

ANALIZA KLINICZNA



SULIQUA (PRODUKT ZŁOŻONY Z INSULINY GLARGINE I LIKSYSENATYDU) W LECZENIU DOROŚŁYCH PACJENTÓW Z NIEDOSTATECZNIE KONTROLOWANĄ CURZYCĄ TYPU 2

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 29.03.2022 r. (wersja 1.0)

W dniu 20 czerwca 2022 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4230.3.2022.ML.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted]

Autorzy:

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted]
[Redacted]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Sanofi

ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

Zamawiającego reprezentowały:

[Redacted]
[Redacted]

Spis treści

STRESZCZENIE	10
1. WSTĘP	14
1.1. Cel analizy klinicznej	14
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	14
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	16
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	16
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	16
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	18
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	18
2.4. Selekcja badań klinicznych.....	19
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych	19
2.5.1. Badania pierwotne	19
2.5.2. Opracowania wtórne	20
2.6. Ekstrakcja danych	20
2.7. Analiza statystyczna	21
2.7.1. Porównanie bezpośrednie.....	21
2.7.2. Porównanie pośrednie	22
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	24
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	24
4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY WRAZ Z OCENĄ HOMOGENICZNOŚCI	28
4.1. Badania dla IGlarLixi	28
4.1.1. LixiLan-L	28
4.1.2. SoliMix	30
4.2. Charakterystyka i analiza homogeniczności badań kwalifikujących się do porównania pośredniego.....	32
4.2.1. Metodyka	32
4.2.2. Populacja	35
4.2.3. Schemat leczenia.....	37
4.2.4. Definicje punktów końcowych	40
4.2.5. Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej	43
4.2.6. Podsumowanie	45

4.3.	Charakterystyka badań przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej	47
5.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	49
5.1.	Porównanie bezpośrednie IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	49
5.1.1.	Kontrola glikemii.....	49
5.1.2.	Zmiana masy ciała	51
5.1.3.	Dawka insuliny	52
5.1.4.	Jakość życia.....	52
5.1.5.	Hipoglikemie	54
5.1.6.	Zdarzenia niepożądane.....	56
5.2.	Porównanie bezpośrednie IGlarLixi ± OAD vs LAA ± OAD	57
5.2.1.	Kontrola glikemii.....	57
5.2.2.	Zmiana masy ciała	61
5.2.3.	Dawka insuliny	62
5.2.4.	Jakość życia.....	64
5.2.5.	Hipoglikemie	65
5.2.6.	Zdarzenia niepożądane.....	68
5.3.	Porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD	69
5.3.1.	Kontrola glikemii.....	69
5.3.2.	Zmiana masy ciała	69
5.3.3.	Hipoglikemie	70
5.3.4.	Zdarzenia niepożądane.....	70
5.4.	Porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD	71
5.4.1.	Kontrola glikemii.....	71
5.4.2.	Zmiana masy ciała	71
5.4.3.	Dawka insuliny	72
5.4.4.	Hipoglikemie	72
5.4.5.	Zdarzenia niepożądane.....	73
5.5.	Zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa terapii BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD oraz IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD.....	73
5.5.1.	Kontrola glikemii.....	74
5.5.2.	Zmiana masy ciała	74
5.5.3.	Dawka insuliny	75
5.5.4.	Hipoglikemie	75
5.5.5.	Zdarzenia niepożądane.....	76
5.6.	Analiza efektywności rzeczywistej IGlarLixi.....	77
6.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	80
7.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	82

7.1.	Analiza przeglądów systematycznych	82
7.2.	Wyniki porównania IGLarLixi względem BI + bolus w oparciu o analizę <i>propensity score matching</i> (PSM).....	88
8.	WNIOSKI KOŃCOWE	91
9.	OGRANICZENIA	96
10.	DYSKUSJA	98
11.	BIBLIOGRAFIA	102
12.	SPIS TABEL.....	106
13.	SPIS RYSUNKÓW	110
ANEKS A.	SZCZEGÓŁOWE WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	111
A.1.	Wyniki porównania IDegAsp ± OAD vs LAA ± OAD	111
A.1.1.	Kontrola glikemii.....	111
A.1.2.	Zmiana masy ciała	112
A.1.3.	Dawka insuliny	112
A.1.4.	Hipoglikemie	112
A.1.5.	Zdarzenia niepożądane.....	113
A.2.	Wyniki porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	113
A.2.1.	Kontrola glikemii.....	113
A.2.2.	Zmiana masy ciała	115
A.2.3.	Dawka insuliny	115
A.2.4.	Hipoglikemie	116
A.2.5.	Zdarzenia niepożądane.....	117
A.3.	Wyniki porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD	119
A.3.1.	Kontrola glikemii.....	119
A.3.2.	Zmiana masy ciała	120
A.3.3.	Dawka insuliny	120
A.3.4.	Hipoglikemie	120
A.3.5.	Zdarzenia niepożądane.....	121
ANEKS B.	WYNIKI WYSZUKIWANIA	122
B.1.	Strategia wyszukiwania badań	122
B.2.	Dodatkowe źródła danych	125
ANEKS C.	BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY	127
ANEKS D.	SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY 140	
D.1.	Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IGLarLixi	140
D.2.	Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów.....	145

D.3.	Charakterystyka badań oceniających IGlarLixi w rzeczywistej praktyce klinicznej	156
ANEKS E.	SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ	158
E.1.	Badania RCT	158
E.1.1.	Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IGlarLixi.....	158
E.1.2.	Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów	166
E.2.	Badania RWD.....	182
E.3.	Opracowania wtórne.....	183
ANEKS F.	BADANIA KLINICZNE W TOKU	185
ANEKS G.	FORMULARZE WYKORZYSTYWANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ 186	
G.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	186
G.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)	187
G.3.	Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych	191
G.4.	Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR.....	191
G.4.1.	Formularz AMSTAR II	191
G.4.2.	Przykładowa ocena AMSTAR II	194
ANEKS H.	FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA	196
H.1.	Formularz do charakterystyki badań.....	196
H.2.	Formularz do ekstrakcji danych z badań	198

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznej i Taryfikacji
BI	Insulina bazalna (<i>Basal Insulin</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (<i>Body Mass Index</i>)
DPP-4	Dipeptydylo-peptydaza-4 (<i>Dipeptidyl peptidase-4</i>)
FPG	Stężenie glukozy na czczo (<i>Fasting plasma glucose</i>)
GLP-1 RA	Agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (<i>Glucagon-like peptide-1 Agonist Receptor</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated hemoglobin</i>)
IDegLira	Trwałe połączenie zawierające insulinę degludec i liraglutyd
IGlar	Insulina glargine
IGlarLixi	Trwałe połączenie zawierające insulinę glargine i liksysenatyd
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
LAA	Długodziałające analogi insuliny (<i>Long-acting insulin analogues</i>)
Lira	Liraglutyd
Lixi	Liksyesenatyd
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MET	Metformina

MITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention to Treat Analysis</i>)
MIX	Mieszanki insulinowe (<i>Premixed insulin</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (<i>Number Needed To Treat</i>)
NPH	Insulina ludzka o pośrednim czasie działania (<i>Neutral Protamin Hagedorn</i>)
NRSI	Badania eksperymentalne bez randomizacji (<i>Non-randomized Studies of Interventions</i>)
OAD	Doustny lek przeciwcukrzycowy (<i>Oral Antidiabetic Drug</i>)
OGTT	Doustny test obciążenia glukozą (<i>Oral Glucose Tolerance Test</i>)
OI	Okres Interwencji
PK	Punkt końcowy
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
PPG	Stężenie glukozy po posiłku (<i>Postprandial plasma glucose</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk Difference</i>)
RoB2	Ocena ryzyka błędu systematycznego zaproponowana w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<i>Risk of Bias version 2</i>)
RR	Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>)
RWD	Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (<i>Real World Data</i>)

- SAE** Ciężkie zdarzenia niepożądane
(*Serious adverse events*)
- SD** Odchylenie standardowe
(*Standard Deviation*)
- SGLT2** Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2
(*Sodium-glucose co-transporter-2*)
- SU** Pochodne sulfonilomocznika
- T2DM** Cukrzyca typu 2
(*Type 2 Diabetes Mellitus*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem produktu złożonego z insuliny glargine i liksyzenatydu (IGlarLixi, produkt Suliqua) w połączeniu z metforminą (MET) lub MET z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 (T2DM), z HbA1c >7%, pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD).

■ Metodyka

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań eksperymentalnych, umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi ± OAD względem komparatorów zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego, tj.:

- **mieszanek insulinowych (MIX) ± OAD – jako główny komparator w analizie;**
- długodziałających analogów insuliny (LAA) ± OAD;
- mieszanki insulinowej składającej się z insuliny degludec i insuliny aspart (IDegAsp) ± OAD;
- schematu składającego się z insuliny bazalnej (BI) oraz insuliny posiłkowej – BI + bolus 1–3 x/d ± OAD.

W ramach niniejszej analizy poszukiwano również przeglądów systematycznych, a także badań oceniających IGlarLixi ± OAD w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 10 124 pozycji, które poddano dwuetapowej selekcji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 2 badania RCT oceniające w sposób bezpośredni skuteczność i bezpieczeństwo terapii IGlarLixi względem dwóch zdefiniowanych komparatorów, w tym względem głównego komparatora w analizach HTA, tj. MIX (BIAsp) + OAD (badanie SoliMix) oraz względem LAA (IGlar) ± OAD (badanie LixiLan-L). Dodatkowo do analizy włączono 4 badania RCT, które następnie poddano ocenie homogeniczności pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego (przez wspólną grupę referencyjną) IGlarLixi ± OAD z IDegAsp ± OAD (badanie BOOST) oraz ze schematami BI + bolus 1x/d ± OAD (Tinahones 2014, LanScape) i BI + bolus 3x/d ± OAD (Rosenstock 2008). Ponadto do analizy włączono 3 badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD) oraz 11 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IGlarLixi w przedmiotowej populacji pacjentów. Niniejszy dokument uzupełniono ponadto o wyniki analizy *propensity score matching* (PSM) przedstawiającej porównanie IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD.

Przeprowadzona analiza homogeniczności wykazała brak rozbieżności pomiędzy badaniami SoliMix, Tinahones 2014 oraz LanScape (analizowanymi pod kątem możliwości porównania IGlarLixi ± OAD ze schematem BI + bolus 1x/d ± OAD), jak i badaniami LixiLan-L i BOOST (analizowanymi pod kątem możliwości porównania IGlarLixi ± OAD z IDegAsp ± OAD). W obu przypadkach porównanie pośrednie z dostosowaniem uznano za zasadne. Jednocześnie stwierdzono obecność istotnej heterogeniczności badań SoliMix i Rosenstock 2008 (analizowanych pod kątem możliwości porównania IGlarLixi ± OAD z BI + bolus 3x/d ± OAD). Na tej podstawie uznano, że wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi i BI + bolus 3x/d w oparciu o powyższe badania obarczone byłoby znacznego stopnia niepewnością, bez żadnej wartości dla podejmowania decyzji refundacyjnych. W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy, dla tego porównania, ograniczono się wyłącznie do zestawienia wyników obu badań, a także wykorzystano opublikowane wyniki porównania pośredniego, w którym przeprowadzono dostosowanie metodą PSM (ang. *propensity score matching*).

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi + OAD względem MIX + OAD – porównanie bezpośrednie

W 26-tygodniowym okresie obserwacji IGlarLixi + OAD w porównaniu ze schematem MIX + OAD cechuje się:

- korzystniejszym wpływem na wyrównanie glikemiczne wyrażone, m.in.
 - redukcją poziomu HbA1c (LSM = -0,24 [-0,39; -0,10]; $p < 0,001$ dla analizy *superiority*);
 - odsetkiem pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 1,33 [1,12; 1,58]; NNT = 10 [6; 25]), jak i <6,5% (RR = 1,70 [1,24; 2,33]; NNT = 12 [8; 29]);
 - odsetkiem pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c bez wzrostu masy ciała (RR = 2,22 [1,66; 2,97]; NNT = 7 [5; 11]) oraz bez wzrostu masy ciała i udokumentowanej hipoglikemii (RR = 2,78 [1,88; 4,10]; NNT = 9 [6; 13])
 - większą redukcją poziomu FPG (LSM = -0,91 mmol/l [-1,47; -0,34]);
- redukcją masy ciała (LSM = -1,86 kg [-2,28; -1,43]; $p < 0,001$);
- zmniejszonym zapotrzebowaniem na insulinę (LSM = -12,2 U [-14,8; -9,7]);
- poprawą jakości życia:
 - wynik ogólny w skali TRIM-D (LSM = 5,1 [3,7; 6,5]) oraz poprawa w zakresie każdej z ocenianych domen;
- mniejszym ryzykiem i/lub częstością występowania:
 - hipoglikemii ogółem (RR = 0,74 [0,62; 0,88]; *Rate ratio* = 0,67 [0,49; 0,91]);
 - hipoglikemii udokumentowanej poziom 1 wg ADA (RR = 0,67 [0,55; 0,81]; *Rate ratio* = 0,71 [0,52; 0,99]);
 - hipoglikemii udokumentowanej poziom 2 wg ADA (RR = 0,49 [0,32; 0,76]; *Rate ratio* = 0,40 [0,23; 0,71]);
- porównywalnym ryzykiem / częstością hipoglikemii ciężkiej (RR = 0,50 [0,05; 5,48]; *Rate ratio* = 0,49 [0,04; 5,40])
- porównywalnym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, w tym SAE oraz AE prowadzących do przerwania terapii;
- większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń żołądkowo-jelitowych ogółem (RR = 4,59 [2,35; 8,98]), w tym nudności (RR = 68,84 [4,23; 1119,41]).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi ± OAD względem LAA ± OAD – porównanie bezpośrednie

W 30-tygodniowym okresie obserwacji schemat z wykorzystaniem IGlarLixi w porównaniu ze schematem z wykorzystaniem LAA cechuje się:

- korzystniejszym wpływem na wyrównanie glikemiczne wyrażone, m.in.

- redukcją poziomu HbA1c (LSM = -0,5 [-0,6; -0,4]; $p < 0,001$ dla analizy *superiority*);
- odsetkiem pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c $< 7\%$ (RR = 1,86 [1,54; 2,23]; NNT = 4 [4; 6]), jak i $\leq 6,5\%$ (RR = 2,38 [1,78; 3,18]; NNT = 6 [4; 8]);
- odsetkiem pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c bez wzrostu masy ciała (RR = 2,54 [1,89; 3,42]; NNT = 5 [4; 7]) oraz bez wzrostu masy ciała i udokumentowanej hipoglikemii (RR = 2,21 [1,50; 3,24]; NNT = 10 [7; 18]);
- mniejszym przyrostem glikemii poposiłkowej na podstawie 2-godzinnego PPG (LSM = -3,3 mmol/l [-3,9; -2,8]) oraz w 7-punktowym pomiarze SMPG (LSM = -0,9 mmol/l [-1,2; -0,6]);
- większą redukcją masy ciała (LSM = -1,4 kg [-1,8; -0,9]; $p < 0,0001$);
- poprawą jakości życia:

- porównywalnym ryzykiem i/lub częstością występowania:
 - objawowej udokumentowanej hipoglikemii (RR = 0,94 [0,79; 1,12]; *Rate ratio* = 0,72);
 - hipoglikemii ciężkiej (RR = 4,00 [0,45; 35,62]; *Rate ratio* $> 2,0$);
- porównywalnym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, w tym SAE;
- większym ryzykiem wystąpienia zaburzeń układu nerwowego (RR = 2,05 [1,21; 3,48]), jak i zdarzeń żołądkowo-jelitowych ogółem (RR = 2,14 [1,41; 3,24]), w tym nudności (RR = 19,00 [4,62; 78,17]) i wymiotów (RR = 6,50 [1,48; 28,60]).

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi ± OAD względem IDegAsp ± OAD – porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia z wykorzystaniem IGlarLixi w porównaniu ze schematem zawierającym IDegAsp cechuje się:

- lepszym wpływem na wyrównanie glikemiczne wyrażone, m.in.
 - większą redukcją poziomu HbA1c (MD = -0,47 [-0,67; -0,27]);
 - wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c $< 7\%$ (RR = 1,69 [1,26; 2,27]) oraz $\leq 6,5\%$ (RR = 1,87 [1,18; 2,96]);
- większą redukcją masy ciała (MD = -1,73 kg [-2,40; -1,06]);
- porównywalnym ryzykiem występowania:
 - objawowej udokumentowanej hipoglikemii (RR = 1,09 [0,91; 1,31]);
 - ciężkiej hipoglikemii (RR = 0,14 [0,01; 2,79]);
 - AE ogółem, w tym SAE ogółem,
 - AE prowadzących do przerwania terapii

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus 1x/d ± OAD – porównanie pośrednie

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia z wykorzystaniem IGlarLixi w porównaniu ze schematem zawierającym BI + bolus 1x/d cechuje się:

- korzystniejszym wpływem na wyrównanie glikemiczne wyrażone, m.in.
 - redukcją poziomu HbA1c (MD = -0,44 [-0,63; -0,24]);
 - odsetkiem pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c $< 7\%$ (RR = 1,62 [1,22; 2,15]) oraz $\leq 6,5\%$ (RR = 1,98 [1,15; 3,40]);
 - redukcją poziomu FPG (MD = -0,77 [-1,50; -0,04]);

- redukcją masy ciała (MD = -1,30 kg [-1,91; -0,69]);
- mniejszym ryzykiem występowania hipoglikemii nocnej (RR = 0,59 [0,41; 0,86]);
- porównywalnym ryzykiem występowania ciężkiej hipoglikemii (RR = 0,44 [0,04; 5,44]);
- porównywalnym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, SAE ogółem, AE prowadzących do przerwania terapii, jak i zdarzeń ze strony układu pokarmowego, w szczególności biegunki i wymiotów.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus 3x/d ± OAD – zestawienie wyników

W oparciu o szczegółową analizę homogeniczności odnalezione badania SoliMix oraz Rosenstock 2008 uznano za heterogeniczne, dlatego nie przeprowadzono porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus 3x/d ± OAD. Niemniej na podstawie wyników powyższych badań można wnioskować, że oba schematy terapeutyczne pozwalają uzyskać lepszą kontrolę glikemii w porównaniu z mieszankami insulinowymi, przy czym w grupie IGlarLixi dodatkowo obserwowano mniejsze zapotrzebowanie na insulinę, mniejszy przyrost masy ciała oraz mniejsze ryzyko hipoglikemii niż w grupie MIX + OAD. Z kolei w grupie BI + bolus 3x/d całkowite zużycie insuliny było istotnie wyższe, a ryzyko hipoglikemii porównywalne jak w grupie MIX + OAD. Obie terapie należy uznać za bezpieczne – nie obserwowano zwiększonego ryzyka AE ogółem, jak i SAE w porównaniu z kontrolą. Jednocześnie z terapią IGlarLixi wiąże się zwiększone ryzyko zdarzeń ze strony układu pokarmowego, czego nie obserwowano w badaniu dla BI + bolus 3x/d.

Wyniki analizy uzupełniającej przedstawiające porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD ze schematem BI + bolus ± OAD przeprowadzonego metodą PSM wskazują na przewagę IGlarLixi ± OAD nad BI + bolus ± OAD w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c, odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% oraz 2-godzinnego PPG. Jednocześnie schemat zawierający IGlarLixi w porównaniu z BI + bolus istotnie redukował masę ciała chorych oraz zmniejszał ryzyko hipoglikemii udokumentowanej oraz nocnej. Co istotne, przewagę IGlarLixi nad BI + bolus wykazano niezależnie od tego czy w schemacie insulinę posiłkową stosowano 1x czy 3x na dobę.

Wyniki analizy efektywności rzeczywistej

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi w rzeczywistej praktyce klinicznej odnoszące się do populacji docelowej niniejszej analizy są ograniczone. Niemniej odnalezione badania potwierdzają korzystny wpływ leczenia IGlarLixi w zakresie wyrównania glikemicznego obserwowany w codziennej praktyce klinicznej.

Wnioski końcowe

IGlarLixi to skuteczna i bezpieczna opcja terapeutyczna w leczeniu pacjentów z niekontrolowaną T2DM pomimo leczenia BI. W porównaniu z intensyfikacją leczenia schematem BI + OAD zapewnia lepszą kontrolę glikemii, redukcję masy ciała i mniejsze ryzyko stosowania terapii ratunkowej bez wzrostu ryzyka hipoglikemii. Również w porównaniu z intensywną insulinoterapią (MIX, BI + bolus) cechuje się lepszą kontrolą glikemii, redukcją masy ciała bez wzrostu ryzyka hipoglikemii (w przypadku porównania z MIX). IGlarLixi powoduje zwieszone ryzyko AE żołądkowo-jelitowych, jednak mają one charakter łagodny lub umiarkowany i rzadko prowadzą do zaprzestania leczenia. Objęcie refundacją IGlarLixi może zwiększyć skłonność pacjentów i lekarzy do szybszej intensyfikacji terapii, a dzięki temu zwiększyć szansę na osiągnięcie docelowych wartości HbA1c, poprawiając rokowanie chorych i redukując ryzyko późnych powikłań cukrzycy.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem produktu złożonego z insuliny glargine i liksyzenatydu (IGlarLixi, produkt Suliqua) w połączeniu z metforminą (MET) lub MET z inhibitorami kotransportera sodowo-glukozowego 2 (SGLT2) w leczeniu dorosłych pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą typu 2 (T2DM) pomimo leczenia insuliną bazową (BI) w skojarzeniu z co najmniej jednym doustnym lekiem hipoglikemizującym (OAD) z HbA1c >7%.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [1, 2]

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

Obszar	Opis
Populacja	Dorośli pacjenci z niekontrolowaną T2DM pomimo leczenia BI w skojarzeniu z co najmniej jednym OAD z HbA1c >7%.
Interwencja	Preparat złożony IGLarLixi w postaci roztworu do wstrzykiwań (produkt Suliqua) w połączeniu z MET lub MET z inhibitorami SGLT2 zgodnie z ChPL.
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Długodziałające analogi insuliny (LAA) ± OAD; • Schemat składający się z BI oraz insuliny posiłkowej – BI + bolus 1–3 x / dobę ± OAD; • Mieszanki insulinowe – dwufazowe mieszanki analogowe, mieszanki insuliny ludzkiej – (MIX) ± OAD; • Mieszanka insuliny degludec i insuliny aspart (IDegAsp) ± OAD

Obszar	Opis
<p>Punkty końcowe</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem: • zmiana HbA1c; • zmiana poposiłkowego skoku glikemii (ang. <i>excursion</i>) oznaczanego 2 godziny po posiłku; • zmiana 2-godzinnego PPG; • zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG); • zmiana SMPG; • odsetek pacjentów z HbA1c <7%; • odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez udokumentowanej objawowej hipoglikemii; • odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała; • odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz udokumentowanej objawowej hipoglikemii; • odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5% • zmiana masy ciała; • zmiana dawki insuliny; • jakość życia • profil bezpieczeństwa: • hipoglikemia (objawowa, ciężka), • AE ogółem, SAE, AE prowadzące do zgonu, AE prowadzące do przerwania terapii, szczegółowe AE, zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe (ogółem, nudności, wymioty, biegunka). • • Porównanie pośrednie: • zmiana HbA1c, • zmiana FPG, • odsetek pacjentów z HbA1c <7%, • odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5%, • zmiana dawki insuliny, • zmiana masy ciała, • jakość życia, • profil bezpieczeństwa: • hipoglikemie (udokumentowane objawowe, nocne, ciężkie), • AE ogółem, SAE ogółem, AE prowadzące do zgonu, AE prowadzące do przerwania terapii, zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe (ogółem, nudności, wymioty, biegunka).
<p>Metodyka</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badania RCT • Badania obserwacyjne (typu RWD) • Przeglądy systematyczne

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia 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,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

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

Tabela 2.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS – wariant pełny, ostateczny

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Dorośli pacjenci z niekontrolowaną T2DM pomimo leczenia BI w skojarzeniu z co najmniej jednym OAD z HbA1c >7%. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania uwzględniające inną populację pacjentów, w tym badania uwzględniające populację mieszaną, np. chorych leczonych uprzednio BI lub MIX^a • Badania, w których nie podano informacji na temat wcześniejszej terapii T2DM
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Preparat złożony IGLarLixi w postaci roztworu do wstrzykiwań (produkt Suliqua) w połączeniu z MET lub MET i inh bitorami SGLT2 w dawkowaniu zgodnym z ChPL. 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania, w których dopuszczano schemat dawkowania niezgodny z ChPL, w tym badania, w których stosowano wstrzykiwacze o innych proporcjach IGLar/Lixi niż zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • LAA ± OAD; • BI + bolus 1–3 x / dobę ± OAD; • MIX ± OAD; • IDegAsp ± OAD 	Inne niż wymienione

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ● Analiza badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję z komparatorem: ● zmiana HbA1c; ● zmiana poposiłkowego skoku glikemii (ang. <i>excursion</i>) oznaczanego 2 godziny po posiłku; ● zmiana 2-godzinnego PPG; ● zmiana stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG); ● zmiana SMPG; ● odsetek pacjentów z HbA1c <7%; ● odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez udokumentowanej objawowej hipoglikemii; ● odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała; ● odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz udokumentowanej objawowej hipoglikemii; ● odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5% ● zmiana masy ciała; ● zmiana dawki insuliny; ● jakość życia ● profil bezpieczeństwa: ● hipoglikemia (objawowa, ciężka), ● AE ogółem, SAE, AE prowadzące do zgonu, AE prowadzące do przerwania terapii, szczegółowe AE, zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe (ogółem, nudności, wymioty, biegunka). ● ● Porównanie pośrednie: ● zmiana HbA1c, ● zmiana FPG, ● odsetek pacjentów z HbA1c <7%, ● odsetek pacjentów z HbA1c ≤6,5%, ● zmiana dawki insuliny, ● zmiana masy ciała, ● jakość życia, ● profil bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> ○ hipoglikemie (udokumentowane objawowe, nocne, ciężkie), ○ AE ogółem, SAE ogółem, AE prowadzące do zgonu, AE prowadzące do przerwania terapii, zdarzenia niepożądane żołądkowo-jelitowe (ogółem, nudności, wymioty, biegunka). 	Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> ● Badania RCT porównujące bezpośrednio ocenianą interwencję z komparatorami, a w przypadku ich braku badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną; ● Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD); ● Przeglądy systematyczne, w których przedstawiono wyniki porównania ocenianej interwencji z komparatorami 	—
Inne	<ul style="list-style-type: none"> ● Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim ● Badania, w których okres interwencji wynosił >20 tyg. ● Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej^b 	—

a) W przypadku badań RWD, z uwagi na ograniczoną ilość dowodów naukowych, drogą wyjątku, dopuszczono prace, w których co najmniej 60% chorych było leczonych wcześniej schematem BI + OAD (lub mniej pod warunkiem, że przedstawiono wyniki w podgrupie odpowiadającej populacji docelowej niniejszej analizy).

b) W toku prac, ze względu na małą dostępność badań RWD w postaci pełnych tekstów, drogą wyjątku, do analizy włączono również badania RWD opublikowane w postaci abstraktów konferencyjnych.

2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

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

2.3.1. Strategia wyszukiwania

2.3.1.1. PRZESZUKANE ELEKTRONICZNE BAZY INFORMACJI MEDYCZNEJ

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [3]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- CENTRAL (The Cochrane Library)
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony towarzystw naukowych / doniesienia konferencyjne (*American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Diabetes Federation/International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*),
- strony raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA, strona internetowa producenta preparatu Suliqua – Sanofi).

Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano: 12.05.2021 r., a przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu: 28.03.2022 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie (A.3).

2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (■■■■). 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 analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów tych samych dwóch analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. 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 (■■■■).

2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

2.5.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [4].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie G.2. Oceny dokonało niezależnie dwóch z trzech analityków (■■■■), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Wiarygodność badań jednoramiennych (RWD) została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) [5]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie G.3.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczba pacjentów, wiek, odsetek mężczyzn, masa ciała, BMI, czas trwania T2DM, poziom HbA1c, poziom FPG, czas trwania wcześniejszej terapii insuliną, rodzaj przyjmowanej insuliny, rodzaj przyjmowanych OAD),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneksie H.1.

2.5.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [6]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie G.4.

2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (■) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks H.2). Kontrola ekstrakcji i obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (■).

2.7. Analiza statystyczna

2.7.1. Porównanie bezpośrednie

W przypadku punktów końcowych ciągłych, wyniki uzyskane w grupie interwencji i komparatora przedstawiano w postaci średnich zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku braku średnich zmian względem wartości wyjściowych przedstawiano uzyskaną w badaniu wartość końcową danego parametru wraz z miarami rozrzutu. Dla porównania interwencji względem komparatora w pierwszej kolejności podawano wyniki z badania (podane przez autorów) w postaci średniej różnicy (MD) lub średniej uzyskanej metodą najmniejszych kwadratów (LSM) wraz z miarą rozrzutu. W przypadku braku wyniku dla porównania interwencji i komparatora dokonywano własnych obliczeń. W pierwszej kolejności przedstawiano wyniki porównania w oparciu o średnie zmiany względem wartości wyjściowych. W przypadku braku możliwości porównania zmian względem *baseline*, porównanie dokonywano w oparciu o uzyskane w grupie interwencji i w grupie komparatora średnie wartości końcowe (pod warunkiem braku istotnych różnic w odniesieniu do wyników uzyskanych w *baseline*). Wyniki przedstawiano w postaci różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD).

W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi / zdarzenia. Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami, dla dychotomicznych punktów końcowych, przedstawiano w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNT lub NNH.

Przed dokonaniem kumulacji wyników badano heterogeniczność kliniczną i metodyczną pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań klinicznych. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$), przeprowadzono kumulację metodą random effect model. W innych przypadkach stosowano metodę fixed effect model.

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). Poza obliczeniami własnymi przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

2.7.2. Porównanie pośrednie

Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD względem IDegAsp ± OAD oraz BI + bolus 1x/d ± OAD (schemat BI-plus) lub BI + bolus 3x/d ± OAD (schemat BI-bolus) została poprzedzona oceną homogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace oceniono pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych, metodyki i definicji punktów końcowych. Porównano również wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej, tj. BI ± OAD w przypadku porównania IGlarLixi ± OAD względem IDegAsp ± OAD oraz MIX ± OAD w przypadku porównania IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus 1x/d ± OAD i BI + bolus 3x/d ± OAD.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem zostało przeprowadzone metodą Büchera [7]. Interwencję ocenianą i komparator porównano najpierw ze wspólną grupą referencyjną, wyznaczając RR lub MD wraz z przedziałem ufności, a następnie obliczono wartości RR/MD wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności dla porównania odpowiedniej pary leków.

Wartości parametrów obliczono według następującego wzoru:

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

gdzie:

- W_{AK} - łączny efekt dla A vs K,
- W_{BK} - łączny efekt dla B vs K,
- W_{AB} - łączny efekt dla A vs B,

\overline{W}_p (\underline{W}_p) – górna (odpowiednio dolna) granica przedziału ufności dla W_p , $p = AK, BK, AB$.

A – interwencja, B – komparator, K – wspólna grupa referencyjna.

Przy założeniu, że badania porównujące lek A ze wspólną referencją oraz porównujące lek B ze wspólną referencją były niezależne, błąd standardowy (SE) nowego parametru uzyskano ze wzoru:

$$SE(W_{AB}) = \sqrt{SE^2(W_{AK}) + SE^2(W_{BK})}.$$

$SE(W_{AK})$ oraz $SE(W_{BK})$ otrzymano z przedziałów ufności w następujący sposób:

gdzie:

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W}_p - W_p}{2 \cdot u(1 - \frac{\alpha}{2})}$$

$p = AK, BK$, $u(1 - \frac{\alpha}{2})$ – kwantyl rozkładu $N(0,1)$ rzędu $1 - \frac{\alpha}{2}$, α – poziom istotności.

Górną i dolną granicę 95-procentowego przedziału ufności dla parametru W_{AB} obliczono z poniższych

wzorów: $\underline{W}_{AB} = W_{AB} - 1,96 \cdot SE(W_{AB})$, $\overline{W}_{AB} = W_{AB} + 1,96 \cdot SE(W_{AB})$.

Do porównania pośredniego z dostosowaniem wykorzystano wyniki MD/RR podane przez autorów z liczbą miejsc po przecinku raportowaną w badaniach lub w przypadku ich braku uwzględniano wyniki będące efektem obliczeń własnych, gdzie wykorzystano wynik dla 95%CI z dokładnością do 4 miejsc po przecinku.

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

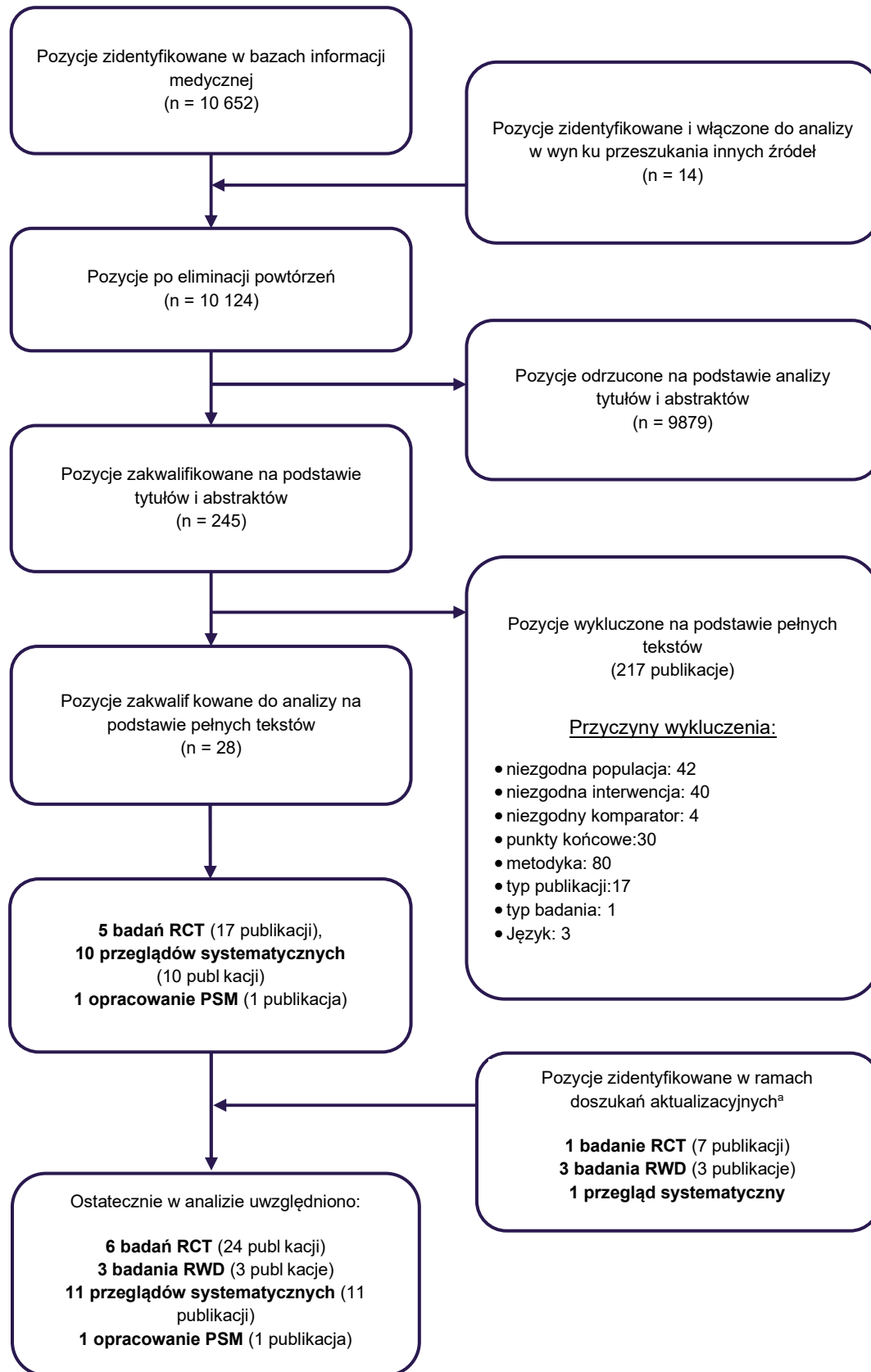
W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej, przeprowadzonego w dniu 12.05.2021 r., odnaleziono łącznie 10 124 niepowtarzających się pozycji bibliograficznych. Przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 249 z nich. W wyniku pierwotnego przeszukania ostatecznie do analizy zakwalifikowano 32 pozycje bibliograficzne. W trakcie trwania projektu dokonywano przeszukań aktualizacyjnych – ostatnie zostało przeprowadzone w dniu 28.03.2022 r. W wyniku przeszukań aktualizacyjnych zidentyfikowano dodatkowo 11 publikacji spełniających kryteria włączenia do analizy.

W wyniku przeszukania ostatecznie do analizy zakwalifikowano:

- 6 badań RCT opisanych w 24 publikacjach (Tabela 3);
- 3 badania RWD opisane w 3 publikacjach (Tabela 3);
- 11 przeglądów systematycznych opisanych w 11 publikacjach (Tabela 4);
- 1 opracowanie PSM opisane w 1 publikacji (Tabela 4).

Proces selekcji badań przedstawiono na diagramach PRISMA (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



Ostatnie przeszukiwanie aktualizacyjne zostało przeprowadzone 28.03.2022 r.

