27 | 23607 | 188,87 ^a | 124,99 | 1,03 [1,02; 1,05] | bd |
| | | 52 | 41572 | 357,10 ^a | 116,92 | 41207 | 361,85 ^a | 113,88 | 1,03 [1,01; 1,04] | bd |
| | POST | 26 | 22517 | 182,99 ^a | 123,05 | 23607 | 188,87 ^a | 124,99 | 0,98 [0,97; 1,00] | bd |
| Częstość występowania hipoglikemii potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | | |
| Onset 1 | PRE | 26 | 10947 | 186,36 ^a | 58,74 | 11027 | 188,88 ^a | 58,38 | 1,01 [0,98; 1,03] | bd |
| | | 52 | 18962 | 357,10 ^a | 53,10 | 19165 | 361,80 ^a | 52,97 | 1,00 [0,98; 1,02] | bd |
| | POST | 26 | 9914 | 182,98 ^a | 54,18 | 11027 | 188,88 ^a | 58,38 | 0,93 [0,90; 0,95] | bd |
| Częstość występowania hipoglikemii objawowej ciężkiej lub potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | | |
| Onset 1 | PRE | 26 | 8830 | 186,37 ^a | 47,38 | 9321 | 188,88 ^a | 49,35 | 0,96 [0,93; 0,99] | bd |
| | | 52 | 15498 | 357,10 ^a | 43,40 | 16302 | 361,86 ^a | 45,05 | 0,96 [0,94; 0,98] | bd |
| | POST | 26 | 8372 | 182,99 ^a | 45,75 | 9321 | 188,88 ^a | 49,35 | 0,93 [0,90; 0,95] | bd |
| Częstość występowania hipoglikemii dziennej ogółem [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | | |
| Onset 1 | PRE | 26 | 21965 | 186,37 ^a | 117,86 | 21316 | 188,87 ^a | 112,86 | 1,04 [1,02; 1,06] | bd |
| | | 52 | 38072 | 357,08 ^a | 106,62 | 37056 | 361,84 ^a | 102,41 | 1,04 [1,03; 1,06] | bd |
| | POST | 26 | 20432 | 183,00 ^a | 111,65 | 21316 | 188,87 ^a | 112,86 | 0,99 [0,97; 1,01] | bd |

| Badanie | Schemat podawania FIASp | OL [tyg.] | FIAsp | | | IASp | | | Porównanie grup | | p |
|--|-------------------------|-----------|----------------|---------------------|-------|----------------|---------------------|-------|--------------------------|----|---|
| | | | Liczba zdarzeń | Pacjento-lata | Rate | Liczba zdarzeń | Pacjento-lata | Rate | Rate ratio [95% CI] | | |
| Częstość występowania hipoglikemii dziennej potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | | | |
| Onset 1 | PRE | 26 | 9663 | 186,36 ^a | 51,85 | 9535 | 188,89 ^a | 50,48 | 1,03 [1,00; 1,06] | bd | |
| | | 52 | 16706 | 357,12 ^a | 46,78 | 16487 | 361,87 ^a | 45,56 | 1,03 [1,00; 1,05] | bd | |
| | POST | 26 | 8615 | 182,99 ^a | 47,08 | 9535 | 188,89 ^a | 50,48 | 0,93 [0,91; 0,96] | bd | |
| Częstość występowania hipoglikemii dziennej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | | | |
| Onset 1 | PRE | 26 | 7710 | 186,37 ^a | 41,37 | 7956 | 188,89 ^a | 42,12 | 0,98 [0,95; 1,01] | bd | |
| | | 52 | 13489 | 357,14 ^a | 37,77 | 13850 | 361,81 ^a | 38,28 | 0,99 [0,96; 1,01] | bd | |
| | POST | 26 | 7218 | 183,01 ^a | 39,44 | 7956 | 188,89 ^a | 42,12 | 0,94 [0,91; 0,97] | bd | |
| Częstość występowania hipoglikemii dziennej ciężkiej wg ADA [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | | | |
| Onset 1 | PRE | 26 | 34 | 188,89 ^a | 0,18 | 32 | 188,24 ^a | 0,17 | 1,06 [0,65; 1,72] | bd | |
| | | 52 | 49 | 350,00 ^a | 0,14 | 52 | 371,43 ^a | 0,14 | 1,00 [0,68; 1,48] | bd | |
| | POST | 26 | 41 | 186,36 ^a | 0,22 | 32 | 188,24 ^a | 0,17 | 1,29 [0,82; 2,05] | bd | |
| Częstość występowania hipoglikemii nocnej ogółem [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | | | |
| Onset 1 | PRE | 26 | 2126 | 186,33 ^a | 11,41 | 2291 | 188,87 ^a | 12,13 | 0,94 [0,89; 1,00] | bd | |
| | | 52 | 3680 | 356,94 ^a | 10,31 | 4151 | 361,90 ^a | 11,47 | 0,90 [0,86; 0,94] | bd | |
| | POST | 26 | 2085 | 183,06 ^a | 11,39 | 2291 | 188,87 ^a | 12,13 | 0,94 [0,88; 1,00] | bd | |
| Częstość występowania hipoglikemii nocnej potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | | | |
| Onset 1 | PRE | 26 | 1284 | 186,36 ^a | 6,89 | 1492 | 188,86 ^a | 7,90 | 0,87 [0,81; 0,94] | bd | |
| | | 52 | 2256 | 356,96 ^a | 6,32 | 2678 | 361,89 ^a | 7,48 | 0,85 [0,81; 0,90] | bd | |
| | POST | 26 | 1299 | 182,96 ^a | 7,10 | 1492 | 188,86 ^a | 7,90 | 0,90 [0,83; 0,97] | bd | |
| Częstość występowania hipoglikemii nocnej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | | | |
| Onset 1 | PRE | 26 | 1120 | 186,36 ^a | 6,01 | 1365 | 188,80 ^a | 7,23 | 0,83 [0,77; 0,90] | bd | |

| Badanie | Schemat podawania FIASp | OL [tyg.] | FIAsp | | | IASp | | | Porównanie grup Rate ratio [95% CI] | p |
|---|-------------------------|-----------|----------------|---------------------|------|----------------|---------------------|------|--|----|
| | | | Liczba zdarzeń | Pacjento-lata | Rate | Liczba zdarzeń | Pacjento-lata | Rate | | |
| | | 52 | 2009 | 356,84 ^a | 5,63 | 2452 | 361,65 ^a | 6,78 | 0,83 [0,78; 0,88] | bd |
| | POST | 26 | 1154 | 182,88 ^a | 6,31 | 1365 | 188,80 ^a | 7,23 | 0,87 [0,81; 0,94] | bd |
| Częstość występowania hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | | |
| Onset 1 | PRE | 26 | 12 | 200,00 ^a | 0,06 | 19 | 190,00 ^a | 0,10 | 0,60 [0,29; 1,24] | bd |
| | | 52 | 17 | 283,33 ^a | 0,05 | 30 | 375,00 ^a | 0,08 | 0,63 [0,34; 1,13] | bd |
| | POST | 26 | 6 | 200,00 ^a | 0,03 | 19 | 190,00 ^a | 0,10 | 0,30 [0,12; 0,75] | bd |

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

Tabela 36.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania FIAsp vs IAsp w populacji dorosłych z T1DM (CSII) - obliczenia własne na podstawie danych surowych raportowanych w poszczególnych pracach [dane ciągłe]

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | | | IASp | | | Porównanie grup Rate ratio [95% CI] | P / TH |
|--|-----------|----------------|--------------------|--------|----------------|--------------------|--------|--|-----------------------------------|
| | | Liczba zdarzeń | Pacjento-lata | Rate | Liczba zdarzeń | Pacjento-lata | Rate | | |
| Częstość występowania hipoglikemii ogólnej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 351 | 2,91 ^a | 120,72 | 84 | 1,41 ^a | 59,57 | 2,03 [1,60; 2,57] | bd |
| Onset 5 | 16 | 11068 | 72,76 ^a | 152,11 | 11375 | 71,69 ^a | 158,67 | 0,96 [0,93; 0,98] | bd |
| Metanaliza | 16 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 1,38 [0,66; 2,87] | p < 0,001 I ² = 97% |
| Częstość występowania hipoglikemii potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 144 | 2,91 ^a | 49,53 | 33 | 1,41 ^a | 23,40 | 2,12 [1,45; 3,09] | bd |
| Onset 5 | 16 | 3258 | 72,76 ^a | 44,78 | 3240 | 71,68 ^a | 45,20 | 0,99 [0,94; 1,04] | bd |
| Metanaliza | 16 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 1,41 [0,67; 2,97] | p < 0,001 I ² = 93% |

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | | | IAsp | | | Porównanie grup Rate ratio [95% CI] | P / TH |
|--|-----------|----------------|--------------------|--------|-------------------|--------------------|--------|--|-----------------------------------|
| | | Liczba zdarzeń | Pacjento- lata | Rate | Liczba zdarzeń | Pacjento- lata | Rate | | |
| Częstość występowania hipoglikemii objawowej ciężkiej lub potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 99 | 2,91 ^a | 34,05 | 260 | 1,41 ^a | 18,44 | 1,85 [1,20; 2,84] | bd |
| Onset 5 | 16 | 2751 | 72,76 ^a | 37,81 | 2779 | 71,68 ^a | 38,77 | 0,98 [0,93; 1,03] | bd |
| Metanaliza | 16 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 1,29 [0,69; 2,41] | p = 0,004 I ² = 88% |
| Częstość występowania hipoglikemii ciężkiej lub potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 144 | 2,91 ^a | 49,53 | 33 | 1,41 ^a | 23,40 | 2,12 [1,45; 3,09] | bd |
| Onset 5 | 16 | 3279 | 72,75 ^a | 45,07 | 3247 | 71,69 ^a | 45,29 | 1,00 [0,95; 1,01] | bd |
| Metanaliza | 16 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 1,42 [0,68; 2,96] | p < 0,001 I ² = 93% |
| Częstość występowania hipoglikemii ciężkiej wg ADA [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 5 | 16 | 21 | 72,41 ^a | 0,29 | 7 | 70,00 ^a | 0,10 | 2,90 [1,23; 6,82] | bd |
| Częstość występowania hipoglikemii dziennej ogółem [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 323 | 2,91 ^a | 111,09 | 79 | 1,41 ^a | 56,03 | 1,98 [1,55; 2,54] | bd |
| Onset 5 | 16 | 9963 | 72,76 ^a | 136,93 | 10135 | 71,69 ^a | 141,38 | 0,97 [0,94; 1,00] | bd |
| Metanaliza | 16 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 1,37 [0,68; 2,77] | p < 0,001 I ² = 97% |
| Częstość występowania hipoglikemii dziennej potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 126 | 2,91 ^a | 43,33 | 29 | 1,41 ^a | 20,57 | 2,11 [1,41; 3,15] | bd |
| Onset 5 | 16 | 2799 | 72,76 ^a | 38,47 | 2769 | 71,68 ^a | 38,63 | 1,00 [0,94; 1,05] | bd |
| Metanaliza | 16 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 1,41 [0,68; 2,93] | p < 0,001 I ² = 92% |
| Częstość występowania hipoglikemii dziennej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 89 | 2,91 ^a | 30,61 | 22 | 1,41 ^a | 15,60 | 1,96 [1,23; 3,13] | bd |

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | | | IAsp | | | Porównanie grup Rate ratio [95% CI] | P / TH |
|--|-----------|----------------|--------------------|-------|-------------------|--------------------|-------|--|-----------------------------------|
| | | Liczba zdarzeń | Pacjento- lata | Rate | Liczba zdarzeń | Pacjento- lata | Rate | | |
| Onset 5 | 16 | 2335 | 72,76 ^a | 32,09 | 2359 | 71,68 ^a | 32,91 | 0,98 [0,92; 1,03] | bd |
| Metanaliza | 16 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 1,33 [0,67; 2,63] | p = 0,004 I ² = 88% |
| Częstość występowania hipoglikemii dziennej ciężkiej lub potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 126 | 2,91 ^a | 43,33 | 29 | 1,41 ^a | 20,57 | 2,11 [1,41; 3,15] | bd |
| Onset 5 | 16 | 2811 | 72,77 ^a | 38,63 | 2774 | 71,68 ^a | 38,70 | 1,00 [0,95; 1,05] | bd |
| Metanaliza | 16 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 1,41 [0,68; 2,93] | p < 0,001 I ² = 92% |
| Częstość występowania hipoglikemii dziennej ciężkiej wg ADA [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 5 | 16 | 12 | 75,00 ^a | 0,16 | 5 | 71,43 ^a | 0,07 | 2,29 [0,81; 6,49] | bd |
| Częstość występowania hipoglikemii nocnej ogółem [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 28 | 2,91 ^a | 9,63 | 5 | 1,41 ^a | 3,55 | 2,71 [1,05; 7,03] | bd |
| Onset 5 | 16 | 1105 | 72,75 ^a | 15,19 | 1240 | 71,68 ^a | 17,30 | 0,88 [0,81; 0,95] | bd |
| Metanaliza | 16 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 1,39 [0,47; 4,12] | p = 0,021 I ² = 81% |
| Częstość występowania hipoglikemii nocnej potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 18 | 2,91 ^a | 6,19 | 4 | 1,41 ^a | 2,84 | 2,18 [0,74; 6,44] | bd |
| Onset 5 | 16 | 459 | 72,74 ^a | 6,31 | 471 | 71,69 ^a | 6,57 | 0,96 [0,84; 1,09] | bd |
| Metanaliza | 16 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 1,20 [0,59; 2,47] | p = 0,141 I ² = 54% |
| Częstość występowania hipoglikemii nocnej objawowej ciężkiej lub potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 10 | 2,91 ^a | 3,44 | 4 | 1,41 ^a | 2,84 | 1,21 [0,38; 3,86] | bd |
| Onset 5 | 16 | 416 | 72,7 ^a | 5,72 | 420 | 71,67 ^a | 5,86 | 0,98 [0,85; 1,12] | bd |

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | | | IAsp | | | Porównanie grup Rate ratio [95% CI] | P / TH |
|--|-----------|----------------|--------------------|------|-------------------|-------------------|------|--|-----------------------------------|
| | | Liczba zdarzeń | Pacjento- lata | Rate | Liczba zdarzeń | Pacjento- lata | Rate | | |
| Metanaliza | 16 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 0,98 [0,86; 1,12] | p = 0,717 I ² = 0% |
| Częstość występowania hipoglikemii nocnej ciężkiej lub potwierdzonej [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 18 | 2,91 ^a | 6,19 | 4 | 1,41 | 2,84 | 2,18 [0,74; 6,44] | bd |
| Onset 5 | 16 | 468 | 72,78 ^a | 6,43 | 473 | 71,67 | 6,60 | 0,97 [0,86; 1,11] | bd |
| Metanaliza | 16 | nd | nd | nd | nd | nd | nd | 1,21 [0,60; 2,43] | p = 0,148 I ² = 52% |
| Częstość występowania hipoglikemii nocnej ciężkiej wg ADA [epizodów/pacjent/rok] | | | | | | | | | |
| Onset 5 | 16 | 9 | 75,00 ^a | 0,12 | 2 | 66,67 | 0,03 | 4,00 [0,86; 18,51] | bd |