Tabela 3.
Lista badań włączonych do analizy

Lp.	Akronim badania	Interwencja	Komparator	NCT	Publikacje	Ref.
Badanie RCT bezpośrednio porównujące IGlarLixi ± OAD z LAA ± OAD						
1.	LixiLan-L	IGlarLixi ± OAD	IGlar ± OAD	NCT02058160	Publikacja główna	Aroda 2016
					Publikacje dodatkowe	Wysham 2017
						Niemoeller 2018
						Handelsman 2019
						EUCTR 2013-003132-79
						Raport EMA
					Raport CTR	
[8–15]						
Badanie RCT bezpośrednio porównujące IGlarLixi ± OAD z MIX ± OAD						
2.	SoliMix	IGlarLixi + OAD	BiAsp 30 + OAD	-	Publikacja główna	Rosenstock 2021
					Publikacje dodatkowe	McCrimmon 2021
						Errata do publikacji McCrimmon 2021
						Cheng 2021
						Polonsky 2021
						Rosenstock 2021a
					EUCTR 2017-003370-13	
[16–22]						
Badania RCT do porównania pośredniego						
3.	Tinahones 2014	IGlar + ILis QD + OAD	BILis 75/25 + OAD	NCT01175824	Publikacja główna	Tinahones 2014
					Publikacje dodatkowe	Raport CTR
[23–25]						
4.	LanScape	IGlar + IGlu QD ± OAD	BiAsp 70/30 ± OAD	NCT00965549	Publikacja główna	Vora 2015
					Publikacje dodatkowe	EUCTR 2008-007026-19
[26–28]						
5.	Rosenstock 2008	IGlar + ILis TID ± OAD	BILis 50/50 ± OAD	NCT00110370	Publikacja główna	Rosenstock 2008
					Publikacje dodatkowe	Raport CTR
[29–31]						
6.	BOOST	IDegAsp + OAD	IGlar + OAD	NCT01045447	Publikacja główna	Kumar 2017
					Publikacje dodatkowe	EUCTR 2008-005767-34
						Raport EMA
[32–35]						
					Raport CTR	

Lp.	Akronim badania	Interwencja	Komparator	NCT	Publikacje	Ref.
RWD						
7.	ENSURE	IGlarLixi	-	-	Publikacja główna Candido 2021	[36]
8.	Star.ro	IGlarLixi	-	-	Publikacja główna Guja 2021	[37]
9.	Kis 2021	IGlarLixi	-	-	Publikacja główna Kis 2021	[38]

Tabela 4.
Lista przeglądów systematycznych włączonych do analizy

Lp.	Akronim publikacji	Ref.
Przeglądy systematyczne		
1.	CADTH 2019	[39]
2.	Goldman 2017	[40]
3.	Giorgino 2020	[41]
4.	Home 2020	[42]
5.	Huthmacher 2020	[43]
6.	Jammah 2021	[44]
7.	Liakopoulou 2017	[45]
8.	Maiorino 2018	[46]
9.	Scott 2017	[47]
10.	Home 2021	[48]
11.	Trautmann 2018	[49]
Badanie PSM		
12.	Tabák 2020^a	[50]

a) opracowanie wtórne niesystematyczne, jednak ze względu na wysoką wartość dowodową uwzględniono w niniejszej analizie

4. Charakterystyka badań włączonych do analizy wraz z oceną homogeniczności

4.1. Badania dla IGlarLixi

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 2 badania z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania IGlarLixi w populacji docelowej (LixiLan-L oraz SoliMix). Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę odnalezionych prac, natomiast szczegółowe informacje na ich temat (tj. charakterystykę wyjściową populacji, dokładny opis interwencji oraz ocenę wiarygodności badań) przedstawiono w Aneksie D.1 i E.1.1.

4.1.1. LixiLan-L

LixiLan-L [8–15] to wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi względem IGlar u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo rozpoczętej insulinoterapii w połączeniu z maksymalnie 2 OAD (w tym: MET, pochodnymi sulfonilomocznika, glinidami, dipeptydylo-peptydazą-4 (DPP-4) lub SGLT-2). Do badania kwalifikowano pacjentów z T2DM zdiagnozowaną ≥ 1 rok przed skринingiem, którzy stosowali terapię BI przez ≥ 6 mies. przed skринingiem (≥ 3 mies. w niezmiennym schemacie), oraz u których poziom FPG wynosił ≤ 180 mg/dl (≤ 10 mmol/l) lub ≤ 200 mg/dl ($\leq 11,1$ mmol/l), w zależności od wcześniej stosowanej terapii. Kryteria kwalifikacji do badania spełniło 1018 pacjentów. Zakwalifikowani pacjenci rozpoczęli fazę wstępną (ang. *run-in*) trwającą 6 tyg. W fazie tej wszyscy chorzy przerywali terapię OAD innymi niż MET oraz kontynuowali lub rozpoczęli terapię IGlar, jeśli wcześniej przyjmowali inną insulinę. U wszystkich chorych dawka IGlar była dostosowywana i/lub stabilizowana. Ostatecznie randomizacji poddani byli pacjenci, u których pod koniec fazy wstępnej poziom HbA1c wynosił 7–10% (53–86 mmol/mol), SMPG ≤ 140 mg/dl (7,8 mmol/l), oraz którzy przyjmowali IGlar w dawce dobowej 20–50 U.

Kryteria kwalifikacji do randomizacji spełniło 736 pacjentów, których zrandomizowano w stosunku 1:1 do dwóch ramion: IGlarLixi (N = 367) oraz IGlar (N = 369). Wszyscy pacjenci kontynuowali terapię MET. Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej. Wcześniejszą terapię BI w większości przypadków stanowiła IGlar (65% pacjentów), pozostali otrzymywali insulinę detemir (IDet; 14% pacjentów) lub NPH (21% chorych). Większość pacjentów przyjmowała wcześniej MET (49% pacjentów) oraz MET w połączeniu z pochodnymi sulfonilomocznika (34% pacjentów). U 5% chorych nie stosowano wcześniej żadnej terapii OAD. Randomizacja odbyła się ze stratyfikacją względem wartości HbA1c ($< 8\%$ i $\geq 8\%$) na tydzień przed rozpoczęciem badania oraz w zależności od

przyjmowania MET. Randomizację przeprowadzono z zastosowaniem systemu interaktywnego IVRS/IWRS zapewniając tym samym ukrycie kodu alokacji.

Terapia IGLarLixi przyjmowana była raz dziennie przez okres 30 tyg., podawana była na 60 min przed śniadaniem. W badaniu przewidziano wykorzystanie dwóch wstrzykiwaczy (pen A oraz pen B), które różniły się między sobą proporcjami zawartości IGLar do Lixi – 2:1 (pen A) lub 3:1 (pen B). Dawka początkowa zależna była od dawki BI stosowanej przed randomizacją. U pacjentów leczonych wyjściowo IGLar w dobowej dawce <30 U dawka początkowa IGLarLixi wynosiła 20 U IGLar oraz 10 µg Lixi (pen A), zaś u chorych leczonych wyjściowo IGLar w dobowej dawce wynoszącej co najmniej 30 U terapię IGLarLixi rozpoczynano od dawki 30 U IGLar oraz 10 µg Lixi (pen B). Po 2 tyg. terapii dopuszczono możliwość stopniowego, w odstępach tygodniowych, dostosowywania dawki IGLar zależnego od poziomu glikemii, według następującego algorytmu:

- +2 U (jeżeli FPG >100 i ≤140 mg/dl (>5,6 i ≤7,8 mmol/l)) lub
- +4 U (jeżeli FPG >140 (>7,8 mmol/l)), do dawki maksymalnej 60 U/dzień.

Pacjenci zrandomizowani do grupy IGLar również przyjmowali terapię raz dziennie przez okres 30 tyg. Czas wstrzyknięcia pozostawał w gestii pacjentów i badaczy, przy czym zalecano by terapię stosowano mniej więcej o tej samej porze każdego dnia przez cały okres leczenia. Dawka początkowa była taka sama jak przed randomizacją. Po 2 tyg. terapii dopuszczono możliwość stopniowego dostosowywania dawki IGLar do osiągnięcia docelowego poziomu SMPG wynoszącego 4,4–5,6 mmol/l (80–100 mg/dl). Przy miareczkowaniu dawki IGLar korzystano z tego samego algorytmu jak dla IGLarLixi, do maksymalnej dopuszczalnej dobowej dawki nie przekraczającej 60 U.

W badaniu dopuszczono możliwość stosowania terapii ratunkowej (leczenie doraźne) w postaci szybko działającej insuliny (np. insulina glulizynowa) z głównym posiłkiem w przypadku, gdy terapia badana była niewystarczająca do utrzymania kontroli glikemii poniżej wcześniej określonych progów.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu była zmiana HbA1c w 30 tyg. względem wartości wyjściowych. W badaniu oceniano dodatkowo odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c <7,0% lub ≤6,5%, zmianę 2h PPG po wystandaryzowanym, płynnym posiłku, zmianę stężenia glukozy w osoczu, zmianę masy ciała, zmianę SMPG oraz FPG, odsetek pacjentów z hipoglikemią oraz profil bezpieczeństwa. W badaniu oceniano również złożone punkty końcowe, w tym odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (53 mmol/mol) bez objawowej hipoglikemii, bez wzrostu masy ciała oraz bez wzrostu masy ciała i objawowej hipoglikemii. Badanie zaprojektowano w celu wykazania przewagi (*superiority*) terapii IGLarLixi ± OAD względem IGLar ± OAD. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą wszystkich zrandomizowanych pacjentów, u których wykonano pomiar wyjściowy oraz co najmniej 1 pomiar dotyczący pierwszorzędowego lub któregośkolwiek drugorzędowego punktu końcowego w kolejnym punkcie czasowym badania. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Imputacja danych utraconych w badaniu odbywała się za pomocą LOCF (*Last Observation Carried Forward* – ostatnia dostępna obserwacja). W badaniu nie zastosowano zaślepienia, jednak wyniki które mogłyby pomóc zidentyfikować rodzaj terapii przyjmowanej przez

pacjenta, w tym m.in. zdarzenia niepożądane, reakcje alergiczne, duże zdarzenia sercowo-naczyniowe, zostały zrewidowane w sposób zaślepiony przez niezależną grupę statystyków.

4.1.2. SoliMix

SoliMix [16–22] to wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy IIIb, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi względem BIAsp 30 u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM. Do badania kwalifikowano pacjentów z T2DM zdiagnozowaną >1 rok przed skriningiem, u których poziom HbA1c wynosił 7,5–10,0% (58,5–85,8 mmol/mol) mimo leczenia insuliną bazową w stabilnej dawce ($\pm 20\%$; 20–50 U) w skojarzeniu z OAD (MET \pm inhibitor SGLT2) przez ≥ 3 mies. przed skriningiem.

Kryteria kwalifikacji do badania spełniło 887 pacjentów, którzy zostali zrandomizowani w schemacie 1:1 do dwóch grup: IGlarLixi (N = 443) oraz BIAsp 30 (N = 444). Charakterystyka wyjściowa w obu grupach była porównywalna. Większość pacjentów (67%) przed badaniem było leczonych IGlar, 21% chorych przyjmowało NPH, 7% IDet, zaś 5% insulinę degludec (IDeg). Większość pacjentów (76%) insulinę przyjmowało w połączeniu jedynie z MET, 23% chorych było leczonych MET i SGLT2. Randomizacja odbyła się ze stratyfikacją względem wartości HbA1c (<8% vs $\geq 8\%$), przyjmowania SGLT2 (tak vs nie) oraz względem dawki BI (<30 U vs ≥ 30 U) podczas skriningu. W badaniu nie podano informacji na temat ukrycia kodu alokacji.

Terapia IGlarLixi przyjmowana była raz dziennie przez okres 26 tyg., podawana była na 60 min przed posiłkiem (czas wstrzyknięcia pozostawał w gestii pacjentów i badaczy, zalecono aby przyjmować insulinę o tej samej porze każdego dnia). Dawka początkowa zależna była od dawki BI stosowanej przed randomizacją. U pacjentów leczonych wyjściowo BI w dobowej dawce <30 U dawka początkowa IGlarLixi wynosiła 20 U IGlar oraz 10 μ g Lixi (pen A), zaś u chorych leczonych wyjściowo IGlar w dobowej dawce wynoszącej co najmniej 30 U terapię IGlarLixi rozpoczynano od dawki 30 U IGlar oraz 10 μ g Lixi (pen B). W przypadku, gdy pacjent przed badaniem przyjmował BI BID lub IGlar o stężeniu 300 U/l, dobową dawkę początkową była zredukowana o 20% w zakresie wyjściowej dawki insuliny.

Dawka insuliny w grupie IGlarLixi była dostosowywana cotygodniowo na podstawie mediany wyniku z pomiarów SMPG na czczo z trzech kolejnych dni według następującego algorytmu:

- -2 do -4 U (jeżeli FPG <3,3 mmol/l) lub gdy wystąpiły ≥ 2 epizody hipoglikemii objawowej lub 1 ciężki epizod hipoglikemii w tyg. poprzedzającym,
- -2 U (jeżeli FPG 3,4–4,3 mmol/l),
- 0 (jeżeli FPG 4,4–6,1 mmol/l) – docelowe wartości SMPG,
- +2 U (jeżeli FPG 6,2–7,8 mmol/l),
- +4 U (jeżeli FPG >7,8 mmol/l).

Pacjenci zrandomizowani do grupy BIAsp 30 przyjmowali interwencję 2 razy dziennie: 1/2 dziennej dawki rano i 1/2 przed największym posiłkiem lub 2/3 dziennej dawki rano i 1/3 przed największym posiłkiem. Dawka początkowa była równa dawce BI przyjmowanej przed randomizacją. Dawki insuliny, przyjmowane przez pacjentów, zwiększano cotygodniowo (pod warunkiem, że u pacjenta nie wystąpił epizod hipoglikemii w trakcie trzech poprzednich dni, w takim przypadku dawka insuliny nie była zwiększana). Dawka poranna dostosowywana była na podstawie wartości SMPG przed największym posiłkiem, natomiast dawka przed największym posiłkiem na podstawie wartości SMPG przed śniadaniem, według następującego algorytmu:

- -2 U (jeżeli FPG <4,4 mmol/l),
- 0 (jeżeli FPG 4,4–6,1 mmol/l) – docelowe wartości SMPG,
- +2 U (jeżeli FPG 6,2–7,8 mmol/l),
- +4 U (jeżeli FPG 7,9–10,0 mmol/l),
- +6 U (jeżeli FPG >10,0 mmol/l).

Wszyscy pacjenci kontynuowali terapię OAD (MET i/lub SGLT2). W badaniu dopuszczono możliwość zastosowania terapii ratunkowej w celu skorygowania hiperglikemii utrzymującej się powyżej wcześniej określonych progów (HbA1c >8% lub FPG >200 mg/dl od 12 tyg.). W grupie IGlarLixi terapia ratunkowa mogła być zastosowana po osiągnięciu maksymalnej dawki insuliny 60 U. Wszelkie dodatkowe leczenie przeciwiglikemiczne (BI, szybko działająca insulina, trzecia dawka MIX lub OAD) było traktowane jako terapia ratunkowa.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu była zmiana HbA1c oraz zmiana masy ciała w 26. tyg. względem wartości wyjściowych. W badaniu oceniano dodatkowo odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% oraz <6,5%, zmianę dawki insuliny, zmianę FPG, odsetek pacjentów z hipoglikemią oraz profil bezpieczeństwa. W badaniu oceniano również złożone punkty końcowe, w tym odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (53 mmol/mol) bez objawowej hipoglikemii, bez wzrostu masy ciała oraz bez wzrostu masy ciała i objawowej hipoglikemii. Badanie zostało zaprojektowane w celu wykazania, że IGlarLixi jest nie gorsza niż BIAsp 30 (*non-inferiority*) w odniesieniu do zmiany HbA1c oraz, że jest lepsza (*superiority*) niż BIAsp w odniesieniu do zmiany masy ciała. Zdefiniowany próg dla hipotezy *non-inferiority* wynosił 0,3%. Dodatkowo, w ramach oceny kluczowych II-rzędowych punktów końcowych, testowano hipotezę *superiority* względem BIAsp 30, w tym również w odniesieniu do zmiany poziomu HbA1c z zastosowaniem procedury testowania hierarchicznego. Analizę statystyczną przeprowadzono zgodnie ze intencją leczenia (ITT), uwzględniając wszystkich zrandomizowanych pacjentów. W publikacji podano pełną informację na temat utraty z badania, wraz z omówieniem przyczyn. Imputacja danych utraconych w badaniu odbywała się za pomocą strategii imputacji wielokrotnej.

4.2. Charakterystyka i analiza homogeniczności badań kwalifikujących się do porównania pośredniego

W celu określenia możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem (metoda Büchera) włączone badania scharakteryzowano i przeanalizowano pod kątem homogeniczności w zakresie metodyki, populacji, schematu leczenia, definicji punktów końcowych oraz wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej. Analizie poddano 2 badania pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego IGLarLix + OAD z IDegAsp + OAD przez grupę referencyjną LAA + OAD (LixiLan-L i BOOST) oraz 4 badania pod kątem możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego IGLarLix + OAD z BI + bolus 1x/d + OAD i z BI bolus 3x/d + OAD przez grupę referencyjną MIX + OAD (SoliMix, Tinahones 2014, LanScape i Rosenstock 2008).

Szczegółowa charakterystyka poszczególnych badań wraz z oceną wiarygodności wg Cochrane Collaboration (narzędzie RoBv2) znajduje się w Aneksie (Aneks D i E.1).

4.2.1. Metodyka

BADANIA PORÓWNUJĄCE PRZEZ WSPÓLNĄ GRUPĘ REFERENCYJNĄ LAA + OAD

Analizowane badania ogólnie cechowały się zbieżnością metodyczną. Obie prace zostały zaprojektowane jako randomizowane, wieloośrodkowe, niezaślepienie próby kliniczne fazy III typu *treat to target* przeprowadzone w układzie grup równoległych. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej. Różnice występowały natomiast w odniesieniu do testowanej hipotezy. W pracy LixiLan-L hipoteza badawcza zakładała wykazanie przewagi interwencji nad komparatorem (*superiority*), natomiast w pracy BOOST testowano hipotezę *non-inferiority*. Warto podkreślić, że zastosowanie danej hipotezy badawczej ma wpływ na liczebność grup w badaniu, a co za tym idzie moc statystyczną badania. Okres stosowania interwencji był zbliżony i wynosił 30 tyg. w badaniu LixiLan-L oraz 26 tyg. w pracy BOOST. Ocena wiarygodności wg narzędzia Cochrane (RoB2) wskazuje na pewne zastrzeżenia w przypadku obu badań, które stwierdzono głównie ze względu na otwarty charakter prac.

Zestawienie informacji o zakresie metodyki poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 5).

BADANIA PORÓWNUJĄCE PRZEZ WSPÓLNĄ GRUPĘ REFERENCYJNĄ MIX + OAD

Analizowane badania ogólnie cechowały się zbieżnością metodyczną. Zostały zaprojektowane jako randomizowane, wieloośrodkowe, niezaślepienie próby kliniczne fazy III (SoliMix) oraz IV (Rosenstock 2008, LanScape, Tinahones 2014) typu *treat to target* przeprowadzone w układzie grup równoległych. We wszystkich pracach pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej. W badaniach zakładano wykazanie, że oceniana interwencja jest nie gorsza od

komparatora (hipoteza *non-inferiority*). Okresy stosowania interwencji były zbliżone i wynosiły 26 tyg. w badaniu SoliMix oraz 24 tyg. w pozostałych badaniach. Ocena wiarygodności wg narzędzia Cochrane (RoBv2) w przypadku badania SoliMix wskazuje na pewne zastrzeżenia, wynikające głównie z braku zaślepienia, z kolei prace LanScape i Tinahones 2014 cechowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego w ocenie RoBv2. W przypadku badania Rosenstock 2008 ryzyko błędu systematycznego oceniono jako wysokie w domenie 2. narzędzia, w obszarze dotyczącym efektu przypisania do interwencji (brak zaślepienia oraz przedstawienie wyniku jedynie dla analizy zgodnej z protokołem) (Tabela 5).

Tabela 5.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – metodyka

Akronim	Porównanie	Metodyka	I rz. punkt końcowy	Hipoteza	Rodzaj analizy (skuteczność)	Okres interwencji	Utrata z badania	Ryzyko błędu syst. (ocena RoBv2)
Badania porównujące przez wspólną grupę referencyjną LAA + OAD								
LixiLan-L [8–15]	IGlarLixi ± OAD vs LAA ± OAD	RCT, III faza, W, OL, <i>treat to target</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	superiority	mITT	30 tyg.	7,9% vs 2,7%	Pewne zastrzeżenia
BOOST [32–35]	IDegAsp + OAD vs LAA + OAD	RCT, III faza, W, OL, <i>treat to target</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority	ITT	26 tyg.	15,5% vs 12%	Pewne zastrzeżenia
Badania porównujące przez wspólną grupę referencyjną MIX + OAD								
SoliMix [16–22]	IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	RCT, IIIb faza, W, OL, <i>treat to target</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i> Zmiana masy ciała vs <i>baseline</i>	non-inferiority / superiority	ITT	26 tyg.	3,4% vs 6,3%	Pewne zastrzeżenia
Tinahones 2014 [23–25]	BI + bolus1x + OAD vs MIX + OAD	RCT, IV faza, W, OL, <i>treat to target</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority / superiority	PP / ITT	24 tyg.	6,8% vs 9,1%	Niskie
LanScape [26–28]	BI + bolus1x ± OAD vs MIX ± OAD	RCT, IV faza, W, OL, <i>treat to target</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority	PP / ITT	24 tyg.	8,2% vs 13,9%	Niskie
Rosenstock 2008 [29–31]	BI + bolus3x ± OAD vs MIX ± OAD	RCT, IV faza, W, OL, <i>treat to target</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority	PP	24 tyg.	15,5% vs 15,5%	Wysokie

4.2.2. Populacja

BADANIA PORÓWNUJĄCE PRZEZ WSPÓLNĄ GRUPĘ REFERENCYJNĄ LAA + OAD

Wyjściowa charakterystyka pacjentów z badań LixiLan-L oraz BOOST była zbliżona. W pracach uczestniczyli pacjenci w średnim wieku około 60 lat, z T2DM zdiagnozowaną około 11–12 lat temu. Zgodnie z kryteriami włączenia w badaniach uczestniczyli chorzy z nieodpowiednią kontrolą glikemii pomimo leczenia BI. Wyjściowy średni poziom HbA1c był podobny we wszystkich pracach i mieścił się w granicach 8,1–8,4%, zaś FPG w granicach 7,3–8,0 mmol/l. Średni BMI wynosił od 30,1 do 31,3 kg/m² wskazując tym samym na obciążenie nadwagą lub otyłością większości chorych uczestniczących w badaniach (Tabela 6).

BADANIA PORÓWNUJĄCE PRZEZ WSPÓLNĄ GRUPĘ REFERENCYJNĄ MIX + OAD

Analiza charakterystyki wyjściowej pacjentów uczestniczących w uwzględnionych badaniach wskazuje na istotne rozbieżności pomiędzy badaniami. Ogólnie średni wiek chorych, czas trwania choroby, czy wyjściowy poziom HbA1c nie odbiegały znacząco w zależności od badania. Rozbieżności obserwowano natomiast w wyjściowym zapotrzebowaniu na insulinę, przejawiającym się wyższą wyjściową dawką insuliny w badaniu Rosenstock 2008 niż w pozostałych badaniach. Może to świadczyć o większym zaawansowaniu choroby wymagającej bardziej zintensyfikowanej terapii w celu wyrównania poziomu glikemii w porównaniu z pozostałymi badaniami. W badaniu tym obserwowano ponadto wyższe wyjściowe wartości FPG oraz wyższe BMI w porównaniu z wartościami w pozostałych badaniach (Tabela 6).

Tabela 6.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – charakterystyka wyjściowa pacjentów

Akronim badania	Porównanie	Liczebność	Wiek w latach [średnia]	Czas trwania T2DM w latach [średnia]	HbA1c [%]	FPG [mmol/l]	Dawka insuliny [U]	BMI [kg/m ²]
Badania porównujące przez wspólną grupę referencyjną LAA + OAD								
LixiLan-L [8–15]	IGlarLixi ± OAD vs LAA ± OAD	367 vs 369	59,6 vs 60,3	12,0 vs 12,1	8,1 vs 8,1	7,3 vs 7,4	35,0 vs 35,2 ^a	31,3 vs 31,0
BOOST [32–35]	IDegAsp + OAD vs LAA + OAD	230 vs 233	57,8 vs 58,4	11,6 vs 11,4	8,3 vs 8,4	8,0 vs 7,8	bd	30,1 vs 30,1
Badania porównujące przez wspólną grupę referencyjną MIX + OAD								
SoliMix [16–22]	IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	443 vs 444	59,8 vs 59,8	13,0 vs 13,0	8,6 vs 8,6	8,4 vs 8,3	33,8 vs 33,8	29,7 vs 30,0
Tinahones 2014 [23–25]	BI + bolus 1x + OAD vs MIX + OAD	240 vs 236	57,7 vs 57,4	11,3 vs 12,2	8,6 vs 8,7	6,2 vs 6,4	33,5 vs 33,8	29,8 vs 29,4
LanScape [26–28]	BI + bolus 1x + OAD vs MIX + OAD	170 vs 164	61,6 vs 61,6	12,9 vs 13,0	8,6 vs 8,6	6,1 vs 6,0	45 vs 42	31,2 vs 31,0
Rosenstock 2008 [29–31]	BI + bolus 3x ± OAD vs MIX ± OAD	187 vs 187	54,0 vs 55,4	11,2 vs 10,9	8,9 vs 8,8	10,1 vs 9,5	54,9 vs 52,5	34,8 vs 34,1

a) Dawka IGLar w *baseline* badania po fazie *run-in*

4.2.3. Schemat leczenia

BADANIA PORÓWNUJĄCE PRZEZ WSPÓLNĄ GRUPĘ REFERENCYJNĄ LAA + OAD

W badaniu LixiLan-L ocenianą interwencją, IGLarLixi, podawano raz dziennie na 60 min przed śniadaniem. W pracy BOOST interwencją stanowiła IDegAsp przyjmowana również raz dziennie z głównym posiłkiem wieczornym lub największym posiłkiem w ciągu dnia. W grupach kontrolnych, stanowiących ramię referencyjne w porównaniu pośrednim, pacjenci przyjmowali IGLar QD, w dawce początkowej odpowiadającej dawce BI przed włączeniem do badania. Następnie dawka IGLar miarczkowana była w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta zgodnie z przyjętym w protokole algorytmem, do uzyskania docelowych wartości glikemii na czczo zdefiniowanych w badaniu LixiLan-L na 80–100 mg/dl, a w badaniu BOOST na 70–89 mg/dl. W badaniu LixiLan-L maksymalna dozwolona dawka insuliny wynosiła 60 U (zarówno w grupie interwencji, jak i kontrolnej), w pracy BOOST nie określono maksymalnej dopuszczanej dawki insuliny. W obu badaniach pacjenci kontynuowali terapię OAD, którą w pracy LixiLan-L stanowiła MET, zaś w badaniu BOOST dopuszczano MET ± PIO ± DPP-4.

BADANIA PORÓWNUJĄCE PRZEZ WSPÓLNĄ GRUPĘ REFERENCYJNĄ MIX + OAD

W badaniu SoliMix ocenianą interwencją – IGLarLixi – podawano raz dziennie przed posiłkiem. W pracach Tinahones 2014, LanScape oraz Rosenstock 2008 schemat terapeutyczny BI + bolus realizowany był z zastosowaniem IGLar QD oraz insuliny posiłkowej, którą w badaniu Tinahones 2014 stanowiła insulina lispro (ILis) przyjmowana QD przed największym posiłkiem, zaś w przypadku badania LanScape insulina glulizynowa (IGlu) podawana również QD przed największym posiłkiem. W przypadku badania Rosenstock 2008 schemat terapeutyczny polegał na przyjmowaniu IGLar QD wraz z insuliną posiłkową ILis przed każdym posiłkiem (schemat BI + bolus 3x/d). W grupach referencyjnych stosowano dwufazowe mieszanki insulinowe. W przypadku badań SoliMix oraz LanScape stosowano mieszankę insuliny aspart – BIAsp 70/30, zaś w badaniach Tinahones 2014 oraz Rosenstock 2008 mieszankę insuliny lispro – BILis 75/25 w badaniu Tinahones 2014 lub BILis 50/50 w pracy Rosenstock 2008¹. Wszystkie dwufazowe mieszanki insulin analogowych traktowane są przez uznane wytyczne praktyki klinicznej za terapie równorzędne o zbliżonej skuteczności i bezpieczeństwie, dlatego też zastosowanie różnych rodzajów MIX w uwzględnionych badaniach nie powinno mieć wpływu na uzyskiwane efekty zdrowotne. Natomiast istotną rozbieżnością, mogącą mieć wpływ na wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, obserwowaną w uwzględnionych badaniach jest różny schemat dawkowania MIX w badaniu Rosenstock 2008 w porównaniu z pozostałymi analizowanymi badaniami. W badaniach SoliMix, Tinahones 2014 oraz LanScape MIX przyjmowane były dwa razy dziennie (BID), z kolei w pracy Rosenstock 2008 trzy razy dziennie (TID).

¹ W pracy Rosenstock 2008 istniała możliwość zmiany mieszanki insulinowej z BILis 50/50 na BILis 75/25, jeśli FPG w trakcie badania utrzymywała się >110 mg/dl.

Świadczy to o istotnej heterogeniczności badania Rosenstock 2008 w stosunku do pozostałych prac i może zaburzyć względny efekt terapeutyczny interwencji i komparatora, a przez to znacznie wpłynąć na wiarygodności wyników uzyskanych w porównaniu pośrednim.

We wszystkich badaniach pacjenci kontynuowali terapię OAD, którą w badaniach SoliMix stanowiła MET ± SGLT2, w badaniu Tinahones 2014 i Rosenstock 2008 MET ± tiazolidinodiony/PIO, zaś w pracy LanScape dopuszczano wyłącznie terapię MET.

Tabela 7.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – schemat leczenia

Akronim badania	Schemat	Interwencja	Grupa kontrolna (referencyjna)	OAD	Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny
Badania porównujące przez wspólną grupę referencyjną LAA + OAD					
LixiLan-L [8–15]	IGlarLixi ± OAD vs LAA ± OAD	IGlarLixi QD	IGlar QD	±MET	SMPG na czczo 80–100 mg/dl (4,4–5,6 mmol/l)
BOOST [32–35]	IDegAsp + OAD vs LAA + OAD	IDegAsp QD	IGlar QD	MET ± PIO ± DPP-4	Średnia z 3 kolejnych pomiarów SMPG na czczo 70–89 mg/dl (3,9–4,9 mmol/l)
Badania porównujące przez wspólną grupę referencyjną MIX + OAD					
SoliMix [16–22]	IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	IGlarLixi QD	BIAsp 70/30 BID	MET ± SGLT2	SMPG 80–110 mg/dl (4,4–6,1 mmol/l); badacze mogli dostosowywać cel terapeutyczny do indywidualnych potrzeb pacjentów
Tinahones 2014 [23–25]	BI + bolus1x + OAD vs MIX + OAD	IGlar QD + ILis QD	BILis 75/25 BID	MET ± PIO	<u>MIX</u> : FBG lub równoważne osoczowemu stężenie glukozy we krwi przed obiadem <6,1 mmol/l <u>ILis</u> : równoważne osoczowemu stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 5,6–6,7 mmol/l (przed posiłkiem, po największym posiłku lub przed snem) <u>IGlar</u> : równoważne osoczowemu FBG 4,4–5,5 mmol/l
LanScape [26–28]	BI + bolus1x ± OAD vs MIX ± OAD	IGlar QD + IGlu QD	BIAsp 70/30 BID	± MET	<u>MIX</u> : FPG 4,3–6,1 mmol/l na podstawie 2 pomiarów SMPG (na czczo i przed obiadem) <u>IGlar</u> : FPG <6,2 mmol/l <u>IGlu</u> : PPG <7,5 mmol/l
Rosenstock 2008 [29–31]	BI + bolus3x ± OAD vs MIX ± OAD	IGlar QD + ILis TID	BILis 50/50 TID z możliwością przejścia na BILis 75/25 jeśli FPG pozostawał >110 mg/dl w trakcie badania	± MET ± tiazolidinodiony	Poziom glukozy przed posiłkiem <110 mg/dl (<6,1 mmol/l)

4.2.4. Definicje punktów końcowych

Większość uwzględnionych w analizie punktów końcowych opierało się na pomiarze obiektywnych parametrów, które interpretuje się w sposób jednoznaczny, np. zmiana HbA1c, zmiana masy ciała, końcowa dawka insuliny. Inaczej jest jednak w przypadku analizy zdarzeń hipoglikemicznych, których raportowana częstość może być różna w zależności od przyjętej w badaniu definicji, w tym przyjętej wartości progowej glikemii. W niniejszym rozdziale w szczegółowy sposób przeanalizowano definicje hipoglikemii uwzględnione w poszczególnych badaniach oraz przeprowadzono ocenę możliwości ewentualnego uwzględniania poszczególnych wyników w porównaniu pośrednim.

BADANIA PORÓWNUJĄCE PRZEZ WSPÓLNĄ GRUPĘ REFERENCYJNĄ LAA + OAD

W uwzględnionych badaniach stwierdzono różnice w zakresie przyjętych definicji hipoglikemii. W szczególności różnice te dotyczyły wartości glikemii, przy której raportowano wystąpienie zdarzenia. Jedynie definicje ciężkiej hipoglikemii są spójne w dwóch badaniach i w odniesieniu do tych zdarzeń możliwe będzie przeprowadzenie porównania pośredniego. W przypadku hipoglikemii udokumentowanych najbardziej zbliżone definicje dotyczą hipoglikemii objawowej z poziomem glikemii <3,3 mmol/l z badania LixiLan-L oraz hipoglikemii udokumentowanych z poziomem glukozy <3,1 mmol/l z badania BOOST (Tabela 8). Pomimo istnienia pewnych rozbieżności w definicjach wymienionych punktów końcowych przeprowadzono porównanie pośrednie dla wspomnianych hipoglikemii, mając na uwadze ograniczenia z tym związane.

Tabela 8.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – definicje hipoglikemii

Badanie	Objawowa	Objawowa udokumentowana	Udokumentowana	Ciężka
Badania porównujące przez wspólną grupę referencyjną LAA + OAD				
LixiLan-L [8–15]	Epizody ciężkiej, udokumentowanej lub prawdopodobnej hipoglikemii (objawowej hipoglikemii bez potwierdzenia poziomem glukozy)	Typowe objawy hipoglikemii w połączeniu z SMPG ≤3,9 mmol/l (≤70 mg/dl) Typowe objawy hipoglikemii w połączeniu z SMPG <3,3 mmol/l (<60 mg/dl)	x	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby w celu podania węglowodanów, glukagonu lub inne działanie resuscytacyjne
BOOST [32–35]	x	x	Epizody potwierdzone poziomem glukozy w osoczu <3,1 mmol/l (55,9 mg/dl)^a lub ciężki epizod wymagający pomocy drugiej osoby (bez konieczności potwierdzenia poziomu glukozy)	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby (bez konieczności potwierdzenia poziomu glukozy)

a) Zgodnie z wytycznymi ADA, poziom glukozy <3,0 mmol/l stanowi próg, przy którym zaczynają się pojawiać objawy neuroglikopeniczne, które wymagają natychmiastowego działania w celu zwiększenia poziomu glukozy we krwi [51]

BADANIA PORÓWNUJĄCE PRZEZ WSPÓLNĄ GRUPĘ REFERENCYJNĄ MIX + OAD

W uwzględnionych badaniach stwierdzono różnice w zakresie przyjętych definicji hipoglikemii. W szczególności różnice te dotyczyły wartości glikemii, przy której raportowano wystąpienie zdarzenia, ale również obecności lub braku wymogu dotyczącego występowania typowych objawów hipoglikemii. Jedynie definicje ciężkiej hipoglikemii są spójne we wszystkich czterech badaniach. Zbieżne są również definicje nocnych hipoglikemii raportowane w badaniach SoliMix, Tinahones 2014 i LanScape (Tabela 9). Zatem jedynie w odniesieniu do ciężkich hipoglikemii oraz nocnych hipoglikemii (w wybranych badaniach) możliwe było przeprowadzenie porównania pośredniego.

Tabela 9.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – definicje hipoglikemii

Badanie	Udokumentowana	Objawowa udokumentowana	Nocna	Inne	Ciężka	
Badania porównujące przez wspólną grupę referencyjną BI + OAD						
SoliMix [16–22]	Zdarzenia udokumentowane poziomem glukozy ≤3,9 mmol/l (<70 mg/dl)		Jakikolwiek epizod hipoglikemii występujący pomiędzy snem a przebudzeniem się	Jakikolwiek epizod hipoglikemii występujący pomiędzy godz. 0:00 a 6:00	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby	
	Zdarzenia udokumentowane poziomem glukozy mieszczącym się w zakresie <3,9 mmol/l (<70 mg/dl) i ≥3,0 mmol/l (≥54 mg/dl) (poziom I wg ADA)	x	Epizod hipoglikemii (<3,9 mmol/l (<70 mg/dl) i ≥3,0 mmol/l (≥54 mg/dl)) występujący pomiędzy snem a przebudzeniem się	Epizod hipoglikemii (<3,9 mmol/l (<70 mg/dl) i ≥3,0 mmol/l (≥54 mg/dl)) występujący pomiędzy godz. 0:00 a 6:00		
	Zdarzenia udokumentowane poziomem glukozy <3,0 mmol/l (<54 mg/dl) (poziom II wg ADA)		Epizod hipoglikemii (<3,0 mmol/l (<54 mg/dl)) występujący pomiędzy snem a przebudzeniem się	Epizod hipoglikemii (<3,0 mmol/l (<54 mg/dl)) występujący pomiędzy godz. 0:00 a 6:00		
Tinahones 2014 [23–25]	x	Typowe objawy hipoglikemii w połączeniu z wynikiem pomiaru stężenia glukozy w osoczu ≤3,9 mmol/l	Jakikolwiek epizod hipoglikemii występujący pomiędzy snem a przebudzeniem się	x	Bezobjawowa: stężenia glukozy w osoczu ≤3,9 mmol/l bez typowych objawów	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby w celu podania węglowodanów, glukagonu lub inne działanie resuscytacyjne
LanScape [26–28]	x	x	Jakikolwiek epizod hipoglikemii występujący pomiędzy snem a przebudzeniem się	x	Ogółem: Objawy hipoglikemii, które ustąpiły po podaniu doustnych węglowodanów lub SMBG <3,3 mmol/l	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby które ustąpiły po podaniu doustnych lub pozajelitowych węglowodanów/glukagonu lub stężenie glukozy we krwi <2 mmol/l
Rosenstock 2008 [29–31]	x	Typowe objawy hipoglikemii w połączeniu z wynikiem pomiaru stężenia glukozy w osoczu ≤4 mmol/l; ≤3,3 mmol/l; ≤2,8 mmol/l	bd	bd	Objawowa ogółem: Typowe objawy hipoglikemii potwierdzone lub nie stężeniem glukozy w osoczu.	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby.

4.2.5. Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej

BADANIA PORÓWNUJĄCE PRZEZ WSPÓLNĄ GRUPĘ REFERENCYJNĄ LAA + OAD

Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej LAA + OAD badań LixiLan-L oraz BOOST są spójne. W obu pracach, w wyniku stosowania schematu LAA + OAD, nastąpiła redukcja HbA1c względem wartości wyjściowych, około 1/3 chorych uzyskała docelowe wartości dla tego parametru (HbA1c <7%). Zarówno w badaniu LixiLan-L, jak i BOOST terapia LAA + OAD przyczyniła się do przyrostu masy ciała chorych względem wartości wyjściowych. Niemniej w badaniu BOOST efekt terapeutyczny w postaci zmiany HbA1c, odsetka pacjentów osiągających HbA1c <7% był nieznacznie większy w porównaniu z grupą referencyjną z badania LixiLan-L, większy był również przyrost masy ciała pacjentów leczonych w ramach pracy BOOST. Wyniki takie mogły być rezultatem nieco większej dawki insuliny zastosowanej w badaniu BOOST w stosunku do badania LixiLan-L (Tabela 10). Większa końcowa dawka insuliny mogła z kolei być efektem zastosowania bardziej restrykcyjnego podejścia przy miareczkowaniu insuliny i zastosowania niższych docelowych wartości glikemii w algorytmie dawkowania badania BOOST niż w badaniu LixiLan-L (80–100 mg/dl vs 70–89 mg/dl).

BADANIA PORÓWNUJĄCE PRZEZ WSPÓLNĄ GRUPĘ REFERENCYJNĄ MIX + OAD

Analiza wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej MIX + OAD wskazuje na znaczne rozbieżności pomiędzy uwzględnionymi badaniami. W szczególności wyniki uzyskane w grupie referencyjnej badania Rosenstock 2008 znacznie odbiegają od tych obserwowanych w pracy SoliMix. Pacjenci z grupy MIX + OAD badania Rosenstock 2008 uzyskiwali dużo większy efekt terapeutyczny w postaci większej zmiany poziomu HbA1c, jak również wyższego odsetka chorych uzyskujących docelowe wartości HbA1c <7%. Znaczne różnice dotyczyły również średniej końcowej dobowej dawki insuliny, która była ponad dwukrotnie wyższa w badaniu Rosenstock 2008 w stosunku do dawki z badania SoliMix. Również w badaniu LanScape, w grupie referencyjnej, końcowa dawka insuliny była wyższa w porównaniu z dawką uzyskaną w badaniu SoliMix, z kolei w pracy Tinahones 2014 końcowa dobową dawka insuliny była zbliżona do obserwowanej w grupie referencyjnej badania SoliMix (Tabela 10). Na podstawie wyników uzyskanych w grupie referencyjnej wnioskuje się, że najmniejszą heterogenicznością w stosunku do badania SoliMix charakteryzuje się badanie Tinahones 2014, umiarkowane różnice odnotowano w badaniu LanScape, natomiast największe rozbieżności w stosunku do pracy SoliMix stwierdzono w badaniu Rosenstock 2008.

Tabela 10.

Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej

Akronim badania	N	OI [tyg.]	Zmiana HbA1c [%]	HbA1c <7% [% pts]	Zmiana masy ciała [kg]	Końcowa dawka insuliny [U]	AE ogółem [% pts]	SAE ogółem [% pts]
Badania porównujące przez wspólną grupę referencyjną LAA + OAD								
LixiLan-L [8–15]	365	30	-0,6	29,6	0,7	46,7	52,3	4,9
BOOST [32–35]	233	26	-1,0	36,5	1,4	60	62,7	3,4
Badania porównujące przez wspólną grupę referencyjną MIX + OAD								
SoliMix [16–22]	444	26	-1,1	31,8	1,2	58,2	27,7	2,9
Tinahones 2014 [23–25]	236	24	-1,3	34,5	1,1	53,1	48,3	4,7
LanScape [26–28]	165	24	-1,1	27,9	2,5	96	65,9	3,0
Rosenstock 2008 [29–31]	187	24	-1,9	54	4,0	123	bd	3,2

4.2.6. Podsumowanie

BADANIA PORÓWNUJĄCE PRZEZ WSPÓLNĄ GRUPĘ REFERENCYJNĄ LAA + OAD

Analiza homogeniczności wskazuje na ogólną zbieżność pomiędzy badaniami LixiLan-L i BOOST. Nie obserwowano istotnej heterogeniczności w odniesieniu do sposobu przeprowadzenia, jak i zastosowanego schematu terapeutycznego w grupach referencyjnych analizowanych badań. W obu badaniach uczestniczyli pacjenci o zbliżonej charakterystyce wyjściowej. W badaniach zastosowano natomiast nieco odmienne algorytmy miareczkowania insuliny. W szczególności, w badaniu BOOST docelowe wartości glikemii na czczo, do których dążono przy ustaleniu dawki insuliny, były niższe niż w badaniu LixiLan-L. Mogło się to przełożyć na większą końcową dobową dawkę insuliny stosowaną w badaniu BOOST, a przez to również nieco większy efekt terapeutyczny obserwowany w grupie referencyjnej wspomnianego badania w stosunku do efektu uzyskanego w analogicznej grupie z badania LixiLan-L. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż wspomniane algorytmy dawkowania dotyczyły również podejścia przy miareczkowaniu insuliny w grupach badanych. Różnice w efektach uzyskanych w grupach referencyjnych badań LixiLan-L i BOOST będą się równoważyć efektem uzyskanym w grupach badanych, a zatem obserwowane rozbieżności w tym zakresie nie powinny mieć istotnego wpływu na wyniki porównywania pośredniego. Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, przeprowadzenie porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD względem IDegAsp ± OAD przez wspólną grupę referencyjną z zastosowaniem metody Büchera, uznano za zasadne.

BADANIA PORÓWNUJĄCE PRZEZ WSPÓLNĄ GRUPĘ REFERENCYJNĄ MIX + OAD

W przypadku badań rozważanych w zakresie możliwości porównania IGlarLixi ze schematami BI + bolus 1x/d oraz BI + bolus 3x/d przez wspólną grupę referencyjną MIX + OAD analiza homogeniczności wykazała brak znaczących rozbieżności pomiędzy badaniami SoliMix i Tinahones 2014 oraz nieznaczne różnice pomiędzy badaniem LanScape, jednocześnie wskazując na istotne rozbieżności pomiędzy badaniami SoliMix oraz Rosenstock 2008. Obserwowana heterogeniczność dotyczyła zarówno wyjściowej charakterystyki pacjentów, jak i schematu terapeutycznego stosowanego w grupach referencyjnych badań SoliMix i Rosenstock 2008. Wyższa wyjściowa dawka insuliny w badaniu Rosenstock 2008 wskazuje na prawdopodobnie bardziej zaawansowane stadium choroby wymagające większej intensyfikacji schematu insulinowego w stosunku do populacji uwzględnionej w badaniu SoliMix. Ponadto w grupie referencyjnej badania Rosenstock 2008 dawkowanie MIX odbywało się w schemacie 3 razy na dobę, podczas gdy w badaniu SoliMix insulina przyjmowana była dwukrotnie w ciągu dnia. Rozbieżności te przekładają się na znacząco różne rezultaty w efektach zdrowotnych uzyskiwane w grupach referencyjnych obu badań.

Z uwagi na istotne rozbieżności pomiędzy badaniami SoliMix i Rosenstock 2008 wnioskowanie na temat względnej skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi i BI + bolus 3x/d obarczone byłoby

znacznego stopnia niepewnością, bez żadnej wartości dla podejmowania decyzji refundacyjnych. Porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną w tym przypadku uznano za niezasadne. W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy, dla porównania IGlarLixi i BI + bolus 3x/d, ograniczono się wyłącznie do zestawienia wyników obu badań. Jednocześnie należy podkreślić, że schemat BI + bolus 3x/d to schemat bardzo intensywny, zarezerwowany dla najbardziej zaawansowanych postaci T2DM, przez co rzadko stosowany bezpośrednio po niepowodzeniu BI + OAD.

Z kolei w przypadku pozostałych badań nie stwierdzono istotnych rozbieżności, stąd przeprowadzenie porównania pośredniego IGlarLixi + OAD względem BI + bolus 1x/d w oparciu o wyniki badań SoliMix, Tinahones 2014 oraz LanScape uznano za zasadne.

Podsumowanie analizy dotyczącej możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną przedstawiono na poniższym schemacie (Tabela 11).

Tabela 11.
Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną badań uwzględnionych w analizie

Schemat porównania	Możliwość porównania
Badania porównujące przez wspólną grupę referencyjną LAA + OAD:	
Badania porównujące przez wspólną grupę referencyjną MIX + OAD:	

4.3. Charakterystyka badań przeprowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Odnaleziono trzy badania, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo IGarLixi w rzeczywistej praktyce klinicznej u pacjentów z T2DM – ENSURE (Candido 2021) [36], Star.ro (Guja 2021) [37] oraz Kis 2021 [38]. Dwa z nich, ENSURE (Candido 2021) oraz Star.ro (Guja 2021), opublikowano jedynie w formie abstraktów konferencyjnych. Wyjściowa charakterystyka pacjentów została przedstawiona w tabeli poniżej (Tabela 12) oraz w Aneksie (D.3).

W retrospektywnym, wieloośrodkowym badaniu ENSURE (Candido 2021) [36] uwzględniono dane z elektronicznej dokumentacji medycznej 675 pacjentów, u których rozpoczęto terapię IGarLixi między majem 2018, a lipcem 2020. W tej grupie 67,3% pacjentów było wcześniej leczonych BI, a 9,9% przyjmowało agonistów receptora GLP-1. Terapia IGarLixi u większości chorych była stosowana w skojarzeniu z MET i/lub SGLT2 zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Niemniej u 32,4% pacjentów stwierdzono inne kombinacje leków (*off-label*), w tym 21,4% przyjmowało SU. Okres obserwacji wynosił 6 mies.

Prospektywne badanie Star.ro (Guja 2021) [37] przeprowadzono w 65 ośrodkach w Rumuni. Włączono 808 pacjentów, z których 58,6% otrzymywało wcześniej BI. Większość pacjentów (58,2%) przyjmowało BI w skojarzeniu z MET. Okres obserwacji wynosił 24 tyg.

Praca Kis 2021 [38] to jednoośrodkowe nieeksperymentalne badanie prospektywno-retrospektywne, do którego włączono 416 pacjentów w sposób prospektywny, a dodatkowo 25 pacjentów retrospektywnie po zmianie zapisów w protokole. Pierwszorzędowym punktem końcowym ocenianym w badaniu był odsetek pacjentów, u których poziom HbA1c zmniejszył się o $\geq 1\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. W analizie skuteczności uwzględniono pacjentów, dla których dostępne były dane dotyczące HbA1c wyjściowo oraz po 26 (± 6) tygodniach. Z kolei analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w odniesieniu do wszystkich pacjentów, dla których dostępne były dane wyjściowe oraz przynajmniej jeden wynik z okresu obserwacji. Ocenę skuteczności przeprowadzono w grupie 353 pacjentów, z których jedynie 71 (20,1%) było uprzednio leczonych BI (populacja docelowa niniejszej analizy), pozostali chorzy przed włączeniem IGarLixi byli leczeni wyłącznie OAD. Okres obserwacji wynosił 26 tyg.

Przeprowadzono ocenę wiarygodności badań w skali NICE. Należy podkreślić, że badania ENSURE (Candido 2021) [36] oraz Star.ro (Guja 2021) [37] zostały opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych, zatem ich ocena może nie odzwierciedlać rzeczywistej wiarygodności. Pracy ENSURE (Candido 2021) [36] przyznano 5 z 8 możliwych punktów w skali NICE. Punktacja została obniżona ze względu na retrospektywny charakter badania, jak i za brak szczegółowego określenia kryteriów włączenia i wykluczenia. Nie podano ponadto definicji punktów końcowych, jednak większość z nich to parametry obiektywne i mierzalne (np. HbA1c oraz masa ciała). Badanie Star.ro (Guja 2021) uzyskało 6 punktów [37], ocena została obniżona ze względu na brak

wyszczególnionych kryteriów włączenia i wykluczenia oraz brak informacji na temat konsekwentnego doboru pacjentów do badania – suma przyznanych punktów to 6. Z kolei badanie Kis 2021 [38] oceniono na 5 z 8 punktów. Punktację obniżono, ze względu na retrospektywno-prospektywny charakter badania, brak informacji na temat konsekwentnego przydziału pacjentów do badania oraz z uwagi na przeprowadzenie badania jedynie w jednym ośrodku badawczym. Szczegółową ocenę wiarygodności włączonych badań przedstawiono w Aneksie (Tabela 104).

Tabela 12.
Charakterystyka odnalezionych badań RWD [36–38]

Cecha badania	ENSURE (Candido 2021) [36]	Star.ro (Guja 2021) [37]	Kis 2021 [38]
Populacja	T2DM, pacjenci, którzy rozpoczęli terapię IGLixi pomiędzy majem 2018 a lipcem 2020 r.	Dorośli z T2DM z niekontrolowaną chorobą pomimo leczenia OAD ± BI rozpoczynający terapię IGLixi według decyzji lekarza	Dorośli z T2DM (wiek 18–80 lat); leczeni ≥1 OAD ± BI przez ≥3 mies.; niekontrolowana glikemia (HbA1c >7,5%); zgoda na udział w badaniu
Metodyka	Retrospektywne, wieloośrodkowe	Prospektywne, wieloośrodkowe (Rumunia)	Retrospektywno-prospektywne ^a jednoośrodkowe (Węgry)
Interwencja	Schemat leczenia IGLixi ± OAD	IGLixi + OAD	IGLixi ± OAD
	Rodzaj OAD MET i/lub SGLT2, inne kombinacje (32,4%, w tym SU 21,4%)	MET (100%), SU (27,3%), DPP-4 (2,8%), SGLT-2 (2%)	bd
	Liczba pacjentów	675	808
	Wiek [lata], średnia (SD)	66,4 (10,1)	62,5 (8,3)
	Odsetek kobiet [%]	45,8	57,2
	Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	15,5 (11,5)	10,3 (5,7)
Charakterystyka wyjściowa populacji	HbA1c [%], średnia (SD)	8,6 (1,4)	9,2 (1,4)
	FPG [mmol/l], średnia (SD)	bd	10,8 (2,9)
	BMI [kg/m²], średnia (SD)	30,8 (5,3)	bd
	Wcześniejsze leczenie BI [%]	67,3	58,6
	Wcześniejsze leczenie GLP1 [%]	9,9	bd
	Okres obserwacji	6 mies.	24 tyg.
	Ocena NICE	5/8	6/8
	Sponsor	Sanofi	Sanofi Romania
			Sanofi-Aventis Hungary

a) 6% pacjentów włączono do badania po rozpoczęciu terapii IGLixi – retrospektywnie.

b) Do badania włączono 441 pacjentów, z których 353 pacjentów stanowiło populację, w której oceniano skuteczność terapii IGLixi. Charakterystyka wyjściowa była dostępna dla 353 pacjentów.

c) Dane dla podgrupy 71 pacjentów leczonych wcześniej BI.

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Porównanie bezpośrednio IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD

5.1.1. Kontrola glikemii

Wyniki badania SoliMix wskazują, że terapia IGlarLixi + OAD prowadzi do lepszej kontroli glikemii w porównaniu z BiAsp 30 + OAD.

W 26-tygodniowym okresie leczenia wykazano, że terapia IGlarLixi + OAD jest nie gorsza niż BiAsp 30 + OAD w odniesieniu do zmiany HbA1c względem wartości wyjściowych (margines dla analizy *non-inferiority* 0,3%). W przypadku potwierdzenia, że IGlarLixi + OAD jest nie gorsza niż BiAsp 30 + OAD, w protokole, dla kluczowych drugorzędowych punktów końcowych, zakładano przeprowadzenie również analizy *superiority*, na podstawie hierarchicznej procedury testowej. W analizie tej wykazano przewagę IGlarLixi + OAD nad BiAsp 30 + OAD w odniesieniu do zmiany HbA1c oraz redukcji FPG (Tabela 13).

Po 26 tyg. terapii istotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie przyjmującej IGlarLixi + OAD w porównaniu z BiAsp 30 + OAD osiągnął docelowy poziom HbA1c <7% oraz <6,5%. Ponadto znamienne wyższy odsetek pacjentów w grupie IGlarLixi + OAD osiągnął docelowy poziom HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała, HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała o >1 kg, HbA1c <7% bez hipoglikemii stopnia 2 wg ADA, jak i HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz udokumentowanej hipoglikemii (Tabela 14).

Tabela 13.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [dane ciągłe] [16]

Punkt końcowy	Oł [tyg.]	IGlarLixi + OAD		BiAsp 30 + OAD		Wynik porównania LSM [95% CI]	P
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> [LSM (SE)]	N	Zmiana vs <i>baseline</i> [LSM (SE)]		
Zmiana HbA1c [%]	26	443	-1,30 (0,06)	444	-1,05 (0,06)	-0,24 [-0,39; -0,10] ^a	<0,001
Zmiana FPG [mmol/l]		443	-1,07 (0,24)		-0,16 (0,27)	-0,91 [-1,47; -0,34]	bd

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

a) Wynik dla hipotezy *non-inferiority*: LSM [97,5% CI] -0,24 [-0,41; -0,08], p<0,001.

Tabela 14.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [dane dychotomiczne] [16]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		BiAsp 30 + OAD		Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT [95% CI] ^a			
HbA1c <7%		187/443 (42)	141/444 (32)	1,33 [1,12; 1,58] ^b	10 [6; 25]			bd
HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała		122/443 (28)	55/444 (12)	2,22 [1,66; 2,97] ^c	7 [5; 11]			<0,001
HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała o >1kg		141/443 (32)	79/444 (18)	1,79 [1,40; 2,28] ^d	8 [6; 12]			bd
HbA1c <7% bez hipoglikemii stopnia 2 wg ADA	26	175/443 (40)	118/444 (27)	1,49 [1,23; 1,80] ^e	8 [6; 15]			bd
HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz udokumentowanej hipoglikemii		86/443 (19)	31/444 (7)	2,78 [1,88; 4,10] ^f	9 [6; 13]			<0,001
HbA1c <6,5%		90/443 (20)	53/444 (12)	1,70 [1,24; 2,33] ^g	12 [8; 29]			bd

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

a) Obliczenia własne

b) Wynik obliczeń autorów badania: OR [95% CI] = 1,65 [1,25; 2,19]

c) Wynik obliczeń autorów badania: OR [95% CI] = 2,83 [1,98; 4,04]

d) Wynik obliczeń autorów badania: OR [95% CI] = 2,26 [1,64; 3,12]

e) Wynik obliczeń autorów badania: OR [95% CI] = 1,90 [1,42; 2,54]

f) Wynik obliczeń autorów badania: OR [95% CI] = 3,40 [2,19; 5,28]

g) Wynik obliczeń autorów badania: OR [95% CI] = 1,95 [1,35; 2,84]

WYNIKI ANALIZY W PODGRUPACH

Wyniki analizy w subpopulacji europejskiej są zbieżne z wynikami analizy głównej. Wykazano istotnie wyższą redukcję poziomu HbA1c po 26 tyg. terapii IGlarLixi + OAD w porównaniu z BiAsp 30 + OAD (Tabela 15). Dodatkowo, w grupie pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję, znamienne wyższy odsetek pacjentów osiągnął docelowy poziom HbA1c <7%, w tym również docelowy poziom HbA1c bez wzrostu masy ciała oraz bez udokumentowanej hipoglikemii (Tabela 16).

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji prezentujących wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych w zależności od innych cech wyjściowych pacjentów.

Tabela 15.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [dane ciągłe] – analiza w podgrupie: populacja europejska [18]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		BiAsp 30 + OAD		Wynik porównania		p
		N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]	N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]	LSM [95% CI]		
Zmiana HbA1c [%]	26	189	-1,3 (0,1)	193	-1,0 (0,1)	-0,3 [-0,5; -0,1]	0,006 ^a	

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

a) Wartość p dla hipotezy *non-inferiority* <0,001.

Tabela 16.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [dane dichotomiczne] – analiza w podgrupie: populacja europejska [18]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD	BiAsp 30 + OAD	Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT [95% CI] ^a	
HbA1c <7%		83/189 (44)	64/193 (33)	1,32 [1,02; 1,71] ^b	10 [5; 96]	bd
HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała	26	56/189 (30)	27/193 (14)	2,12 [1,40; 3,20] ^c	7 [5; 14]	<0,001
HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz udokumentowanej hipoglikemii		41/189 (22)	16/193 (8)	2,62 [1,52; 4,50] ^d	8 [5; 16]	<0,001

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

a) Obliczenia własne

b) Wynik obliczeń autorów badania: OR [95% CI] = 1,69 [1,10; 2,62]

c) Wynik obliczeń autorów badania: OR [95% CI] = 2,88 [1,68; 4,94]

d) Wynik obliczeń autorów badania: OR [95% CI] = 3,58 [1,87; 6,87]

5.1.2. Zmiana masy ciała

W 26-tygodniowym okresie obserwacji u pacjentów leczonych IGlarLixi + OAD obserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości wyjściowych, zaś w grupie BiAsp 30 + OAD obserwowano przyrost średniej masy ciała pacjentów. Wynik porównania wskazuje na istotną statystycznie przewagę IGlarLixi + OAD nad BiAsp 30 + OAD (Tabela 17).

Tabela 17.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [16]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		BiAsp 30 + OAD		Wynik porównania	p
		N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]	N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]	LSM [95% CI] ^a	
Zmiana masy ciała [kg]	26	443	-0,70 (0,20)	444	1,15 (0,20)	-1,86 [-2,28; -1,43]	<0,001

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

WYNIKI ANALIZY W PODGRUPACH

Wyniki analizy w subpopulacji europejskiej są zbieżne z wynikami analizy głównej. W 26-tygodniowym okresie obserwacji wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść terapii IGlarLixi + OAD w stosunku do BiAsp 30 + OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała, potwierdzając tym samym skuteczność analizowanej interwencji w tej grupie chorych (Tabela 18).

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji prezentujących wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych w zależności od innych cech wyjściowych pacjentów.

Tabela 18.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD – analiza w podgrupie: populacja europejska [18]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		BiAsp 30 + OAD		Wynik porównania	
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> [LSM (SE)]	N	Zmiana vs <i>baseline</i> [LSM (SE)]	LSM [95% CI] ^a	p
Zmiana masy ciała [kg]	26	189	-1,12 (0,34)	193	1,14 (0,33)	-2,26 [-2,96; -1,55]	<0,001

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

5.1.3. Dawka insuliny

Po 26 tyg. terapii, wzrost średniej całkowitej dobowej dawki insuliny był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów przyjmujących IGlarLixi + OAD w porównaniu z BiAsp 30 + OAD (Tabela 19). Odsetek pacjentów, którzy wymagali terapii ratunkowej, był niski i podobny dla obu grup (Tabela 20).

Tabela 19.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [16]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		BiAsp 30 + OAD		Wynik porównania	
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> [LSM (SE)]	N	Zmiana vs <i>baseline</i> [LSM (SE)]	LSM [95% CI]	p
Średnia całkowita dobową dawką insuliny [U]	26	443	10,6 (1,2)	444	22,9 (1,1)	-12,2 [-14,8; -9,7]	bd

Tabela 20.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [dane dychotomiczne] [16]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD	BiAsp 30 + OAD	Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	
Zastosowanie terapii ratunkowej	26	8/443 (2)	10/444 (2)	0,80 [0,32; 2,01]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd

a) Obliczenia własne

5.1.4. Jakość życia

Terapia z zastosowaniem IGlarLixi + OAD wiązała się z istotnie większą poprawą jakości życia w każdej domenie kwestionariusza TRIM-D w porównaniu z BiAsp 30. Największą poprawę względem terapii BiAsp + OAD obserwowano w domenie odnoszącej się do efektów leczenia cukrzycy (ang. *diabetes management*) oraz domenie dotyczącej obciążenia leczeniem (ang. *treatment burden*) (Tabela 21).

Tabela 21.
Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany jakości życia (kwestionariusz TRIM-D) dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [19]

Domena	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		BiAsp 30 + OAD		Wynik porównania LSM [95% CI]	P
		N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)] ^a	N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)] ^a		
Wynik ogólny			11,1 (0,6)		6,0 (0,6)	5,1 [3,7; 6,5]	bd
Obciążenie leczeniem			12,2 (1,0)		5,2 (0,9)	7,0 [4,8; 9,1]	bd
Życie codzienne	26	443	8,3 (1,0)	443	4,4 (1,0)	3,9 [1,7; 6,1]	bd
Leczenie cukrzycy			16,0 (1,1)		7,6 (1,0)	8,5 [6,1; 10,8]	bd
Przestrzeganie zaleceń			10,6 (0,8)		7,3 (0,9)	3,2 [1,4; 5,1]	bd
Zdrowie psychiczne			9,8 (0,8)		6,4 (0,8)	3,4 [1,6; 5,2]	bd

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi; a) Dane odczytane z wykresu

Analiza ogólnej skuteczności terapii ocenianej za pomocą kwestionariusza GTEE (ang. *Global Treatment Effectiveness Evaluation*) wypełnianego przez pacjentów i lekarzy, wskazuje na istotnie statystycznie lepsze rezultaty leczenia osiągnięte w grupie IGlarLixi + OAD w stosunku do BiAsp 30 + OAD. Całkowitą lub wyraźną poprawę kontroli glikemii stwierdzono u znamienne wyższego odsetka pacjentów leczonych IGlarLixi + OAD w porównaniu z BiAsp 30 + OAD, zarówno w ocenie lekarza, jak i pacjenta (Tabela 22).

Tabela 22.
Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do ogólnej poprawy kontroli cukrzycy IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [19]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD	BiAsp 30 + OAD	Wynik porównania		P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT/NNH [95% CI] ^a	
Poprawa kontroli cukrzycy oceniana przez pacjentów^a						
Całkowita lub wyraźna	26	342/425 (81)	266/420 (63)	1,27 [1,17; 1,39]	NNT = 6 [5; 9]	bd
Całkowita		117/425 (28)	63/420 (15)	1,84 [1,39; 2,42]	NNT = 8 [6; 15]	bd
Wyraźna		226/425 (53)	203/420 (48)	1,10 [0,96; 1,26]	0,05 [-0,02; 0,12]	bd
Zauważalna, ale ograniczona		62/425 (15)	97/420 (23)	0,63 [0,47; 0,84]	NNH = 11 [7; 30]	bd
Niedostrzegalna		20/425 (5)	52/420 (12)	0,38 [0,23; 0,63]	NNT = 14 [9; 26]	bd
Pogorszenie		1/425 (<1)	5/420 (1)	0,20 [0,02; 1,68]	-0,01 [-0,02; 0,002]	bd
Poprawa kontroli cukrzycy oceniana przez lekarza^a						
Całkowita lub wyraźna	26	352/425 (83)	273/420 (65)	1,27 [1,17; 1,38]	NNT = 6 [5; 9]	bd
Całkowita		127/425 (30)	64/420 (15)	1,96 [1,50; 2,56]	NNT = 7 [5; 11]	bd
Wyraźna		225/425 (53)	209/420 (50)	1,06 [0,93; 1,21]	0,03 [-0,04; 0,10]	bd
Zauważalna, ale ograniczona		52/425 (12)	105/420 (25)	0,49 [0,36; 0,66]	NNH = 7 [5; 13]	bd
Niedostrzegalna		17/425 (4)	38/420 (9)	0,44 [0,25; 0,77]	NNT = 20 [12; 58]	bd
Pogorszenie		4/425 (1)	3/420 (1)	1,32 [0,30; 5,85]	0,002 [-0,01; 0,01]	bd

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

a) Poprawa określona jako całkowita kontrola lub znacząca kontrola. Wyniki na podstawie kwestionariusza GTEE (ang. *Global Treatment Effectiveness Evaluation*).

5.1.5. Hipoglikemie

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że z terapią IGLarLixi ± OAD wiąże się niższe ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemicznych w porównaniu z BiAsp + OAD. W 26-tygodniowym okresie obserwacji odsetek pacjentów z co najmniej jednym epizodem hipoglikemii był istotnie niższy w grupie IGLarLixi + OAD w porównaniu z grupą BiAsp + OAD. Znamienne niższy odsetek pacjentów doświadczał zarówno hipoglikemii sklasyfikowanej wg ADA jako epizody stopnia 1. (<3,9 mmol/l i ≥3,0 mmol/l), jak i stopnia 2. (<3,0 mmol/l)]. Podobnie ryzyko nocnych hipoglikemii występujących pomiędzy północą a godz. 6. rano było istotnie niższe w grupie IGLarLixi ± OAD niż w ramieniu BiAsp + OAD. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do hipoglikemii nocnych ogółem oraz poziomowi 1. wg ADA występujących podczas snu. Ciężka hipoglikemia wystąpiła u pojedynczych pacjentów, bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami, żaden pacjent nie doświadczył ciężkiej hipoglikemii nocnej (Tabela 23). Podobne rezultaty uzyskano analizując częstość epizodów z uwzględnieniem czasu trwania terapii poszczególnymi interwencjami (Tabela 24).

Tabela 23.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGLarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [dane dychotomiczne] [16, 17]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD	BiAsp 30 + OAD	Wyniki porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a	
Hipoglikemia ogółem						
Hipoglikemia ogółem	26	138/442 (31)	187/441 (42)	0,74 [0,62; 0,88]	NNT = 9 [6; 21]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1 ^b)		114/442 (26)	170/441 (39)	0,67 [0,55; 0,81]	NNT = 8 [6; 16]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2 ^c)		28/442 (6)	57/441 (13)	0,49 [0,32; 0,76]	NNT = 16 [10; 37]	bd
Ciężka hipoglikemia		1/442 (<1)	2/441 (1)	0,50 [0,05; 5,48]	RD = -0,002 [-0,01; 0,01]	bd
Hipoglikemia nocna (pomiędzy snem a przebudzeniem)						
Hipoglikemia ogółem	26	56/442 (13)	76/441 (17)	0,74 [0,53; 1,01]	RD = -0,05 [-0,09; 0,001]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1 ^b)		50/442 (11)	64/441 (15)	0,78 [0,55; 1,10]	RD = -0,03 [-0,08; 0,01]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2 ^c)		8/442 (2)	21/441 (5)	0,38 [0,17; 0,85]	NNT = 34 [19; 165]	bd
Objawowa hipoglikemia		36/442 (8)	57/441 (13)	0,63 [0,42; 0,94]	NNT = 21 [12; 135]	bd
Ciężka hipoglikemia		0/442 (0)	0/441 (0)	-	-	bd
Hipoglikemia nocna (pomiędzy godziną 00:00 a 06:00)						
Hipoglikemia ogółem	26	30/442 (7)	52/441 (12)	0,58 [0,37; 0,88]	NNT = 20 [12; 85]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1 ^b)		24/442 (5)	39/441 (9)	0,61 [0,38; 1,003]	NNT = 30 [15; 4047]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2 ^c)		5/442 (1)	15/441 (3)	0,33 [0,12; 0,91]	NNT = 45 [24; 321]	bd
Objawowa hipoglikemia		21/442 (5)	46/441 (10)	0,46 [0,28; 0,75]	NNT = 18 [11; 46]	bd
Ciężka hipoglikemia		0/442 (0)	0/441 (0)	-	-	bd

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGLarLixi; a) Obliczenia własne; b) poziom 1 wg ADA – glikemia pomiędzy <70 mg/dl [<3,9 mmol/l] i ≥54 mg/dl [≥3,0 mmol/l]; c) poziom 2 wg ADA – glikemia <54 mg/dl [<3,0 mmol/l]

Tabela 24.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [dane ciągłe] [16, 17]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		BiAsp 30 + OAD		Wynik porównania	p
		N	Częstość [epizody/PY]	N	Częstość [epizody/PY]	Rate ratio [95% CI]	
Hipoglikemia ogółem							
Hipoglikemia ogółem			2,63		3,90	0,67 [0,49; 0,91]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1)	26	442	2,03	441	2,83	0,71 [0,52; 0,99]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2)			0,25		0,56	0,40 [0,23; 0,71]	bd
Ciężka hipoglikemia			0		0,01	0,49 [0,04; 5,40]	bd
Hipoglikemia nocna (pomiędzy snem a przebudzeniem)							
Hipoglikemia ogółem			0,74		1,07	0,74 [0,46; 1,20]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1)	26	442	0,65	441	0,73	0,94 [0,56; 1,57]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2)			0,04		0,17	0,28 [0,11; 0,71]	bd
Objawowa hipoglikemia			0,35		0,71	0,52 [0,30; 0,89]	bd
Hipoglikemia nocna (pomiędzy godziną 00:00 a 06:00)							
Hipoglikemia ogółem			0,23		0,57	0,41 [0,24; 0,72]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1)	26	442	0,17	441	0,38	0,44 [0,24; 0,83]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2)			0,03		0,10	0,30 [0,10; 0,88]	bd
Objawowa hipoglikemia			0,17		0,50	0,33 [0,18; 0,62]	bd

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

WYNIKI ANALIZY W PODGRUPACH

Wyniki analizy w podgrupie pacjentów populacji europejskiej wskazują na numerycznie niższe ryzyko epizodów hipoglikemicznych u chorych leczonych IGlarLixi + OAD w porównaniu z BiAsp 30 + OAD, niemniej wyniki porównania nie osiągnęły progu istotności statystycznej (Tabela 25).

Nie odnaleziono żadnych dodatkowych publikacji prezentujących wyniki analizy w podgrupach wyodrębnionych w zależności od innych cech wyjściowych pacjentów.

Tabela 25.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD – analiza w podgrupie: populacja europejska [18]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD	BiAsp 30 + OAD	Wyniki porównania		P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	
Hipoglikemia ogółem						
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 1)		45/189 (24)	60/191 (31)	0,76 [0,54; 1,05]	-0,08 [-0,17; 0,01]	bd
Udokumentowana hipoglikemia (poziom 2)	26	14/189 (7)	19/191 (10)	0,74 [0,38; 1,44]	-0,03 [-0,08; 0,03]	bd
Ciężka hipoglikemia		0/189 (0)	1/191 (1)	0,34 [0,01; 8,22]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd

a) Obliczenia własne

5.1.6. Zdarzenia niepożądane

Obie interwencje były dobrze tolerowane. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IGlarLixi + OAD a BiAsp 30 + OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również zdarzeń o charakterze ciężkim czy prowadzących do przerwania leczenia. Terapia IGlarLixi związana była natomiast z istotnie większym ryzykiem zaburzeń żołądkowo-jelitowych, w tym nudności, przy czym większość zdarzeń występowało w pierwszym tygodniu leczenia (Tabela 26).

Tabela 26.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [16, 21]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD	BiAsp 30 + OAD	Wyniki porównania		P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a	
AE ogólne						
AE ogółem		144/442 (33)	122/441 (28)	1,18 [0,96; 1,44]	0,05 [-0,01; 0,11]	bd
SAE ogółem		12/442 (3)	13/441 (3)	0,92 [0,42; 2,00]	-0,002 [-0,02; 0,02]	bd
AE prowadzące do zgonu	26	0/442 (0)	2/441 (<1)	0,20 [0,01; 4,14]	-0,005 [-0,01; 0,003]	bd
AE prowadzące do przerwania leczenia		4/442 (1)	4/441 (1)	1,00 [0,25; 3,96]	-0,00002 [-0,01; 0,01]	bd
Szczegółowe AE						
Zapalenie części nosowej gardła		12/442 (3)	14/441 (3)	0,86 [0,40; 1,83]	-0,005 [-0,03; 0,02]	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		46/442 (10)	10/441 (2)	4,59 [2,35; 8,98]	NNH = 12 [8; 20]	bd
Nudności	26	34/442 (8)	0/441 (0)	68,84 [4,23; 1119,41]	NNH = 13 [9; 19]	bd
Wymioty		5/442 (1)	1/441 (<1)	4,99 [0,59; 42,53]	0,01 [-0,002; 0,02]	bd
Biegunka		4/442 (1)	5/441 (1)	0,80 [0,22; 2,95]	-0,002 [-0,02; 0,01]	bd

Kolorem malinowym oznaczono wynik istotny statystycznie na niekorzyść terapii IGlarLixi

a) Obliczenia własne

WYNIKI ANALIZY W PODGRUPACH

Wyniki analizy w subpopulacji europejskiej są zbieżne z wynikami analizy głównej. Zaobserwowano istotnie wyższe ryzyko zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem oraz nudności w przypadku pacjentów przyjmujących IGlarLixi + OAD w porównaniu z BiAsp 30 + OAD (Tabela 27).