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

C.3. Wyniki szczegółowe w odniesieniu do hiperglikemii

Tabela 37.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka hiperglikemii dla porównania FIAsp vs IAsp w schemacie MDI w populacji z T1DM [dane dychotomiczne]

| Schemat podawania FIAsp | OL [tyg.] | FIAsp | IAsp pre | Porównanie grup | | p ^a |
|---|-----------|------------|------------|--------------------|---------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | OR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] | |
| Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia ogółem | | | | | | |
| PRE | 26 | 4/386 (1) | 1/380 (<1) | 3,97 [0,44; 35,67] | 0,01 [-0,004; 0,02] | bd |
| | 52 | 5/386 (1) | 2/380 (1) | 1,82 [0,35; 9,47] | 0,01 [-0,01; 0,02] | bd |
| POST | 26 | 1/377 (<1) | 1/380 (<1) | 1,01 [0,06; 16,17] | 0,00 [-0,01; 0,01] | bd |

a) Wartości raportowane przez autorów badania

Tabela 38.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do ryzyka hiperglikemii dla porównania FIAsp vs IAsp w schemacie CSII w populacji z T1DM [dane dychotomiczne]

| Badanie | OL [tyg.] | FIAsp | IAsp | Porównanie grup | | p/TH ^a |
|---|-----------|--------------|--------------|-------------------|---------------------|---------------------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | OR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] | |
| Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia ogółem | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 18/25 (72) | 8/12 (67) | 1,29 [0,29; 5,67] | 0,05 [-0,27; 0,37] | bd |
| Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia niewyjaśniona | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 10/25 (40) | 3/12 (25) | 2,00 [0,43; 9,26] | 0,15 [-0,16; 0,46] | bd |
| Onset 5 | 16 | 161/236 (68) | 154/236 (65) | 1,14 [0,78; 1,68] | 0,03 [-0,06; 0,11] | bd |
| Metaanaliza | 6-16 | 171/261 (66) | 157/248 (63) | 1,18 [0,82; 1,72] | 0,04 [-0,04; 0,12] | p = 0,49 I ² = 0% |
| Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia wyjaśniona | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 18/25 (72) | 8/12 (67) | 1,29 [0,29; 5,67] | 0,05 [-0,27; 0,37] | bd |
| Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia objawowa ogółem | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 10/25 (40) | 6/12 (50) | 0,67 [0,17; 2,67] | -0,10 [-0,44; 0,24] | bd |
| Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia objawowa niewyjaśniona | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 5/25 (20) | 3/12 (25) | 0,75 [0,15; 3,84] | -0,05 [-0,34; 0,24] | bd |
| Hiperglikemia zaistniała w trakcie leczenia objawowa wyjaśniona | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 9/25 (36) | 6/12 (50) | 0,56 [0,14; 2,27] | -0,14 [-0,48; 0,20] | bd |

Hiperglikemia rozumiana jako hiperglikemia potwierdzona wartością stężenia glukozy w osoczu wynoszącą ≥ 300 mg/dl. Niewyjaśniona hiperglikemia rozumiana jako brak możliwości określenia przyczyny epizodu hiperglikemii: medycznej, dietetycznej, wynikającej z niewłaściwej dawki insuliny lub problemów z pompą insulinową.

a) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

C.4. Wyniki bezpieczeństwa szczegółowego

Tabela 39.

Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych TEAE raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów z T1DM w którymkolwiek z ramion w badaniu Onset 1 dla porównania FIAsp vs IAsp pre [dane dychotomiczne]

| Schemat podania FIAsp | Zdarzenie | OL [tyg.] | FIAsp | IAsp pre | Porównanie grup | | p |
|-------------------------|-----------|-----------|------------|------------|-------------------|--------------------|----|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/ NNT [95% CI] | |
| Szczegółowe TEAE | | | | | | | |
| PRE | Biegunka | 26 | 21/386 (5) | 18/380 (5) | 1,15 [0,62; 2,12] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |

| Schemat podania FIASp | Zdarzenie | OL [tyg.] | FIASp | IAsp pre | Porównanie grup | | p |
|-----------------------|------------------------------------|-----------|--------------|--------------|--------------------------|---------------------------|----|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/ NNT [95% CI] | |
| | | 52 | 27/386 (7) | 27/380 (7) | 0,98 [0,59; 1,65] | -0,001 [-0,04; 0,04] | bd |
| POST | | 26 | 12/377 (3) | 18/380 (5) | 0,67 [0,33; 1,38] | -0,02 [-0,04; 0,01] | bd |
| PRE | Błędy w aplikacji leku | 26 | 17/386 (4) | 19/380 (5) | 0,88 [0,47; 1,67] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| POST | | 52 | 23/386 (6) | 23/380 (6) | 0,98 [0,56; 1,72] | -0,001 [-0,03; 0,03] | bd |
| PRE | Ból głowy | 26 | 29/386 (8) | 32/380 (8) | 0,89 [0,55; 1,44] | -0,01 [-0,05; 0,03] | bd |
| POST | | 52 | 37/386 (10) | 45/380 (12) | 0,81 [0,54; 1,22] | -0,02 [-0,07; 0,02] | bd |
| PRE | Ból jamy ustnej i gardła | 26 | 26/377 (7) | 32/380 (8) | 0,82 [0,50; 1,35] | -0,02 [-0,05; 0,02] | bd |
| POST | | 52 | 17/386 (4) | 23/380 (6) | 0,73 [0,40; 1,34] | -0,02 [-0,05; 0,02] | bd |
| PRE | Ból pleców | 26 | 20/386 (5) | 13/380 (3) | 1,51 [0,76; 3,00] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| POST | | 52 | 28/386 (7) | 20/380 (5) | 1,38 [0,79; 2,40] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| PRE | Grypa | 26 | 13/386 (3) | 25/380 (7) | 0,51 [0,27; 0,99] | NNT = 32 [16; 732] | bd |
| POST | | 52 | 22/386 (6) | 37/380 (10) | 0,59 [0,35; 0,97] | NNT = 25 [13; 378] | bd |
| PRE | Infekcje wirusowe | 26 | 11/377 (3) | 25/380 (7) | 0,44 [0,22; 0,89] | NNT = 28 [15; 156] | bd |
| POST | | 52 | 19/386 (5) | 14/380 (4) | 1,34 [0,68; 2,63] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| PRE | Kaszel | 26 | 17/386 (4) | 20/380 (5) | 0,84 [0,45; 1,57] | -0,01 [-0,04; 0,02] | bd |
| POST | | 52 | 21/386 (5) | 17/380 (4) | 1,22 [0,65; 2,27] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| PRE | Nieżyt żołądka i jelit | 26 | 19/386 (5) | 16/380 (4) | 1,17 [0,61; 2,24] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| POST | | 52 | 28/386 (7) | 23/380 (6) | 1,20 [0,70; 2,04] | 0,01 [-0,02; 0,05] | bd |
| PRE | Nudności | 26 | 19/377 (5) | 16/380 (4) | 1,20 [0,63; 2,29] | 0,01 [-0,02; 0,04] | bd |
| POST | | 52 | 38/386 (10) | 38/380 (10) | 0,98 [0,64; 1,51] | -0,002 [-0,04; 0,04] | bd |
| PRE | Reakcje alergiczne | 26 | 53/386 (14) | 56/380 (15) | 0,93 [0,66; 1,32] | -0,01 [-0,06; 0,04] | bd |
| POST | | 52 | 31/377 (8) | 38/380 (10) | 0,82 [0,52; 1,29] | -0,02 [-0,06; 0,02] | bd |
| PRE | Wymioty | 26 | 19/386 (5) | 25/380 (7) | 0,75 [0,42; 1,34] | -0,02 [-0,05; 0,02] | bd |
| POST | | 52 | 35/386 (9) | 29/380 (8) | 1,19 [0,74; 1,90] | 0,01 [-0,02; 0,05] | bd |
| PRE | Zapalenie górnych dróg oddechowych | 26 | 56/386 (15) | 40/380 (11) | 1,38 [0,94; 2,02] | 0,04 [-0,01; 0,09] | bd |
| POST | | 26 | 28/377 (7) | 29/380 (8) | 0,97 [0,59; 1,60] | -0,002 [-0,04; 0,04] | bd |
| PRE | Zapalenie nosogardzieli | 26 | 78/386 (20) | 74/380 (19) | 1,04 [0,78; 1,38] | 0,01 [-0,05; 0,06] | bd |
| POST | | 52 | 128/386 (33) | 120/380 (32) | 1,05 [0,86; 1,29] | 0,02 [-0,05; 0,08] | bd |
| PRE | Zapalenie układu moczowego | 26 | 90/377 (24) | 74/380 (19) | 1,23 [0,93; 1,61] | 0,04 [-0,01; 0,10] | bd |
| POST | | 52 | 20/386 (5) | 18/380 (5) | 1,09 [0,59; 2,04] | 0,004 [-0,03; 0,04] | bd |
| PRE | Zapalenie zatok | 52 | 19/386 (5) | 28/380 (7) | 0,67 [0,38; 1,18] | -0,02 [-0,06; 0,01] | bd |

Tabela 40.

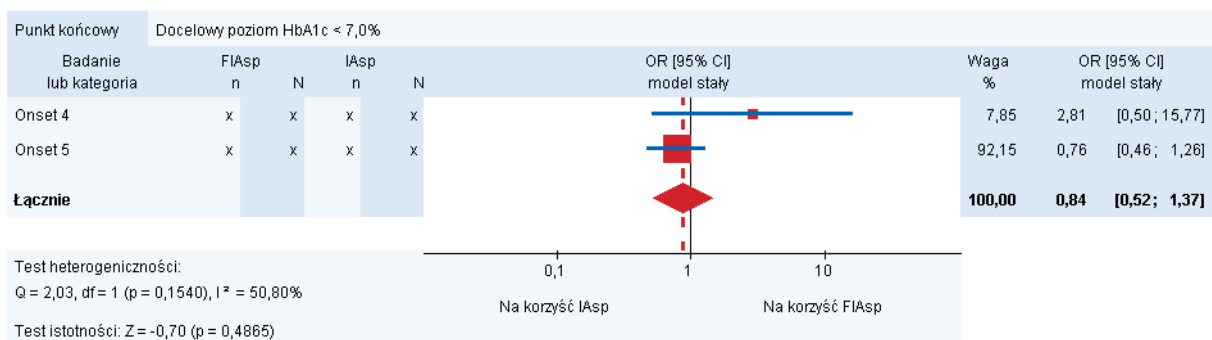
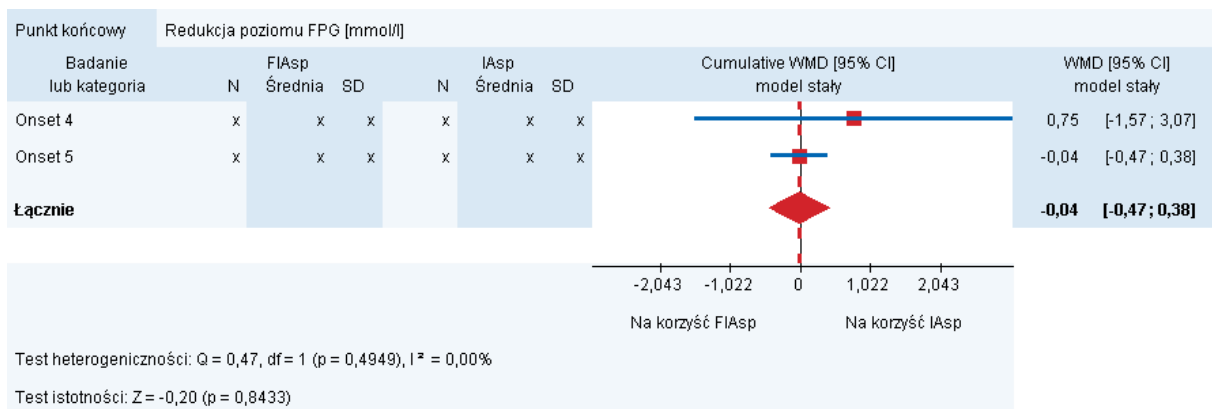
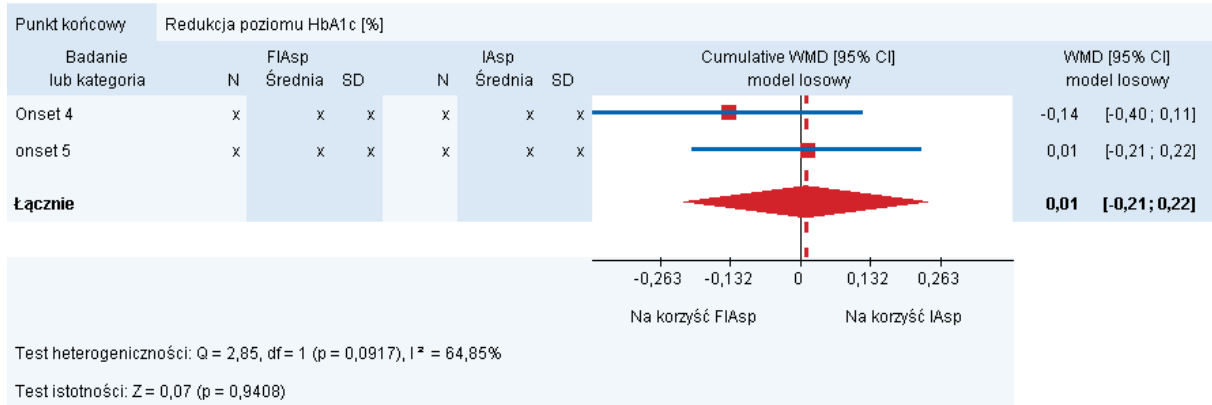
Wyniki analizy klinicznej w odniesieniu do szczegółowych TEAE raportowanych u $\geq 5\%$ pacjentów z T1DM w którymkolwiek z ramion w badaniach Onset 4 i Onset 5 dla porównania FIASp vs IAsp [dane dychotomiczne]