Tabela 27.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD – analiza w podgrupie: populacja europejska [18]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD	BiAsp 30 + OAD	Wyniki porównania		P
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a	
AE ogólne						
AE ogółem	26	63/189 (33)	48/191 (25)	1,33 [0,97; 1,82]	0,08 [-0,01; 0,17]	bd
Szczegółowe AE						
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	26	17/189 (9)	1/191 (1)	17,18 [2,31; 127,80]	NNH = 11 [7; 23]	bd
Nudności		13/189 (7)	0/191 (0)	27,28 [1,63; 455,70]	NNH = 14 [9; 31]	bd
Wymioty		1/189 (1)	0/191 (0)	3,03 [0,12; 73,95]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Biegunka		0/189 (0)	1/191 (1)	0,34 [0,01; 8,22]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd

Kolorem malinowym oznaczono wynik istotny statystycznie na niekorzyść terapii IGlarLixi
a) obliczenia własne

5.2. Porównanie bezpośrednio IGlarLixi ± OAD vs LAA ± OAD

5.2.1. Kontrola glikemii

W 30-tygodniowym okresie obserwacji wykazano istotną statystycznie przewagę IGlarLixi ± OAD nad IGlar ± OAD w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c względem wartości wyjściowych. Lepsza kontrola glikemii podczas terapii IGlarLixi ± OAD w stosunku do IGlar ± OAD przejawiała się również istotnie statystycznie lepszą kontrolą poposiłkowego skoku glikemii (ang. *excursion*) oznaczanego 2 godziny po standaryzowanym płynnym posiłku, a także lepszą kontrolą 2-godzinnego PPG oraz 7-punktowego SMPG. Nie wykazano natomiast istotnej różnicy pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do redukcji poziomu FPG (Tabela 28).

Terapia IGlarLixi ± OAD prowadzi ponadto do osiągnięcia docelowych wartości HbA1c u istotnie statystycznie wyższego odsetka pacjentów w porównaniu z IGlar ± OAD. Obserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść IGlarLixi ± OAD zarówno w odniesieniu do odsetka pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c <7%, jak również ≤6,5%. Ponadto znamienne wyższy odsetek pacjentów w grupie IGlarLixi ± OAD osiągnął docelowy poziom HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała, HbA1c <7% bez udokumentowanej objawowej hipoglikemii, jak również HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz udokumentowanej objawowej hipoglikemii (Tabela 29).

Tabela 28.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD [dane ciągłe] [10, 52]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		IGlar ± OAD		Wynik porównania LSM [95% CI] ^a	p
		N	Zmiana vs baseline LSM (SE)	N	Zmiana vs baseline LSM (SE)		
Zmiana HbA1c [%]		366	-1,1 (0,06)	365	-0,6 (0,06)	-0,5 [-0,6; -0,4]	<0,0001
Zmiana poposiłkowego skoku glikemii (ang. excursion) 2 godziny po posiłku [mmol/l]		329	-3,9 (0,3)	336	-0,5 (0,3)	-3,4 [-3,9; -2,9]	<0,0001
Zmiana 2-godzinnego PPG [mmol/l]	30	332	-4,7 (0,3)	340	-1,4 (0,3)	-3,3 [-3,9; -2,8]	bd
Zmiana FPG [mmol/l]		364	-0,4 (0,1)	364	-0,5 (0,1)	0,1 [-0,2; 0,4]	0,495
Zmiana 7-punktowego SMPG [mmol/l]		323	-1,5 (0,1)	320	-0,6 (0,1)	-0,9 [-1,2; -0,6]	<0,0001

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

Tabela 29.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD [dane dychotomiczne] [10, 52]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD	IGlar ± OAD	Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT [95% CI] ^a	
HbA1c <7%		201/366 (55)	108/365 (30)	1,86 [1,54; 2,23]	4 [4; 6]	<0,0001
HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała		125/366 (34)	49/365 (13)	2,54 [1,89; 3,42]	5 [4; 7]	<0,0001
HbA1c <7% bez udokumentowanej objawowej hipoglikemii	30	116/366 (32)	68/365 (19)	1,70 [1,31; 2,21]	8 [6; 15]	bd
HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz udokumentowanej objawowej hipoglikemii		73/366 (20)	33/365 (9)	2,21 [1,50; 3,24]	10 [7; 18]	<0,0001
HbA1c ≤6,5%		124/366 (34)	52/365 (14)	2,38 [1,78; 3,18]	6 [4; 8]	<0,0001

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

a) Obliczenia własne

WYNIKI ANALIZY W PODGRUPACH

W ramach badania LixiLan-L dla głównego punktu końcowego przeprowadzono liczne analizy w podgrupach wyodrębnionych w zależności od wyjściowych cech pacjentów, takich jak:

- poziom HbA1c,
- BMI,
- czas trwania T2DM,
- rasa,
- wiek,
- płeć,
- terapia MET przed badaniem,
- liczba przyjmowanych OAD przed badaniem.

Wyniki analizy w podgrupach wskazują, że efekt terapeutyczny był w większości przypadków spójny, niezależnie od analizowanej cechy pacjentów (Tabela 29, Tabela 30, Tabela 31, Tabela 32). Istotną statystycznie interakcje pomiędzy grupami odnotowano w dwóch przypadkach. W odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c < 7% większe korzyści z terapii IGLarLixi odnosiła podgrupa z wyjściowym poziomem HbA1c ≥ 8% niż podgrupa z HbA1c < 8%, przy czym w obu podgrupach różnica była na korzyść IGLarLixi + OAD. Z kolei w zakresie 2-godzinnej PPG większą poprawę po zastosowaniu IGLarLixi + OAD odnotowano w podgrupie z BMI < 30 kg/m² niż w podgrupie z BMI ≥ 30 kg/m², przy czym w tym przypadku również w obu podgrupach odnotowano przewagę IGLarLixi + OAD nad IGLar + OAD (Tabela 31).

Tabela 30.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD [dane ciągłe] – analiza w podgrupach w zależności od: wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI [9, 15, 53]

Podgrupa	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		IGlar ± OAD		Wynik porównania		p dla interakcji
		N	Zmiana vs baseline [LSM (SD)]	N	Zmiana vs baseline [LSM (SD)]	LSM [95% CI] ^a	p	
Zmiana HbA1c [%]								
Wyjściowe HbA1c	<8%	165	-0,8 (0,8)	163	-0,3 (0,8)	-0,5 [-0,70; -0,30]	<0,0001	1,00
	≥8	199	-1,4 (0,9)	201	-0,8 (0,9)	-0,5 [-0,70; -0,30]	<0,0001	
Czas trwania T2DM	<10 lat	166	-1,1 (0,9)	150	-0,6 (0,9)	-0,5 [-0,70; -0,30]	<0,0001	1,00
	≥10 lat	198	-1,1 (0,9)	213	-0,6 (0,8)	-0,5 [-0,70; -0,30]	<0,0001	
BMI	<30 kg/m ²	155	-1,1 (0,9)	156	-0,5 (0,9)	-0,6 [-0,80; -0,40]	<0,0001	0,488
	≥30 kg/m ²	209	-1,1 (0,9)	208	-0,6 (0,9)	-0,5 [-0,70; -0,30]	<0,0001	
Rasa	Biała	bd	bd	bd	bd	-0,52 [-0,65; -0,40]	bd	0,900
	Czarna	bd	bd	bd	bd	-0,45 [-0,98; 0,08]	bd	
	Azjatycka	bd	bd	bd	bd	-0,37 [-1,10; 0,37]	bd	
[Redacted]	[Redacted]	30	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Zmiana 2-godzinnej PPG [mmol/l]								
Wyjściowe HbA1c	<8%	152	-4,6 (3,9)	151	-0,8 (4,2)	-3,8 [-4,78; -2,82]	<0,0001	0,322
	≥8%	180	-5,3 (4,9)	189	-2,2 (4,2)	-3,1 [-4,08; -2,12]	<0,0001	
Czas trwania T2DM	<10 lat	151	-4,8 (4,6)	138	-1,8 (3,8)	-3,0 [-3,98; -2,02]	<0,0001	0,348
	≥10 lat	181	-5,1 (4,4)	201	-1,4 (4,5)	-3,6 [-4,38; -2,82]	<0,0001	
BMI	<30 kg/m ²	135	-5,0 (4,7)	143	-0,8 (4,5)	-4,2 [-5,18; -3,22]	<0,0001	0,028
	≥30 kg/m ²	197	-4,9 (4,3)	197	-2,1 (3,9)	-2,8 [-3,58; -2,02]	<0,0001	
Wiek [lata]	≥65	98	-5,2 (4,9) ^b	115	-1,3 (3,9) ^b	-3,9 [-5,08; -2,72] ^b	<0,001	0,332

Podgrupa	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		IGlar ± OAD		Wynik porównania		p dla interakcji
		N	Zmiana vs baseline [LSM (SD)]	N	Zmiana vs baseline [LSM (SD)]	LSM [95% CI] ^a	p	
<65		234	-4,8 (4,3) ^b	225	-1,7 (4,4) ^b	-3,2 [-3,98; -2,42]^b	<0,001	
Zmiana FPG [mmol/l]								
Wyjściowe HbA1c	<8%	165	-0,6 (2,6)	163	-0,3 (2,7)	-0,3 [-0,89; 0,29]	0,370	0,06
	≥8%	199	-0,4 (2,7)	201	-0,8 (2,7)	0,5 [-0,09; 1,09]	0,080	
Czas trwania T2DM	<10 lat	166	-0,9 (2,5)	150	-0,6 (2,5)	-0,3 [-0,89; 0,29]	0,352	0,06
	≥10 lat	198	-0,1 (2,8)	213	-0,6 (2,8)	0,5 [-0,09; 1,09]	0,067	
BMI	<30 kg/m ²	155	-0,2 (2,8)	156	-0,3 (3,0)	0,1 [-0,49; 0,69]	0,739	0,814
	≥30 kg/m ²	209	-0,6 (2,6)	208	-0,8 (2,4)	0,2 [-0,39; 0,79]	0,516	
Wiek [lata]	≥65	110	-0,5 (2,3) ^b	118	-1,0 (2,7) ^b	0,5 [-0,28; 1,28] ^{a,b}	0,14	0,301
	<65	254	-0,4 (2,8) ^b	246	-0,4 (2,7) ^b	-0,04 [-0,43; 0,51] ^{a,b}	0,856	
Zmiana 7-punktowego SMPG [mmol/l]								
Wiek [lata]	≥65	98	-1,6 (1,9) ^b	106	-0,4 (1,9) ^b	-1,3 [-1,89; -0,71]^b	<0,001	0,166
	<65	225	-1,3 (2,0) ^b	214	-0,5 (1,8) ^b	-0,8 [-1,19; -0,41]^b	<0,001	

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

a) obliczenia własne miary rozrzutu – SE przeliczone na 95% CI;

b) przeliczone z mg/dl na mmol/l w kalkulatorze: <https://www.diabetes.co.uk/blood-sugar-converter.html>

Tabela 31.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD [dane ciągłe] – analiza w podgrupach w zależności od: wyjściowego HbA1c^a [14]

Podgrupa	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		IGlar ± OAD		Wynik porównania		p dla interakcji
		N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]	N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]	LSM [95% CI]	p	
Zmiana HbA1c [%]								
HbA1c podczas skriningu	≤8%	97	-1,09 (0,10)	94	-0,53 (0,10)	-0,56 [-0,80; -0,31]	<0,0001	0,301
	8%<HbA1c≤9%	159	-1,44 (0,09)	157	-1,03 (0,09)	-0,41 [-0,59; -0,22]	<0,0001	
	>9%	69	-2,41 (0,12)	80	-1,75 (0,11)	-0,66 [-0,93; -0,39]	<0,0001	

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

a) Wyniki dotyczą populacji pacjentów, którzy ukończyli 30-tyg. okres leczenia i u których nie zastosowano terapii ratunkowej

Tabela 32.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD [dane dychotomiczne] – analiza w podgrupach w zależności od wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI [9, 15]

Podgrupa	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		IGlar ± OAD		Wynik porównania		p	p dla interakcji
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT [95% CI] ^a		
Odsetek pacjentów uzyskujących HbA1c <7%									
Wyjściowe HbA1c	<8%	112/166 (67)	74/163 (45)	1,49 [1,22; 1,81]	5 [4; 9]	<0,0001	0,005		
	≥8%	89/200 (45)	34/202 (17)	2,64 [1,88; 3,73]	4 [3; 6]	<0,0001			
Czas trwania T2DM	<10 lat	94/168 (56)	53/150 (35)	1,58 [1,23; 2,04]	5 [4; 11]	<0,0001	0,121		
	≥10 lat	108/199 (54)	55/214 (26)	2,11 [1,63; 2,74]	4 [3; 6]	<0,0001			
BMI	<30 kg/m ²	91/156 (58)	43/156 (28)	2,12 [1,59; 2,82]	4 [3; 5]	<0,0001	0,223		
	≥30 kg/m ²	110/210 (52)	65/209 (31)	1,68 [1,33; 2,14]	5 [4; 9]	<0,0001			
Wiek [lata]	≥65	57/110 (52)	25/119 (21)	2,47 [1,67; 3,65]	4 [3; 6]	<0,001	0,082		
	<65	143/254 (56)	83/246 (34)	1,67 [1,36; 2,05]	5 [4; 8]	<0,001			

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

a) Obliczenia własne

Tabela 33.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD [dane dychotomiczne] – analiza w podgrupach w zależności od: wyjściowego HbA1c^a [14]

Podgrupa	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		IGlar ± OAD		Wynik porównania		p	p dla interakcji
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^b	NNT [95% CI] ^b		
Odsetek pacjentów uzyskujących HbA1c <7%									
HbA1c podczas skriningu	<8%	72/97 (74)	35/94 (37)	1,99 [1,50; 2,66]	3 [2; 5]	bd	0,601		
	8%<HbA1c≤9%	88/161 (55)	50/158 (32)	1,73 [1,32; 2,26]	5 [3; 9]	bd			
	>9%	36/69 (52)	19/81 (24)	2,22 [1,41; 3,50]	4 [3; 8]	bd			

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

a) Wyniki dotyczą populacji pacjentów, którzy ukończyli 30-tyg. okres leczenia i u których nie zastosowano terapii ratunkowej

b) Obliczenia własne.

5.2.2. Zmiana masy ciała

W 30-tygodniowym okresie obserwacji u pacjentów leczonych IGlarLixi ± OAD obserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości wyjściowych, zaś w grupie IGlar ± OAD obserwowano przyrost średniej masy ciała pacjentów. Wynik porównania wskazuje na istotną statystycznie przewagę IGlarLixi ± OAD nad IGlar ± OAD (Tabela 34).

Tabela 34.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD [10, 52]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		IGlar ± OAD		Wynik porównania		p
		N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]	N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]	LSM [95% CI] ^a		
Zmiana masy ciała [kg]	30	366	-0,7 (0,2)	365	0,7 (0,2)	-1,4 [-1,8; -0,9]	<0,0001	

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

WYNIKI ANALIZY W PODGRUPACH

We wszystkich analizowanych podgrupach, tj. w zależności od wyjściowego poziomu HbA1c, czasu trwania T2DM, wyjściowego BMI oraz wieku pacjentów, w grupie IGlar ± OAD obserwowano istotną statystycznie redukcję masy ciała względem wyniku uzyskanego w grupie leczonej IGlar ± OAD. Wyniki analizy wskazują, że terapia IGlar ± OAD pozwala na uzyskanie korzystnych efektów zdrowotnych w zakresie redukcji masy ciała niezależnie od analizowanych cech populacji (Tabela 35).

Tabela 35.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD – analiza w podgrupach w zależności od wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI [9, 15]

Podgrupa	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		IGlar ± OAD		Wynik porównania LSM (SE)	p
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> [LSM (SE)]	N	Zmiana vs <i>baseline</i> [LSM (SE)]		
Zmiana masy ciała [kg]							
Wyjściowe HbA1c	<8%	166	-0,8 (bd)	163	1,0 (bd)	-1,7 (0,3)	<0,0001
	≥8%	199	-0,3 (bd)	202	0,7 (bd)	-1,1 (0,3)	<0,0001
Czas trwania T2DM	<10 lat	166	-0,6 (bd)	150	0,9 (bd)	-1,5 (0,3)	<0,0001
	≥10 lat	199	-0,4 (bd)	214	0,8 (bd)	-1,2 (0,3)	<0,0001
BMI	<30 kg/m ²	155	-0,1 (bd)	156	1,1 (bd)	-1,1 (0,3)	0,001
	≥30 kg/m ²	210	-0,9 (bd)	209	0,7 (bd)	-1,5 (0,3)	<0,0001
Wiek [lata]	≥65	110	-1,2 (2,8)	119	0,6 (2,5)	-1,8 (0,4)	<0,001
	<65	255	-0,2 (3,3)	246	1,0 (2,8)	-1,2 (0,3)	<0,001

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

5.2.3. Dawka insuliny

Po 30 tyg. terapii wzrost średniej całkowitej dobowej dawki insuliny był podobny dla obu ocenianych interwencji, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami (Tabela 36). Niemniej w grupie leczonej IGlarLixi ± OAD znamiennej mniejszy odsetek pacjentów wymagał zastosowania terapii ratunkowej w porównaniu z grupą leczoną IGlar ± OAD (Tabela 37).

Tabela 36.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD [10, 52]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		IGlar ± OAD		Wynik porównania LSM [95% CI] ^a	p
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> [LSM (SE)]	N	Zmiana vs <i>baseline</i> [LSM (SE)]		
Zmiana dawki insuliny [U]	30	366	10,6 (0,6)	365	10,9 (0,6)	-0,3 [-1,8; 1,3]	0,736

Tabela 37.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do terapii ratunkowej dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD [10, 52]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD	IGlar ± OAD	Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT [95% CI] ^a	
Zastosowanie terapii ratunkowej	30	10/366 (3)	22/365 (6)	0,45 [0,22; 0,94]	31 [16; 297]	bd

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

WYNIKI ANALIZY W PODGRUPACH

Wyniki analizy w podgrupach wskazują na podobny wzrost całkowitej dobowej dawki insuliny w przypadku obu ocenianych interwencji. Nie stwierdzono interakcji dla podgrup wyodrębnionych w zależności od wyjściowego BMI oraz czasu trwania T2DM (Tabela 38). Istotną interakcję obserwowano natomiast dla podgrup wyodrębnionych w oparciu o wyjściową wartość HbA1c (Tabela 39).

Tabela 38.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do dawki insuliny dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD [dane ciągłe] – analiza w podgrupach w zależności od: wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI [9]

Podgrupa	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		IGlar ± OAD		Wynik porównania	p	p dla interakcji
		N	Wartość końcowa [Średnia (SD)]	N	Wartość końcowa [Średnia (SD)]	MD [95% CI] ^a		
Dawka insuliny IGlar [U] w 30 tyg.								
Wyjściowe HbA1c	<8%	165	45,6 (12,1)	163	44,8 (13,2)	0,80 [-1,94; 3,54]	bd	0,100
	≥8	200	45,8 (13,5)	202	48,1 (11,8)	-2,30 [-4,78; 0,18]	bd	
Czas trwania T2DM	<10 lat	166	46,4 (12,8)	150	48,6 (12,4)	-2,20 [-4,98; 0,58]	bd	0,266
	≥10 lat	199	45,1 (12,9)	214	45,2 (12,4)	-0,10 [-2,54; 2,34]	bd	
BMI	<30 kg/m ²	155	40,6 (12,4)	156	42,8 (12,7)	-2,20 [-4,99; 0,59]	bd	0,229
	≥30 kg/m ²	210	49,5 (11,9)	209	49,5 (11,6)	0,00 [-2,25; 2,25]	bd	

Tabela 39.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do dawki insuliny dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD [dane ciągłe] – analiza w podgrupach w zależności od: wyjściowego HbA1c^a [14]

Podgrupa	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		IGlar ± OAD		Wynik porównania	p	p dla interakcji
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI] ^a		
Dawka insuliny IGlar [U/d] w 30 tyg.								
HbA1c podczas skriningu	≤8%	97	48 (12)	94	44 (12)	4,00 [0,60; 7,40]	bd	0,034
	8%<HbA1c≤9%	161	46 (13)	158	47 (12)	-1,00 [-3,74; 1,74]	bd	
	>9%	69	47 (12)	81	49 (12)	-2,00 [-5,85; 1,85]	bd	

a) Wyniki dotyczą populacji pacjentów, którzy ukończyli 30-tyg. okres leczenia i u których nie zastosowano terapii ratunkowej

5.2.4. Jakość życia

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

The table content is almost entirely redacted with black boxes. Only a few small black squares are visible, which may represent missing data or specific markers in the original document. The table structure suggests a comparison between two groups across multiple rows of data.








a) obliczenia własne

5.2.5. Hipoglikemie

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że terapia IGlarLixi ± OAD nie powoduje wzrostu ryzyka hipoglikemii w stosunku do terapii IGlar ± OAD. W 30-tygodniowym okresie obserwacji odsetki pacjentów, u których wystąpiły epizody objawowej udokumentowanej hipoglikemii, czy objawowej hipoglikemii ogółem, były zbliżone w obu analizowanych grupach. Częstość epizodów hipoglikemicznych, przy uwzględnieniu czasu trwania leczenia daną interwencją, była numerycznie mniejsza w grupie pacjentów leczonych IGlarLixi ± OAD w porównaniu z grupą IGlar ± OAD, w badaniu nie podano jednak informacji na temat istotności statystycznej obserwowanej różnicy. Epizody ciężkiej hipoglikemii występowały sporadycznie, ze zbliżoną częstością w obu analizowanych grupach (Tabela 42, Tabela 43).

Tabela 42.









Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD [dane dychotomiczne] [52, 53]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD	IGlar ± OAD	Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	
Objawowa udokumentowana hipoglikemia (SMPG ≤ 3,9 mmol/l)		146/365 (40)	155/365 (42)	0,94 [0,79; 1,12]	-0,02 [-0,10; 0,05]	bd
	30					
						
Ciężka objawowa hipoglikemia		4/365 (1)	1/365 (<1)	4,00 [0,45; 35,62]	0,01 [-0,004; 0,02]	bd

a) Obliczenia własne;

Tabela 43.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs IGlar + OAD [dane ciągłe] [52, 53]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		IGlar + OAD		Wynik porównania	p
		N	Częstość [epizody/PY]	N	Częstość [epizody/PY]	Rate ratio [95% CI]	
Objawowa udokumentowana hipoglikemia (SMPG ≤ 3,9 mmol/l)		365	3,03	365	4,22	0,72	bd
	30						
							
Ciężka objawowa hipoglikemia		365	0,02	365	<0,01	>2 ^a	bd

a) W badaniu podano wynik dla porównania IGlarLixi + OAD vs IGlar + OAD wynoszący 0,77 [0,55; 1,07], prawdopodobnie jest on błędny

WYNIKI ANALIZY W PODGRUPACH

We wszystkich analizowanych podgrupach (tj. w zależności od wyjściowego poziomu HbA1c, czasu trwania T2DM, wyjściowego BMI, wieku pacjentów) epizody objawowej udokumentowanej hipoglikemii występowały u zbliżonego odsetka chorych, bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami. Dla żadnej z wyodrębnionych podgrup nie stwierdzono istotnej statystycznie interakcji, co świadczy o tym, że ryzyko hipoglikemii jest niezależne od analizowanych cech populacji (Tabela 44, Tabela 45, Tabela 46).

Tabela 44.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD – analiza w podgrupach w zależności od wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI [dane dychotomiczne] [9, 15]

Podgrupa	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD	IGlar ± OAD	Wynik porównania		p	p dla interakcji
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a		
Objawowa udokumentowana hipoglikemia							
Wyjściowe HbA1c	<8%	54/165 (33)	69/163 (42)	0,77 [0,58; 1,03]	-0,10 [-0,20; 0,01]	0,077	0,071
	≥8%	92/200 (46)	86/202 (43)	1,08 [0,87; 1,35]	0,03 [-0,06; 0,13]	0,482	
Czas trwania T2DM	<10 lat	68/166 (41)	55/150 (37)	1,12 [0,85; 1,48]	0,04 [-0,06; 0,15]	0,440	0,114
	≥10 lat	78/199 (39)	100/214 (47)	0,84 [0,67; 1,05]	-0,08 [-0,17; 0,02]	0,099	
BMI	<30 kg/m ²	74/155 (48)	78/156 (50)	0,95 [0,76; 1,20]	-0,02 [-0,13; 0,09]	0,666	0,904
	≥30 kg/m ²	72/210 (34)	77/209 (37)	0,93 [0,72; 1,20]	-0,03 [-0,12; 0,07]	0,582	
Wiek [lata]	≥65	40/110 (36)	52/119 (44)	0,83 [0,60; 1,15]	-0,07 [-0,20; 0,05]	bd	0,372
	<65	106/255 (42)	103/246 (42)	0,99 [0,81; 1,22]	-0,003 [-0,09; 0,08]	bd	

a) Obliczenia własne

Tabela 45.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka objawowej udokumentowanej hipoglikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs IGlar + OAD – analiza w podgrupach względem wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI [dane ciągłe] [3]

Podgrupa	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		BiAsp 30 + OAD		Wynik porównania	p
		N	Częstość [epizody/PY]	N	Częstość [epizody/PY]	Rate ratio [95% CI]	
Wyjściowe HbA1c	<8%	165	2,0	163	3,4	bd	0,077
	≥8%	200	3,9	202	4,9	bd	0,482
Czas trwania T2DM	<10 lat	166	2,8	150	3,0	bd	0,440
	≥10 lat	199	3,3	214	5,1	bd	0,099
BMI	<30 kg/m ²	155	4,8	156	6,3	bd	0,666
	≥30 kg/m ²	210	1,8	209	2,7	bd	0,582
Wiek [lata]	≥65	110	2,84	119	4,91	bd ^a	bd
	<65	255	3,12	246	3,88	bd ^b	bd

a) W badaniu podano różnicę (SE) względem IGlarLixi, wynoszącą 2,07 (0,35)

b) W badaniu podano różnicę (SE) względem IGlarLixi, wynoszącą 0,77 (0,22)

Tabela 46.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGlarLixi ± OAD vs IGlar ± OAD – analiza w podgrupach w zależności od wyjściowego HbA1c^a [14]

Podgrupa	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD	IGlar ± OAD	Wynik porównania		p	p dla interakcji
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^b	RD [95% CI] ^b		
Objawowa udokumentowana hipoglikemia							
HbA1c podczas skriningu	≤8%	35/97 (36)	45/94 (48)	0,75 [0,54; 1,06]	-0,12 [-0,26; 0,02]	bd	0,249
	8%<HbA1c ≤9%	71/161 (44)	65/158 (41)	1,07 [0,83; 1,38]	0,03 [-0,08; 0,14]	bd	
	>9%	28/69 (41)	32/81 (40)	1,03 [0,69; 1,52]	0,01 [-0,15; 0,17]	bd	

a) Wyniki dotyczą populacji pacjentów, którzy ukończyli 30-tyg. okres leczenia i u których nie zastosowano terapii ratunkowej

b) Obliczenia własne

Tabela 47.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka objawowej udokumentowanej hipoglikemii dla porównania IGLarLixi + OAD vs IGLar + OAD – analiza w podgrupach w zależności od wyjściowego HbA1c [dane ciągłe] [14]

Podgrupa	OI [tyg.]	IGlarLixi + OAD		BiAsp 30 + OAD		Wynik porównania		p
		N	Częstość [epizody/PY]	N	Częstość [epizody/PY]	Rate ratio [95% CI]		
Wyjściowe HbA1c	≤8%	97	1,8	94	5,1	bd	bd	
	8%<HbA1c≤9%	161	2,8	158	3,8	bd	bd	
	>9%	69	3,7	81	4,2	bd	bd	

a) Wyniki dotyczą populacji pacjentów, którzy ukończyli 30-tyg. okres leczenia i u których nie zastosowano terapii ratunkowej

5.2.6. Zdarzenia niepożądane

Obie interwencje były dobrze tolerowane. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IGLarLixi ± OAD a IGLar ± OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym również zdarzeń o charakterze ciężkim. Terapia IGLarLixi związana była natomiast z istotnie większym ryzykiem zdarzeń ze strony układu pokarmowego, w tym nudności i wymiotów. Zdarzenia te zwykle miały nasilenie lekkie do umiarkowanego i jedynie u pojedynczych pacjentów stanowiły przyczynę zaprzestania leczenia. Ponadto u istotnie większego odsetka pacjentów leczonych IGLarLixi ± OAD raportowano zdarzenia ze strony układu nerwowego, należy jednak podkreślić, że w grupie IGLarLixi ± OAD u większego odsetka chorych występowały choroby układu nerwowego wyjściowo (Tabela 48).

Tabela 48.

Profil bezpieczeństwa terapii IGLarLixi w porównaniu do IGLar u pacjentów z T2DM w badaniu LixiLan-L [52]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD	IGlar ± OAD	Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	
AE ogólne						
TEAE ogółem	30	195/365 (53)	191/365 (52)	1,02 [0,89; 1,17]	0,01 [-0,06; 0,08]	bd
SAE ogółem		20/365 (5)	18/365 (5)	1,11 [0,60; 2,07]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
TEAE prowadzące do zgonu		1/365 (<1)	2/365 (1)	0,50 [0,05; 5,49]	-0,003 [-0,01; 0,01]	bd
TEAE prowadzące do przerwania leczenia		10/365 (3)	3/365 (1)	3,33 [0,92; 12,01]	NNH = 52 [26; 24516]	bd
Szczegółowe AE występujące u ≥5% pacjentów						
Infekcje i infestacje	30	98/365 (27)	112/365 (31)	0,88 [0,70; 1,10]	-0,04 [-0,10; 0,03]	bd
Zaburzenia układu nerwowego		39/365 (11)	19/365 (5)	2,05 [1,21; 3,48]	NNH = 18 [10; 63]	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		62/365 (17)	29/365 (8)	2,14 [1,41; 3,24]	NNH = 11 [7; 23]	bd
Nudności		38/365 (10)	2/365 (1)	19,00 [4,62; 78,17]	NNH = 10 [7; 15]	bd
Zaprzestanie leczenia z powodu nudności		4/365 (1)	0/365 (0)	9,00 [0,49; 166,56]	0,01 [-0,001; 0,02]	bd
Wymioty		13/365 (4)	2/365 (1)	6,50 [1,48; 28,60]	NNH = 33 [19; 103]	bd

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	
Zaprzestanie leczenia z powodu wymiotów		0/365 (0)	0/365 (0)	-	-	bd
Biegunka		16/365 (4)	10/365 (3)	1,60 [0,74; 3,48]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
Zaprzestanie leczenia z powodu biegunki		0/365 (0)	0/365 (0)	-	-	bd

Kolorem **malinowym** oznaczono wynik istotny statystycznie na niekorzyść terapii IGlarLixi

a) Obliczenia własne

5.3. Porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD

5.3.1. Kontrola glikemii

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie wyższą skuteczność terapii IGlarLixi ± OAD w porównaniu z IDegAsp ± OAD w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c oraz odsetka pacjentów, uzyskujących docelowe wartości HbA1c <7% oraz ≤6,5%. Warto podkreślić, że w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c uzyskana różnica pomiędzy IGlarLixi ± OAD a IDegAsp ± OAD była istotna klinicznie. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do redukcji poziomu FPG (Tabela 49).

Tabela 49.

Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD w odniesieniu do kontroli glikemii

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (MD/RR [95% CI])		
		IGlarLixi ± OAD vs BI ± OAD	IDegAsp ± OAD vs BI ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD
Zmiana HbA1c [%]	26–30	-0,5 [-0,6; -0,4]	-0,03 [-0,20; 0,14]	MD = -0,47 [-0,67; -0,27]
Zmiana FPG [mmol/l]	26–30	0,1 [-0,2; 0,4]	0,33 [-0,11; 0,77]	MD = -0,23 [-0,76; 0,30]
HbA1c < 7%	26–30	1,86 [1,54; 2,23]	1,10 [0,87; 1,38]	RR = 1,69 [1,26; 2,27]
HbA1c ≤ 6,5%	26–30	2,38 [1,78; 3,18]	1,27 [0,89; 1,82]	RR = 1,87 [1,18; 2,96]

Kolorem **zielonym** oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

5.3.2. Zmiana masy ciała

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia IGlarLixi ± OAD w porównaniu z IDegAsp ± OAD pozwala na uzyskanie znamiennej statystycznie redukcji średniej masy ciała w analizowanym przedziale okresu obserwacji (Tabela 50).

Tabela 50.
Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (MD [95% CI])		
		IGlarLixi ± OAD vs BI ± OAD	IDegAsp ± OAD vs BI ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD
Zmiana masy ciała [kg]	26–30	-1,4 [-1,8; -0,9]	0,33 [-0,17; 0,83]	-1,73 [-2,40; -1,06]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

5.3.3. Hipoglikemie

W związku z różnicami w definicjach, porównanie pośrednie możliwe było wyłącznie w przypadku ciężkich hipoglikemii oraz hipoglikemii udokumentowanych (z poziomem SMPG <3,3 lub <3,1 mmol/l w zależności od badania). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkiej hipoglikemii ani hipoglikemii udokumentowanych u pacjentów stosujących IGlarLixi ± OAD w porównaniu z IDegAsp ± OAD (Tabela 51).

Tabela 51.
Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD w odniesieniu do hipoglikemii

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
		IGlarLixi ± OAD vs BI ± OAD	IDegAsp ± OAD vs BI ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD
Ciężka hipoglikemia	26–30	4,00 [0,45; 35,62]	0,14 [0,01; 2,79]	27,64 [0,70; 1094,86]
Objawowa udokumentowana hipoglikemia	26–30	██████████	1,09 [0,91; 1,31]	0,98 [0,72; 1,35]

5.3.4. Zdarzenia niepożądane

Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD z IDegAsp ± OAD wskazują na podobny ogólny profil bezpieczeństwa obu interwencji. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku występowania AE ogółem, SAE oraz AE prowadzących do przerwania terapii. Porównanie IGlarLixi ± OAD z IDegAsp ± OAD w odniesieniu do częstości zdarzeń żołądkowo-jelitowych nie było możliwe z uwagi na brak informacji dotyczących tego punktu końcowego w badaniu dla IDegAsp ± OAD (Tabela 52).

Tabela 52.
Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
		IGlarLixi ± OAD vs BI ± OAD	IDegAsp ± OAD vs BI ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD
AE ogółem	26–30	1,02 [0,89; 1,17]	0,92 [0,80; 1,07]	1,11 [0,90; 1,35]
AE prowadzące do przerwania terapii	26–30	3,33 [0,92; 12,01]	0,34 [0,01; 8,25]	9,87 [0,32; 309,04]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
		IGlarLixi ± OAD vs BI ± OAD	IDegAsp ± OAD vs BI ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD
SAE	26–30	1,11 [0,60; 2,07]	1,27 [0,51; 3,15]	0,88 [0,29; 2,64]
Zgon	26–30	0,50 [0,05; 5,49]	0 vs 0	nd

5.4. Porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD

5.4.1. Kontrola glikemii

Wyniki porównania pośredniego wskazują na istotnie wyższą skuteczność terapii IGlarLixi ± OAD w porównaniu z BI + bolus 1x/d ± OAD w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c oraz odsetka pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c <7% oraz ≤6,5%. Ponadto terapia IGlarLixi ± OAD prowadziła do istotnie statystycznie większej redukcji FPG w porównaniu z BI + bolus 1x/d ± OAD (Tabela 53).

Tabela 53.
Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs BI+bolus 1x/d ± OAD w odniesieniu do kontroli glikemii

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (MD/RR [95% CI])		
		IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD
Zmiana HbA1c [%]	24–26	-0,24 [-0,39; -0,10]	0,20 [0,07; 0,33]	MD = -0,44 [-0,63; -0,24]
Zmiana FPG [mmol/l]	24–26	-0,91 [-1,47; -0,34]	-0,14 [-0,60; 0,31]	MD = -0,77 [-1,50; -0,04]
HbA1c < 7%	24–26	1,33 [1,12; 1,58]	0,82 [0,66; 1,02]	RR = 1,62 [1,22; 2,15]
HbA1c ≤ 6,5%	24–26	1,70 [1,24; 2,33]	0,86 [0,55; 1,34]	RR = 1,98 [1,15; 3,40]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

5.4.2. Zmiana masy ciała

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia IGlarLixi ± OAD w porównaniu z BI + bolus 1x/d ± OAD pozwala na uzyskanie znamienne statystycznie większej redukcji średniej masy ciała (Tabela 54).

Tabela 54.
Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (MD/RR [95% CI])		
		IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD
Zmiana masy ciała [kg]	24–26	-1,86 [-2,28; -1,43]	-0,56 [-1,00; -0,12]	MD = -1,30 [-1,91; -0,69]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

5.4.3. Dawka insuliny

W porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy IGlarLixi ± OAD a BI + bolus 1x/d ± OAD w odniesieniu do zmiany średniej dobowej dawki insuliny. W związku z różnicami w sposobie raportowania danych w badaniach dla komparatora uwzględnionych w porównaniu pośrednim (szczegółowe wyniki: Aneks A.2.3), przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniającą wyłącznie wyniki badania, w którym sposób raportowania danych był zbliżony do badania dla ocenianej interwencji. Wyniki analizy wrażliwości są zbieżne z porównaniem głównym – nie wykazano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami dla analizowanego punktu końcowego (Tabela 55).

Tabela 55.
Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1 x/d ± OAD w odniesieniu do zmiany dawki insuliny

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (MD/RR [95% CI])		
		IGlarLixi ± OAD vs MIX ± OAD	BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD
Zmiana średniej dobowej dawki insuliny [U]	24–26		-5,94 [-13,57; 1,69]	MD = -6,26 [-14,30; 1,78]
Zmiana średniej dobowej dawki insuliny [U] (analiza wrażliwości)	24–26	-12,2 [-14,8; -9,7]	-10,1 [-15,86; -4,34]	MD = -2,10 [-8,40; 4,20]

5.4.4. Hipoglikemie

Z uwagi na różnice w definicjach uwzględnionych w poszczególnych badaniach, porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus 1x/d ± OAD możliwe było wyłącznie w odniesieniu do nocnych hipoglikemii oraz epizodów o charakterze ciężkim. Wyniki porównania pośredniego wskazują, że z terapią IGlarLixi ± OAD związane jest istotnie statystycznie niższe ryzyko epizodów hipoglikemii nocnej niż z terapią BI + bolus 1x/d ± OAD. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do epizodów o charakterze ciężkim (Tabela 56).

Tabela 56.
Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs BI+bolus 1x/d ± OAD w odniesieniu do hipoglikemii

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
		IGlarLixi ± OAD vs MIX± OAD	BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD
Ciężka hipoglikemia	24–26	0,50 [0,05; 5,48]	1,14 [0,53; 2,44]	0,44 [0,04; 5,44]
Hipoglikemia nocna (pomiędzy snem a przebudzeniem się)	24–26	0,74 [0,53; 1,01]	1,25 [1,03; 1,52]	0,59 [0,41; 0,86]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

5.4.5. Zdarzenia niepożądane

W porównaniu pośrednim nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IGlarLixi ± OAD oraz BI + bolus 1x/d ± OAD pod względem ryzyka występowania AE ogółem, AE prowadzących do przerwania terapii, SAE oraz zgonów. Ponadto w porównaniu pośrednim nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do ryzyka zdarzeń żołądkowo-jelitowych takich jak biegunka i wymioty (Tabela 57).

Tabela 57.
Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
		IGlarLixi ± OAD vs MIX± OAD	BI + bolus ± OAD vs MIX ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus ± OAD
AE ogólne				
AE ogółem	24–26	1,18 [0,96; 1,44]	0,97 [0,68; 1,38]	1,21 [0,96; 1,53]
AE prowadzące do przerwania terapii	24–26	1,00 [0,25; 3,96]	0,97 [0,20; 4,81]	1,02 [0,12; 8,46]
SAE	24–26	0,92 [0,42; 2,00]	1,69 [0,31; 9,33]	0,55 [0,08; 3,56]
Zgony	24–26	0,20 [0,01; 4,14]	0,97 [0,10; 9,28]	0,21 [0,005; 9,02]
AE szczegółowe				
Biegunka	24–26	0,80 [0,22; 2,95]	1,29 [0,56; 2,97]	0,62 [0,13; 2,93]
Wymioty	24–26	4,99 [0,59; 42,53]	3,22 [0,90; 11,48]	1,55 [0,13; 18,75]

5.5. Zestawienie wyników skuteczności i bezpieczeństwa terapii BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD oraz IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD

Z uwagi na istotną heterogeniczność badań SoliMix i Rosenstock 2008 porównanie pośrednie IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus 3x/d ± OAD przez wspólną grupę referencyjną uznano za

niezasadne (Rozdz. 4.2.). W związku z powyższym w niniejszej analizie ograniczono się do przedstawienia rezultatów porównania BI + bolus 3x/d ± OAD względem MIX ± OAD uzyskanych w badaniu pierwotnym Rosenstock 2008 oraz wyników porównania IGlarLixi + OAD względem MIX + OAD uzyskanych w badaniu SoliMix. Szczegółowe wyniki badania Rosenstock 2008 dla porównania BI + bolus 3x/d ± OAD względem MIX ± OAD zaprezentowano w Aneksie (A.3).

5.5.1. Kontrola glikemii

W 24-tygodniowym okresie obserwacji wykazano, że w porównaniu ze schematem MIX ± OAD zarówno schemat BI + bolus 3x/d ± OAD, jak również terapia IGlarLixi ± OAD prowadzą do istotnej statystycznie redukcji poziomu HbA1c (Tabela 58), a także zwiększają odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c (Tabela 59).

Tabela 58.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii, zestawienie wyników porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD i porównania wyników IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD [dane ciągłe] [16, 29]

Punkt końcowy	Wynik porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD		Wynik porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	
	OI [tyg.]	MD [95% CI]	OI [tyg.]	LSM [95% CI]
Redukcja poziomu HbA1c [%]	24	-0,22 [-0,41; -0,04]	26	-0,24 [-0,39; -0,10]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii BI + bolus 3x/d ± OAD i/lub IGlarLixi + OAD

Tabela 59.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii, zestawienie wyników porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD i porównania wyników IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD [dane dychotomiczne] [16, 29]

Punkt końcowy	Wynik porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD			Wynik porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD		
	OI [tyg.]	RR [95% CI] ^a	NNT [95% CI] ^a	OI [tyg.]	RR [95% CI] ^a	NNT [95% CI] ^a
HbA1c <7%	24	1,28 [1,07; 1,54]	7 [4; 24]	26	1,33 [1,12; 1,58]	10 [6; 25]
HbA1c ≤6,5%		1,42 [1,09; 1,87]	7 [4; 27]		1,70 [1,24; 2,33]	12 [8; 29]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii BI + bolus 3x/d ± OAD i/lub IGlarLixi + OAD

a) Obliczenia własne

5.5.2. Zmiana masy ciała

W porównaniu z terapią MIX ± OAD schemat BI + bolus 3x/d ± OAD cechuje się porównywalnym wpływem na masę ciała, podczas gdy schemat IGlarLixi + OAD przyczynia się do istotnej statystycznej redukcji masy ciała, średnio o niespełna 2 kg względem terapii mieszkankami insulinowymi (Tabela 60).

Tabela 60.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała, zestawienie wyników porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD i porównania wyników IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD [16, 29]

Punkt końcowy	Wynik porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD		Wynik porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	
	OI [tyg.]	MD [95% CI]	OI [tyg.]	LSM [95% CI]
Zmiana masy ciała [kg]	24	0,50 [-0,45; 1,45] ^a	26	-1,86 [-2,28; -1,43]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii BI + bolus 3x/d ± OAD i/lub IGLarLixi + OAD

a) Obliczenia własne.

5.5.3. Dawka insuliny

W grupie leczonej schematem BI + bolus 3 x/d ± OAD zapotrzebowanie na insulinę było o około 23 IU większe niż w ramieniu MIX ± OAD, natomiast w przypadku stosowania IGLarLixi średnia dobowa dawka insuliny była o około 12 IU niższa niż w grupie leczonej schematem MIX ± OAD (Tabela 61).

Tabela 61.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny, zestawienie wyników porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD i porównania wyników IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD [16, 29]

Punkt końcowy	Wynik porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD		Wynik porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	
	OI [tyg.]	MD [95% CI]	OI [tyg.]	LSM [95% CI]
Zmiana dobowej dawki insuliny [U]	24	23,00 [5,93; 40,07] ^a	26	-12,2 [-14,8; -9,7]

Kolorem malinowym oznaczono wynik istotny statystycznie na niekorzyść terapii BI + bolus 3x/d ± OAD

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGLarLixi + OAD

a) Obliczenia własne na podstawie wartości końcowych, wynoszących dla BI + bolus 3x [średnia (SD)]: 146 (85); dla MIX = 123 (69)

5.5.4. Hipoglikemie

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy schematami BI + bolus 3 x/d ± OAD oraz MIX ± OAD, natomiast w bezpośrednim porównaniu wykazano, że terapia IGLarLixi + OAD przyczyniała się do redukcji ryzyka epizodów hipoglikemii względem schematu MIX ± OAD. Ciężkie hipoglikemie występowały sporadycznie podczas leczenia wszystkimi analizowanymi schematami, bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (Tabela 62).

Tabela 62.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do hipoglikemii, zestawienie wyników porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD i porównania wyników IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD [16, 29]

Punkt końcowy	Wynik porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD			Wynik porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD		
	OI [tyg.]	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	OI [tyg.]	RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a
Hipoglikemia objawowa ogółem	24	0,98 [0,92; 1,05]	-0,02 [-0,08; 0,05]	26	bd	bd
Hipoglikemia udokumentowana ogółem		bd	bd		0,74 [0,62; 0,88]	NNT = 9 [6; 21]

Punkt końcowy	Wynik porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD			Wynik porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD		
	OI [tyg.]	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	OI [tyg.]	RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a
Hipoglikemia nocna		1,01 [0,85; 1,20]	0,01 [-0,09; 0,11]		0,74 [0,53; 1,01] ^b	RD = -0,05 [-0,09; 0,001]
					0,58 [0,37; 0,88]^c	NNT = 20 [12; 85]
Ciężka hipoglikemia		0,67 [0,19; 2,32]	-0,01 [-0,04; 0,02]		0,50 [0,05; 5,48]	RD = -0,002 [-0,01; 0,01]
Objawowa udokumentowana hipoglikemia (poziom glukozy w osoczu <4,0 mmol/l)		1,00 [0,93; 1,08]	0,00 [-0,07; 0,07]		bd	bd
Udokumentowana hipoglikemia stopnia I wg ADA (<3,9 mmol/l i ≥3,0 mmol/l)		bd	bd		0,67 [0,55; 0,81]	NNT = 8 [6; 16]
Objawowa udokumentowana hipoglikemia (poziom glukozy w osoczu <3,3 mmol/l)		1,01 [0,91; 1,12]	0,01 [-0,07; 0,09]		bd	bd
Udokumentowana hipoglikemia stopnia II wg ADA (<3,0 mmol/l)		bd	bd		0,49 [0,32; 0,76]	NNT = 16 [10; 37]
Objawowa udokumentowana hipoglikemia (poziom glukozy w osoczu <2,8 mmol/l)		1,11 [0,93; 1,31]	0,06 [-0,04; 0,16]		bd	bd

a) Obliczenia własne;

b) Wynik dotyczy hipoglikemii nocnych występujących pomiędzy snem a przebudzeniem się

c) Wynik dotyczy hipoglikemii nocnych występujących pomiędzy godz. 00:00 a 6:00

5.5.5. Zdarzenia niepożądane

Profil bezpieczeństwa BI + bolus 3x/d ± OAD oraz IGLarLixi + OAD nie różnił się istotnie statystycznie od schematu MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka występowania AE ogółem, AE prowadzących do przerwania terapii, czy AE o charakterze ciężkim. Jedynie ryzyko zdarzeń żołądkowo-jelitowych (nudności i wymioty) były wyższe u pacjentów leczonych IGLarLixi + OAD niż w przypadku terapii MIX ± OAD (Tabela 63).

Tabela 63.

Wyniki analizy bezpieczeństwa, zestawienie wyników porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD i porównania wyników IGLarLixi + OAD vs MIX + OAD [16, 29]

Punkt końcowy	Wynik porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD			Wynik porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD		
	OI [tyg.]	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	OI [tyg.]	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
AE ogółem						
AE ogółem	24	1,15 [0,65; 2,02]	0,02 [-0,05; 0,08]	26	1,18 [0,96; 1,44]	0,05 [-0,01; 0,11]

Punkt końcowy	Wynik porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD			Wynik porównania IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD		
	OI [tyg.]	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	OI [tyg.]	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a
AE prowadzące do przerwania terapii		2,00 [0,18; 21,87]	0,01 [-0,01; 0,02]		1,00 [0,25; 3,96]	-0,00002 [-0,01; 0,01]
SAE ogółem		1,50 [0,54; 4,13]	0,02 [-0,02; 0,06]		0,92 [0,42; 2,00]	-0,002 [-0,02; 0,02]
Szczegółowe AE						
Nudności	24	0,20 [0,01; 4,14]	-0,01 [-0,03; 0,01]	26	68,84 [4,23; 1119,41]	NNH = 13 [9; 19]
Wymioty		0,33 [0,01; 8,13]	-0,01 [-0,02; 0,01]		4,99 [0,59; 42,53]	0,01 [-0,002; 0,02]

Kolorem malinowym oznaczono wynik istotny statystycznie na niekorzyść terapii IGLarLixi

a) Obliczenia własne

5.6. Analiza efektywności rzeczywistej IGLarLixi

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa IGLarLixi pacjentów leczonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej raportowano w trzech odnalezionych badaniach – **ENSURE (Candido 2021)** [36], **Star.ro (Guja 2021)** [37] oraz **Kis 2021** [38].

W pracy ENSURE (Candido 2021) IGLarLixi przyjmowało 675 pacjentów, spośród których 454 (67%) otrzymywało wcześniej BI. Wyniki dotyczące skuteczności były dostępne dla 184 pacjentów. W 6-miesięcznym okresie obserwacji terapia IGLarLixi przyczyniła się do istotnej statystycznie redukcji HbA1c względem wartości wyjściowych o -0,77 punktu procentowego w populacji ogólnej oraz o -0,92 punktu u pacjentów leczonych schematami zgodnymi z ChPL. Obserwowano ponadto istotny spadek masy ciała o -1,21 kg, zaś dobową dawkę IGLarLixi została zwiększona o 5,14 U. Wyniki badania wskazują na korzystny profil bezpieczeństwa (dane dostępne dla 171 pacjentów). W 6-miesięcznym okresie obserwacji nie raportowano epizodów ciężkiej hipoglikemii, zaś hipoglikemia zdefiniowana jako poziom glukozy ≤ 70 i ≤ 54 mg/ml występowała z częstością odpowiednio 0,26 i 0,05 zdarzenia / pacjenta / miesiąc. W okresie 6 miesięcy obserwacji terapię przerwało 18% chorych [36].

Badanie Star.ro (Guja 2021) przeprowadzono w grupie 808 dorosłych pacjentów z T2DM, z których 473 (58,6%) leczono uprzednio BI. Po 24 tygodniach terapii IGLarLixi obserwowano istotne statystycznie obniżenie HbA1c względem wartości odnotowanych na początku terapii. Redukcja HbA1c w całej grupie badanej wynosiła -1,4%, w podgrupie leczonej wcześniej OAD -1,8%, natomiast w podgrupie leczonej BI -0,9%². Ogólnie 42% pacjentów uzyskało docelową wartość HbA1c $< 7,5\%$. Masa ciała pacjentów zmniejszyła się średnio o 1,6 kg. Częstość epizodów hipoglikemii była niewielka – u 1,3% badanych wystąpiły epizody objawowej lub potwierdzonej hipoglikemii podczas 24 tygodni obserwacji [37].

² W publikacji podano wynik 0,9%, niemniej przypuszczalnie w wyniku błędu drukarskiego pominięto przy nim „-”, w tym celu skontaktowano się z autorem publikacji, który potwierdził, że prawidłowy wynik wynosi „-0,9%”

W trzecim z odnalezionych badań Kis 2021 raportowano skuteczność IGlarLixi w populacji ogólnej 353 pacjentów, z których jedynie 71 stanowiło populację leczoną wcześniej BI (odpowiadającą populacji docelowej niniejszej analizy). W całej populacji badania, niezależnie od wcześniejszej terapii przeciwcukrzycowej, redukcję HbA_{1c} o ≥ 1 punkt procentowy uzyskało 60,9% pacjentów. W 26-tygodniowym okresie obserwacji we wszystkich analizowanych parametrach odnoszących się do kontroli glikemii stwierdzono istotną redukcję względem wartości początkowych, która dla zmiany HbA_{1c} wynosiła -1,6%, FPG -2,1 mmol/l, zaś dla PPG -2,8 mmol/l. Odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowe wartości HbA_{1c} <7% wynosił 34,8% w populacji ogólnej oraz 29,6% w populacji leczonej wcześniej BI. Epizody hipoglikemii wystąpiły u 9,3% pacjentów w populacji ogólnej badania (częstość 0,498 / pacjenta / rok), nie obserwowano epizodów ciężkiej hipoglikemii [38].

Zestawienie wyników dostępne jest w (Tabela 64).

Tabela 64.
Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi na podstawie badań RWD

Punkt końcowy	ENSURE (Candido 2021) [36]		Star.ro (Guja 2021) [37]		Kis 2021 [38]	
	N	Wynik [95% CI]	N	Wynik (p)	N	Wynik [95% CI]
Skuteczność						
Zmiana HbA _{1c} względem <i>baseline</i> [%]	184	-0,77 [-1,00; -0,54] ^a	808 473	Populacja ogólna: -1,4 (p < 0,0001) Populacja po BI: -0,9 (<0,0001) ^b	353	-1,6 [-1,70; -1,41]; p < 0,001
Odsetek pacjentów, u których osiągnięto docelowy HbA _{1c} <7%	-	bd	-	bd	353 71	Populacja ogólna: 34,8 Populacja po BI: 29,6
Odsetek pacjentów, u których osiągnięto docelowy HbA _{1c} $\leq 7,5\%$	-	bd	808	42,3	-	bd
Odsetek pacjentów, którzy uzyskali redukcję HbA _{1c} o $\geq 1\%$	-	bd	-	bd	353	60,9 [55,6; 66,0]
Zmiana FPG względem <i>baseline</i> [mmol/l]	-	bd	808	-3,1	353	-2,1 [-2,32; -1,85]; p < 0,001
Zmiana PPG względem <i>baseline</i> [mmol/l]	-	bd	-	bd	353	-2,8 [-3,07; -2,56]; p < 0,001
Średnia zmiana masy ciała względem <i>baseline</i> [kg]	184	-1,21	808	-1,6	353	-2,32 [-2,92; -1,72]; p < 0,001
Średnia zmiana dawki IGlarLixi względem <i>baseline</i> [U]	184	5,14	808	10,7 / 14,9 ^c	353	IGlar: 14,9 [13,75; 16,12] Lixi: 6,0 [5,56; 6,48]
Bezpieczeństwo						
Epizody hipoglikemii [≤ 70 mg/ml]	171	0,26 / pacjenta / mies.	808	1,3% ^d	441	9,3% 0,498 / pacjenta / rok
Epizody hipoglikemii [<54 mg/ml]	171	0,05 / pacjenta / mies.	bd	bd	-	bd

Punkt końcowy	ENSURE (Candido 2021) [36]		Star.ro (Guja 2021) [37]		Kis 2021 [38]	
	N	Wynik [95% CI]	N	Wynik (p)	N	Wynik [95% CI]
Epizody ciężkiej hipoglikemii	171	0	808	1 ^f	441	0
Odsetek pacjentów, u których raportowano AE / SAE [%]	-	bd	808	4,9 / 0,5	441	2,5 / 1,1 ^e
Odsetek pacjentów, u których raportowano AE żołądkowo-jelitowe	-	bd	808	2,1	441	1,1
Odsetek pacjentów, którzy przerwali terapię	675	18,1	bd	bd	441	4
Okres obserwacji	Okres obserwacji: 6 mies.		Okres obserwacji: 24 tyg.		Okres obserwacji: 26 tyg.	

a) W populacji leczonej zgodnie z ChPL (w skojarzeniu z MET i/lub SGLT2) wynik wynosił: -0,92 [-1,22; -0,62]

b) W publikacji podano wynik 0,9%, niemniej przypuszczalnie w wyniku błędu drukarskiego pominięto przy nim '-', w tym celu skontaktowano się z autorem publikacji, który potwierdził, że prawidłowy wynik wynosi „-0,9%”.

c) Wynik dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymywali lek za pomocą pena, w którym proporcja IGlar do Lixi wynosiła 2:1 / 3:1 względem początkowej dawki IGlarLixi

d) Odsetek pacjentów u których wystąpiła hipoglikemia (<3,9 mmol/l) w pełnym okresie obserwacji (24 tyg.)

e) W tym 3 zgony z powodu wypadku, zapalenia płuc oraz zawału serca, które uznano za niezwiązane z leczeniem IGlarLixi

f) Liczba epizodów w 24-tygodniowym okresie obserwacji

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania IGlarLixi, jak również poszczególnych składowych analizowanego produktu leczniczego (tj. IGlar oraz Lixi) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA);
 - WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase).

Na stronach internetowych URPL oraz EMA nie odnaleziono żadnych komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania IGlarLixi. Zgodnie z informacją podaną na stronie EMA bezpieczeństwo produktu leczniczego IGlarLixi znajduje się pod dodatkowym nadzorem – produkt oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta [54].

Na stronie agencji FDA nie odnaleziono ostrzeżeń dla preparatu złożonego IGlarLixi, natomiast w 2011 r. została opublikowana informacja o możliwości zwiększonego ryzyka zachorowania na raka przy stosowaniu IGlar. Niepokojące dane pochodziły z trzech badań obserwacyjnych. Doniesienia te nie zostały jednak potwierdzone, u pacjentów zalecono kontynuację terapii IGlar [55]. Od tego czasu nie pojawiły się nowe komunikaty dotyczące tego zagadnienia.

Na stronie MHRA zamieszczono informację o ryzyku wystąpienia kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy u pacjentów, u których w trakcie terapii agonistami receptora GLP-1 (m.in. Lixi) w skojarzeniu z insuliną nastąpiło gwałtowne zmniejszenie dawki bądź odstąpienie od przyjmowania insuliny [56].

Według danych pozyskanych z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych z terytorium 110 państw członkowskich, od czasu kiedy produkt IGlarLixi został udostępniony dla pacjentów (rok 2015) zaraportowano łącznie 2228 rekordów. Najczęściej raportowano epizody należące do grup: urazy, zatrucia i powikłania proceduralne, nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, jak również zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania czy zaburzenia żołądkowo-jelitowe (Tabela 65) [57].

Tabela 65.
Liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu IGlarLixi raportowana w VigiBase (stan na 28.03.2022 r.)

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu		
	IGlarLixi	IGlar	Lixi
	2015	2001	2010
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	3	512	5
Zaburzenia serca	36	4558	27
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	5	173	1
Zaburzenia słuchu i błędnika	22	1616	5
Zaburzenia endokrynologiczne	5	269	1
Zaburzenia wzroku/oka	116	9869	18
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	422	6917	457
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	503	28955	267
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	13	809	12
Zaburzenia układu immunologicznego	39	1267	15
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	92	6114	55
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	702	33035	58
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	574	35069	109
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	382	26808	169
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	66	5654	38
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	19	2374	12
Zaburzenia układu nerwowego	239	15916	152
Zaburzenia w okresie ciąży, porodu i okołoporodowe	0	343	2
Problemy z produktem	164	8824	9
Zaburzenia psychiczne	63	5329	19
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	49	3052	23
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7	412	8
Zaburzenia układu oddechowego	47	4194	30
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	153	7085	74
Okoliczności społeczne	10	1189	0
Procedury chirurgiczne i medyczne	55	4139	4
Zaburzenia naczyniowe	29	2481	9

7. Wyniki opracowań wtórnych

7.1. Analiza przeglądów systematycznych

W wyniku pierwotnego przeszukania systematycznego odnaleziono 11 opracowań wtórnych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii IGlarLixi w populacji pacjentów z T2DM. Wyniki opracowań wtórnych są zgodne z wynikami analizy klinicznej i wskazują na wysoką skuteczność IGlarLixi oraz dobry profil bezpieczeństwa terapii.

W tabeli poniżej zamieszczono charakterystykę odnalezionych opracowań wtórnych oraz najważniejsze wnioski autorów odnalezionych publikacji (Tabela 66). Szczegółową ocenę wiarygodności odnalezionych przeglądów systematycznych dokonano narzędziem AMSTAR II – wyniki oceny przedstawiono w Aneksie E.3.

Tabela 66
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki/Wnioski
CADTH 2019 [39]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM i nieodpowiednią kontrolą glikemii, mimo terapii BI (<60 U/d) ± OAD</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE (od roku 1946), Embase (od roku 1974) oraz PubMed</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: wysoka</p>	IGlarLixi vs IGLar	1 / 736	<ul style="list-style-type: none"> kontrola glukemii mierzona: HbA1c, FPG, PPG, zmiana stężenia glukozy w czasie ocena jakości życia liczba hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz ogółem zmiana masy ciała, ciśnienia tętniczego krwi zużycie zasobów opieki zdrowotnej śmiertelność ze wszystkich przyczyn oraz z powodu zdarzeń związanych z układem sercowo-naczyniowym makro- i mikroangiopatie w następstwie cukrzycy 	<p>W obu grupach obserwowano poprawę kontroli glikemii mierzoną poziomem HbA1c w 30. tyg. względem wartości wyjściowych. Poprawę uznano za istotnie statystycznie i klinicznie lepszą w grupie przyjmującej IGLarLixi w porównaniu z grupą otrzymującą IGLar. Wśród pacjentów leczonych IGLarLixi nastąpiło zmniejszenie masy ciała w czasie >30 tyg. Nie obserwowano istotnych klinicznie różnic w zakresie poprawy jakości życia pomiędzy IGLarLixi a IGLar. Odsetek pacjentów raportujących co najmniej 1 AE był zbliżony w obu grupach. W grupie IGLarLixi w porównaniu z grupą IGLar częściej raportowano natomiast zdarzenia żołądkowo-jelitowe. Odsetek pacjentów doświadczających epizodów hipoglikemii objawowej był niższy w grupie IGLarLixi, niemniej u większego odsetka w tej grupie w porównaniu z grupą IGLar raportowano ciężką hipoglikemię objawową. Brak jest danych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IGLarLixi w okresie dłuższym niż 30 tyg.</p>
Giorgino 2020 [41]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM przyjmujący IGLarLixi</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed (do lipca 2019 r.)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT i NRSI</p> <p>Analiza danych: jakościowa / ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	IGlarLixi vs: IGLar; GLP-1; Lixi	3 / 2420	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych odsetek pacjentów z HbA1c <7% oraz ≤6,5% zmiana masy ciała epizody hipoglikemii profil bezpieczeństwa 	<p>Wyniki przeglądu wskazują na wyższą skuteczność IGLarLixi w porównaniu z poszczególnymi komponentami produktu leczniczego w zakresie kontroli glikemii mierzonej HbA1c. U pacjentów otrzymujących IGLarLixi zaobserwowano numerycznie wyższą redukcję masy ciała. Dodatkowo, w przypadku pacjentów przyjmujących ocenianą interwencję wystąpiło mniej incydentów hipoglikemii w porównaniu z IGLar. Wyniki analiz <i>post hoc</i>, innych przeglądów systematycznych, metaanaliz oraz dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo IGLarLixi w terapii T2DM.</p>

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki/Wnioski
Goldman 2017 [40]	<p>Populacja docelowa: pacjenci przyjmujący IGlarLixi</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE (do czerwca 2016 r.); abstrakty konferencyjne ADA z 2016 r.</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT i NRSI</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	IGlarLixi vs: IGlar, Lixi	3 / 2229	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych odsetek pacjentów z HbA1c <7% zmiana FPG, PPG, masy ciała liczba epizodów hipoglikemii odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez incydentów hipoglikemii, ani zwiększenia masy ciała profil bezpieczeństwa 	W wyniku przeglądu odnaleziono dowody na większą skuteczność i porównywalny lub lepszy profil bezpieczeństwa IGlarLixi w porównaniu z terapią BI lub GLP-1 podawanymi oddzielnie. Potencjalna korzyść IGlarLixi w odniesieniu do redukcji ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych nie została jak dotąd potwierdzona. Terapia IGlarLixi może wiązać się z lepszym przestrzeganiem zaleceń przez pacjenta.
Home 2020 [42]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM i nieodpowiednią kontrolą glikemii, mimo terapii BI ± OAD</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, Embase (w tym abstrakty konferencyjne od stycznia 2014 do czerwca 2018 r.), CENTRAL (do czerwca 2018 r.)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	IGlarLixi vs: MIX BI + bolus LAA	8 / 3538	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych zmiana dawki insuliny odsetek pacjentów uzyskujących docelowy HbA1c <7% zmiana masy ciała liczba epizodów hipoglikemii AE żołądkowo-jelitowe (biegunka, nudności, wymioty) 	IGlarLixi uznano za istotną z klinicznego punktu widzenia opcję terapeutyczną dla pacjentów z T2DM, u których leczenie BI ± OAD było niewystarczające do osiągnięcia celu terapeutycznego. Wyniki przeprowadzonej metaanalizy sieciowej wskazują na przewagę IGlarLixi w redukcji HbA1c względem BI + bolus 1x/d i LAA, natomiast nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu z BI + bolus 3x/d. Wyniki metaanalizy wskazują również na porównywalne ryzyko wystąpienia hipoglikemii w przypadku wszystkich ocenianych interwencji. Terapia IGlarLixi wiązała się również z istotnie większą redukcją masy ciała względem analizowanych komparatorów. Większa redukcja całkowitej dawki insuliny w grupie otrzymującej IGlarLixi względem komparatorów została uznana za prawdopodobną, lecz niepotwierdzoną.
Huthmacher 2020 [43]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed (badania opublikowane przed 31 grudnia 2018 r.),</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	krótko działające GLP-1 (eksenatyd TID, Lixi) w skojarzeniu z BI lub IGlar długo działające GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd QW, dulaglutyd, SEM) w skojarzeniu z BI lub IGlar	14 / 7064	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych odsetek pacjentów uzyskujących docelowy HbA1c <7% oraz ≤6,5% zmiana FPG, masy ciała zmiana dawki insuliny liczba epizodów hipoglikemii profil bezpieczeństwa 	Do przeglądu zakwalifikowano 3 badania, w których ocenianą interwencją była IGlarLixi. W analizie wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść IGlarLixi w porównaniu z BI ± PLC w zakresie redukcji HbA1c (MD = -0,33% [-0,53; -0,12]), osiągnięcia celu terapeutycznego HbA1c <7% (RD = 15% [7; 24]) oraz zmiany masy ciała (MD = -1,41 kg [-1,97; -0,85]). Nie wykazano IS różnicy pomiędzy IGlarLixi a BI ± PLC w odniesieniu do zmiany FPG (MD = -0,01 mmol/l [-0,20; 0,18]).

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki/Wnioski
Jammah 2021 [44]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM i nieodpowiednią kontrolą glikemii, mimo terapii BI</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed (do października 2019 r.)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	IGlarLixi vs: IDegAsp	2 / 1194	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych odsetek pacjentów uzyskujących docelowy HbA1c <7% zmiana FPG, PPG (samodzielny pomiar w 9 punktach czasowych), masy ciała liczba epizodów hipoglikemii zmiana masy ciała 	<p>Wyniki przeglądu wskazują na istotnie wyższą skuteczność IGlarLixi w porównaniu z IDegAsp. W porównaniu pośrednim w grupie IGlarLixi wykazano istotnie statystycznie większą niż w grupie IDegAsp redukcję poziomu HbA1c (ETD = 0,53, 95% CI [0,27; 0,79]) oraz redukcję masy ciała (ETD = 1,73, 95% CI [1,09; 2,47]). Istotnie większy odsetek pacjentów leczonych IGlarLixi w porównaniu z IDegAsp osiągnął docelowy poziom HbA1c <7% na koniec okresu interwencji (OR = 0,40, p<0,0001). W grupie IGlarLixi odnotowano mniej epizodów hipoglikemii ogółem (OR = 1,33, p < 0,001).</p>
Liakopoulou 2017 [45]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid), CENTRAL, abstrakty konferencyjne (do grudnia 2016 r.)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: jakościowa i ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: wysoka</p>	IGlarLixi IDegLira Liraglutyd IDeg IGlar	8 / 5732	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych odsetek pacjentów uzyskujących docelowy HbA1c <7% zmiana masy ciała liczba epizodów hipoglikemii oraz AE żołądkowo-jelitowe 	<p>U pacjentów z T2DM interwencja w postaci GLP-1 w skojarzeniu z BI w ustalonej proporcji (m.in. IGlarLixi) była skuteczna w odniesieniu do poprawy kontroli glikemii oraz charakteryzowała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Zaletą tej interwencji jest możliwość stosowania 1 raz na dobę. W grupie pacjentów, u których terapia BI została zastąpiona GLP-1 + BI w ustalonej proporcji, obserwowano istotną statystycznie redukcję HbA1c na poziomie -0,72% 95%CI [-1,03; -0,41], redukcję masy ciała: -2,35 kg 95%CI [-3,52; 1,19] oraz zmniejszenie szansy wystąpienia hipoglikemii OR = 0,70 95%CI [0,57; 0,86], przy wzroście szansy wystąpienia nudności OR = 6,89 95% CI [3,73; 12,74].</p>

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki/Wnioski
Maiorino 2018 [46]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, Embase, CENTRAL, the Cochrane Database of Systematic Reviews (do lutego 2018 r.)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: niska</p>	<p>Eksenatyd + IGlar Lixi + BI Lixi + IGlar Dulaglutyd + IGlar IDegLira + MET IDegLira IGlarLixi</p>	11 / 6176	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych odsetek pacjentów uzyskujących docelowy HbA1c <7% liczba epizodów hipoglikemii w OI zmiana masy ciała 	<p>Wyniki przeglądu wskazują, iż terapia BI w stałej proporcji z GLP-1 (IGlarLixi i IDegLira), prowadziła do istotnie statystycznie większej redukcji średnich wartości HbA1c w porównaniu ze stopniowym zwiększaniem dawki BI (WMD = -0,50% 95%CI [-0,67; -0,33]). Ponadto większy odsetek pacjentów w grupie BI + GLP-1 w stałej proporcji w porównaniu z grupą BI uzyskał docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 1,48 95%CI [1,23; 1,77]). Dodatkowo terapia skojarzona w ustalonej proporcji umożliwiła uzyskanie znamiennej większej redukcji masy ciała (WMD = -2,02 95% CI [-2,59; -1,44]) niż terapia BI. Stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do ryzyka epizodów hipoglikemii (RR = 0,87 95% CI [0,72; 1,04]).</p>
Scott 2017 [47]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM</p> <p>Przeszukane bazy: Embase, MEDLINE, PubMed (od 1946 do czerwca 2017 r.), przeszukano również rejestry badań klinicznych i strony internetowe, na których gromadzone są badania kliniczne</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT i NRSI</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	<p>IGlarLixi vs: IGlar Lixi</p>	bd	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych zmiana FPG, PPG (samodzielny pomiar w 7 punktach czasowych), masy ciała odsetek pacjentów uzyskujących docelowy HbA1c <7% oraz ≤6,5% profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny profil bezpieczeństwa AE ze strony układu sercowo-naczyniowego zmiana dawki insuliny 	<p>Do przeglądu włączono 1 badanie uwzględniające pacjentów wcześniej leczonych BI (LixiLan-L). Wyniki tego badania wskazują na istotnie statystycznie lepszą skuteczność IGlarLixi w porównaniu z IGlar w zakresie 1-rzędowego punktu końcowego, tj. redukcji poziomu HbA1c w 30-tygodniowym okresie obserwacji (LSM = -1,1). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli HbA1c <7% oraz ≤6,5% na koniec OI był wyższy w grupie przyjmującej IGlarLixi w porównaniu z grupą leczoną IGlar i wynosił odpowiednio 55% oraz 34%. Zaobserwowano również istotną statystycznie redukcję masy ciała w grupie pacjentów przyjmujących IGlarLixi w porównaniu z IGlar (MD = -1,4 kg 95% CI [-1,8; -0,9]).</p>
Home 2021 [48]	<p>Populacja docelowa: pacjenci z T2DM</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, Embase, CENTRAL przez OvidSP, konferencje ADA, EASD, AACE i IDA</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	<p>IGlarLixi vs IDegAsp</p>	8 / 4551	<ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych zmiana masy ciała odsetek pacjentów uzyskujących docelowy HbA1c <7% zmiana SMPG liczba epizodów hipoglikemii 	<p>Wyniki przeglądu wskazują na istotnie wyższą skuteczność terapii IGlarLixi w porównaniu z IDegAsp w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c, redukcji masy ciała oraz zmiany SMPG. Ponadto terapia IGlarLixi prowadzi do uzyskania docelowych wartości HbA1c <7% u istotnie większego odsetka pacjentów w porównaniu z terapią IDegAsp. Porównanie częstości epizodów hipoglikemii było niemożliwe z powodu różnic w definicjach.</p>

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki/Wnioski
Trautmann 2018 [49]	<p>Populacja docelowa: pacjenci z T2DM Przeszukane bazy: PubMed (od 2010) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT i NRSI Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	<p>IGlar Insuliny krótkodziałające (IGlu, IAsp, ILis) Eksenatyd Lixi Liraglutyd Albiglutyd IDegLira LAA (insulina degludec) IGlarLixi</p>	<p>25 / 13 527 Dla IGlarLixi: 3 / 2229</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA1c • zmiana masy ciała • liczba epizodów hipoglikemii oraz AE żołądkowo-jelitowe 	<p>Do przeglądu włączono 3 badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IGlarLixi. Wyniki badań wskazują na istotnie statystycznie wyższą skuteczność IGlarLixi, w porównaniu z IGlar w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c oraz redukcji masy ciała. Liczba epizodów hipoglikemii była zbliżona dla obu interwencji.</p>

7.2. Wyniki porównania IGlarLixi względem BI + bolus w oparciu o analizę propensity score matching (PSM)

W wyniku systematycznego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono opracowanie wtórne niesystematyczne, które nie spełnia kryteriów włączenia/wykluczenia z analizy, jednak ze względu na wysoką wartość dowodową publikacji, postanowiono uwzględnić ją jako opracowanie uzupełniające.

Badanie miało na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa terapii IGlarLixi ± OAD w porównaniu ze schematem BI + bolus ± OAD w populacji pacjentów z niekontrolowaną T2DM pomimo wcześniejszej terapii BI z lub bez OAD. Do badania zakwalifikowano pacjentów z dwóch badań RCT – LixiLan-L (dane dla IGlarLixi) oraz GetGoal Duo-2 (dane dla BI + bolus). Pacjenci przyjmujący IGlarLixi w badaniu LixiLan-L oraz BI + bolus w badaniu GetGoal-Duo2 zostali dopasowani z wykorzystaniem techniki PSM względem wieku, płci, rasy, czasu trwania cukrzycy, wyjściowych BMI, HbA1c, glikemii na czczo, dawki IGlar oraz stosowania MET. Do badania zakwalifikowano łącznie 395 pacjentów (po 195 pacjentów w każdej z grup). Po zastosowaniu techniki PSM, charakterystyka wyjściowa pacjentów nie różniła się istotnie pomiędzy grupami.

Wyniki badania wskazują na istotnie wyższą skuteczność IGlarLixi w porównaniu z BI + bolus w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c oraz 2-godzinnego PPG. Wyniki analizy wrażliwości wskazują na wyższą skuteczność terapii IGlarLixi w porównaniu ze schematem BI + bolus, niezależnie od częstości podań insuliny posiłkowej, tj. 1x lub 3x/d (Tabela 67). Ponadto istotnie wyższy odsetek pacjentów w grupie przyjmującej IGlarLixi w porównaniu z BI + bolus osiągnął docelowy poziom HbA1c <7%, jak również docelowy poziom glikemii bez wzrostu masy ciała, bez epizodów hipoglikemii oraz łącznie bez wzrostu masy ciała oraz bez epizodów hipoglikemii (Tabela 68).