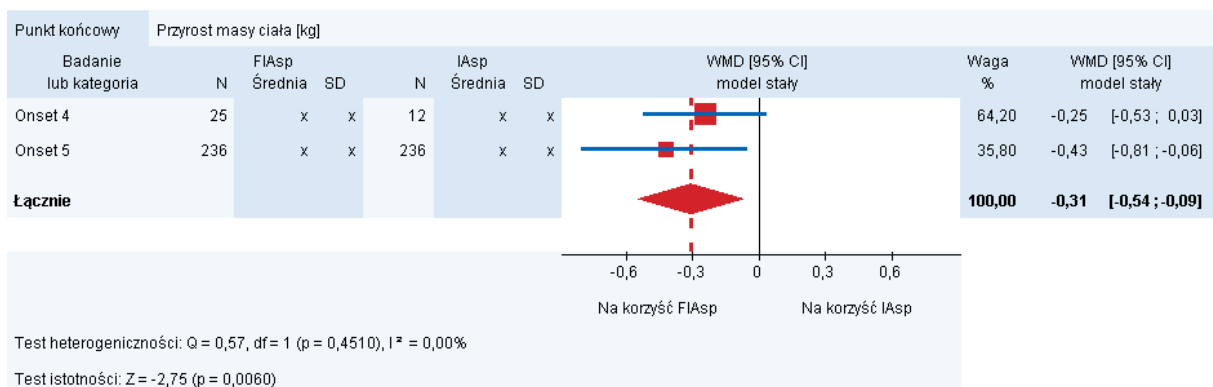
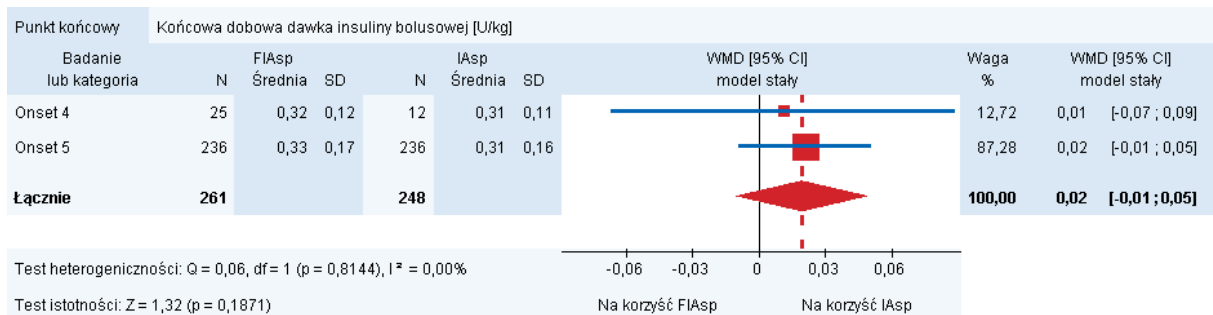
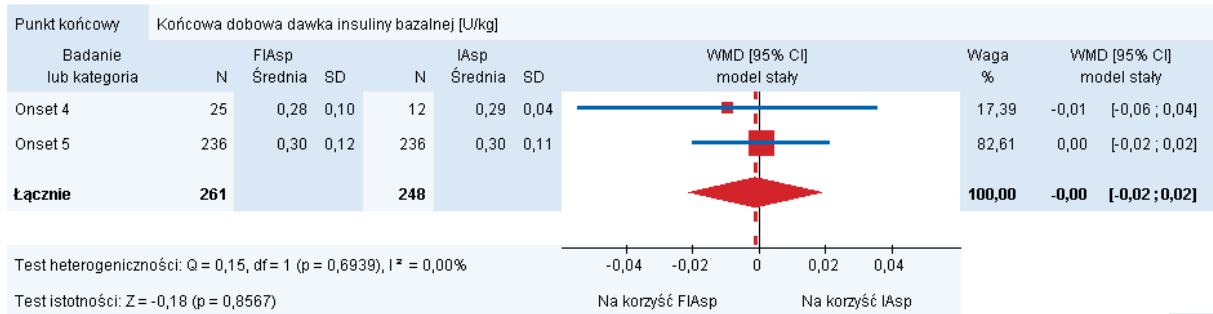
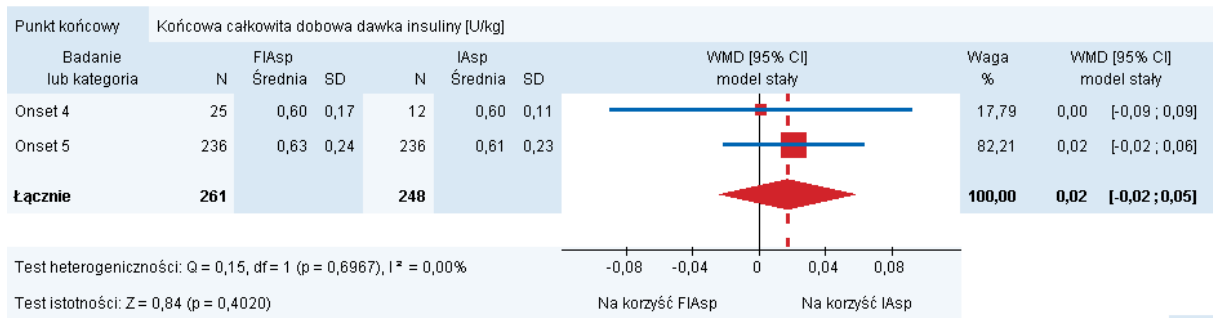
| Domena | OL [tyg.] | FIASp | IAsp | Porównanie grup | | p / TH ^a |
|-----------------------------------|-----------|----------|-----------|--------------------|---------------------|---------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD [95% CI] | |
| Szczegółowe TEAE / Onset 4 | | | | | | |
| Choroby grypopodobne | 6 | 2/25 (8) | 0/12 (0) | 2,50 [0,13; 48,36] | 0,08 [-0,07; 0,23] | bd |
| Ból jamy ustnej i gardła | 6 | 0/25 (0) | 2/12 (17) | 0,10 [0,01; 1,93] | -0,17 [-0,39; 0,05] | bd |
| Ból pleców | 6 | 2/25 (8) | 0/12 (0) | 2,50 [0,13; 48,36] | 0,08 [-0,07; 0,23] | bd |

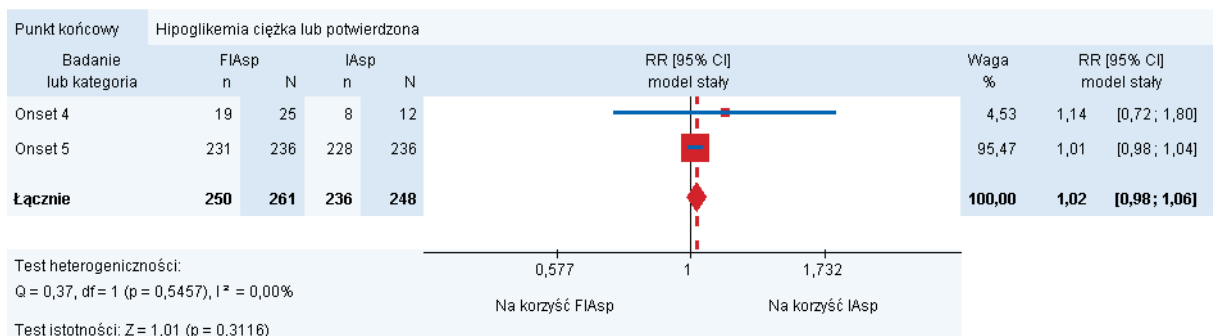
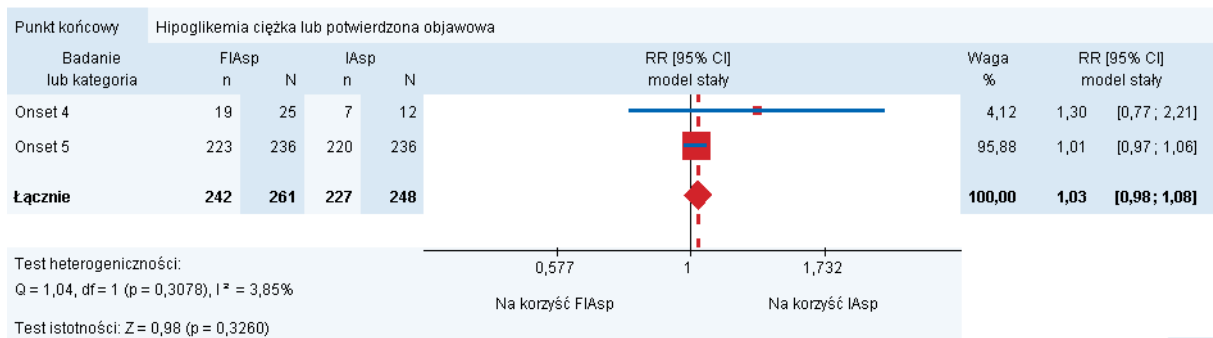
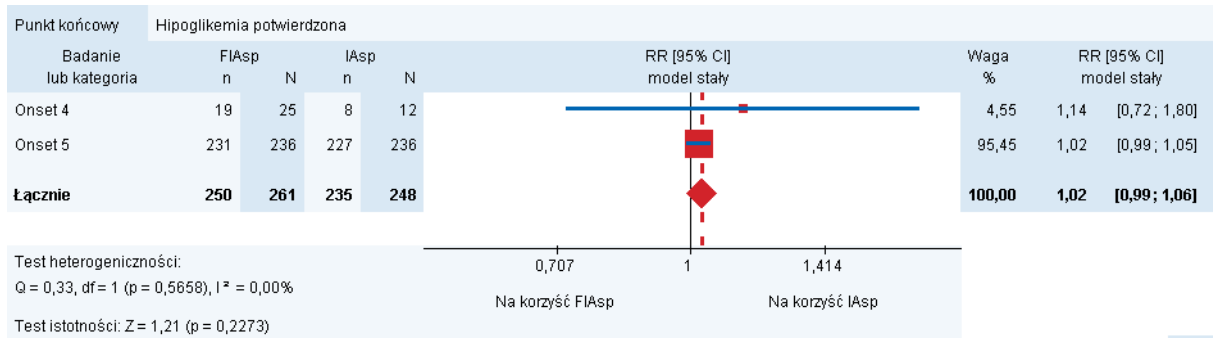
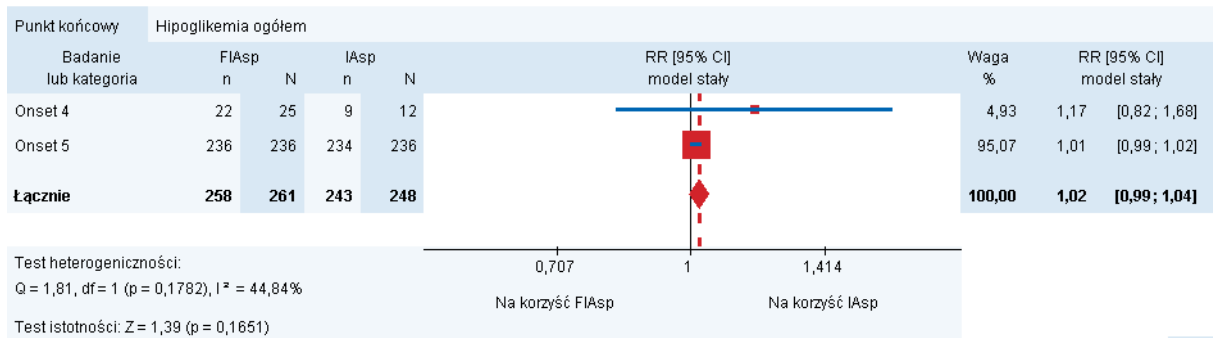
| Domena | OL [tyg.] | FIAsp | IAsp | Porównanie grup | | p / TH ^a |
|--|--------------|-------------|-------------|--------------------|---------------------|----------------------------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD [95% CI] | |
| Gorączka | 6 | 1/25 (4) | 1/12 (8) | 0,48 [0,03; 7,04] | -0,04 [-0,22; 0,13] | bd |
| Kaszel | 6 | 1/25 (4) | 2/12 (17) | 0,24 [0,02; 2,39] | -0,13 [-0,35; 0,10] | bd |
| Niedrożność górnych dróg oddechowych | 6 | 0/25 (0) | 1/12 (8) | 0,17 [0,01; 3,81] | -0,08 [-0,26; 0,10] | bd |
| Niedrożność zatok | 6 | 0/25 (0) | 1/12 (8) | 0,17 [0,01; 3,81] | -0,08 [-0,26; 0,10] | bd |
| Reakcje alergiczne | 6 | 2/25 (8) | 2/12 (17) | 0,48 [0,08; 3,01] | -0,09 [-0,32; 0,15] | bd |
| Retinopatia cukrzycowa | 6 | 0/25 (0) | 1/12 (8) | 0,17 [0,01; 3,81] | -0,08 [-0,26; 0,10] | bd |
| Świąd | 6 | 0/25 (0) | 1/12 (8) | 0,17 [0,01; 3,81] | -0,08 [-0,26; 0,10] | bd |
| Wysypka | 6 | 0/25 (0) | 1/12 (8) | 0,17 [0,01; 3,81] | -0,08 [-0,26; 0,10] | bd |
| Zapalenie migdałków | 6 | 0/25 (0) | 1/12 (8) | 0,17 [0,01; 3,81] | -0,08 [-0,26; 0,10] | bd |
| Zapalenie nosogardzieli | 6 | 3/25 (12) | 1/12 (8) | 1,44 [0,17; 12,44] | 0,04 [-0,17; 0,24] | bd |
| Zapalenie ucha środkowego | 6 | 0/25 (0) | 1/12 (8) | 0,17 [0,01; 3,81] | -0,08 [-0,26; 0,10] | bd |
| Zapalenie zatok | 6 | 0/25 (0) | 1/12 (8) | 0,17 [0,01; 3,81] | -0,08 [-0,26; 0,10] | bd |
| Szczegółowe TEAE / Onset 5 | | | | | | |
| Ból głowy | 16 | 11/236 (5) | 6/236 (3) | 1,83 [0,69; 4,88] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| Grypa | 16 | 11/236 (5) | 6/236 (3) | 1,83 [0,69; 4,88] | 0,02 [-0,01; 0,05] | bd |
| Nieżyt żołądka i jelit | 16 | 12/236 (5) | 6/236 (3) | 2,00 [0,76; 5,24] | 0,03 [-0,01; 0,06] | bd |
| Reakcje nadwrażliwości w miejscu iniekcji | 16 | 16/236 (7) | 7/236 (3) | 2,29 [0,96; 5,45] | 0,04 [-0,001; 0,08] | bd |
| Wirusowe zapalenie górnych dróg oddechowych | 16 | 48/236 (20) | 50/236 (21) | 0,96 [0,67; 1,37] | -0,01 [-0,08; 0,06] | bd |
| Zapalenie górnych dróg oddechowych | | | | | | |
| Onset 4 | 6 | 0/25 (0) | 1/12 (8) | 0,17 [0,01; 3,81] | -0,08 [-0,26; 0,10] | bd |
| Onset 5 | 16 | 17/236 (7) | 12/236 (5) | 1,42 [0,69; 2,90] | 0,02 [-0,02; 0,06] | bd |
| Metaanaliza | 16 | 17/261 (7) | 13/248 (5) | 1,24 [0,63; 2,44] | 0,01 [-0,03; 0,06] | p = 0,19 I ² = 42% |

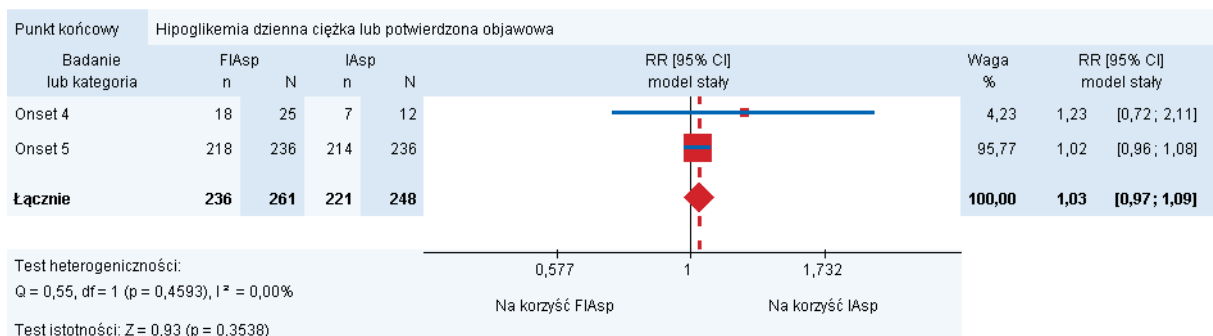
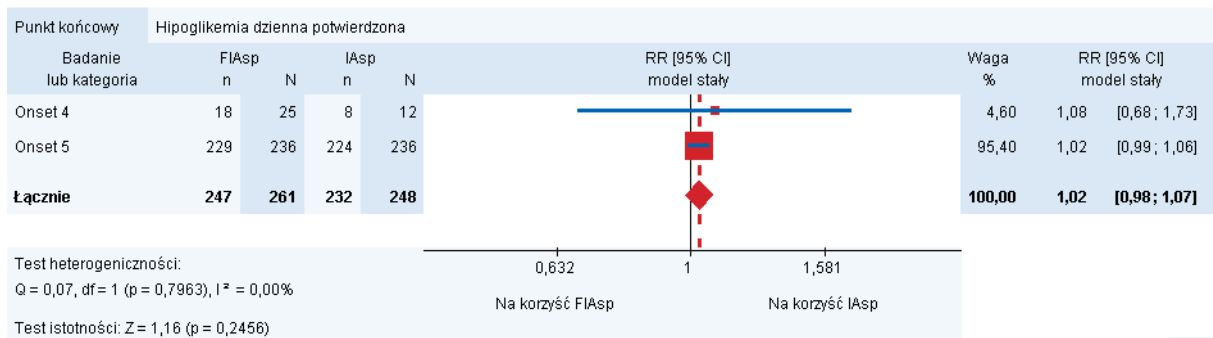
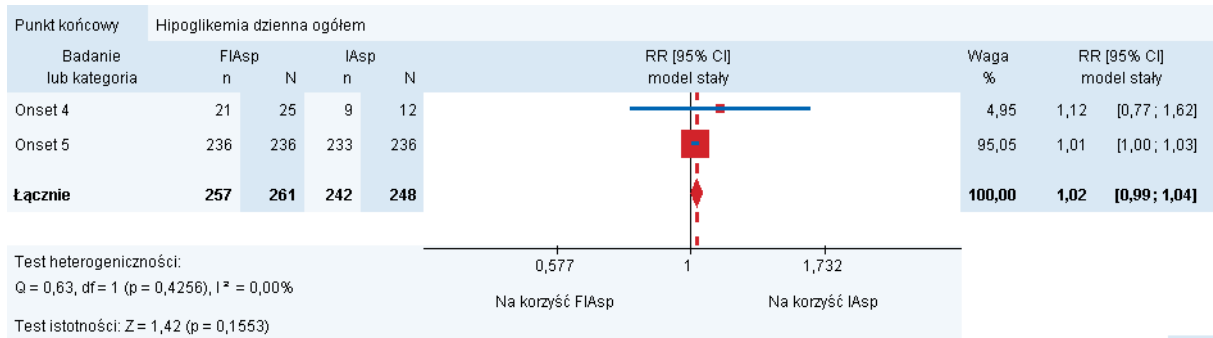
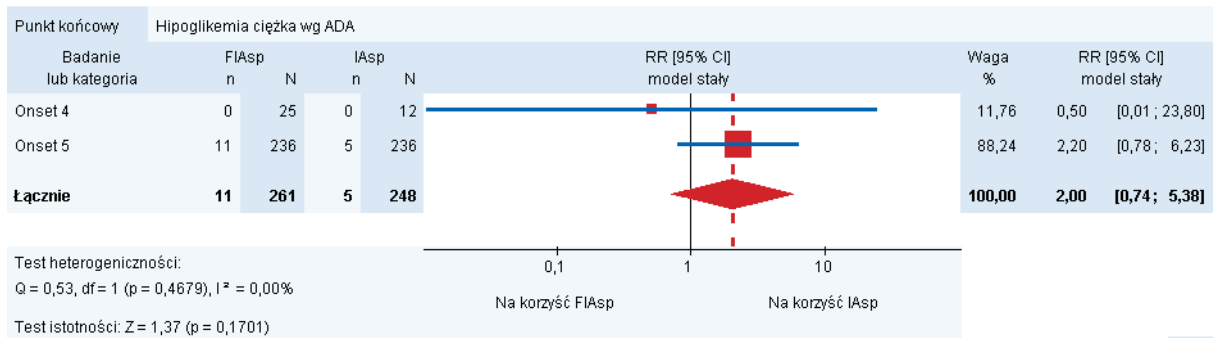
a) W przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

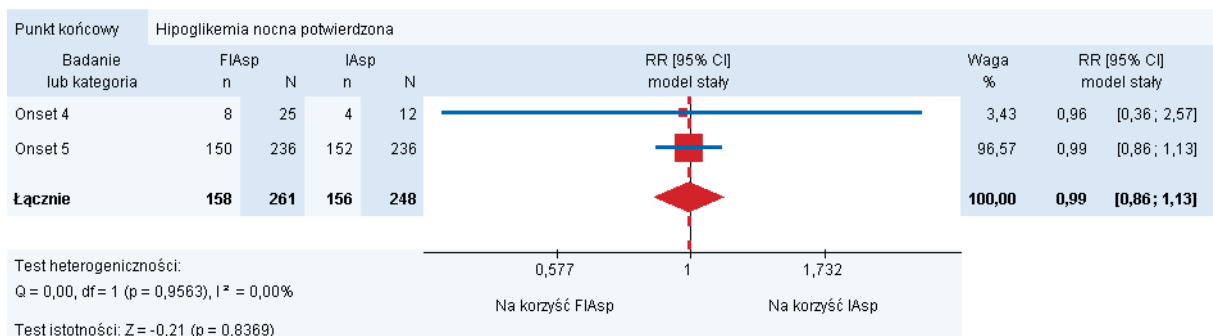
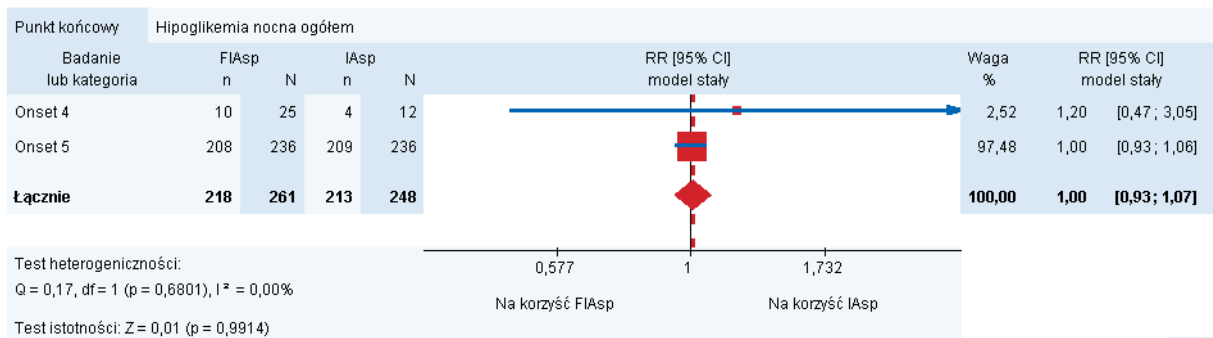
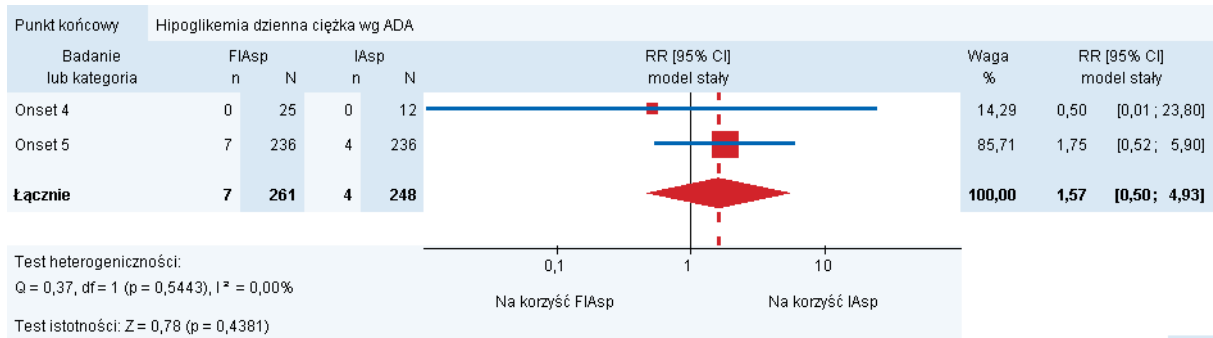
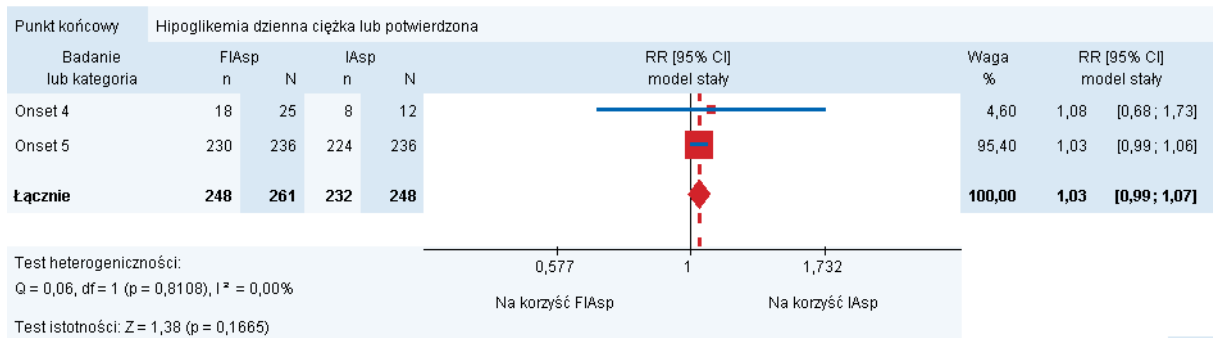
Aneks D. Wyniki metaanaliz

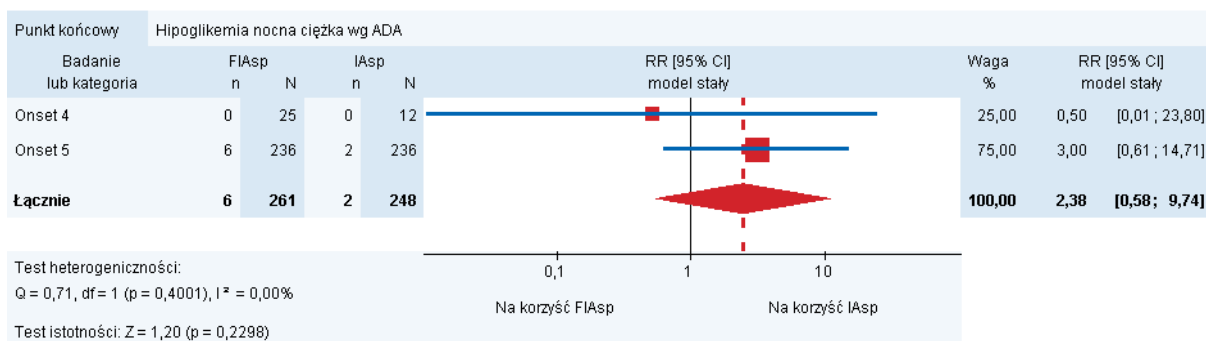
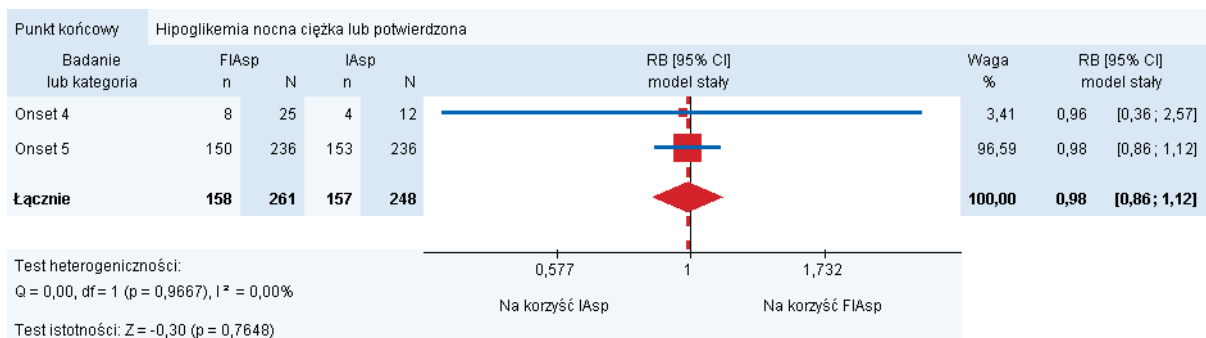
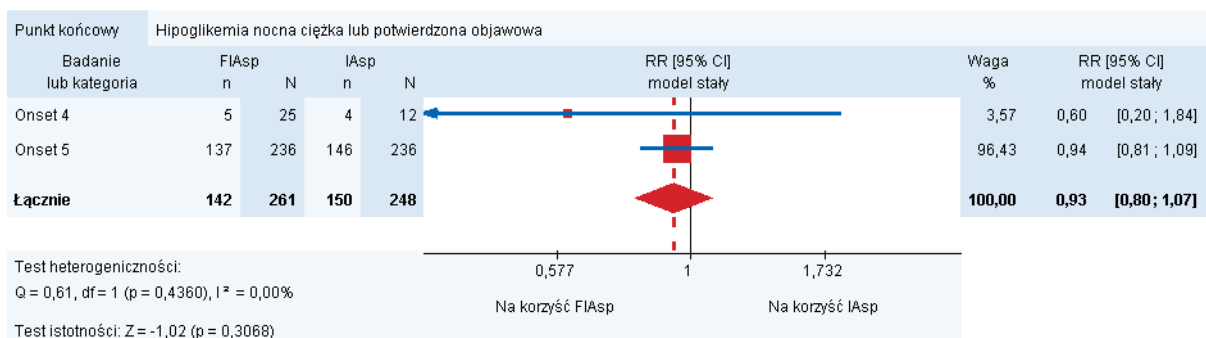