Tabela 67.
Wyniki porównania IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do kontroli glikemii [dane ciągłe] [50]

Wynik dla porównania IGlarLixi vs:	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		BI + bolus ± OAD		Wynik porównania LSM [95% CI]	p
		N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]	N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]		
Zmiana HbA1c [%]							
BI + bolus 1-3x/d	24–26	195	-1,02 (0,07)	195	-0,74 (0,07)	-0,28 [-0,43; -0,13]	0,0002
BI + bolus 1x/d (analiza wrażliwości)	24–26	127	-1,02 (0,09)	128	-0,55 (0,09)	-0,47 [-0,66; -0,28]	<0,0001
BI + bolus 3x/d (analiza wrażliwości)	24–26	102	-1,03 (0,08)	101	-0,73 (0,08)	-0,31 [-0,49; -0,12]	0,0011
Zmiana 2-godzinnego PPG [mmol/l]							
BI + bolus 1-3x/d	26-30	179	-5,37 (0,38)	46	-1,98 (0,59)	-3,39 [-4,48; -2,30]	<0,0001

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

Tabela 68.

Wyniki porównania IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do kontroli glikemii [dane dychotomiczne] [50]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		BI+bolus ± OAD		Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT [95% CI] ^a			
HbA1c <7%	24–26	107/194 (55)	71/194 (37)	1,51 [1,20; 1,89]	6 [4; 12]	0,0002		
HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała	24–26	65/194 (34)	32/194 (17)	2,03 [1,40; 2,95]	6 [4; 12]	<0,0001		
HbA1c <7% bez hipoglikemii	24–26	87/194 (45)	47/194 (24)	1,85 [1,38; 2,48]	5 [4; 9]	<0,0001		
HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała oraz hipoglikemii	24–26	52/194 (27)	24/194 (12)	2,17 [1,39; 3,37]	7 [5; 15]	0,0002		

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

a) Obliczenia własne

W analizowanym przedziale czasowym (24–26 tyg.) u pacjentów przyjmujących IGlarLixi ± OAD obserwowano redukcję średniej masy ciała względem wartości wyjściowych, zaś w grupie BI + bolus ± OAD obserwowano przyrost średniej masy ciała pacjentów. Wyniki porównania wskazują na istotnie statystycznie lepsze rezultaty uzyskiwane w grupie IGlarLixi ± OAD w porównaniu z BI + bolus ± OAD. Wyniki analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy głównej. Wykazano znamienne statystycznie wyższą skuteczność IGlarLixi w porównaniu ze schematem BI + bolus w odniesieniu do zmiany masy ciała, niezależnie od częstości podań insuliny posiłkowej, tj. 1x lub 3x/d (Tabela 69).

Tabela 69.

Wyniki porównania IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do zmiany masy ciała [50]

Wynik dla porównania IGlarLixi vs:	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		BI + bolus ± OAD		Wynik porównania	p
		N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]	N	Zmiana vs baseline [LSM (SE)]		
Zmiana masy ciała [kg]							
BI + bolus 1-3x	24-26	195	-0,62 (0,24)	195	0,70 (0,24)	-1,32 [-1,91; -0,72]	<0,0001
BI + bolus 1x (analiza wrażliwości)	24-26	127	-0,78 (0,32)	128	0,05 (0,31)	-0,83 [-1,58; -0,09]	0,0275
BI + bolus 3x (analiza wrażliwości)	24-26	102	-0,91 (0,28)	101	1,08 (0,28)	-2,00 [-2,68; -1,31]	<0,0001

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

Po 26–30 tyg. terapii, wzrost średniej całkowitej dobowej dawki insuliny był istotnie statystycznie mniejszy w grupie pacjentów przyjmujących IGlarLixi ± OAD w porównaniu z BI + bolus ± OAD (Tabela 70).

Tabela 70.

Wyniki porównania IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do zmiany dawki insuliny [50]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD		BI + bolus ± OAD		Wynik porównania	p
		N	LSM (SE)	N	LSM (SE)		
Zmiana dobowej dawki insuliny [U]	26–30	194	9 (1)	194	14 (1)	-5 (1)	0,0003

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

Wyniki analizy bezpieczeństwa wskazują, że z terapią IGlarLixi ± OAD wiąże się znamienne niższe ryzyko wystąpienia epizodów objawowej udokumentowanej hipoglikemii oraz epizodów hipoglikemii nocnej w porównaniu ze schematem BI + bolus ± OAD (Tabela 71).

Tabela 71.
Wyniki porównania IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do częstości hipoglikemii [50]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD	BI + bolus ± OAD	Wynik porównania	
		Częstość [epizody/PY]	Częstość [epizody/PY]	Estymowane rate ratio	p
Objawowa udokumentowana hipoglikemia (<3 mmol/l)	26–30	0,68	1,94	2,85	<0,0001
Hipoglikemia nocna	26–30	0,13	0,57	4,32	<0,0001

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii IGlarLixi

Ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem oraz nudności było istotnie wyższe w grupie pacjentów przyjmujących IGlarLixi ± OAD w porównaniu z BI + bolus ± OAD. Nie zaobserwowano natomiast istotnej różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania biegunki i wymiotów (Tabela 72).

Tabela 72.
Wyniki porównania IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych [52]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	IGlarLixi ± OAD	BI + bolus ± OAD	Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a	
Szczegółowe AE						
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		34/194 (18)	16/195 (8)	2,14 [1,22; 3,74]	NNH = 10 [6; 36]	bd
Biegunka	26–30	12/194 (6)	5/195 (3)	2,41 [0,87; 6,72]	0,04 [-0,004; 0,08]	bd
Nudności		21/194 (11)	4/195 (2)	5,28 [1,85; 15,09]	NNH = 11 [7; 25]	bd
Wymioty		8/194 (4)	3/195 (2)	2,68 [0,72; 9,95]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd

Kolorem malinowym oznaczono wynik istotny statystycznie na niekorzyść terapii IGlarLixi

a) Obliczenia własne

8. Wnioski końcowe

Wyniki analizy klinicznej wskazują na przewagę terapii schematami zawierającymi IGlarLixi względem głównego komparatora, jakim jest terapia MIX + OAD, jak również względem pozostałych komparatorów dodatkowych. Schemat IGlarLixi ± OAD pozwalał uzyskać lepszą kontrolę glikemii wyrażoną redukcją poziomu HbA1c, jak i odsetkiem pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7%. Co więcej, większy odsetek pacjentów leczonych IGlarLixi ± OAD osiągnął wspomniany cel terapeutyczny bez przyrostu masy ciała w porównaniu ze schematami MIX + OAD i LAA ± OAD. Stosowanie terapii IGlarLixi ± OAD prowadzi ponadto do znamiennej redukcji masy ciała, co w porównaniu z terapiami alternatywnymi, z którymi związane jest znane ryzyko przyrostu masy ciała, ma istotne znaczenie kliniczne. W przypadku porównania IGlarLixi z MIX + OAD wspomniane korzyści terapeutyczne uzyskano przy istotnie mniejszym dobowym zużyciu insuliny. Ryzyko hipoglikemii było mniejsze u pacjentów leczonych IGlarLixi ± OAD w porównaniu ze schematem MIX + OAD (dotyczy epizodów ogółem oraz nocnych) i BI + bolus 1x/d ± OAD (dotyczy epizodów nocnych) oraz porównywalne ze schematami LAA ± OAD i IDegAsp ± OAD (Tabela 73).

Wspomniane korzyści kliniczne w połączeniu z redukcją liczby iniekcji IGlarLixi względem schematu MIX + OAD przekładały się również na poprawę jakości życia mierzonej kwestionariuszem TRIM-D. W porównaniu z pozostałymi komparatorami wynik był niejednoznaczny (porównanie z LAA ± OAD) lub, jak w przypadku IDegAsp ± OAD czy BI + bolus 1x/d ± OAD, nie było możliwości przeprowadzenia stosownego porównania (Tabela 73).

Profil bezpieczeństwa schematu IGlarLixi nie różnił się od schematów wykorzystujących MIX, LAA, IDegAsp czy BI + bolus 1x/d w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń o charakterze ciężkim. Niemniej z terapią IGlarLixi wiąże się zwiększone ryzyko zdarzeń żołądkowo-jelitowych, w tym nudności i wymiotów. Należy jednak podkreślić, że zdarzenia te zwykle miały nasilenie lekkie do umiarkowanego i występowały głównie w pierwszych tygodniach leczenia (Tabela 73).

W przypadku porównania IGlarLixi ze schematem BI + bolus 3x/d, ze względu na stwierdzoną heterogeniczność badań włączonych do analizy, przeprowadzenie wiarygodnego porównania nie było możliwe. Niemniej na podstawie wyników uwzględnionych badań można wnioskować, że oba schematy terapeutyczne zapewniają lepszą kontrolę glikemii w porównaniu z MIX ± OAD. Przy czym w przypadku IGlarLixi lepszą kontrolę glikemii uzyskano przy zastosowaniu niższej średniej dobowej dawki insuliny w porównaniu z grupą kontrolną (MIX + OAD), z kolei w przypadku schematu BI + bolus 3x/d całkowite zużycie insuliny było istotnie wyższe niż w grupie kontrolnej. Jednocześnie w przypadku terapii IGlarLixi niższe było ryzyko hipoglikemii ogółem niż w przypadku stosowania MIX + OAD. Z kolei w przypadku schematu BI + bolus 3x/d nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii ogółem w porównaniu z grupą kontrolną. Obie terapie należy uznać za bezpieczne – nie obserwowano zwiększonego ryzyka AE ogółem, jak i SAE

w porównaniu z kontrolą. Jednocześnie z terapią IGlarLixi wiąże się zwiększone ryzyko zdarzeń ze strony układu pokarmowego, czego nie obserwowano w badaniu dla BI + bolus 3x/d (Tabela 74).

Tabela 73.
Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi ± OAD względem komparatorów

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	IGlarLixi ± OAD vs LAA ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD
	Porównanie bezpośrednie	Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie	Porównanie pośrednie
Redukcja poziomu HbA1c	IGlarLixi + OAD	IGlarLixi + OAD	IGlarLixi ± OAD	IGlarLixi + OAD
Redukcja poziomu FPG	IGlarLixi + OAD	NS	NS	IGlarLixi + OAD
Docelowy poziom HbA1c <7%	IGlarLixi + OAD	IGlarLixi + OAD	IGlarLixi ± OAD	IGlarLixi + OAD
Docelowy poziom HbA1c <7% bez wzrostu masy ciała	IGlarLixi + OAD	IGlarLixi + OAD	NS	bd
Docelowy poziom HbA1c <6,5%	IGlarLixi + OAD	IGlarLixi + OAD	IGlarLixi ± OAD	IGlarLixi + OAD
Redukcja masy ciała	IGlarLixi + OAD	IGlarLixi + OAD	IGlarLixi ± OAD	IGlarLixi + OAD
Końcowa dawka insuliny	IGlarLixi + OAD	NS	bd	NS
Jakość życia wg TRIM-D ogółem	IGlarLixi + OAD ^a	bd ^b	bd	bd
Ogólna poprawa kontroli glikemii określona jako całkowita lub wyraźna	IGlarLixi + OAD	NS ^c	bd	bd
Ryzyko hipoglikemii ogółem	IGlarLixi + OAD	bd	bd	bd
Ryzyko hipoglikemii objawowej udokumentowanej (SMPG ≤3,9 mmol/l)	bd	NS	NS	bd
Ryzyko hipoglikemii nocnej (pomiędzy 0:00 a 6:00)	IGlarLixi + OAD	bd	bd	bd
Ryzyko hipoglikemii nocnej (pomiędzy snem a przebudzeniem się)	NS	bd	bd	IGlarLixi + OAD
Ryzyko ciężkiej hipoglikemii	NS	NS	NS	NS
AE / SAE ogółem	NS	NS	NS	NS
AE żołądkowo-jelitowe ogółem	MIX + OAD	LAA ± OAD	bd	bd
AE żołądkowo-jelitowe: nudności	MIX + OAD	LAA ± OAD	bd	bd

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	IGlarLixi ± OAD vs LAA ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD	IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD
	<i>Porównanie bezpośrednie</i>	<i>Porównanie bezpośrednie</i>	<i>Porównanie pośrednie</i>	<i>Porównanie pośrednie</i>
AE żołądkowo-jelitowe: wymioty	NS	LAA ± OAD	bd	NS
AE żołądkowo-jelitowe: biegunka	NS	NS	bd	NS

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść IGlarLixi ± OAD; Kolorem malinowym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora; NS – wynik nieistotny statystycznie

a) Istotna statystycznie przewaga IGlarLixi + OAD we wszystkich domenach.

b) Istotna statystycznie przewaga IGlarLixi + OAD w domenie odnoszącej się do efektów leczenia cukrzycy (ang. *Diabetes Management*).

c) Wynik na granicy istotności statystycznej, odnotowano istotną statystycznie przewagę IGlarLixi w odniesieniu do całkowitej poprawy kontroli glikemii

Tabela 74.
Zestawienie wyników badań SoliMix oraz Rosenstock 2008

Punkt końcowy	IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD	BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD
Redukcja poziomu HbA1c	IGlarLixi + OAD	BI + bolus 3x/d ± OAD
Docelowy poziom HbA1c <7%	IGlarLixi + OAD	BI + bolus 3x/d ± OAD
Docelowy poziom HbA1c <6,5%	IGlarLixi + OAD	BI + bolus 3x/d ± OAD
Zmiana masy ciała	IGlarLixi + OAD	NS
Końcowa dawka insuliny	IGlarLixi + OAD	MIX ± OAD
Jakość życia wg TRIM-D ogółem	IGlarLixi + OAD ^a	bd
Ogólna poprawa kontroli glikemii określona jako całkowita lub wyraźna	IGlarLixi + OAD	bd
Ryzyko hipoglikemii ogółem	IGlarLixi + OAD	NS
Ryzyko hipoglikemii nocnej (pomiędzy snem a przebudzeniem się)	NS	NS
Ryzyko ciężkiej hipoglikemii	NS	NS
AE / SAE ogółem	NS	NS
AE żołądkowo-jelitowe ogółem	MIX + OAD	bd
AE żołądkowo-jelitowe: nudności	MIX + OAD	NS
AE żołądkowo-jelitowe: wymioty	NS	NS
AE żołądkowo-jelitowe: biegunka	NS	bd

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść IGlarLixi ± OAD lub komparatora (BI + bolus 3x/d ± OAD); Kolorem malinowym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść interwencji w grupie referencyjnej (MIX ± OAD); NS – wynik nieistotny statystycznie
a) Istotna statystycznie przewaga IGlarLixi + OAD we wszystkich domenach.

9. Ograniczenia

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

1. W badaniach dla ocenianej interwencji zastosowano stosunkowo krótki okres obserwacji wynoszący 26 tyg. w pracy SoliMix i 30 tyg. w badaniu LixiLan-L.
2. W badaniach uwzględnionych w analizie rodzaj stosowanej interwencji nie podlegał zaślepieniu. Niemniej w badaniach w populacji cukrzycowej zastosowanie zaślepienia byłoby trudne do zrealizowania z uwagi na iniekcyjny sposób podania oraz różnice w schematach dawkowania. Zastosowanie zaślepienia nie pozwoliłoby na wychwycenie różnic w zakresie wpływu schematu dawkowania na jakość życia pacjenta, a ponadto z uwagi na wpływ metaboliczny leku (obniżenie stężenia glukozy) odróżnienie substancji czynnej od placebo byłoby stosunkowo proste dla pacjenta. Zgodnie z zapisami w wytycznych EMA dotyczących projektowania badań w cukrzycy brak zaślepienia jest dopuszczalny, gdy niemożliwe jest jego zastosowanie niezależnie od powodu [58]. Ponadto we wszystkich zakwalifikowanych pracach głównym punktem końcowym była zamiana HbA1c, czyli parametru laboratoryjnego, który analizowano w centralnym laboratorium w związku z czym istnieje niewielkie ryzyko błędu systematycznego związanego z oceną tego parametru.
3. W badaniu SoliMix w grupie komparatora zastosowano jeden rodzaj MIX, tj. BIAsp. W Polsce finansowanych jest więcej preparatów mieszanek insulinowych, m.in. BILis czy mieszanki insuliny ludzkiej. Niemniej zalecenia praktyki klinicznej traktują wszystkie mieszanki w sposób równorzędny bez wskazywania preferencji co do rodzaju preparatu. Ponadto wszystkie rodzaje mieszanek insulinowych charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem [59], stąd wyniki uzyskane w badaniu SoliMix dla BIAsp należy traktować jako reprezentatywne dla całej grupy leków (mieszanek insulinowych).
4. W badaniu LixiLan-L w grupie komparatora zastosowano jeden rodzaj insuliny długodziałającej – IGLar. Niemniej wszystkie leki z tej grupy traktowane są w wytycznych w sposób równorzędny, co zostało uzasadnione tym, iż obserwowane w badaniach klinicznych ewentualne różnice pomiędzy poszczególnymi rodzajami insulin w rzeczywistej praktyce są niewielkie bez istotnego znaczenia klinicznego. Zatem wyniki uzyskane w badaniu LixiLan-L można traktować jako reprezentatywne dla całej grupy LAA.
5. W badaniu LixiLan-L w celu umożliwienia dokładnej oceny wpływu Lixi na skuteczność złożenia IGLarLixi, maksymalną dawkę IGLar w grupie kontrolnej, podobnie jak w grupie interwencji, ograniczono do 60 IU. W warunkach rzeczywistych dawki IGLar mogą przekraczać 60 IU, co może budzić wątpliwości co do wiarygodności zewnętrznej obserwowanych różnic pomiędzy IGLarLixi i LAA (IGLar). Niemniej w przeprowadzonej post hoc analizie symulacyjnej do badania LixiLan-L udowodniono, że zniesienie ograniczenia w postaci maksymalnej dozwolonej dawki IGLar nie wpływa na zmianę obserwowanych w badaniu efektów zdrowotnych [60].

6. Dla porównań IGLarLixi ze schematami zawierającymi IDegAsp i BI + bolus 1x/d wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną. Należy mieć na uwadze, że takie porównanie jest obciążone ograniczoną wiarygodnością w stosunku do porównania bezpośredniego.
7. Z uwagi na heterogeniczność zidentyfikowanych badań SoliMix oraz Rosenstock 2008 nie było możliwości porównania IGLarLixi w sposób pośredni z dostosowaniem ze schematem BI + bolus 3x/d. Z tego względu w analizie ograniczono się jedynie do zestawienia wyników poszczególnych badań, mając na uwadze niską wartość takiego zestawienia do podejmowania decyzji refundacyjnych.
8. W poszczególnych badaniach stosowano różne rodzaje leków z grupy OAD jako terapia uzupełniająca w ocenianych schematach terapeutycznych, przy czym różnice te odzwierciedlają praktykę kliniczną, a randomizacja zapewnia równomierne rozłożenie czynników zakłócających.
9. Wszystkie zakwalifikowane do analizy klinicznej prace ukierunkowano na ocenę redukcji poziomu HbA1c, który należy do grona zastępczych punktów końcowych (surogatów), tym niemniej w licznych doniesieniach naukowych wykazywano jego związek z istotnymi klinicznie punktami końcowymi, dodatkowo w ramach niniejszej analizy klinicznej oprócz oceny zastępczych punktów końcowych dokonano także oceny istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak częstość występowania epizodów hipoglikemii oraz jakość życia.

10. Dyskusja

Cukrzyca jest jedną z powszechniej występujących poważnych chorób przewlekłych na świecie. Zgodnie z danymi *International Diabetes Federation* (IDF) w 2019 roku na cukrzycę na świecie cierpiało 463 mln osób w wieku 20–79 lat. Dodatkowo liczba zachorowań systematycznie wzrasta i w 2030 roku może wynosić 578 mln, a w 2045 roku nawet 700 mln dorosłych osób [61]. Zgodnie z danymi z raportu NFZ na temat cukrzycy, w 2018 r. w Polsce było 2,9 mln dorosłych osób chorych na cukrzycę, co odpowiada 9,1% populacji dorosłych [62]. T2DM rozwija się latami, często niezauważana, przez co diagnoza jest zwykle opóźniona, zaś nieodpowiednia kontrola choroby prowadzi do rozwoju poważnych powikłań, takich jak niewydolność nerek, utrata wzroku, choroby układu krążenia, w tym choroba niedokrwienna serca i choroby naczyń mózgowych [63, 64]. Szacuje się, że cukrzyca i jej powikłania w 2019 r. były przyczyną 4,2 mln zgonów na świecie, w tym 0,5 mln w Europie oraz 18,5 tys. w Polsce [61]. Rosnące globalne obciążenie T2DM sprawia, że choroba budzi poważne obawy na poziomie indywidualnego pacjenta, a także zdrowia publicznego i stanowi jeden z istotniejszych problemów zdrowotnych wskazywanych w polskim systemie ochrony zdrowia. Zmniejszenie zapadalności i przedwczesnej umieralności z powodu cukrzycy stanowi jeden z głównych priorytetów zdrowotnych określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 roku [65].

Cukrzyca stanowi aktualnie poważny problem światowy również ze względu na pandemię COVID-19. Choroba ta należy bowiem do jednych z głównych czynników wpływających na ciężki przebieg zakażenia wirusem. Jednak, co jest istotne, u pacjentów z dobrze kontrolowaną cukrzycą, ryzyko rozwoju ciężkiej postaci zakażenia COVID-19 jest podobne do tego, które obserwuje się w populacji ogólnej. Utrzymanie prawidłowej kontroli glikemii u pacjentów z cukrzycą ma zatem szczególne znaczenie w aktualnej sytuacji epidemicznej [66, 67].

Populację docelową w ramach niniejszej analizy HTA stanowią chorzy z niedostatecznie kontrolowaną T2DM, z HbA1c > 7%, pomimo leczenia BI w połączeniu z co najmniej jednym OAD. U pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą pomimo przyjmowania prostej insulinoterapii w postaci BI, jedynymi finansowanymi w Polsce opcjami terapeutycznymi są schematy polegające na zintensyfikowaniu leczenia, zwykle poprzez dodanie insuliny posiłkowej do istniejącego schematu lub częściej – rozpoczęcie terapii mieszankami insulinowymi przyjmowanymi 2 razy na dobę. Aktualne stanowiska najważniejszych towarzystw naukowych na świecie (m.in. ADA, EASD), w oparciu o wyniki najnowszych badań klinicznych, wskazują na korzyści połączenia BI z agonistą GLP-1, które może stanowić alternatywę dla intensywnej insulinoterapii [68, 69]. Połączenie BI z GLP-1, ze względu na uzupełniające się mechanizmy działania, zwiększa korzyści terapeutyczne, jednocześnie zmniejszając ryzyko zdarzeń niepożądanych występujących podczas stosowania tych leków oddzielnie. BI redukuje stężenie glikemii na czczo oraz hiperglikemii nocnej. Z kolei GLP-1, w szczególności krótkodziałające

cząsteczki, do których należy Lixi, wpływają głównie na poposiłkowe stężenie glukozy [41, 70]. Niestety w Polsce agonści GLP-1 nie podlegają refundacji na tym etapie leczenia – dostępne są jedynie dla pacjentów przed włączeniem insulinoterapii. Analizowana interwencja – IGLarLixi – stanowi stałe połączenie BI z GLP-1, podawane w postaci pojedynczej iniekcji na dobę, co czyni ten produkt atrakcyjną alternatywą w stosunku do innych form intensywnej insulinoterapii wymagających, w zależności od schematu, od 2 do niekiedy 5 iniekcji w ciągu dnia.

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, że terapia z wykorzystaniem IGLarLixi w docelowej populacji pacjentów należy do interwencji o potwierdzonej skuteczności, która cechuje się lepszą kontrolą glikemii niż aktualnie dostępne i finansowane ze środków publicznych opcje terapeutyczne, tj. MIX, LAA, IDegAsp, BI + bolus 1x/d. Jako główny komparator dla IGLarLixi w niniejszej analizie wskazano schematy wykorzystujące MIX, ze względu na fakt, iż są to produkty najczęściej stosowane w terapii insulinowej T2DM. Wyniki porównania IGLarLixi z MIX pochodzą z badania z najwyższego poziomu wiarygodności. W badaniu tym wykazano przewagę IGLarLixi nad MIX w odniesieniu do kontroli glikemii wyrażonej zarówno większą redukcją HbA1c, jak i redukcją FPG. Ponadto leczenie IGLarLixi pozwala na uzyskanie docelowych wartości HbA1c u istotnie większego odsetka pacjentów, również więcej pacjentów leczonych IGLarLixi osiągnęło wspomniany cel terapeutyczny bez wzrostu masy ciała oraz bez wzrostu masy ciała i hipoglikemii. Podobne rezultaty obserwowano w porównaniu z pozostałymi alternatywnymi schematami terapeutycznymi. IGLarLixi pozwala ponadto na redukcję masy ciała, co ma istotne znaczenie kliniczne w szczególności w kontekście znanego ryzyka wzrostu masy ciała u pacjentów leczonych terapiami alternatywnymi.

Z uwagi na charakter jednostki chorobowej osobnego omówienia wymaga kwestia występowania epizodów hipoglikemii, które należą do jednych z najczęstszych powikłań złożonej insulinoterapii, stanowiąc istotny problem kliniczny i ekonomiczny w cukrzycy. Zarówno ciężka, jak i objawowa hipoglikemia mają negatywny wpływ na samopoczucie psychiczne pacjenta i powodują lęk przed kolejnymi epizodami niedocukrzeń. Strach przed hipoglikemią wiąże się z gorszą kontrolą metaboliczną i obniżeniem jakości życia oraz zwiększeniem poziomu stresu u diabetyków [71]. Istnieje uzasadniona potrzeba kliniczna wdrażania do terapii cukrzycy nowoczesnych opcji terapeutycznych, zapewniających kontrolę glikemii przy jednoczesnym niskim ryzyku występowania hipoglikemii. Terapia IGLarLixi stanowi opcję terapeutyczną nie tylko pozwalającą na lepsze wyrównanie glikemii względem podstawowej terapii alternatywnej, lecz również zmniejsza ryzyko hipoglikemii ogółem, w tym również hipoglikemii nocnych. W odniesieniu do pozostałych terapii alternatywnych nie jest możliwe wysnuenie jednoznacznego wniosku co do względnego ryzyka hipoglikemii, co wynika głównie faktu istnienia różnic w definicjach epizodów niedocukrzeń raportowanych w poszczególnych badaniach.

Przeprowadzenie wiarygodnego porównania ze schematem BI + bolus 3x/d, z uwagi na znaczną heterogeniczność odnalezionych badań, uznano za nieuprawnione. Niemniej można wnioskować, że zarówno IGLarLixi, jak i BI + bolus 3x/d stanowią skuteczne i bezpieczne opcje terapeutyczne we wnioskowanej populacji docelowej. W oparciu o inne zidentyfikowane opracowania naukowe można

wnioskować, że terapia z wykorzystaniem IGLarLixi jest opcją skuteczniejszą od schematu BI + bolus 3x/d. Świadczą o tym wyniki analizy PSM, które wskazują, że terapia IGLarLixi prowadzi do większego wyrównania glikemicznego w postaci redukcji HbA1c, PPG, czy docelowych wartości HbA1c w porównaniu ze schematem BI + bolus 3x/d [50].

Terapia z wykorzystaniem IGLarLixi zasadniczo cechuje się zbliżonym profilem bezpieczeństwa do opcji aktualnie finansowanych ze środków publicznych – nie obserwowano zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych ogółem, czy zdarzeń o charakterze ciężkim. Niemniej z terapią IGLarLixi wiąże się zwiększone ryzyko zdarzeń żołądkowo-jelitowych. Na zwiększone ryzyko zdarzeń ze strony układu pokarmowego ma wpływ komponenta GLP-1 ocenianego produktu leczniczego – Lixi. Należy jednak podkreślić, że obserwowane w badaniach klinicznych zdarzenia żołądkowo-jelitowe były zwykle przemijające i miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, a większość zdarzeń występowała na początku leczenia (w pierwszych 8 tyg. terapii). Co jest również istotne, podczas terapii IGLarLixi obserwowane zdarzenia występowały istotnie rzadziej niż podczas leczenia samym Lixi lub Lixi i BI przyjmowanymi jako odrębne iniekcje [72].

Terapia IGLarLixi pozwala na leczenie w zakresie dawek IGLar 10–60 IU oraz Lixi 5–20 µg. Maksymalna możliwa dobową dawką IGLar 60 IU została ustalona ze względu na maksymalną zalecaną dawkę Lixi wynoszącą 20 µg. W badaniu LixiLan-L w celu umożliwienia dokładnej oceny wpływu Lixi na skuteczność złożenia IGLarLixi, maksymalną dawkę IGLar w grupie kontrolnej również ograniczono do 60 IU, co może budzić wątpliwości odnośnie wiarygodności zewnętrznej badania, gdyż w warunkach rzeczywistych dawki IGLar mogą przekraczać 60 IU. Niemniej w przeprowadzonej post hoc analizie symulacyjnej do badania LixiLan-L udowodniono, że zniesienie ograniczenia w postaci maksymalnej dozwolonej dawki IGLar nie wpływa na zmianę obserwowanych w badaniu efektów zdrowotnych. W analizie skuteczność IGLar, którą uzyskano by w warunkach bez ograniczania maksymalnej dawki insuliny, symulowano dwuetapowo. W pierwszej kolejności opracowano model określający zależność pomiędzy dawką IGLar a wynikami SMPG na czczo uzyskanymi w badaniach klinicznych. Następnie ustalono związek pomiędzy SMPG a poziomem HbA1c w celu przełożenia symulowanych odpowiedzi na wynik HbA1c. Wyniki symulacji wykazały, że zniesienie ograniczenia dawkowania dla IGLar w analizowanych badaniach spowodowałoby tylko nieznacznie większe zapotrzebowanie na dawkę insuliny (+2,1 IU, względem średniej końcowej dawki dobowej z badania LixiLan-L wynoszącej 47 IU). Jednocześnie uzyskana wyższa końcowa dawka IGLar tylko w minimalnym stopniu wpłynęłaby na efekty zdrowotne odnoszące się do zmiany poziomu HbA1c (różnica pomiędzy efektem uzyskanym w symulacji a efektem w badaniu LixiLan-L wyniosła -0,01%) [60]. W badaniu SoliMix nie stosowano ograniczeń dotyczących maksymalnej dopuszczalnej dobowej dawki MIX.

Nie odnaleziono badań, które oceniałyby wpływ długoterminowej terapii IGLarLixi na późne powikłania cukrzycy we wnioskowanej populacji docelowej. Niemniej opublikowano badanie symulacyjne Shao 2022 [73], w którym oceniano wpływ IGLarLixi na 5-letnie ryzyko powikłań u pacjentów z T2DM z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. W tym celu porównano wyniki uzyskane w grupie

leczonej IGLarLixi z badania LixiLan-O (uwzględniającego pacjentów z niekontrolowaną cukrzycą pomimo wcześniejszej terapii OAD), z wynikami w grupie pacjentów leczonych standardową terapią przeciwcukrzycową uzyskanymi w innym badaniu – ORIGIN. Szacowany 5-letni efekt terapii IGLarLixi na obniżenie HbA1c, SBP, LDL i BMI uzyskano ekstrapolując wyniki z 6-miesięcznego okresu leczenia IGLarLixi w badaniu LixiLan-O na dopasowaną próbę z badania ACCORD. Z kolei długoterminowe wyniki dla standardowej terapii zostały bezpośrednio zaczerpnięte z badania ORIGIN. Wyniki symulacji wskazują, że terapia IGLarLixi w porównaniu z terapią standardową T2DM prowadzi do zmniejszenia ogólnego ryzyka zgonu oraz ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE) w 5-letnim okresie obserwacji. Wyniki były istotne statystycznie zarówno w analizie uwzględniającym scenariusz optymistyczny (RR = 0,77 [0,67; 0,88] dla MACE i RR = 0,94 [0,92; 0,96] dla śmiertelności ogółem), w którym założono, że 6-miesięczny efekt terapeutyczny z badania LixiLan-O będzie się utrzymywał przez 5 lat, jak i w scenariuszu konserwatywnym (RR = 0,86 [0,75; 0,96] dla MACE i RR = 0,96 [0,92; 0,98] dla śmiertelności ogółem), w którym założono, że 6-miesięczny efekt terapeutyczny IGLarLixi będzie się stopniowo zmniejszał się do zera, przy założeniu regresji liniowej. Należy jednak pamiętać, że wyniki przedstawionej symulacji obejmują populację pacjentów po niepowodzeniu terapii OAD (nieleczonych uprzednio insuliną), a więc chorych będących na wcześniejszym etapie leczenia, z mniej zaawansowanym stadium choroby w stosunku do przedmiotowej populacji docelowej. Nie ma pewności co do tego, że wpływ IGLarLixi na zmniejszenie ryzyka powikłań T2DM we wnioskowanej populacji docelowej będzie tożsamy co w populacji z przytoczonego badania Shao 2022, niemniej jego wyniki wskazują, że długotrwałe stosowanie IGLarLixi może prowadzić do znacznego zmniejszenia powikłań związanych z cukrzycą u osób z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym.

Podsumowując, terapia z wykorzystaniem IGLarLixi to skuteczna i bezpieczna opcja terapeutyczna w leczeniu pacjentów z niekontrolowaną T2DM pomimo leczenia BI. Prosta, mniej uciążliwa w stosunku do aktualnie finansowanych schematów alternatywnych terapia iniekcyjna, podawana 1 raz na dobę, nie tylko wiąże się z lepszą kontrolą glikemii lecz również z mniejszym przyrostem masy ciała, a w porównaniu z MIX również mniejszym ryzykiem hipoglikemii. Wspomniane cechy IGLarLixi mogą mieć wpływ na zmniejszenie oporu zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów przed intensyfikacją terapii, gdyż aktualnie w warunkach polskich jest to możliwe tylko poprzez zastosowanie insulinoterapii złożonej, z którą związane jest znane ryzyko wzrostu masy ciała i epizodów niedocukrzeń. Objęcie refundacją IGLarLixi może zatem zwiększyć skłonność pacjentów i lekarzy do szybszej intensyfikacji terapii, a dzięki temu zwiększyć szansę na osiągnięcie docelowych wartości HbA1c, poprawiając rokowanie chorych i redukując ryzyko późnych powikłań cukrzycy [74, 75].