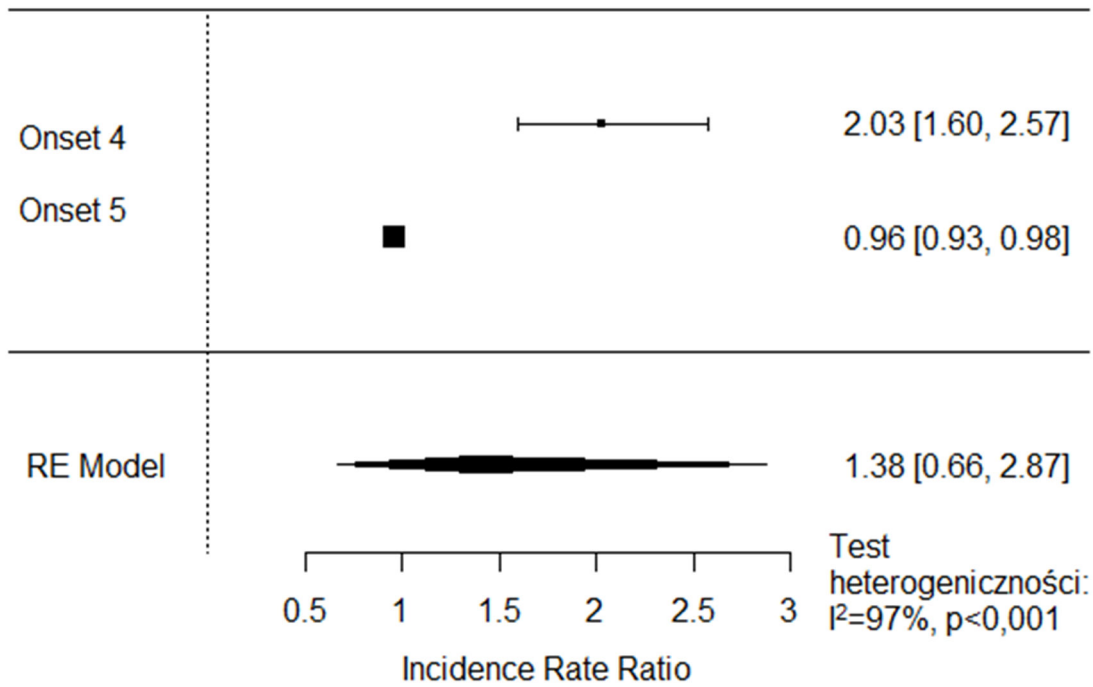




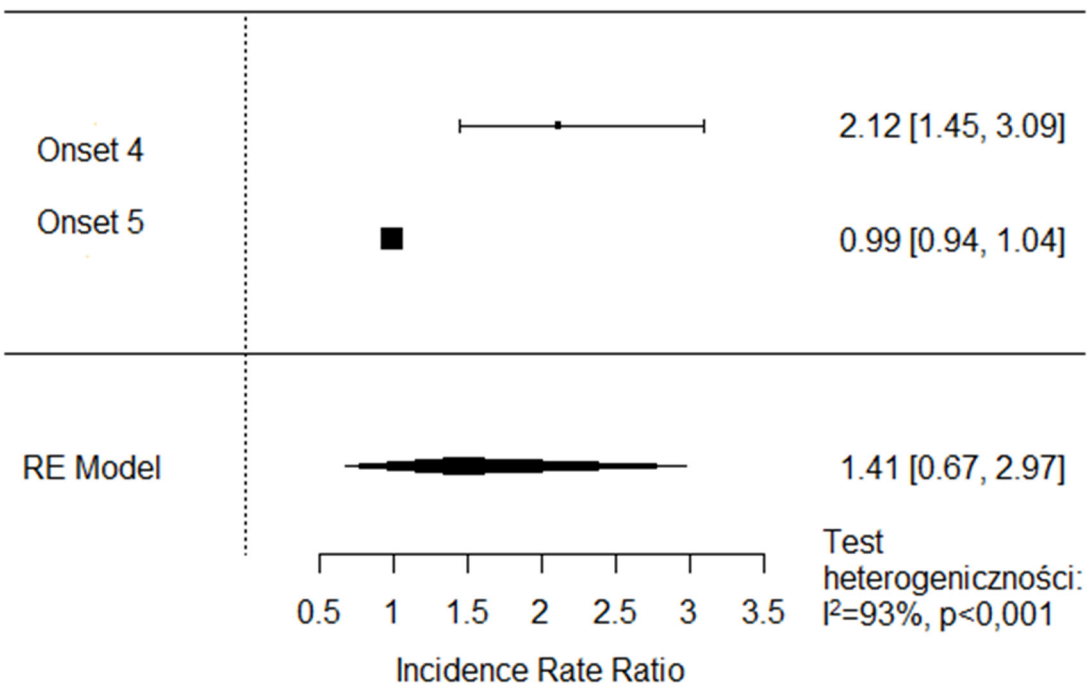




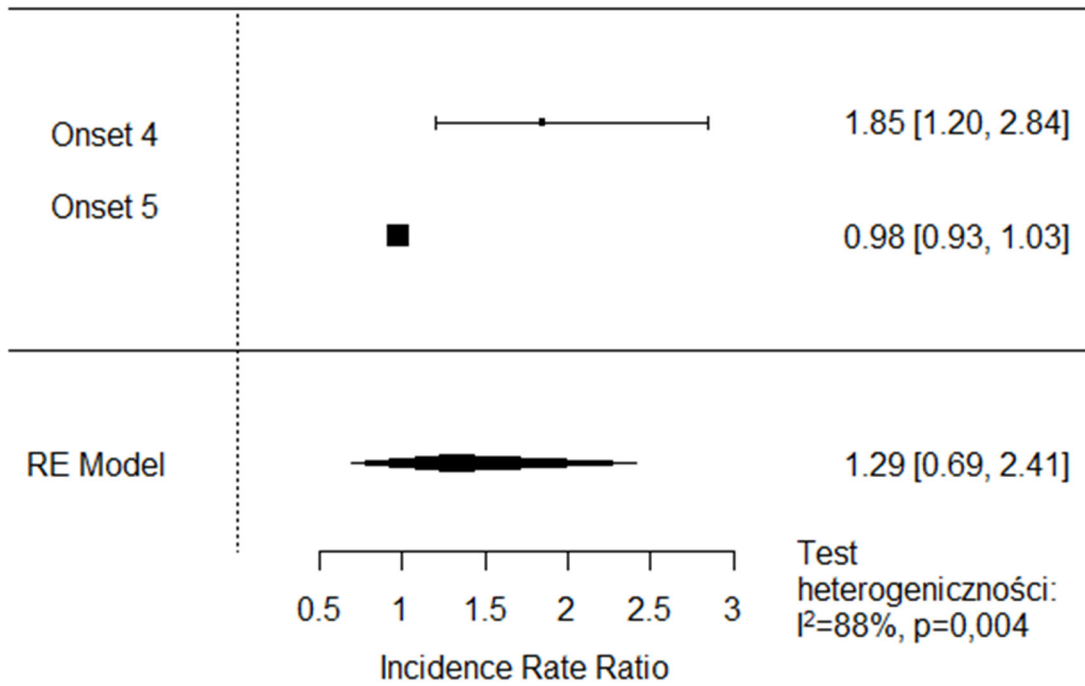
Hipoglikemia ogółem



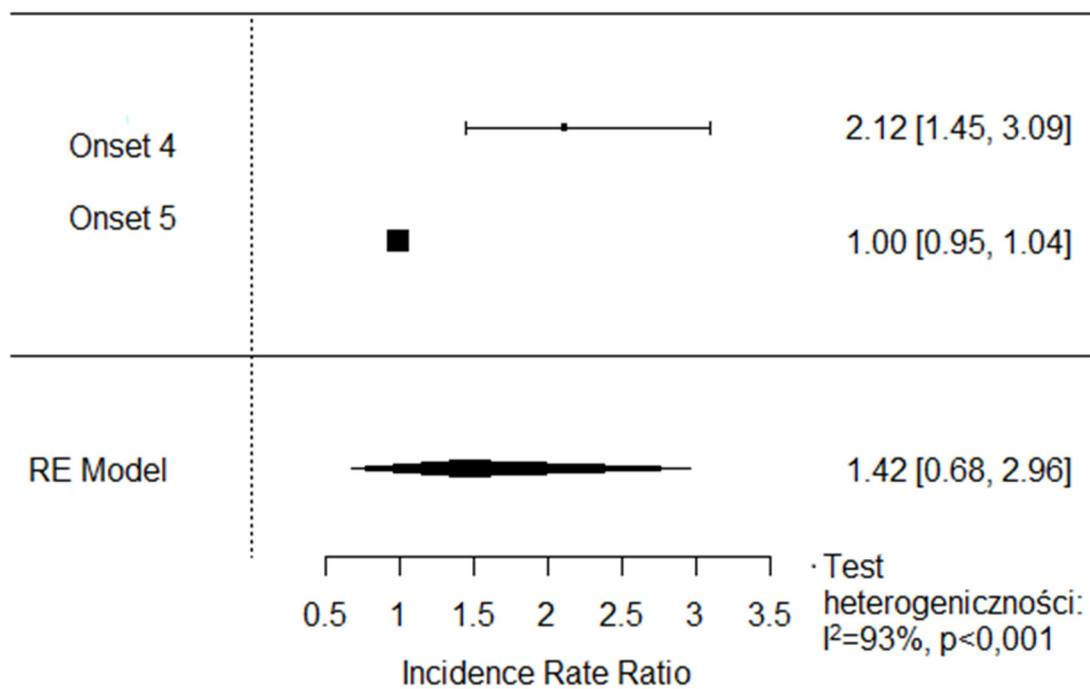
Hipoglikemia potwierdzona



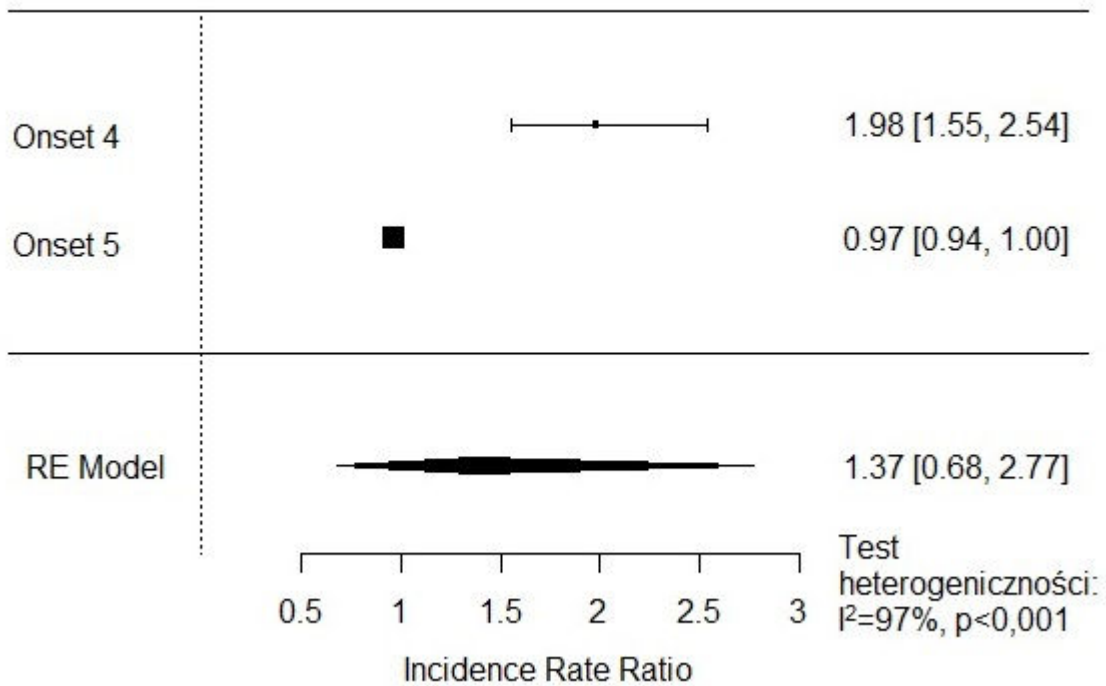
Hipoglikemia objawowa ciężka lub potwierdzona



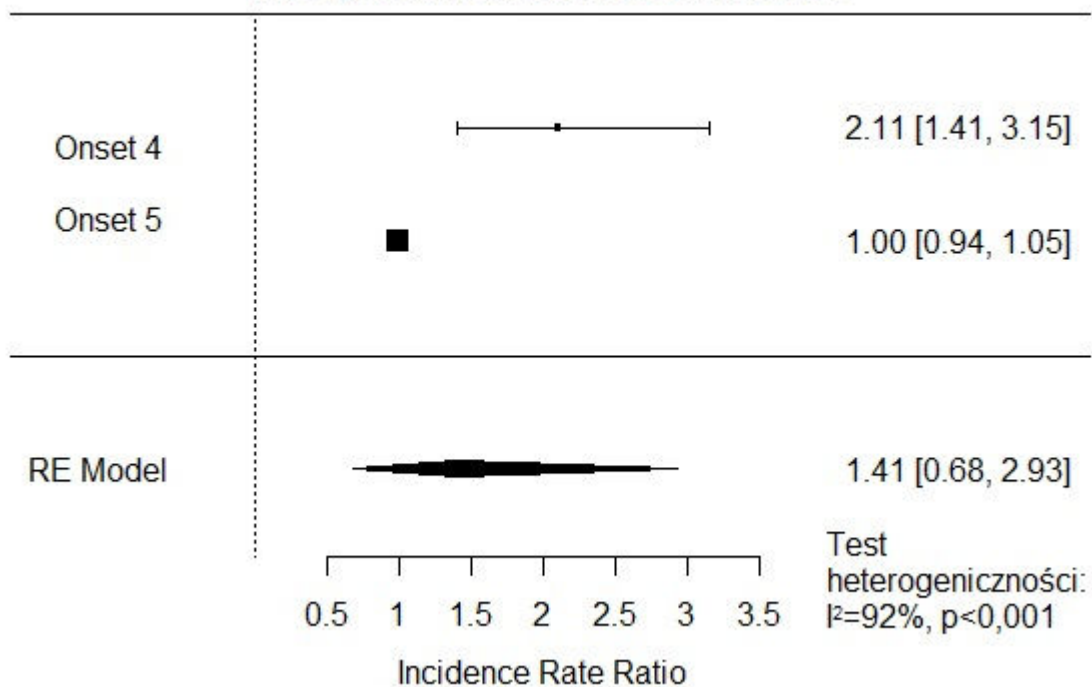
Hipoglikemia ciężka lub potwierdzona



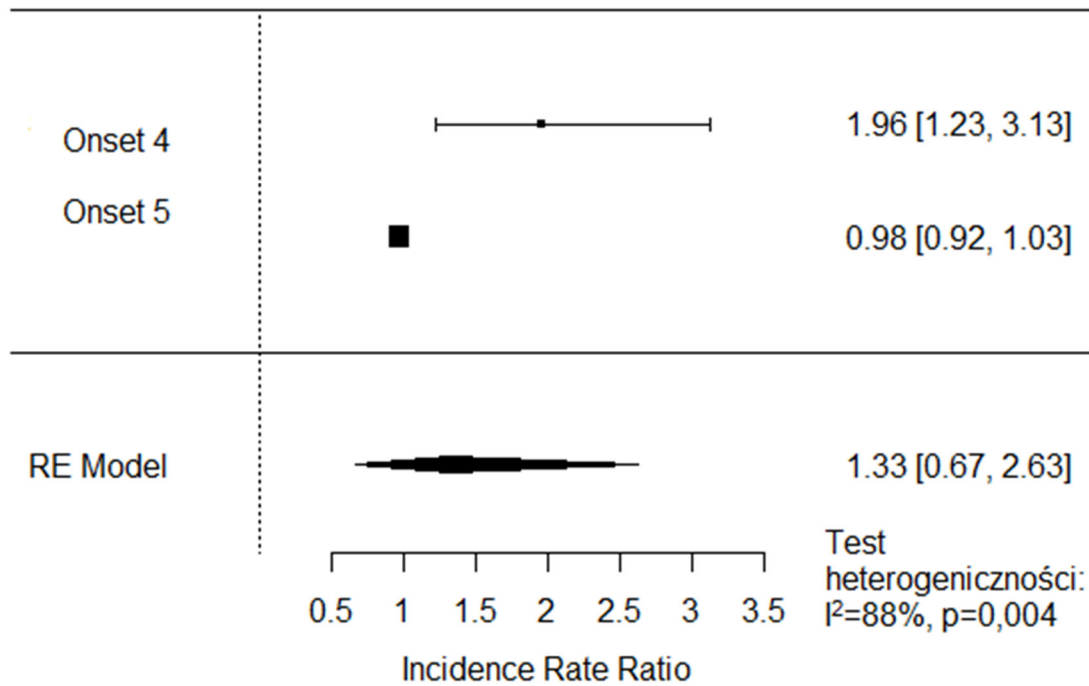
Hipoglikemia dzienna ogółem



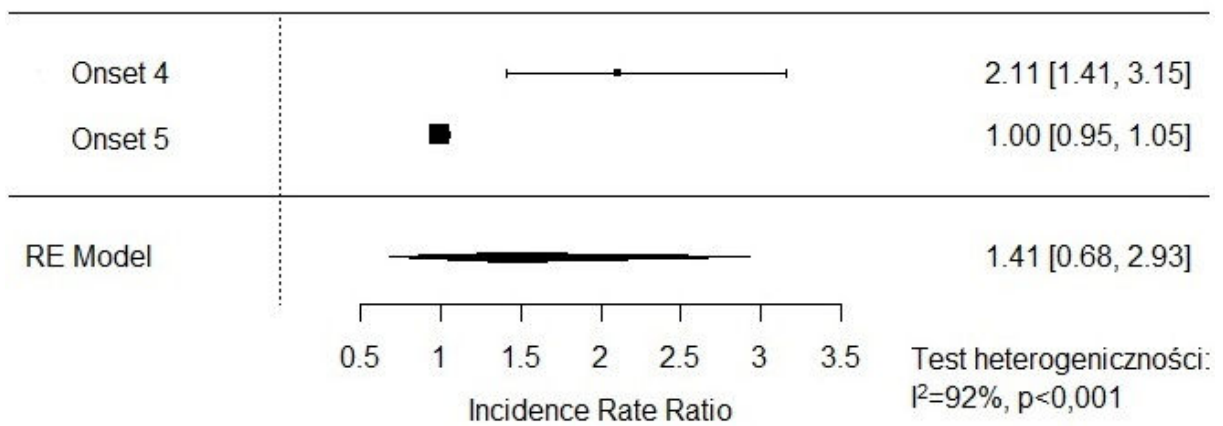
Hipoglikemia dzienna potwierdzona



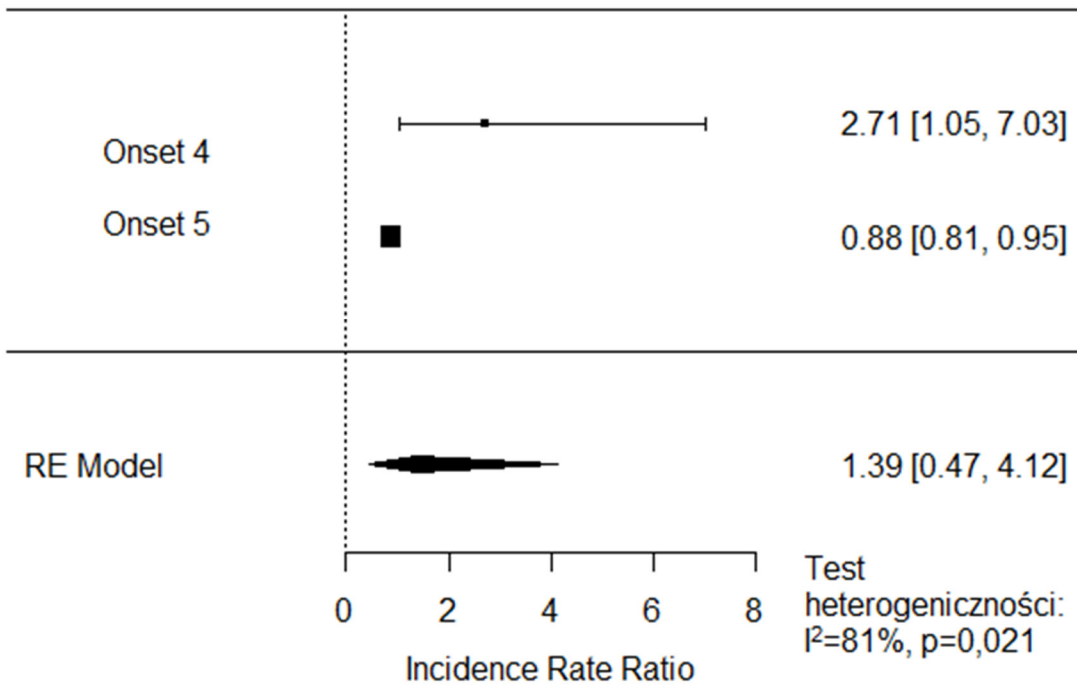
Hipoglikemia dzienna objawowa ciężka lub potwierdzona



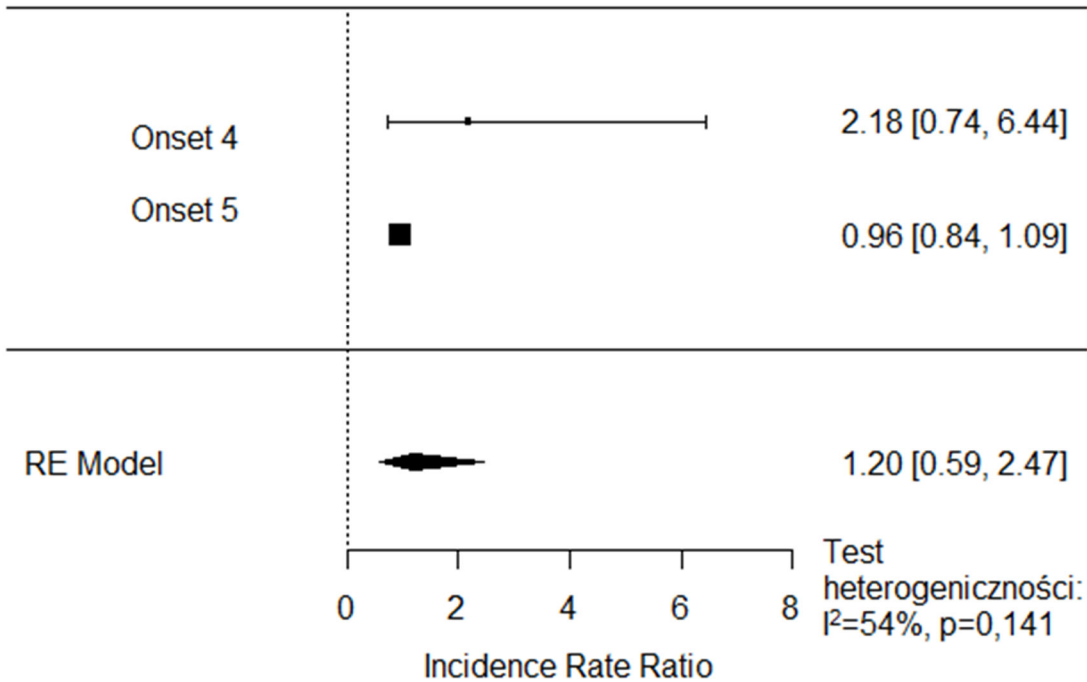
Hipoglikemia dzienna ciężka lub potwierdzona