11. Bibliografia

1. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf (20.3.2017).
2. (2021) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20210000074>.
3. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
4. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)*. Cochrane Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
5. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytycznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix--4-quality--of--case--series--form2> (1.9.2016).
6. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
7. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 50(6):683–691.
8. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, Takami A, Guo H, Niemoeller E, Souhami E, Bergenstal RM. (2016) Efficacy and Safety of LixiLan, a Titratable Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine Plus Lixisenatide in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Basal Insulin and Metformin: The LixiLan-L Randomized Trial. *Dia Care* 39(11):1972–1980.
9. Wysham C, Bonadonna RC, Aroda VR, Puig Domingo M, Kapitza C, Stager W, Yu C, Niemoeller E, Souhami E, Bergenstal RM, LixiLan-L trial investigators. (2017) Consistent findings in glycaemic control, body weight and hypoglycaemia with iGlarLixi (insulin glargine/lixisenatide titratable fixed-ratio combination) vs insulin glargine across baseline HbA1c, BMI and diabetes duration categories in the LixiLan-L trial. *Diabetes Obes Metab* 19(10):1408–1415.
10. Sanofi. (2017) A Randomized, 30-week, Active-controlled, Open Label, 2- Treatment Arm, Parallel-group, Multicenter Study Comparing the Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination to Insulin Glargine With or Without Metformin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM). Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02058160> (15.6.2021).
11. ClinicalTrials.gov; Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes (LixiLan-L); NCT02058160. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02058160?term=NCT02058160&draw=2&rank=1> (13.7.2021).
12. EudraCT Number 2013-003132-79 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003132-79/results> (13.7.2021).
13. (2016) Suliqua - Assessment report - Procedure No. EMEA/H/C/004243/0000. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/suliqua-epar-public-assessment-report_en.pdf.
14. Niemoeller E, Souhami E, Wu Y, Jensen KH. (2018) iGlarLixi Reduces Glycated Hemoglobin to a Greater Extent Than Basal Insulin Regardless of Levels at Screening: Post Hoc Analysis of LixiLan-L. *Diabetes Ther* 9(1):373–382.
15. Handelsman Y, Chovanes C, Dex T, Giorgino F, Skolnik N, Souhami E, Stager W, Niemoeller E, Frias JP. (2019) Efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide (iGlarLixi) fixed-ratio combination in older adults with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications* 33(3):236–242.
16. Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, Mohan V, Trescolí C, Sifri SA, Lalic N, Alvarez A, Picard P, Bonnemaire M, Demil N, McCrimmon RJ. (2021) Advancing therapy in suboptimally controlled basal insulin-

- treated type 2 diabetes: Clinical outcomes with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in the SoliMix randomized controlled trial. *Diabetes Care*.
17. Mccrimmon RJ, Cheng AY, Fonseca V, Choza R, Alessa T, Alvarez A, Souhami E, Boss AH, Picard P, Rosenstock J. (2021) 746-P: Advancing Therapy in Uncontrolled Basal Insulin-Treated Type 2 Diabetes (T2D): Nocturnal Hypoglycemia in the SoliMix Trial. *Diabetes* 70(Supplement 1):
 18. Cheng AY, Mccrimmon RJ, Fonseca V, Trescoli C, Haluzik M, Seufert J, Alvarez A, Souhami E, Picard P, Bonnemaire M, Rosenstock J. (2021) 748-P: Advancing Therapy in Uncontrolled Basal Insulin (BI)-Treated Type 2 Diabetes (T2D): Subanalysis of the SoliMix Trial in Participants in Europe. *Diabetes* 70(Supplement 1):
 19. Polonsky WH, Mccrimmon RJ, Whitmire KH, Giorgino F, Chen J-F, Nicholls C, Lew E, Alvarez A, Coudert M, Rosenstock J. (2021) 747-P: Improved Treatment Perceptions with iGlarLixi vs. Premix Insulin in Type 2 Diabetes (T2D) Uncontrolled on Basal Insulin (BI) + Oral Antihyperglycemic Drugs (OADs): Patient-Reported Outcomes (PROs) of the SoliMix Trial. *Diabetes* 70(Supplement 1):
 20. EudraCT Number 2017-003370-13 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003370-13> (13.7.2021).
 21. Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, Mohan V, Trescoli C, Sifri SNA, Lalic N, Alvarez A, Picard P, Demil N, Bonnemaire M, Mccrimmon RJ. (2021) 234-OR: Advancing Therapy in Uncontrolled Basal Insulin-Treated Type 2 Diabetes (T2D): Better Clinical Outcomes with iGlarLixi vs. Premix 70/30 in the SoliMix Trial. *Diabetes* 70(Supplement 1):
 22. (2021) CORRIGENDUM. *Diabetes Obes Metab* 23(11):2600–2600.
 23. Tinahones FJ, Gross JL, Onaca A, Cleall S, Rodríguez A. (2014) Insulin lispro low mixture twice daily versus basal insulin glargine once daily and prandial insulin lispro once daily in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification: a randomized phase IV trial. *Diabetes Obes Metab* 16(10):963–970.
 24. (2013) Clinical Study Report Synopsis F3Z-CR-IOQE Comparison of Twice-Daily Insulin Lispro Low Mixture versus Once-Daily Basal Insulin Glargine and Once-Daily Prandial Insulin Lispro as Insulin Intensification Strategies in Patients with Type 2 Diabetes Who Have Inadequate Glycemic Control on Basal Insulin Glargine and Metformin and/or Pioglitazone. Dostęp: https://assets.ctfassets.net/srys4ukjcerm/7BEz4fBegbjSqJq1kP3bHY/afbcee62ba39603b8415d6f8301324b6/IOQE_RR_approval_lilly.com_29Aug2018.pdf (13.7.2021).
 25. ClinicalTrials.gov; Comparison of the Efficacy and Safety of Two Insulin Intensification Strategies; NCT01175824. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175824?term=NCT01175824&draw=2&rank=1> (13.7.2021).
 26. Vora J, Cohen N, Evans M, Hockey A, Speight J, Whately-Smith C. (2015) Intensifying insulin regimen after basal insulin optimization in adults with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, open-label trial comparing insulin glargine plus insulin glulisine with biphasic insulin aspart (LanScape). *Diabetes Obes Metab* 17(12):1133–1141.
 27. (2012) Clinical Study Report Synopsis LanScape: Comparison of a basal plus one insulin regimen (insulin glargine/insulin glulisine) with a biphasic insulin regimen (insulin aspart/insulin aspart protamine 30/70) in type 2 diabetes patients following basal insulin optimisation (Lantu_L_04211). Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007026-19/results> (13.7.2021).
 28. EudraCT Number 2008-007026-19 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2008-007026-19> (13.7.2021).
 29. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. (2008) Advancing Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Previously Treated With Glargine Plus Oral Agents: Prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 31(1):20–25.
 30. (2007) Clinical Study Report Synopsis F3Z-US-IOOQ A Comparison of Prandial Insulin Lispro Mixtures Therapy to Glargine Basal-Bolus Therapy With Insulin Lispro on the Overall Glycemic Control of Patients With Type 2 Diabetes Previously Treated With Oral Agents Combined With Insulin Glargine. Dostęp: <https://assets.ctfassets.net/srys4ukjcerm/1vRGABhy4MKUyci2CeKSAm/229069580a286583f87c8e21114fb93/Lispro-F3Z-US-IOOQ.pdf> (13.7.2021).
 31. ClinicalTrials.gov; Comparing Pre-Mixed Insulin With Insulin Glargine Combined With Rapid-Acting Insulin in Patients With Type 2 Diabetes; NCT00110370. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00110370?term=NCT00110370&draw=2&rank=1> (13.7.2021).
 32. Kumar S, Jang HC, Demirağ NG, Skjøth TV, Endahl L, Bode B. (2017) Efficacy and safety of once-daily insulin degludec/insulin aspart compared with once-daily insulin glargine in participants with Type 2 diabetes: a randomized, treat-to-target study. *Diabet. Med.* 34(2):180–188.
 33. (2011) Clinical Study Report Synopsis NN5401-3593 A trial comparing efficacy and safety of NN5401 with insulin glargine, both in combination with oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes(BOOSTTM: INTENSIFY BASAL). Dostęp: <https://www.novonordisk-trials.com/en/studie/?id=NN5401-3593&arrayList=NN5401-3593,NN5401-3590&Conditions=&AgeRanges=&Phases=&SearchTerm=NCT01045447&Status=&Treatment=&AttachmentTypes=&country=&zip=> (13.7.2021).

34. ClinicalTrials.gov; Comparison of NN5401 With Insulin Glargine, Both in Combination With Oral Antidiabetic Drugs, in Subjects With Type 2 Diabetes (BOOST™); NCT01045447. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01045447?term=NCT01045447&draw=2&rank=1> (13.7.2021).
35. EudraCT Number 2008-005767-34 - Clinical trial results - EU Clinical Trials Register. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-005767-34/results> (13.7.2021).
36. Candido R, Modugno M, Gabellieri E, Nicolucci A, Rossi MC, Larosa M, ON BEHALF OF ENSURE STUDY GROUP. (2021) 110-LB: Efficacy, Safety, and Appropriateness of iGlarLixi, a Fixed-Ratio Combination (FRC) in Type 2 Diabetes (T2D) in Real-World Settings: Results from the ENSURE Study. *Diabetes* 70(Supplement 1):110-LB.
37. Guja C, Bala C, Cerghizan A, Mihai B, Moise M. (2021) Star.ro - real world data on effectiveness and safety of iglarlix in people with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs ± basal insulin treatment. *Diabetologia* 64(Suppl 1):268–269.
38. Kis JT, Nagy G, Kovacs G. (2021) Effectiveness of iGlarLixi, a Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine 100 U/mL and Lixisenatide, in People with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther* 12(9):2517–2529.
39. CADTH. (2019) Clinical Review Report Insulin glargine and lixisenatide injection (Suliqua) (Sanofi-Aventis) Indication: adjunct to diet and exercise to improve glycemic control in adults with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on basal insulin (less than 60 units daily) alone or in combination with metformin.
40. Goldman J, Trujillo JM. (2017) iGlarLixi: A Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine 100 U/mL and Lixisenatide for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother* 51(11):990–999.
41. Giorgino F, Caruso I, Napoli R. (2020) Titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide: A simplified approach to glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 170:108478.
42. Home P, Blonde L, Kalra S, Ji L, Guyot P, Brulle-Wohlhueter C, Murray E, Shah R, Sayre T, Shaunik A. (2020) Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi) compared with premix or addition of meal-time insulin to basal insulin in people with type 2 diabetes: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 22(11):2179–2188.
43. Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. (2020) Efficacy and Safety of Short- and Long-Acting Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on a Background of Basal Insulin in Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *Dia Care* 43(9):2303–2312.
44. Jammah AA. (2021) Indirect comparison of efficacy and safety of insulin glargine/lixisenatide and insulin degludec/insulin aspart in type 2 diabetes patients not controlled on basal insulin. *Prim Care Diabetes* 15:132–137.
45. Liakopoulou P, Liakos A, Vasilakou D, Athanasiadou E, Bekiari E, Kazakos K, Tsapas A. (2017) Fixed ratio combinations of glucagon like peptide 1 receptor agonists with basal insulin: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 56(3):485–494.
46. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Esposito K, Giugliano D. (2018) Free and fixed-ratio combinations of basal insulin and GLP-1 receptor agonists versus basal insulin intensification in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 20(9):2309–2313.
47. Scott LJ. (2017) Insulin Glargine/Lixisenatide: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs* 77(12):1353–1362.
48. Home PD, Mehta R, Hafidh KAS, Gurova OY, Alvarez A, Serafini P, Pourrahmat M. (2021) Efficacy and safety of GlarLixi versus IDegAsp: Results of a systematic literature review and indirect treatment comparison. *Diabetes Obes Metab* 1–10.
49. Trautmann ME, Vora J. (2018) Use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists among individuals on basal insulin requiring treatment intensification. *Diabet Med* 35(6):694–706.
50. Tabák ÁG, Anderson J, Aschner P, Liu M, Saremi A, Stella P, Tinahones FJ, Wysham C, Meier JJ. (2020) Efficacy and Safety of iGlarLixi, Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide, Compared with Basal-Bolus Regimen in Patients with Type 2 Diabetes: Propensity Score Matched Analysis. *Diabetes Ther* 11(1):305–318.
51. American Diabetes Association. (2021) 6. Glycemic Targets: *Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Dia Care* 44(Supplement 1):S73–S84.
52. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, Rowe E, DeVries JH. (2017) Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 5(5):355–366.
53. (2015) Clinical Study Report. A randomized, 30-week, active-controlled, open-label, 2-treatment arm, parallel-group, multicenter study comparing the efficacy and safety of the insulin glargine/lixisenatide fixed ratio combination to insulin glargine with or without metformin in patients with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) - dane otrzymane od klienta. Sanofi.
54. EMA. Suliqua. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/suliqua> (13.7.2021).

55. (2011) FDA Drug Safety Communication: Update to ongoing safety review of Lantus (insulin glargine) and possible risk of cancer. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-update-ongoing-safety-review-lantus-insulin-glargine-and-possible-risk>.
56. MHRA. GLP-1 receptor agonists: reports of diabetic ketoacidosis when concomitant insulin was rapidly reduced or discontinued. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/glp-1-receptor-agonists-reports-of-diabetic-ketoacidosis-when-concomitant-insulin-was-rapidly-reduced-or-discontinued> (13.7.2021).
57. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (28.3.2022).
58. (2012) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. CPMP/EWP/1080/00 Rev. 1. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus-revision_en.pdf (23.10.2021).
59. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, Feldman L, Wilson LM, Marinopoulos SS, Ranasinghe P, Amer M, Bass EB. (2008) Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Premixed Insulin Analogues in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med* 149(8):549.
60. Schmider W, Belder R, Lee M, Niemoeller E, Souhami E, Frias JP. (2019) Impact of dose capping in insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination trials in patients with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion* 35(6):1081–1089.
61. (2021) IDF Diabetes Atlas 10th edition 2021. International Diabetes Federation Dostęp: <https://diabetesatlas.org/en/>.
62. (2019) NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Narodowy Fundusz Zdrowia Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/5608>.
63. Szczeklik A, Gajewski P. *Interna Szczeklika*. Kraków 2020.
64. Fowler MJ. (2011) Mikro- i makronaczyniowe powikłania cukrzycy. *Diabetologia po Dyplomie* 8(4):40–44.
65. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20180000469/O/D20180469.pdf> (18.6.2021).
66. Strojek K, Zozulińska-Ziółkiewicz D. (2020) Nowy koronawirus SARS-Cov-2, COVID-19 a Cukrzyca. Polskie Stowarzyszenie Diabetyków Dostęp: <https://diabetyk.org.pl/nowy-koronawirus-sars-cov-2-covid-19-a-cukrzyca/> (22.10.2021).
67. (2021) COVID-19 and diabetes. IDF Dostęp: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/what-is-diabetes/covid-19-and-diabetes/1-covid-19-and-diabetes.html> (22.10.2021).
68. American Diabetes Association. (2022) 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Dia Care* 45(Supplement 1):S125–S143.
69. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. (2018) Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Dia Care* 41(12):2669–2701.
70. Charakterystyka Produktu Leczniczego Suliqua (insulina glargine + liksyzenatydu). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/suliqua-epar-product-information_pl.pdf.
71. Rossi MC, Nicolucci A, Ozzello A, Gentile S, Agliarolo A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Romeo F, Lucisano G, Giorda CB, Fornengo R, Nada E, Ozzello A, Sciangula L, i in. (2019) Impact of severe and symptomatic hypoglycemia on quality of life and fear of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes. Results of the Hypos-1 observational study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 29(7):736–743.
72. Trujillo JM, Roberts M, Dex T, Chao J, White J, LaSalle J. (2018) Low incidence of gastrointestinal adverse events over time with a fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide versus lixisenatide alone. *Diabetes Obes Metab* 20(11):2690–2694.
73. Shao H, Kianmehr H, Guo J, Li P, Fonseca V, Shi L. (2022) Efficacy of iGlarLixi on 5-year risk of diabetes-related complications: A simulation study. *Journal of Diabetes and its Complications* 36(3):108132.
74. Ross SA. (2013) Breaking down patient and physician barriers to optimize glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Med* 126(9 Suppl 1):S38-48.
75. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. (2013) Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 36(11):3411–3417.

12. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS	14
Tabela 2.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS – wariant pełny, ostateczny	16
Tabela 3.	Lista badań włączonych do analizy	26
Tabela 4.	Lista przeglądów systematycznych włączonych do analizy	27
Tabela 5.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – metodyka	34
Tabela 6.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – charakterystyka wyjściowa pacjentów	36
Tabela 7.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – schemat leczenia	39
Tabela 8.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – definicje hipoglikemii	40
Tabela 9.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – definicje hipoglikemii	42
Tabela 10.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie – wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej	44
Tabela 11.	Podsumowanie możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną badań uwzględnionych w analizie	46
Tabela 12.	Charakterystyka odnalezionych badań RWD [36–38]	48
Tabela 13.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [dane ciągłe] [16]	49
Tabela 14.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [dane dychotomiczne] [16]	50
Tabela 15.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [dane ciągłe] – analiza w podgrupie: populacja europejska [18]	50
Tabela 16.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [dane dychotomiczne] – analiza w podgrupie: populacja europejska [18]	51
Tabela 17.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [16]	51
Tabela 18.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD – analiza w podgrupie: populacja europejska [18]	52
Tabela 19.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [16]	52
Tabela 20.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [dane dychotomiczne] [16]	52
Tabela 21.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany jakości życia (kwestionariusz TRIM-D) dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [19]	53
Tabela 22.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do ogólnej poprawy kontroli cukrzycy IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [19]	53
Tabela 23.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [dane dychotomiczne] [16, 17]	54
Tabela 24.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [dane ciągłe] [16, 17]	55
Tabela 25.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD – analiza w podgrupie: populacja europejska [18]	56
Tabela 26.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD [16, 21]	56
Tabela 27.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych dla porównania IGlarLixi + OAD vs BiAsp 30 + OAD – analiza w podgrupie: populacja europejska [18]	57


Tabela 28.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD [dane ciągłe] [10, 52]	58
Tabela 29.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD [dane dychotomiczne] [10, 52].....	58
Tabela 30.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD [dane ciągłe] – analiza w podgrupach w zależności od: wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI [9, 15, 53].....	59
Tabela 31.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD [dane ciągłe] – analiza w podgrupach w zależności od: wyjściowego HbA1c ^a [14].....	60
Tabela 32.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD [dane dychotomiczne] – analiza w podgrupach w zależności od wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI [9, 15].....	61
Tabela 33.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD [dane dychotomiczne] – analiza w podgrupach w zależności od: wyjściowego HbA1c ^a [14].....	61
Tabela 34.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD [10, 52]	61
Tabela 35.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD – analiza w podgrupach w zależności od wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI [9, 15]	62
Tabela 36.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD [10, 52]	62
Tabela 37.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do terapii ratunkowej dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD [10, 52]	63
Tabela 38.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do dawki insuliny dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD [dane ciągłe] – analiza w podgrupach w zależności od: wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI [9]	63
Tabela 39.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do dawki insuliny dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD [dane ciągłe] – analiza w podgrupach w zależności od: wyjściowego HbA1c ^a [14].....	63
Tabela 40.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do jakości życia dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD [dane ciągłe] – dane nieopublikowane [53].....	64
		
Tabela 43.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGLarLixi + OAD vs IGLar + OAD [dane ciągłe] [52, 53].....	66
Tabela 44.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD – analiza w podgrupach w zależności od wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI [dane dychotomiczne] [9, 15].....	67
Tabela 45.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka objawowej udokumentowanej hipoglikemii dla porównania IGLarLixi + OAD vs IGLar + OAD – analiza w podgrupach względem wyjściowego HbA1c, czasu trwania T2DM oraz BMI [dane ciągłe] [3]	67
Tabela 46.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania IGLarLixi ± OAD vs IGLar ± OAD – analiza w podgrupach w zależności od wyjściowego HbA1c ^a [14].....	67
Tabela 47.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka objawowej udokumentowanej hipoglikemii dla porównania IGLarLixi + OAD vs IGLar + OAD – analiza w podgrupach w zależności od wyjściowego HbA1c [dane ciągłe] [14]	68
Tabela 48.	Profil bezpieczeństwa terapii IGLarLixi w porównaniu do IGLar u pacjentów z T2DM w badaniu LixiLan-L [52].....	68
Tabela 49.	Wyniki porównania pośredniego IGLarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD w odniesieniu do kontroli glikemii.....	69
Tabela 50.	Wyniki porównania pośredniego IGLarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała.....	70
Tabela 51.	Wyniki porównania pośredniego IGLarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD w odniesieniu do hipoglikemii	70

Tabela 52.	Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs IDegAsp ± OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych	70
Tabela 53.	Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs BI+bolus 1x/d ± OAD w odniesieniu do kontroli glikemii.....	71
Tabela 54.	Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała	72
Tabela 55.	Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1 x/d ± OAD w odniesieniu do zmiany dawki insuliny.....	72
Tabela 56.	Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs BI+bolus 1x/d ± OAD w odniesieniu do hipoglikemii	73
Tabela 57.	Wyniki porównania pośredniego IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus 1x/d ± OAD w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa.....	73
Tabela 58.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii, zestawienie wyników porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD i porównania wyników IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD [dane ciągłe] [16, 29]	74
Tabela 59.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii, zestawienie wyników porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD i porównania wyników IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD [dane dychotomiczne] [16, 29].....	74
Tabela 60.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała, zestawienie wyników porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD i porównania wyników IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD [16, 29]	75
Tabela 61.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny, zestawienie wyników porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD i porównania wyników IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD [16, 29]	75
Tabela 62.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do hipoglikemii, zestawienie wyników porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD i porównania wyników IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD [16, 29]	75
Tabela 63.	Wyniki analizy bezpieczeństwa, zestawienie wyników porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD i porównania wyników IGlarLixi + OAD vs MIX + OAD [16, 29]	76
Tabela 64.	Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi na podstawie badań RWD.....	78
Tabela 65.	Liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu IGlarLixi raportowana w VigiBase (stan na 28.03.2022 r.).....	81
Tabela 66.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych	83
Tabela 67.	Wyniki porównania IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do kontroli glikemii [dane ciągłe] [50]	88
Tabela 68.	Wyniki porównania IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do kontroli glikemii [dane dychotomiczne] [50].....	89
Tabela 69.	Wyniki porównania IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do zmiany masy ciała [50].....	89
Tabela 70.	Wyniki porównania IGlarLixi ± OAD vs BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do zmiany dawki insuliny [50].....	89
Tabela 71.	Wyniki porównania IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do częstości hipoglikemii [50].....	90
Tabela 72.	Wyniki porównania IGlarLixi ± OAD względem BI + bolus ± OAD metodą PSM w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych [52]	90
Tabela 73.	Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi ± OAD względem komparatorów	93
Tabela 74.	Zestawienie wyników badań SoliMix oraz Rosenstock 2008.....	95
Tabela 75.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs LAA ± OAD [dane ciągłe]	111
Tabela 76.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs LAA ± OAD [dane dychotomiczne].....	111
Tabela 77.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IDegAsp ± OAD vs LAA ± OAD	112
Tabela 78.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny dla porównania IDegAsp ± OAD vs LAA ± OAD.....	112
Tabela 79.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs LAA ± OAD	112
Tabela 80.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania IDegAsp ± OAD vs LAA ± OAD.....	113

Tabela 81.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD [dane ciągłe]	113
Tabela 82.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD [dane dychotomiczne].....	114
Tabela 83.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	115
Tabela 84.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	115
Tabela 85.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	116
Tabela 86.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	117
Tabela 87.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD [dane ciągłe] [29].....	119
Tabela 88.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD [dane dychotomiczne] [29]	119
Tabela 89.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD [29]	120
Tabela 90.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny dla porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD [29]	120
Tabela 91.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD [dane dychotomiczne] [29]	120
Tabela 92.	Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD [dane dychotomiczne] [29]	121
Tabela 93.	Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed – schematy insulinowe	122
Tabela 94.	Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE – schematy insulinowe	123
Tabela 95.	Strategia wyszukiwania w bazie COCHRANE – schematy insulinowe.....	124
Tabela 96.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów	127
Tabela 97.	Charakterystyka odnalezionych badań RWD [36–38]	156
Tabela 98.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LixiLan-L na podstawie Cochrane Handbook.....	159
Tabela 99.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SoliMix na podstawie Cochrane Handbook.....	163
Tabela 100.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania BOOST na podstawie Cochrane Handbook.....	167
Tabela 101.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Rosenstock 2008 na podstawie Cochrane Handbook.....	171
Tabela 102.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Tinahones 2014 na podstawie Cochrane Handbook.....	175
Tabela 103.	Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LanScape na podstawie Cochrane Handbook.....	179
Tabela 104.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE.....	182
Tabela 105.	Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych.....	183
Tabela 106.	Badania kliniczne w toku	185
Tabela 107.	Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT	186
Tabela 108.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration	187
Tabela 109.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE	191
Tabela 110.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	191
Tabela 111.	Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II.....	194
Tabela 112.	Formularz do ekstrakcji danych ciągłych.....	198
Tabela 113.	Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych	198

13. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	25
Rysunek 2. Wykres metaanalizy: redukcja poziomu HbA1c dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	114
Rysunek 3. Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów uzyskujący docelowe wartości HbA1c < 7% dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	114
Rysunek 4. Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	115
Rysunek 5. Wykres metaanalizy: zmiana dobowej dawki insuliny [U] dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	116
Rysunek 6. Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	116
Rysunek 7. Wykres metaanalizy: hipoglikemia nocna (pomiędzy snem a przebudzeniem) dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	117
Rysunek 8. Wykres metaanalizy: AE ogółem dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	118
Rysunek 9. Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania terapii dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	118
Rysunek 10. Wykres metaanalizy: SAE ogółem dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	119
Rysunek 11. Wykres metaanalizy: zgony dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD	119

Aneks A. Szczegółowe wyniki analizy klinicznej

A.1. Wyniki porównania IDegAsp ± OAD vs LAA ± OAD

A.1.1. Kontrola glikemii

Tabela 75.
Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs LAA ± OAD [dane ciągłe]

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp ± OAD		LAA ± OAD		Porównanie	p
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> średnia (SD)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> średnia (SD)	ETD [95% CI]	
Redukcja poziomu HbA1c [%]							
BOOST (Kumar 2017)	26	230	-0,97 (1,01)	233	-1,00 (1,06)	-0,03 [-0,20; 0,14]	NS
Zmiana FPG [mmol/l]							
BOOST (Kumar 2017)	26	230	-1,7 (bd)	233	-1,8 (bd)	0,33 [-0,11; 0,77]	NS

Tabela 76.
Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs LAA ± OAD [dane dychotomiczne]

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp ± OAD	LAA ± OAD	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	
HbA1c < 7%						
BOOST (Kumar 2017)	26	92/230 (40)	85/233 (37)	1,10 [0,87; 1,38] ^b	0,04 [-0,05; 0,12]	NS
HbA1c ≤ 6,5%						
BOOST (Kumar 2017)	26	54/230 (24)	43/233 (19)	1,27 [0,89; 1,82] ^c	0,05 [-0,02; 0,12]	bd

a) Obliczenia własne;

b) Wynik obliczony przez autorów: OR = 1,18 [0,78; 1,78]

c) Wynik obliczony przez autorów: OR = 1,38 [0,86; 2,24]

A.1.2. Zmiana masy ciała

Tabela 77.
Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania IDegAsp ± OAD vs LAA ± OAD

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp ± OAD		LAA ± OAD		Porównanie ETD [95% CI]	P
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> Średnia (SD)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> Średnia (SD)		
Zmiana masy ciała [kg]							
BOOST (Kumar 2017)	26	230	1,74 (bd)	233	1,41 (bd)	0,33 [-0,17; 0,83]	NS

A.1.3. Dawka insuliny

Tabela 78.
Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny dla porównania IDegAsp ± OAD vs LAA ± OAD

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp ± OAD		LAA ± OAD		Porównanie ETD [95% CI]	P
		N	Wartość końcowa Średnia (SD)	N	Wartość końcowa Średnia (SD)		
Zmiana dawki insuliny [U]							
BOOST (Kumar 2017)	26	230	60	233	60	bd ^a	bd

a) Stosunek IDegAsp/IGlar średnich końcowych dawek insuliny podany przez autorów badania wynosił 1,01

A.1.4. Hipoglikemie

Tabela 79.
Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania IDegAsp ± OAD vs LAA ± OAD

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp ± OAD	LAA ± OAD	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	
Ciężka hipoglikemia						
BOOST (Kumar 2017)	26	0/230 (0)	3/233 (1)	0,14 [0,01; 2,79]	-0,01 [-0,03; 0,004]	bd
Udokumentowana hipoglikemia						
BOOST (Kumar 2017)	26	121/230 (53)	112/233 (48)	1,09 [0,91; 1,31]	0,05 [-0,05; 0,14]	bd

A.1.5. Zdarzenia niepożądane

Tabela 80.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania IDegAsp ± OAD vs LAA ± OAD

Badanie	OI [tyg.]	IDegAsp ± OAD	LAA ± OAD	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	
AE ogółem						
BOOST (Kumar 2017)	26	133/230 (58)	146/233 (63)	0,92 [0,80; 1,07]	-0,05 [-0,14; 0,04]	bd
AE prowadzące do przerwania terapii						
BOOST (Kumar 2017)	26	0/230 (0)	1/233 (<1)	0,34 [0,01; 8,25]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
SAE						
BOOST (Kumar 2017)	26	10/230 (4)	8/233 (3)	1,27 [0,51; 3,15]	0,01 [-0,03; 0,04]	bd
Zgony						
BOOST (Kumar 2017)	26	0/230 (0)	0/233 (0)	0 vs 0	-	-

a) Obliczenia własne

A.2. Wyniki porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD

A.2.1. Kontrola glikemii

Tabela 81.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD [dane ciągłe]

Badanie	OI [tyg.]	BI + bolus 1x/d ± OAD		MIX ± OAD		Porównanie	p / TH ^a
		N	Zmiana vs baseline LSM [95% CI]	N	Zmiana vs baseline LSM [95% CI]	LSM/MD/WMD [95% CI]	
Redukcja poziomu HbA1c [%]							
Tinahones 2014	24	240	-1,08 [-1,22; -0,94]	236	-1,30 [-1,44; -1,16]	LSM = 0,22 [0,05; 0,39] ^b	0,01
LanScape	24	170	-0,95 [-1,07; -0,83] ^c	165	-1,13 [-1,26; -1,00] ^c	MD = 0,18 [0,003; 0,36] ^d	bd
Metaanaliza	24	410	nd	401	nd	WMD = 0,20 [0,07; 0,33]	p = 0,77 I ² = 0%
Zmiana FPG [mmol/l]							
Tinahones 2014	24	240	0,75 [0,38; 1,12]	236	0,89 [0,52; 1,27]	-0,14 [-0,60; 0,31]	0,535

a) W przypadku wyników badań pierwotnych podawano wartość p podaną przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

b) Wynik dla analizy *superiority* (ITT)

c) Wynik dla analizy ITT

d) Obliczenia własne, wynik porównania podany przez autorów dla analizy ITT (*superiority*) LSM [górną 97,5% CI] = 0,18 [NA; 0,34].

Tabela 82.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD [dane dychotomiczne]

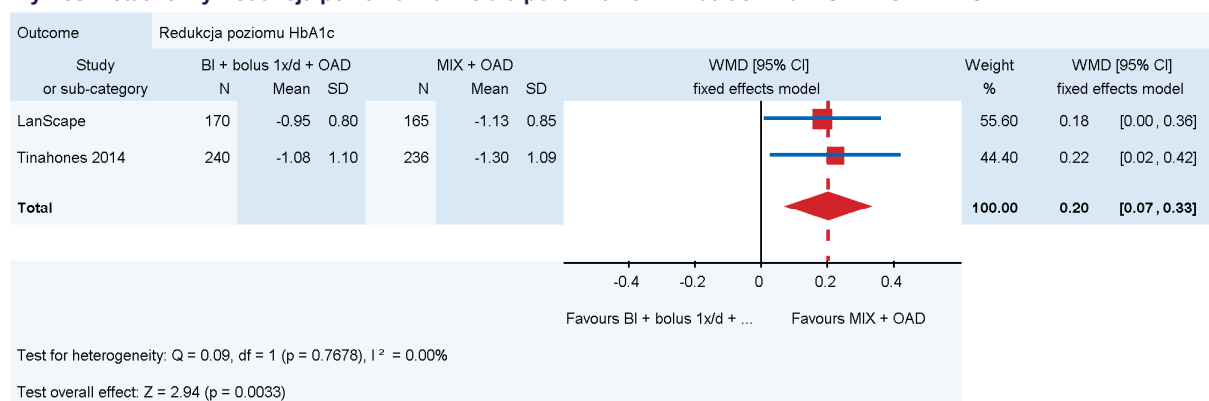
Badanie	OI [tyg.]	BI + bolus 1x/d ± OAD	MIX ± OAD	Porównanie		p / TH ^b
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a	
HbA1c < 7%						
Tinahones 2014	24	66/220 (30)	76/220 (35)	0,87 [0,66; 1,14]	RD = -0,05 [-0,13; 0,04]	0,3588
LanScape	24	35/170 (21)	46/165 (28)	0,74 [0,50; 1,08]	RD = -0,07 [-0,16; 0,02]	0,12
Metaanaliza	24	101/390 (26)	122/385 (32)	0,82 [0,66; 1,02]	RD = -0,06 [-0,12; 0,01]	p = 0,499 I ² = 0%
HbA1c ≤ 6,5%						
Tinahones 2014	24	31/220 (14)	36/220 (16)	0,86 [0,55; 1,34]	RD = -0,02 [-0,09; 0,04]	0,596

a) Obliczenia własne

b) W przypadku wyników badań pierwotnych podawano wartość p podaną przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

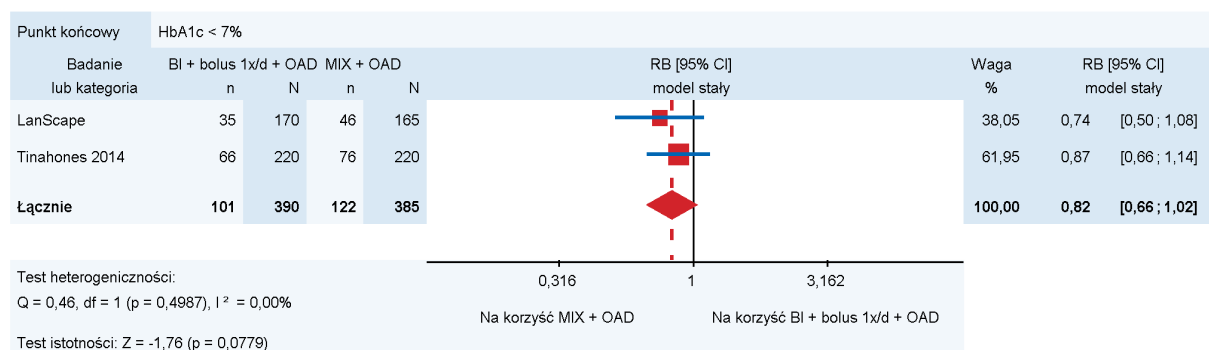
Rysunek 2.

Wykres metaanalizy: redukcja poziomu HbA1c dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD



Rysunek 3.

Wykres metaanalizy: odsetek pacjentów uzyskujący docelowe wartości HbA1c < 7% dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD



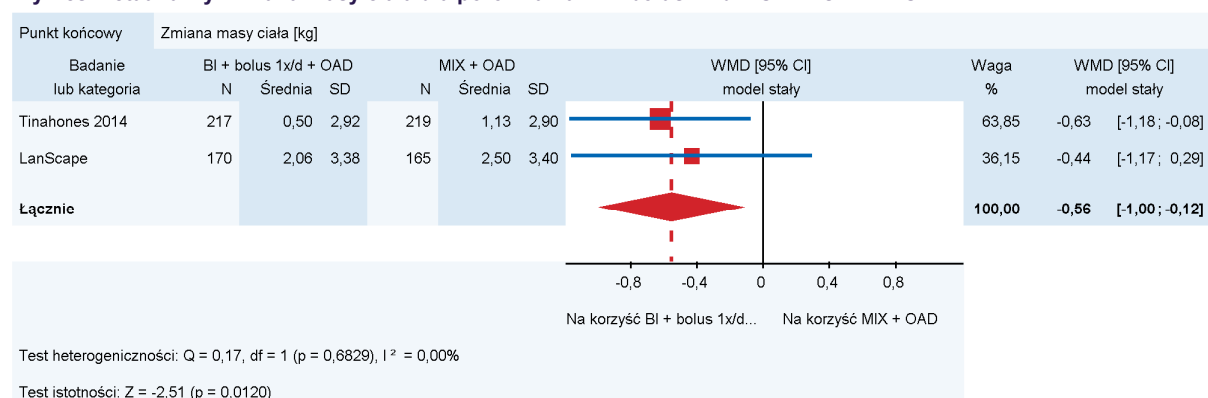
A.2.2. Zmiana masy ciała

Tabela 83.
Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD

Badanie	OI [tyg.]	BI + bolus 1x/d ± OAD		MIX ± OAD		Porównanie	p / TH ^a
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM [95% CI]	N	Zmiana vs <i>baseline</i> LSM [95% CI]		
Zmiana masy ciała [kg]							
Tinahones 2014	24	217	0,50 [0,11; 0,89]	219	1,13 [0,75; 1,52]	MD = -0,63 [-1,18; -0,08] ^b	0,0176
LanScape	24	170	2,06 [1,55; 2,57]	165	2,50 [1,98; 3,02]	MD = -0,44 [-1,12; 0,23]	0,2
Metaanaliza	24	387	nd	384	nd	WMD = -0,56 [-1,00; -0,12]	p = 0,68; I ² = 0%

a) W przypadku wyników badań pierwotnych podawano wartość p podaną przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności; b) Obliczenia własne; c) Średnia (SD)

Rysunek 4.
Wykres metaanalizy: zmiana masy ciała dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD

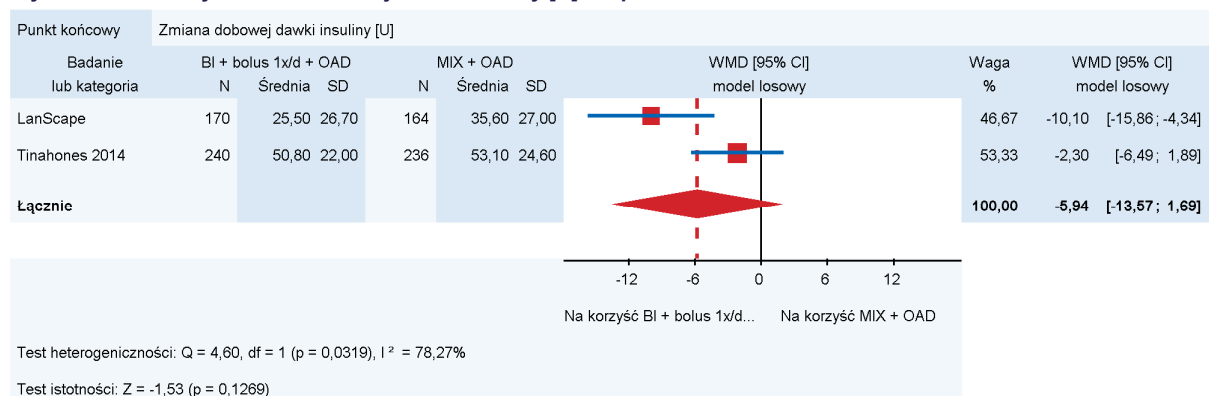


A.2.3. Dawka insuliny

Tabela 84.
Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD

Badanie	OI [tyg.]	BI + bolus 1x/d ± OAD		MIX ± OAD		Porównanie	p / TH ^a
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> Średnia (SD)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> Średnia (SD)		
Zmiana dobowej dawki insuliny [U]							
Tinahones 2014	24	240	13,2	236	19,0	MD = -2,30 [-6,49; 1,89] ^b	0,409
LanScape	24	170	25,5 (26,7)	164	35,6 (27,0)	MD = -10,1 [-15,86; -4,34] ^{cb}	bd
Metaanaliza	24	410	nd	400	nd	WMD = -5,94 [-13,57; 1,69]	p = 0,03 I ² = 78%

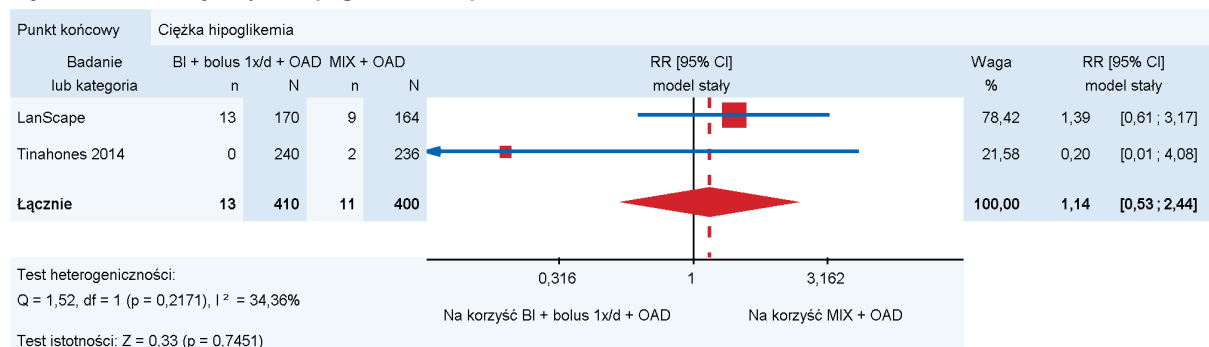
a) W przypadku wyników badań pierwotnych podawano wartość p podaną przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności; b) Obliczenia własne na podstawie wartości końcowych, wynoszących dla BI + bolus 1x średnia (SD): 50,8 (22,0); dla MIX 53,1 (24,6); c) Obliczenia własne