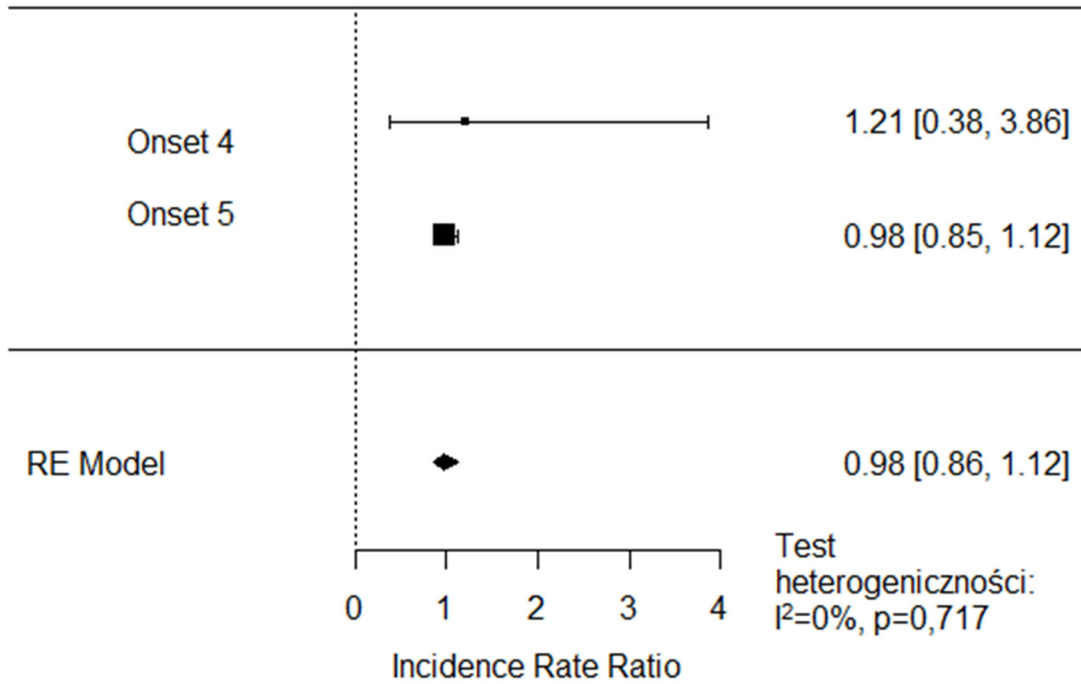
Hipoglikemia nocna ogółem



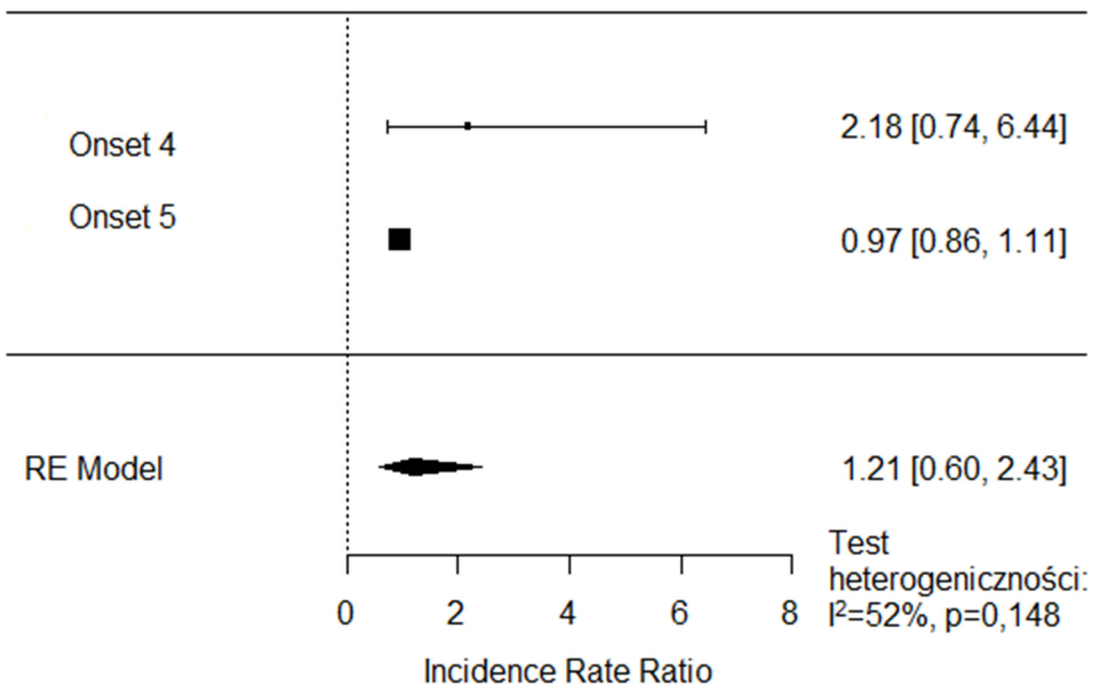
Hipoglikemia nocna potwierdzona

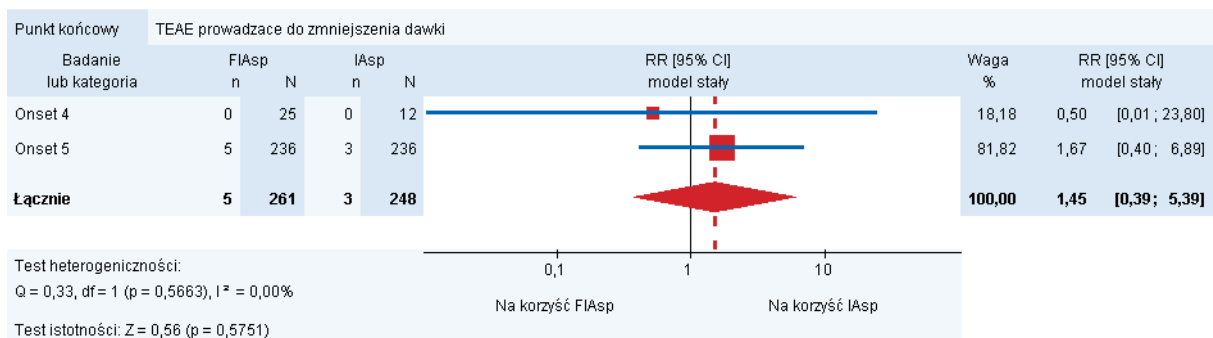
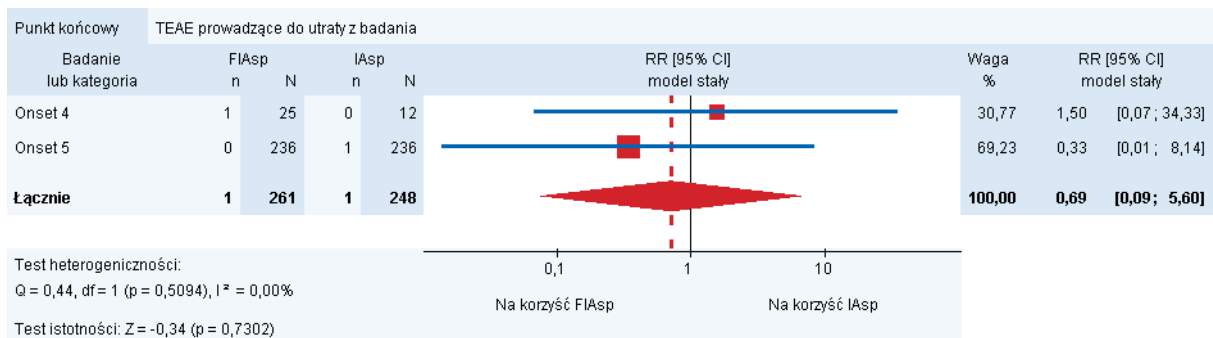
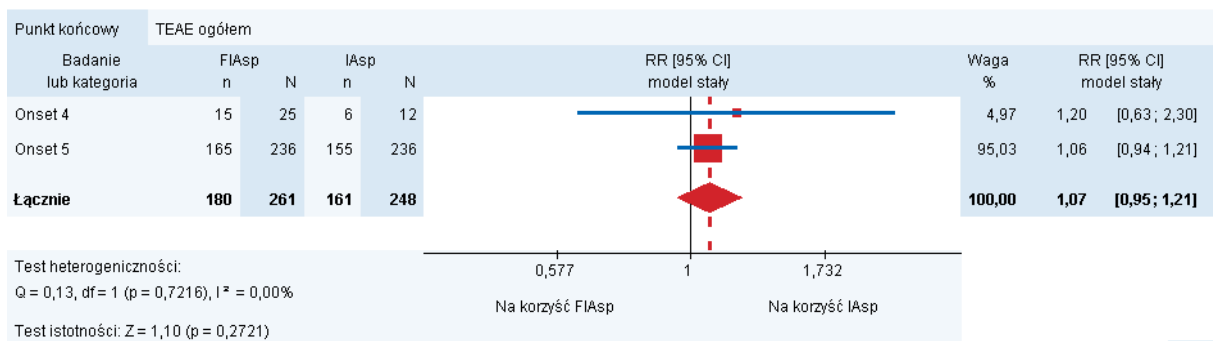
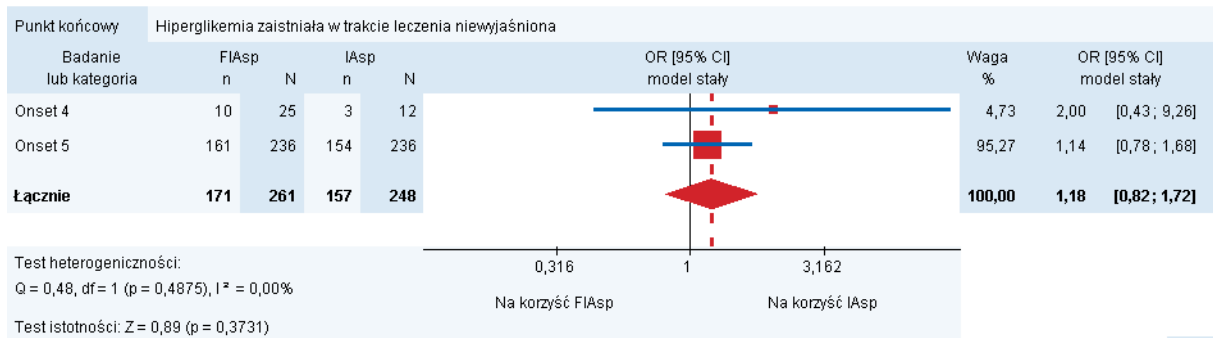


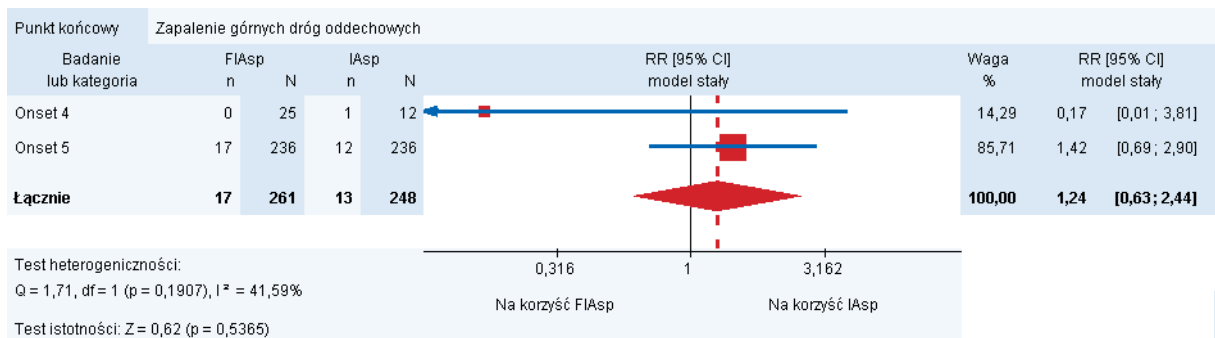
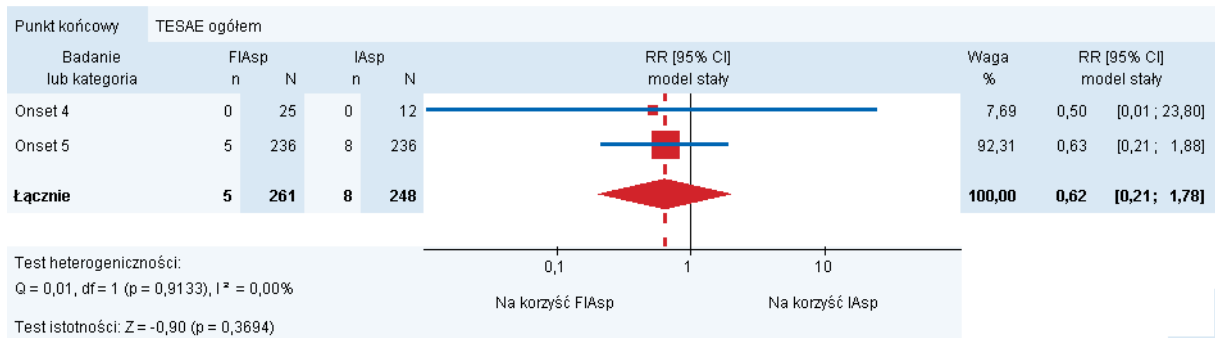
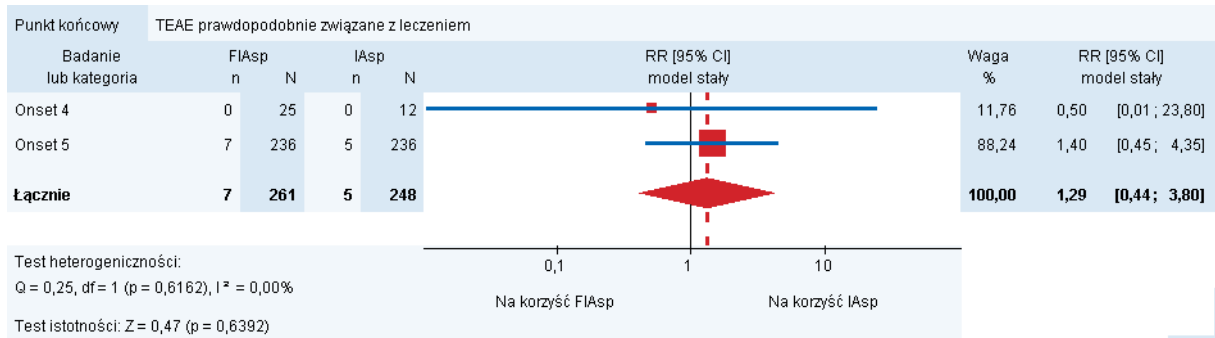
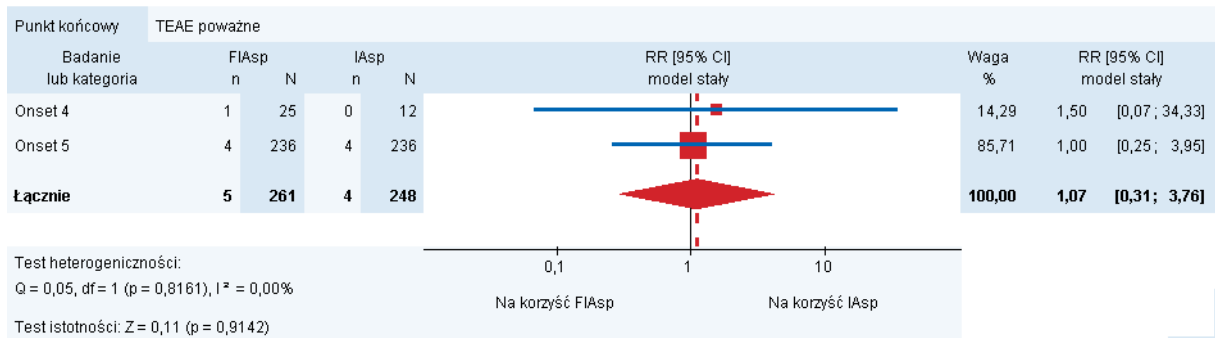
Hipoglikemia nocna objawowa ciężka lub potwierdzona



Hipoglikemia nocna ciężka lub potwierdzona







Aneks E. Definicje punktów końcowych

Tabela 41.
Definicje punktów końcowych

| Badanie | Punkt końcowy |
|--|---|
| Hipoglikemia ciężka lub potwierdzona objawowa | |
| Onset 1 | |
| Onset 4 | Epizod uznany jako hipoglikemia ciężka wg kryteriów ADA lub potwierdzony poziomem glukozy (<3,1 mmol/l (56 mg/dl) z objawami charakterystycznymi dla hipoglikemii. |
| Onset 5 | |
| Hipoglikemia ciężka lub potwierdzona | |
| Onset 1 | |
| Onset 4 | Epizod uznany jako hipoglikemia ciężka wg kryteriów ADA lub potwierdzony poziomem glukozy (<3,1 mmol/l (56 mg/dl) z/bez objawów charakterystycznych dla hipoglikemii. |
| Onset 5 | |
| Hipoglikemia ciężka | |
| Onset 1 | |
| Onset 4 | Epizod wymagający pomocy innej osoby, która poda choremu węglowodany, glukagon bądź podejmie inne działania mające na celu korygowanie hipoglikemii (wg kryteriów ADA). |
| Onset 5 | |
| Hipoglikemia potwierdzona | |
| Onset 1 | |
| Onset 4 | Epizod biochemicznie potwierdzony pomiarem glukozy w osoczu (PG) < 3,1 mmol/l (< 56 mg/dl) z/bez objawów charakterystycznych dla hipoglikemii. |
| Onset 5 | |
| Hipoglikemia nocna | |
| Onset 1 | |
| Onset 4 | Epizod między 00:01 a 05:59 (włącznie). |
| Onset 5 | |
| Hipoglikemia dzienna | |
| Onset 1 | |
| Onset 4 | Epizod między 06:00 a 00:00 (włącznie). |
| Onset 5 | |
| Przyrost glikemii posiłkowej w 7-9-7-punktowym SMPG | |
| Onset 1 | |
| Onset 4 | Różnica pomiędzy wartościami SMPG przed i 120 min. po posiłku. |
| Onset 5 | Różnica pomiędzy wartościami SMPG przed i 60 min. po posiłku. |
| SF-36 v 2 (samoocena) | |
| Onset 1 | Ocena jakości życia w 4 domenach związanych z funkcjonowaniem fizycznym oraz w 4 związanych z funkcjonowaniem psychicznym. Domeny dotyczące funkcjonowania fizycznego i psychicznego można zsumować do dwóch domen sumarycznych, tj. MCS i PCS. 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. |

| Badanie | Punkt końcowy |
|---------------------------|---|
| TRIM-D (samoocena) | |
| Onset 1 | Ocena jakości życia w domenach: obciążenie leczeniem, życie codzienne, postępowanie w cukrzycy, przestrzeganie wskazań lekarza, zdrowie psychiczne i ogólny wynik TRIM-D wg skali w zakresie 0-100, punktowanej tak, że wyższe wyn k wskazuje na lepszy stan zdrowia. |

Aneks F. Badania wykluczone z analizy

Tabela 42
Badania wykluczone z analizy klinicznej

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacje |
|-----|------------------------|---------------------|-----------------------------|--|--|
| 1. | Bode 2001 | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. | Efficacy, safety, and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with type 1 diabetes. | Diabetes Care. 2001 Jan;24(1):69-72. |
| 2. | Campbell 2015 | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. | A novel strategy that prevents early-and late-onset nocturnal hypoglycaemia following evening exercise in type 1 diabetes | Diabetic Medicine. 2015;32:51 |
| 3. | Chacra 2017 | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. | A real-world overview of diabetes mellitus profile and management in Brazil | Diabetes. 2017;66:A653 |
| 4. | Chacra 2018 | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. | A real world overview of diabetes mellitus profile and management in Brazil | Diabetology and metabolic syndrome. Conference: 21st brazilian diabetes society congress. Brazil. 2018;10: |
| 5. | de Pablos-Velasco 2005 | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. | Patterns of prescription of hypoglycaemic drugs in Gran Canaria (Canary islands, Spain) and estimation of the prevalence of diabetes mellitus. | Diabetes Metab. 2005 Nov;31(5):457-62. |
| 6. | Hanberger 2018 | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. | Type 1 diabetes during adolescence: International comparison between Germany, Austria, and Sweden. | Pediatr Diabetes. 2018 May;19(3):506-511 |
| 7. | Hilsted 1996 | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. | Intranasal insulin therapy: The clinical realities | Ugeskrift for Laeger. 1996;158:3451-3455 |
| 8. | Krzymień 2010 | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. | Multicenter, open-label, nonrandomized, observational safety study in subjects using insulin aspart in basal-bolus regimen for the treatment of diabetes | Tijdschrift voor Geneeskunde. 2010;66:444-451 |
| 9. | Maraver-Selfa 2014 | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. | Utility of blood glucose meters calculating insulin dose in the management of type 1 diabetic patients | Diabetes Technology and Therapeutics. 2014;16:A117-A118 |
| 10. | Mohr 2017 | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. | Use of insulin providers versus insulin sensitizers and risk of out-of-hospital cardiac arrest-a nationwide case-time-control study | European Heart Journal. 2017;38:425-426 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacje |
|-----|------------------|---------------------|--|--|--|
| 11. | NCT02595658 2015 | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. | Insulin Dose Adjustments for Meals Differing in Fat Content in T1DM | https://clinicaltrials.gov/show/nct02595658 . 2015 |
| 12. | Rodbard 2017 | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. | Postprandial plasma glucose in target range with faster aspart basal-bolus therapy | Diabetes. 2017;66:A255-A256 |
| 13. | Rys 2011 | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. | Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. | Diabetes Metab. 2011 Jun;37(3):190-200 |
| 14. | Samuelsson 2015 | Interwencja | Brak ocenianej interwencji. | Differences and similarities in type 1 diabetes in Austria, Germany and Sweden | Pediatric Diabetes. 2015;16:91-92 |
| 15. | Blickle 2000 | Język | Język francuski. | Pharmacological treatments of postprandial hyperglycemia | Diabetes and Metabolism. 2000;26:20-24 |
| 16. | Monnier 2018 | Język | Język francuski. | An overview on insulin preparations during the last past decade. Towards endless improvements | Medecine des Maladies Metaboliques. 2018;12:113-127 |
| 17. | NA 2017 | Język | Język niemiecki. | Fast, faster, Fiasp: Faster onset of effect of insulin aspart owing to two new pharmaceutical excipients | Deutsche Apotheker Zeitung. 2017;157 |
| 18. | Adams 2018 | Metodyka | Badanie właściwości fizyko-chemicznych insuliny. | Characterisation of insulin analogues therapeutically available to patients. | PLoS One. 2018 Mar 29;13(3):e0195010 |
| 19. | Basu 2018 | Metodyka | Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki FIAsp. | Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. | Diabetes Obes Metab. 2018 Jul;20(7):1615-1622 |
| 20. | Bode 2015 | Metodyka | Badanie w układzie naprzemianległym. | Improved postprandial glycaemic control with faster-acting insulin aspart in subjects with type 1 diabetes using CSII | Diabetes. 2015;64:A253 |
| 21. | Bode 2015 | Metodyka | Badanie w układzie naprzemianległym. | Improved postprandial glycaemic control with faster-acting insulin aspart in individuals with type 1 diabetes using CSII | Diabetologia. 2015;58:S19 |
| 22. | Bode 2016 | Metodyka | Badanie w układzie naprzemianległym. | Improved postprandial glycaemic control with faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in subjects with type 1 diabetes using CSII in pumps | Diabetes technology and therapeutics. 2016;18:A40 |
| 23. | Bode 2017 | Metodyka | Badanie w układzie naprzemianległym. | Improved Postprandial Glycemic Control with Faster-Acting Insulin Aspart in Patients with Type 1 Diabetes Using Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. | Diabetes Technol Ther. 2017 Jan;19(1):25-33 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacje |
|-----|------------------|---------------------|---|--|--|
| 24. | Danne 2015 | Metodyka | Badanie dla pojedynczej dawki insuliny. | Earlier onset and higher early exposure of faster-acting insulin aspart vs. Insulin aspart in adults is retained in children and adolescents with T1D | Diabetes. 2015;64:A247 |
| 25. | De Block 2018 | Metodyka | Analiza zbiorcza | Hypoglycaemia with mealtime fast-acting insulin aspart versus insulin aspart across two large type 1 diabetes trials | Diabetologia. 2018;61:S31-S32 |
| 26. | De Leao. 2018 | Metodyka | Pojedyncze podanie insuliny. | Acute response to high intensity intermittent exercise in children and adolescents with type 1 diabetes | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10 |
| 27. | Heise 2014 | Metodyka | Ocena farmakodynamiki FIAsp w T1DM. | Faster-acting insulin aspart improves postprandial glycemia vs. insulin aspart in patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) | Diabetes. 2014;63:A34 |
| 28. | Heise 2017 | Metodyka | Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki FIAsp w CSII. | Pharmacological properties of faster-acting insulin aspart vs insulin aspart in patients with type 1 diabetes receiving continuous subcutaneous insulin infusion: A randomized, double-blind, crossover trial | Diabetes, Obesity and Metabolism. 2017;19:208-215 |
| 29. | Leelarathna 2018 | Metodyka | Analiza kosztów. | The value of fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart for patients with diabetes mellitus treated with bolus insulin from a UK health care system perspective. | Ther Adv Endocrinol Metab. 2018 Jul;9(7):187-197 |
| 30. | McGibbon 2018 | Metodyka | Wytyczne kanadyjskie 2018. | Erratum to "Glycemic Management in Adults With Type 1 Diabetes": Canadian Journal of Diabetes 2018;42(S1):S80-S87 (Canadian Journal of Diabetes (2018) 42(S1) (S80-S87), (S1499267117308225) (10.1016/j.cjcd.2017.10.012)) | Canadian Journal of Diabetes. 2018;42:577 |
| 31. | NCT01682902 2012 | Metodyka | Badanie w układzie naprzemianległym. | A Randomised Trial Evaluating Continuous Subcutaneous Infusion of Formulations of NN1218 and NovoLog® in Subjects With Type 1 Diabetes | https://clinicaltrials.gov/show/nct01682902 . 2012 |
| 32. | NCT02500706 2015 | Metodyka | Badanie z terapią basal zawierającą IDeg. | Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart Compared to NovoRapid® Both in Combination With Insulin Degludec in Adults With Type 1 Diabetes | https://clinicaltrials.gov/show/nct02500706 . 2015 |
| 33. | NCT02568280 2015 | Metodyka | Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki FIAsp. | Investigating the Postprandial Glucose Metabolism After Treatment With Faster-acting Insulin Aspart in Subjects With Type 1 Diabetes | https://clinicaltrials.gov/show/nct02568280 . 2015 |
| 34. | NCT02670915 2016 | Metodyka | Badanie z terapią basal zawierającą IDeg. | Efficacy and Safety of Faster-acting Insulin Aspart Compared to NovoRapid® Both in Combination With Insulin Degludec in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes | https://clinicaltrials.gov/show/nct02670915 . 2016 |
| 35. | NCT03212950 2017 | Metodyka | Badanie w układzie naprzemianległym. | Closed-Loop With Faster Aspart in Young Adults With Type 1 Diabetes | https://clinicaltrials.gov/show/nct03212950 . 2017 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacje |
|-----|--------------------|---------------------|---|--|--|
| 36. | NCT03449433 2018 | Metodyka | Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki LY900014. | A Meal Test Study of LY900014 in Participants With Type 1 Diabetes Mellitus | https://clinicaltrials.gov/show/nct03449433 . 2018 |
| 37. | NCT03659799 2018 | Metodyka | Badanie w układzie naprzemianległym dla pojedynczej dawki insuliny podawanej przed ćwiczeniami. | Comparison of FiAsp and Aspart During Postprandial Exercise in Adults With Type 1 Diabetes | https://clinicaltrials.gov/show/nct03659799 . 2018 |
| 38. | Pieber 2017 | Metodyka | Ocena farmakodynamiki FIAsp w T1DM. | Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production is achieved with fast-acting insulin aspart compared to insulin aspart | Diabetologia. Conference: 53rd annual meeting of the european association for the study of diabetes, EASD 2017. Portugal. 2017;60:S315 |
| 39. | Russell-Jones 2016 | Metodyka | Analiza kosztów. | Projected long-term outcomes in patients with type 1 diabetes mellitus treated with faster-acting insulin aspart versus conventional insulin aspart in the UK setting | Value in Health. 2016;19:A671 |
| 40. | Russell-Jones 2017 | Metodyka | Analiza kosztów. | Projected long-term outcomes in patients with type 1 diabetes treated with fast-acting insulin aspart vs conventional insulin aspart in the UK setting. | Diabetes Obes Metab. 2017 Dec;19(12):1773-1780. |
| 41. | Sendaydiego 2018 | Metodyka | Badanie dotyczące wpływu materiałów edukacyjnych wśród klinicystów. | Impacting postprandial glucose (PPG) control with faster-acting insulins-effect of online education on physician knowledge and confidence | Diabetes. 2018;67:A582 |
| 42. | Zijlstra 2016 | Metodyka | Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki FIAsp w CSII. | Faster-acting insulin aspart: Faster offset of exposure and action in addition to faster onset in subjects with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion | Diabetologia. 2016;59:S98-S99 |
| 43. | Akturk 2018 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | Possible Ways to Improve Postprandial Glucose Control in Type 1 Diabetes. | Diabetes Technol Ther. 2018 Jun;20(S2):S224-S232 |
| 44. | Biester 2018 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | Pharmacotherapy of type1 diabetes in children and adolescents: more than insulin? | Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2018;9:157-166 |
| 45. | Cengiz 2018 | Typ publikacji | Abstrakt do pracy poglądowej. | New short and long acting insulin analogues and glycemic variability | Diabetes Technology and Therapeutics. 2018;20:A10 |
| 46. | Chaplin S. 2017 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | Fiasp: a new faster-acting insulin aspart formulation for diabetes | Prescriber. 2017;28:37-38 |
| 47. | Danne 2016 | Typ publikacji | Abstrakt do pracy poglądowej. | Ultra-fast acting insulin | Diabetes Technology and Therapeutics. 2016;18:A10 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacje |
|-----|------------------|---------------------|---|--|---|
| 48. | Danne 2018 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | New Insulins, Biosimilars, and Insulin Therapy. | Diabetes Technology and Therapeutics. 2018;20:S55-S70 |
| 49. | Davidson 2014 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | Insulin analogs--is there a compelling case to use them? No! | Diabetes Care. 2014 Jun;37(6):1771-4. |
| 50. | Davis 2018 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | Faster Insulin Aspart: A New Bolus Option for Diabetes Mellitus | Clinical Pharmacokinetics. 2018; 1-10 |
| 51. | Dills 2001 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | New aspects of insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes. | Curr Diab Rep. 2001 Oct;1(2):112-8. |
| 52. | Esposito 2018 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | Efficacy and safety of the artificial pancreas in the paediatric population with type 1 diabetes | Journal of Translational Medicine. 2018;16 |
| 53. | Gingras 2018 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | The challenges of achieving postprandial glucose control using closed-loop systems in patients with type 1 diabetes. | Diabetes Obes Metab. 2018 Feb;20(2):245-256 |
| 54. | Grunberger 2014 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | Insulin analogs-are they worth it? Yes! | Diabetes Care. 2014 Jun;37(6):1767-70 |
| 55. | Hermansen 2016 | Typ publikacji | Przegląd systematyczny bez ocenianej interwencji. | Insulin Aspart in the Management of Diabetes Mellitus: 15 Years of Clinical Experience. | Drugs. 2016 Jan;76(1):41-74 |
| 56. | Hua 2010 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | Insulin: A small protein with a long journey | Protein and Cell. 2010;1:537-551 |
| 57. | Killen 2010 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | New insulin analogues and perioperative care of patients with type 1 diabetes. | Anaesth Intensive Care. 2010 Mar;38(2):244-9. |
| 58. | Madsbad. 2002 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | Insulin analogues: Have they changed insulin treatment and improved glycaemic control? | Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2002;18:S21-S28 |
| 59. | Mathieu 2017 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: Getting better all the time | Nature Reviews Endocrinology. 2017;13:385-399 |
| 60. | Muchmore 2018 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | Pump Users Clamor for Faster Insulin: Is Fast-Acting Insulin Aspart Ready for Them? | J Diabetes Sci Technol. 2018 Jan;12(1):152-154 |
| 61. | Seewoodhary 2015 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | New insulins for diabetes | Practical Diabetes. 2015;32:93-98 |
| 62. | Woo 2015 | Typ publikacji | Praca poglądowa. | New Insulins and New Aspects in Insulin Delivery | Canadian Journal of Diabetes. 2015;39:335-343 |

Aneks G. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych

G.1. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Tabela 43.
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 44.
Kryteria oceny ryzyka błędów zaproponowane przez Cochrane

| Kryteria oceny ryzyka błędów 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 obarczony jest błędem wykonania.

Kryteria określające nieznanne 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 obarczony jest błędem detekcji.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne 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 sfałszowania 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.

G.2. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 45.
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 | Schemat leczenia 3 |
| Liczebność grupy | | | |
| Płeć męska (%) | | | |
| Wiek pacjentów w latach: średnia (SD) | | | |
| Rasa (%) | kaukaska | | |
| | czarna lub afrykańsko-amerykańska | | |
| | azjatycka | | |
| | hawajska lub inni z wysp Pacyfiku | | |
| | amerykoindiańska lub eskimoska | | |
| | inna | | |
| | bd | | |
| 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 (%) | | | |
| 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) | | | |

| |
|---|
| Nazwa badania (akronim, ewentualnie autor rok) |
| 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 46.
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 47.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

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