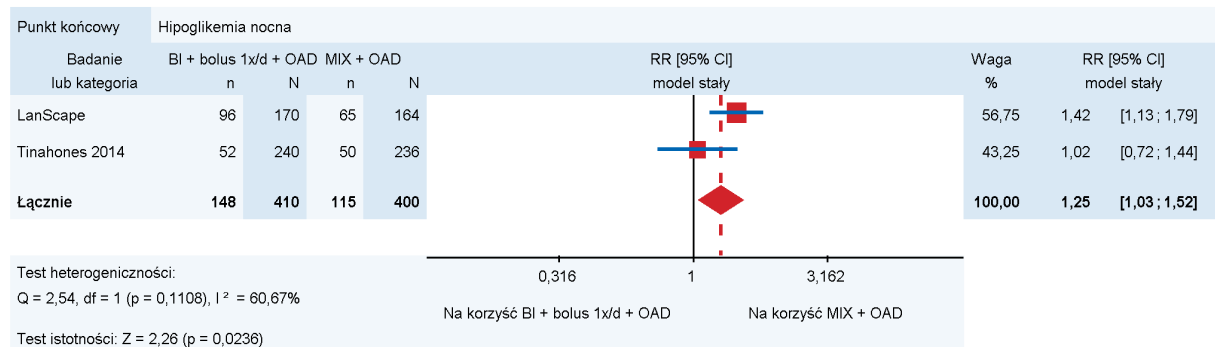
Rysunek 5.**Wykres metaanalizy: zmiana dobowej dawki insuliny [U] dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD****A.2.4. Hipoglikemie****Tabela 85.****Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD**

Badanie	OI [tyg.]	BI + bolus 1x/d ± OAD		MIX ± OAD		Porównanie		p / TH ^b
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNH [95% CI] ^a	
Ciężka hipoglikemia								
Tinahones 2014	24	0/240 (0)	2/236 (1)	0,20 [0,01; 4,08]	-0,01 [-0,02; 0,01]	>0,05		
LanScape	24	13/170 (8)	9/164 (5)	1,39 [0,61; 3,17]	0,02 [-0,03; 0,07]	bd		
Metaanaliza	24	13/410 (3)	11/400 (3)	1,14 [0,53; 2,44]	0,004 [-0,02; 0,03]	$p = 0,217$; $I^2 = 34\%$		
Hipoglikemia nocna (pomiędzy snem a przebudzeniem)								
Tinahones 2014	24	52/240 (22)	50/236 (21)	1,02 [0,72; 1,44]	0,005 [-0,07; 0,08]	bd		
LanScape	24	96/170 (57)	65/164 (40)	1,42 [1,13; 1,79]	NNH = 5 [3; 15]	bd		
Metaanaliza	24	148/410 (36)	115/400 (29)	1,25 [1,03; 1,52]	NNH = 13 [7; 92]	$p = 0,11$; $I^2 = 61\%$		

a) Obliczenia własne;

b) W przypadku wyników badań pierwotnych podawano wartość p podaną przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności

Rysunek 6.**Wykres metaanalizy: ciężka hipoglikemia dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD**

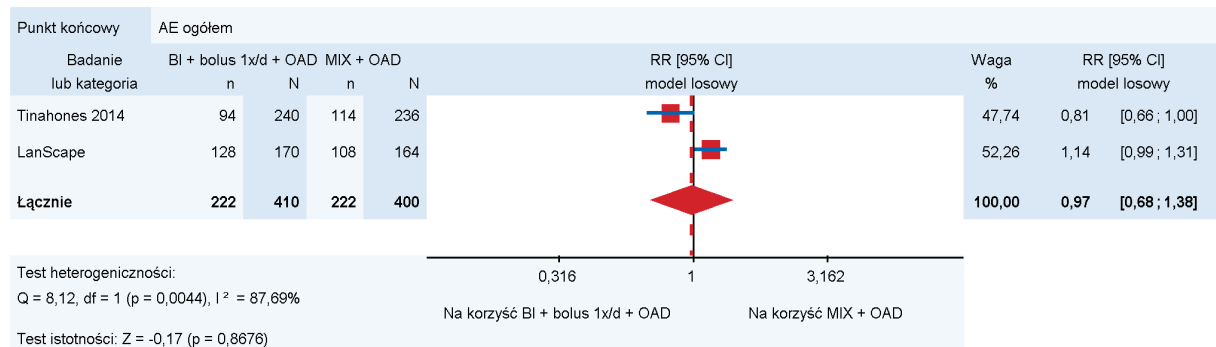
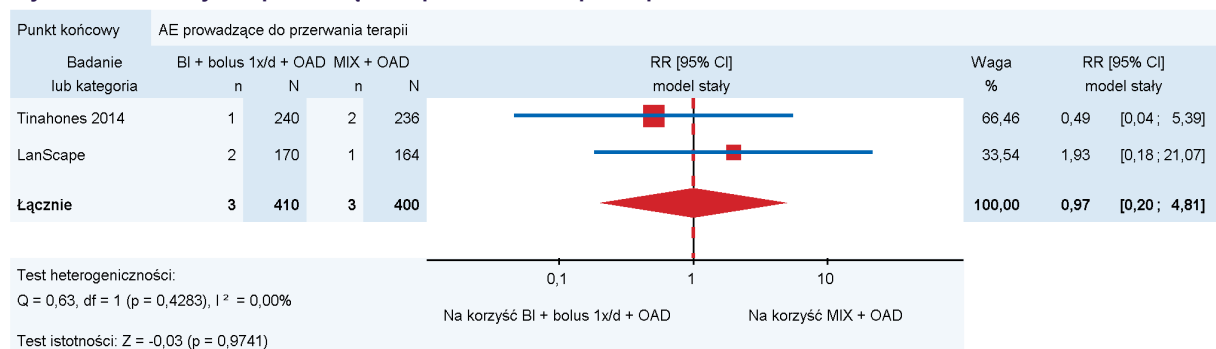
Rysunek 7.**Wykres metaanalizy: hipoglikemia nocna (pomiędzy snem a przebudzeniem) dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD****A.2.5. Zdarzenia niepożądane****Tabela 86.****Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD**

Badanie	OI [tyg.]	BI + bolus 1x/d ± OAD	MIX ± OAD	Porównanie		p / TH ^b
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a	
AE ogółem						
Tinahones 2014	24	94/240 (39)	114/236 (48)	0,81 [0,66; 0,996]	NNT = 11 [6; 382]	0,052
LanScape	24	128/170 (75)	108/164 (66)	1,14 [0,99; 1,31]	0,09 [-0,003; 0,19]	bd
Metaanaliza	24	222/410 (54)	222/400 (56)	0,97 [0,68; 1,38]	-0,004 [-0,18; 0,18]	p = 0,004, I ² = 88%
AE prowadzące do przerwania terapii						
Tinahones 2014	24	1/240 (<1)	2/236 (1)	0,49 [0,04; 5,39]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
LanScape	24	2/170 (1)	1/164 (1)	1,93 [0,18; 21,07]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Metaanaliza	24	3/410	3/400	0,97 [0,20; 4,81]	-0,0002 [-0,01; 0,01]	p = 0,43, I ² = 0%
SAE						
Tinahones 2014	24	8/240 (3)	11/236 (5)	0,72 [0,29; 1,75]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,492
LanScape	24	21/170 (12)	5/164 (3)	4,05 [1,56; 10,49]	NNT = 11 [7; 28]	bd
Metaanaliza	24	29/410 (7)	16/400 (4)	1,69 [0,31; 9,33]	0,04 [-0,07; 0,15]	p = 0,009, I ² = 85%
Zgony						
Tinahones 2014	24	0/240 (0)	0/236 (0)	-	-	bd
LanScape	24	1/170 (1)	1/164 (1)	0,96 [0,06; 15,30]	-0,0002 [-0,02; 0,02]	bd

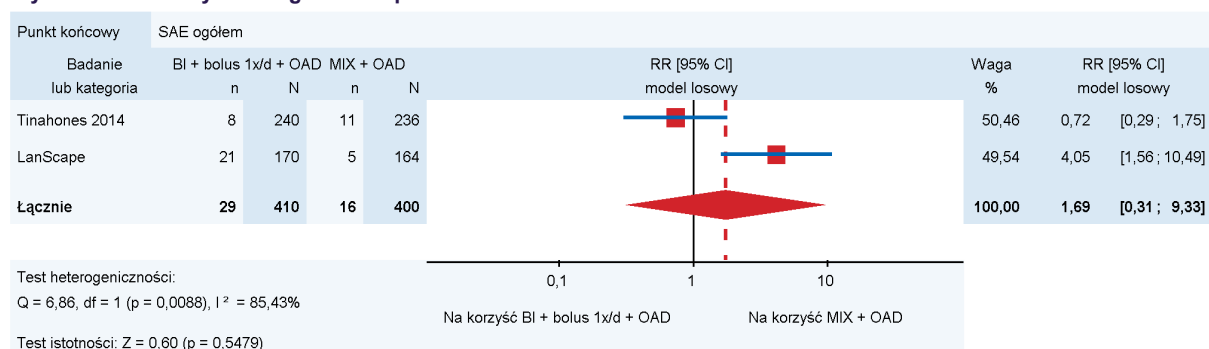
Badanie	OI [tyg.]	BI + bolus 1x/d ± OAD	MIX ± OAD	Porównanie		p / TH ^b
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD/NNT [95% CI] ^a	
Metaanaliza	24	1/410 (<1)	1/400 (<1)	0,97 [0,10; 9,28]	-0,0001 [-0,01; 0,01]	p = 0,994 I ² = 0%
Biegunka						
LanScape	24	12/170 (7)	9/164 (5)	1,29 [0,56; 2,97]	0,02 [-0,04; 0,07]	bd
Wymioty						
LanScape	24	10/170 (6)	3/164 (2)	3,22 [0,90; 11,48]	0,04 [-0,0004; 0,08]	bd

a) Obliczenia własne

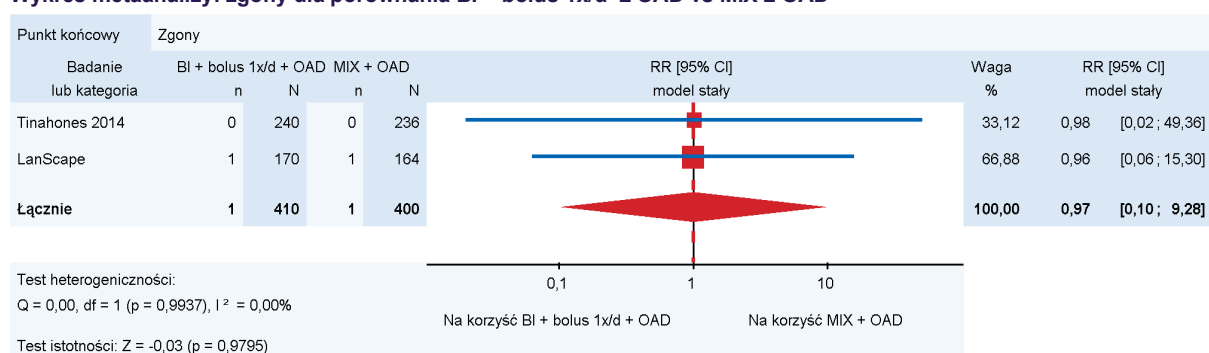
b) W przypadku wyników badań pierwotnych podawano wartość p podaną przez autorów badania, w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności.

Rysunek 8.**Wykres metaanalizy: AE ogółem dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD****Rysunek 9.****Wykres metaanalizy: AE prowadzące do przerwania terapii dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD**

Rysunek 10.
Wykres metaanalizy: SAE ogółem dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD



Rysunek 11.
Wykres metaanalizy: zgony dla porównania BI + bolus 1x/d ± OAD vs MIX ± OAD



A.3. Wyniki porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD

A.3.1. Kontrola glikemii

Tabela 87.
Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD [dane ciągłe] [29]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	BI + bolus 3x/d ± OAD		MIX ± OAD		MD [95% CI]	p
		N	Zmiana vs baseline LSM [95% CI]	N	Zmiana vs baseline LSM [95% CI]		
Redukcja poziomu HbA1c [%]	24	158	-2,09 [bd]	158	-1,87 [bd]	-0,22 [-0,41; -0,04]	bd

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii BI + bolus 3x/d ± OAD

Tabela 88.
Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD [dane dychotomiczne] [29]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	BI + bolus 3x/d ± OAD	MIX ± OAD	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT [95% CI] ^a	
HbA1c <7%	24	101/146 (69)	81/150 (54)	1,28 [1,07; 1,54]	7 [4; 24]	<0,05

Punkt końcowy	OI [tyg.]	BI + bolus3 x/d ± OAD		MIX± OAD	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT [95% CI] ^a	
HbA1c ≤6,5%	24	74/148 (50)	53/151 (35)		1,42 [1,09; 1,87]	7 [4; 27]	<0,05

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii BI + bolus 3x/d ± OAD

a) Obliczenia własne

A.3.2. Zmiana masy ciała

Tabela 89.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD [29]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	BI + bolus 3 x/d ± OAD		MIX± OAD		Porównanie	p
		N	Zmiana vs baseline Średnia (SD)	N	Zmiana vs baseline Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Zmiana masy ciała [kg]	24	158	4,5 (4,4)	158	4,0 (4,2)	0,50 [-0,45; 1,45] ^a	0,224

a) Obliczenia własne.

A.3.3. Dawka insuliny

Tabela 90.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny dla porównania BI + bolus 3x/d ± OAD vs MIX ± OAD [29]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	BI + bolus 3 x/d ± OAD		MIX± OAD		Porównanie	p
		N	Zmiana vs baseline Średnia (SD)	N	Zmiana vs baseline Średnia (SD)	MD [95% CI]	
Zmiana dobowej dawki insuliny [U]	24	158	91	158	71	23,00 [5,93; 40,07] ^a	0,002

Kolorem malinowym oznaczono wynik istotny statystycznie na niekorzyść terapii BI + bolus 3x/d ± OAD

a) Obliczenia własne na podstawie wartości końcowych, wynoszących dla BI + bolus 3x [średnia (SD)]: 146 (85); dla MIX = 123 (69)

A.3.4. Hipoglikemie

Tabela 91.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do hipoglikemii dla porównania BI + bolus 3 x± OAD vs MIX ± OAD [dane dychotomiczne] [29]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	BI + bolus 3 x/d ± OAD		MIX ± OAD	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	
Hipoglikemia ogółem		166/187 (89)	169/187 (90)		0,98 [0,92; 1,05]	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,736
Hipoglikemia nocna	24	110/187 (59)	109/187 (58)		1,01 [0,85; 1,20]	0,01 [-0,09; 0,11]	1,000
Ciężka hipoglikemia		4/187 (2)	6/187 (3)		0,67 [0,19; 2,32]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,751

Punkt końcowy	OI [tyg.]	BI + bolus 3 x/d ± OAD	MIX ± OAD	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	
Udokumentowana hipoglikemia (poziom glukozy w osoczu <4,0 mmol/l)		165/187 (88)	165/187 (88)	1,00 [0,93; 1,08]	0,00 [-0,07; 0,07]	1,000
Udokumentowana hipoglikemia (poziom glukozy w osoczu <3,3 mmol/l)		150/187 (80)	148/187 (79)	1,01 [0,91; 1,12]	0,01 [-0,07; 0,09]	0,898
Udokumentowana hipoglikemia (poziom glukozy w osoczu <2,8 mmol/l)		115/187 (61)	104/187 (56)	1,11 [0,93; 1,31]	0,06 [-0,04; 0,16]	0,294

a) Obliczenia własne

A.3.5. Zdarzenia niepożądane

Tabela 92.
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania BI + bolus 3 x/d ± OAD vs MIX ± OAD [dane dychotomiczne] [29]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	BI + bolus 3 x/d ± OAD	MIX ± OAD	Porównanie		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	
AE ogólne						
AE ogółem	24	23/187 (12)	20/187 (11)	1,15 [0,65; 2,02]	0,02 [-0,05; 0,08]	0,746
AE prowadzące do przerwania terapii	24	2/187 (1) ^b	1/187 (1) ^b	2,00 [0,18; 21,87]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
SAE	24	9/187 (5)	6/187 (3)	1,50 [0,54; 4,13]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,6
AE szczegółowe						
Nudności	24	0/187 (0)	2/187 (1)	0,20 [0,01; 4,14]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,449
Wymioty	24	0/187 (0)	1/187 (1)	0,33 [0,01; 8,13]	-0,01 [-0,02; 0,01]	1,0

a) Obliczenia własne

b) W badaniu autorzy opisują 1 AE prowadzące do utraty z badania w grupie BI + bolus ± OAD, niemniej na diagramie przepływu pacjentów opisano dodatkowe 2 SAE będące przyczyną utraty z badania: po 1 SAE w grupie BI + bolus ± OAD i w grupie MIX ± OAD, które uwzględniono przy obliczeniach w niniejszej analizie.

Aneks B. Wyniki wyszukiwania

B.1. Strategia wyszukiwania badań

Tabela 93.
Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed – schematy insulinowe

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	non insulin dependent diabetes mellitus [MeSH Terms]	140 442
2.	"non insulin dependent diabetes"[Title/Abstract] OR "noninsulin dependent diabetes"[Title/Abstract] OR niddm[Title/Abstract] OR "type 2 diabet*"[Title/Abstract] OR "type II diabet*"[Title/Abstract] OR t2dm[Title/Abstract]	166 390
3.	#1 OR #2	204 789
4.	"basal insulin"[Title/Abstract] OR "long-acting"[Title/Abstract]	30 165
5.	((((isophane insulin[MeSH Terms]) or (Neutral Protamine Hagedorn[Title/Abstract] OR NPH[Title/Abstract] OR Isophane[Title/Abstract] OR "humulin n"[Title/Abstract] OR "novolin n"[Title/Abstract] OR Novolin-NPH Gensulin-N[Title/Abstract] OR SciLin-N[Title/Abstract] OR NPH-Iletin-II[Title/Abstract]))	3834
6.	((insulin glargine[MeSH Terms]) OR (LY2963016[Title/Abstract] OR glargine[Title/Abstract] OR HOE-901[Title/Abstract] OR HOE901OR IGlarLixi[Title/Abstract] OR lixilan[Title/Abstract] OR lantus[Title/Abstract] OR toujeo[Title/Abstract] OR basaglar[Title/Abstract] OR abasaglar[Title/Abstract] OR optisulin[Title/Abstract])	3168
7.	(insulin detemir[MeSH Terms]) OR (detemir[Title/Abstract] OR NN304[Title/Abstract] OR NN-304[Title/Abstract] OR levemir[Title/Abstract])	1062
8.	(insulin degludec[MeSH Terms]) OR (degludec[Title/Abstract] OR Tresiba[Title/Abstract])	669
9.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	35 175
10.	("insulin"[MeSH Terms] OR "insulin"[Title/Abstract]) AND ("50/50"[Title/Abstract] OR "75/25"[Title/Abstract] OR "25/75"[Title/Abstract] OR "70/30"[Title/Abstract] OR "30/70"[Title/Abstract] OR "humalog mix"[Title/Abstract] OR "novolog mix"[Title/Abstract] OR "novomix"[Title/Abstract] OR "lispro mix"[Title/Abstract] OR "premix*"[Title/Abstract] OR "pre mix*"[Title/Abstract] OR "biphasic"[Title/Abstract] OR "Im50"[Title/Abstract] OR "Im25"[Title/Abstract] OR "mixtard"[Title/Abstract] OR "rapitard"[Title/Abstract] OR "idegasp"[Title/Abstract] OR "biasp 30"[Title/Abstract])	2943
11.	"insulin aspart plus insulin degludec" OR "biphasic insulin" OR ryzodeg OR IDegAsp	725
12.	#10 OR #11	2959
13.	insulin glargine[MeSH Terms] AND (glargine[Title/Abstract] OR HOE-901[Title/Abstract] OR HOE901[Title/Abstract] OR lantus[Title/Abstract] OR toujeo[Title/Abstract] OR abasaglar[Title/Abstract] OR basaglar[Title/Abstract] OR optisulin[Title/Abstract] OR LY2963016[Title/Abstract] OR LY-2963016[Title/Abstract])	1631
14.	Lixisenatide[MeSH Terms] OR lixisenatide[Title/Abstract] OR ave-010[Title/Abstract] OR ave010[Title/Abstract] OR ZP10[Title/Abstract] OR ZP-10[Title/Abstract]	507
15.	#13 AND #14	47
16.	IGlarLixi[Title/Abstract] OR suliqua[Title/Abstract] OR soliqua[Title/Abstract] OR lixilan[Title/Abstract]	79
17.	#15 OR #16	95
18.	#9 OR #12 OR #17	37 264

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
19.	"treatment failure" OR "drug dose intensification" OR "add-on therapy"	59 961
20.	HbA1c[Title/Abstract] OR add-on[Title/Abstract] OR escalate*[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR poorly controlled[Title/Abstract] OR poor control*[Title/Abstract] OR uncontrolled[Title/Abstract] OR inadequate control[Title/Abstract] OR inadequately[Title/Abstract] OR previously treated[Title/Abstract] OR refractory[Title/Abstract] OR step-up therapy[Title/Abstract] OR inadequate response[Title/Abstract] OR nonrespon*[Title/Abstract] OR non-respon*[Title/Abstract] OR incomplete response[Title/Abstract] OR insufficient response[Title/Abstract] OR partial response[Title/Abstract] OR partially responded[Title/Abstract] OR intensif*[Title/Abstract] OR Treatment failure[Title/Abstract] OR Poor glycaemic[Title/Abstract] OR Poor glycaemic[Title/Abstract] OR Inadequate glycaemic[Title/Abstract] OR Inadequate glycaemic[Title/Abstract] OR Partial glycaemic[Title/Abstract] OR Partial glycaemic[Title/Abstract] OR insufficient glycaemic[Title/Abstract] OR insufficient glycaemic[Title/Abstract] OR primary failure[Title/Abstract] OR non-goal[Title/Abstract] OR titration[Title/Abstract] OR up-titration[Title/Abstract] OR fail*[Title/Abstract] OR sub-optimal[Title/Abstract] OR replacement[Title/Abstract] OR persistent[Title/Abstract]	2 333 285
21.	#19 OR #20	2 344 325
22.	#3 AND #18 AND #21	2782
23.	#22 NOT ((animal[MeSH] OR nonhuman[MeSH]) NOT human[MeSH])	2733
24.	#23 AND Filters applied: English, Polish	2603
Data pierwotnego przeszukania: 12.05.2021 Ostatnie przeszukiwanie aktualizacyjne: 28.03.2022		

Tabela 94.
Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE – schematy insulinowe

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp	279 262
2.	'non insulin dependent diabetes':ab,ti OR 'noninsulin dependent diabetes':ab,ti OR niddm:ab,ti OR 'type 2 diabet*':ab,ti OR 'type ii diabet*':ab,ti OR t2dm:ab,ti	248 611
3.	#1 OR #2	328 034
4.	'basal insulin':ti,ab OR 'long-acting':ti,ab	46 369
5.	'isophane insulin'/exp OR 'neutral protamine hagedorn':ti,ab OR 'nph':ti,ab OR 'isophane':ti,ab OR 'humulin n':ti,ab OR 'novolin n':ti,ab OR 'novolin nph':ti,ab OR 'gensulin n':ti,ab OR 'scilin n':ti,ab OR 'nph iletin ii':ti,ab	10 887
6.	'insulin glargine'/exp OR ly2963016:ti,ab OR glargine:ti,ab OR 'hoe 901':ti,ab OR hoe901or:ti,ab OR IGLarLixi:ti,ab OR lixilan:ti,ab OR lantus:ti,ab OR toujeo:ti,ab OR basaglar:ti,ab OR abasaglar:ti,ab OR optisulin:ti,ab	11 616
7.	'insulin detemir'/exp OR detemir:ti,ab OR nn304:ti,ab OR 'nn 304':ti,ab OR levemir:ti,ab	4134
8.	'insulin degludec'/exp OR degludec:ti,ab OR tresiba:ti,ab	2056
9.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	63 027
10.	('insulin'/exp OR insulin:ti,ab) AND ('50/50':ti,ab OR '75/25':ti,ab OR '25/75':ti,ab OR '70/30':ti,ab OR '30/70':ti,ab OR 'novolin mix':ti,ab OR 'humulin mix':ti,ab OR 'humalog mix':ti,ab OR 'novolog mix':ti,ab OR novomix:ti,ab OR 'lispro mix':ti,ab OR 'aspart mix':ti,ab OR premix*:ti,ab OR 'pre mix*':ti,ab OR biphasic:ti,ab OR 'lispro low mix*':ti,ab OR 'lispro mid mix*':ti,ab OR Im50:ti,ab OR Im25:ti,ab OR mixtard:ti,ab OR rapitard:ti,ab OR idegasp:ti,ab OR 'biasp 30':ti,ab)	4386
11.	'insulin aspart plus insulin degludec'/exp OR 'biphasic insulin'/exp OR ryzodeg OR IDegAsp	924
12.	#10 OR #11	4813
13.	'insulin glargine'/exp OR glargine:ti,ab,kw OR 'hoe 901':ti,ab,kw OR hoe901:ti,ab,kw OR lantus:ti,ab,kw OR toujeo:ti,ab,kw OR abasagar:ti,ab,kw OR basaglar:ti,ab,kw OR optisulin:ti,ab,kw OR ly2963016:ti,ab,kw OR 'ly 2963016':ti,ab,kw	11 629

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
14.	'lixisenatide'/exp OR lixisenatide:ti,ab,kw OR 'ave 010':ti,ab,kw OR ave010:ti,ab,kw OR zp10:ti,ab,kw OR 'zp 10':ti,ab,kw	1762
15.	#13 AND #14	509
16.	IGlarLixi:ti,ab,kw OR suliqua:ti,ab,kw OR soliqua:ti,ab,kw OR lixilan:ti,ab,kw	150
17.	#15 OR #16	525
18.	#9 OR #12 OR #17	66 161
19.	'treatment failure'/exp OR 'drug dose intensification'/exp OR 'add-on therapy'/exp	195 550
20.	HbA1c:ab,ti OR 'add on':ab,ti OR escalate*:ab,ti OR advanced:ab,ti OR 'poorly controlled':ab,ti OR 'poor control*':ab,ti OR uncontrolled:ab,ti OR 'inadequate control':ab,ti OR inadequately:ab,ti OR 'previously treated':ab,ti OR refractory:ab,ti OR 'step-up therapy':ab,ti OR 'inadequate response':ab,ti OR nonrespon*:ab,ti OR 'non respon*':ab,ti OR 'incomplete response':ab,ti OR 'insufficient response':ab,ti OR 'partial response':ab,ti OR 'partially responded':ab,ti OR intensif*:ab,ti OR 'treatment failure':ab,ti OR 'poor glycaemic':ab,ti OR 'poor glycaemic':ab,ti OR 'inadequate glycaemic':ab,ti OR 'inadequate glycaemic':ab,ti OR 'partial glycaemic':ab,ti OR 'partial glycaemic':ab,ti OR 'insufficient glycaemic':ab,ti OR 'insufficient glycaemic':ab,ti OR 'primary failure':ab,ti OR 'non-goal':ab,ti OR titration:ab,ti OR 'up titration':ab,ti OR fail*:ab,ti OR 'sub optimal':ab,ti OR replacement:ab,ti OR persistent:ab,ti	3 302 744
21.	#19 OR #20	3 364 387
22.	#3 AND #18 AND #21	6264
23.	#22 NOT (('animal'/exp or nonhuman/exp) not 'human'/exp)	6144
24.	#23 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim)	2443
25.	#23 NOT #24	3701
26.	#3 AND #18 AND #21 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim) AND [1-1-2014]/sd	1798
27.	#25 OR #26	5499
28.	#27 AND (english)/lim OR [polish]/lim)	5240
29.	#28 AND [embase]/lim	5077
Data pierwotnego przeszukania: 12.05.2021 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 28.03.2022		

Tabela 95.
Strategia wyszukiwania w bazie COCHRANE – schematy insulinowe

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
1.	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	18 189
2.	("non insulin dependent diabetes" OR "noninsulin dependent diabetes" OR niddm OR ("type" NEAR/2 diabet*) OR ("type II" NEAR/2 diabet*) OR t2dm):ti,ab	47 933
3.	#1 OR #2	50 367
4.	"basal insulin" OR long-acting	11 619
5.	MeSH descriptor: [Insulin, Isophane] explode all trees OR ("Neutral Protamine Hagedorn" OR NPH OR Isophane OR "humulin n" OR "novolin n" OR "Novolin-NPH Gensulin-N" OR SciLin-N OR NPH-Iletin-II):ti,ab	1341
6.	MeSH descriptor: [Insulin glargine] explode all trees OR (LY2963016 OR glargine OR HOE-901 OR "HOE901or IGLarLixi" OR lixilan OR lantus OR toujeo OR abasaglar OR basaglar OR optisulin):ti,ab	2873
7.	MeSH descriptor: [Insulin detemir] explode all trees OR (detemir OR NN304 OR NN-304 OR levemir):ti,ab	716

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
8.	"insulin degludec" OR degludec OR Tres ba	995
9.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	13 848
10.	(insulin OR insulin:ti,ab) AND (50/50 OR 75/25 OR 25/75 OR 70/30 OR 30/70 OR "novolin mix" OR "humulin mix" OR "humalog mix" OR "novolog mix" OR novomix OR "lispro mix" OR "aspart mix" OR premix* OR ("pre" NEAR/2 mix*) OR biphasic OR ("lispro low" NEAR/2 mix*) OR ("lispro mid" NEAR/2 mix*) OR Im50 OR Im25 OR mixtard OR rapitard OR idegasp OR "biasp 30"):ti,ab	1084
11.	"insulin aspart plus insulin degludec" OR "biphasic insulin" OR "ryzodeg" OR "IDegAsp"	369
12.	#10 OR #11	1096
13.	MeSH descriptor: [Insulin glargine] explode all trees OR (glargine OR HOE-901 OR HOE901 OR lantus OR toujeo OR abasaglar OR basaglar OR optisulin OR LY2963016 OR LY-2963016)	2872
14.	Lixisenatide OR ave-010 OR ave010 OR ZP10 OR ZP-10	316
15.	#13 AND #14	136
16.	(IGlarLixi OR suliqua OR soliqua OR lixilan):ti,ab ,kw.	81
17.	#15 OR #16	142
18.	#9 OR #12 OR #17	14 272
19.	MeSH descriptor: [Treatment Failure] explode all trees OR "drug dose intensification" OR "Add-on therapy"	7599
20.	HbA1c OR add-on OR escalate OR advanced OR "poorly controlled" OR ("poor" NEAR/2 control*) OR uncontrolled OR "inadequate control" OR inadequately OR "previously treated" OR refractory OR "step-up therapy" OR "inadequate response" OR nonrespon* OR non-respon* OR "incomplete response" OR "insufficient response" OR "partial response" OR "partially responded" OR intensif? OR "Treatment failure" OR "Poor glycemic" OR "Poor glycaemic" OR "Inadequate glycemic" OR "Inadequate glycaemic" OR "Partial glycemic" OR "Partial glycaemic" OR "insufficient glycemic" OR "insufficient glycaemic" OR "primary failure" OR non-goal OR titration OR up-titration OR fail OR sub-optimal OR replacement OR persistent	205564
21.	#19 OR #20	208 031
22.	#3 AND #18 AND #21	2974
23.	#22 NOT ((animal OR nonhuman) NOT human)	2972
Data pierwotnego przeszukania: 12.05.2021 Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 28.03.2022		

B.2. Dodatkowe źródła danych

Źródło	Słowa kluczowe	Wyniki (liczba pozycji zakwalifikowanych)
Strony internetowe towarzystw naukowych zajmujących się cukrzycą		
American Diabetes Association (ADA)	Suliqua, IGlarLixi' „insulin glargine / lixisenatide"	Suliqua: 0 (0), IGlarLixi: 30 (6), „insulin glargine / lixisenatide": 49 (0)
European Association for the Study of Diabetes (EASD)	Suliqua, IGlarLixi' „insulin glargine / lixisenatide"	Suliqua: 1 (0), IGlarLixi: 25 (0), „insulin glargine / lixisenatide": 0 (0)
International Diabetes Federation/International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (IDF/ISPAD)	Przeszukanie ręczne	nd (0)
Pozostałe źródła danych		

Źródło	Słowa kluczowe	Wyniki (liczba pozycji zakwalifikowanych)
FDA (https://www.fda.gov)	Przeszukanie ręczne	nd (0)
EMA (http://www.ema.europa.eu)	Przeszukanie ręczne	nd (3)
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	Przeszukanie ręczne	nd (5)
Strony internetowe producentów	Suliqua	10 (3)
Data przeszukania: 29.06.2021 Przeszukanie aktualizacyjne: 28.03.2022		

Aneks C. Badania wykluczone z analizy

Tabela 96.
Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
1.	NCT00384085 2006	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00384085 5. 2006
2.	NCT03819790 2019	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03819790 0. 2019
3.	NCT01175811 2010	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01175811 1. 2010
4.	NCT04538352 2020	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04538352 2. 2020
5.	NCT00548808 2007	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00548808 8. 2007
6.	NCT00279201 2005	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00279201 1. 2005
7.	JPRN- UMIN00001070 2 2013	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010702 . 2013
8.	EUCTR2004- 001287-49-CZ 2004	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-001287-49-CZ . 2004
9.	JPRN- UMIN00004155 1 2020	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041551 . 2020
10.	EUCTR2014- 004850-32-ES 2016	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004850-32-ES . 2016
11.	JPRN- UMIN00003678 8 2019	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000036788 . 2019
12.	CTRI/2020/04/0 24789 2020	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/04/024789 . 2020
13.	JPRN- UMIN00000353 7 2010	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000003537 . 2010
14.	JPRN- UMIN00000439 6 2010	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000004396 . 2010
15.	CTRI/2015/12/0 06437 2015	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/12/006437 . 2015
16.	EUCTR2011- 000828-15-CZ 2011	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-000828-15-CZ . 2011
17.	CTRI/2017/02/0 07861 2017	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007861 . 2017
18.	ChiCTR-IIR- 17014234 2017	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-IIR-17014234 . 2017

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
19.	EUCTR2008-006763-36-BG 2009	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006763-36-BG . 2009
20.	EUCTR2008-005768-15-SE 2009	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-005768-15-SE . 2009
21.	EUCTR2011-002090-36-PL 2011	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-002090-36-PL . 2011
22.	EUCTR2013-003131-30-BE 2013	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003131-30-BE . 2013
23.	EUCTR2012-004413-14-SK 2013	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004413-14-SK . 2013
24.	Riddle 2014	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 2014;16:396-402
25.	Davies 2017	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 2017;19:1798-1804
26.	Stryker 2018	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej (populacja mieszana)	<i>Diabetes</i> . 2018;67:A598. DOI:10.2337/DB18-2290-PUB
27.	Satti 2018	Populacja	Brak szczegółowych informacji o populacji badanej w abstrakcie	<i>Diabetes</i> . 2018; 67 (Supplement 1):A295-A296. https://doi.org/10.2337/db18-1108-P
28.	Palanisamy 2018	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Pharmacy</i> . 2018; 27;6(3):57 doi: 10.3390/pharmacy6030057
29.	Chang 2020	Populacja	Brak informacji na temat populacji uwzględnionej w badaniu (abstrakt)	<i>Diabetologia</i> . 2020;63 (Supplement 1):S325. https://doi.org/10.2337/db20-1046-P
30.	Home 2020	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Diabetes</i> . 2020;69: (Supplement 1). https://doi.org/10.2337/db20-959-P
31.	Vilsboll 2020	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Diabetes Obes Metab</i> . 2020 Jun;22(6):957-968. doi: 10.1111/dom.13981. Epub 2020 Feb 23.
32.	Rosenstock 2021	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Diabetes Obes Metab</i> . 2021 Feb 10. doi: 10.1111/dom.14345.
33.	Blonde 2021	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Diabetes Care</i> . 2021 Mar;44(3):774-780. doi: 10.2337/dc20-2023. Epub 2021 Jan 19.
34.	Liu 2020	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Adv Ther</i> . 2020 Apr;37(4):1675-1687. doi: 10.1007/s12325-020-01265-6. Epub 2020 Mar 4.
35.	Freemantle 2020	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Curr Med Res Opin</i> . 2020 Apr;36(4):571-581. doi: 10.1080/03007995.2019.1708287. Epub 2020 Jan 19.
36.	Home 2020	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Diabetes Obes Metab</i> . 2020 Nov;22(11):2170-2178. doi: 10.1111/dom.14136. Epub 2020 Jul 26.
37.	Terauchi 2020	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Diabetes Obes Metab</i> . 2020 Sep;22 Suppl 4:14-23. doi: 10.1111/dom.14036.
38.	Watada 2020	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Diabetes Care</i> . 2020 Jun;43(6):1249-1257. doi: 10.2337/dc19-2452. Epub 2020 Apr 15.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
39.	Lane 2020	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Diabetes Care.</i> 2020 Aug;43(8):1710-1716. doi: 10.2337/dc19-2232. Epub 2020 Mar 24.
40.	Davies 2019	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Aug;21(8):1967-1972. doi: 10.1111/dom.13791. Epub 2019 Jun 18.
41.	Wang 2019	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Feb;21(2):234-243. doi: 10.1111/dom.13506. Epub 2018 Oct 7.
42.	Blonde 2019	Populacja	Brak analizy w populacji docelowej	<i>Diabetes Care.</i> 2019 Nov;42(11):2108-2116. doi: 10.2337/dc19-1357. Epub 2019 Sep 17.
43.	NCT02298192 2014	Interwencja	Brak oceny analizowanej interwencji	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02298192 2. 2014
44.	NCT03529123 2018	Interwencja	Niezgodny schemat interwencji	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03529123 3. 2018
45.	NCT01212913 2010	Interwencja	Okres interwencji <20 tyg.	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01212913 3. 2010
46.	EUCTR2005- 002614-38-GB 2006	Interwencja	Okres interwencji <20 tyg. (raport do badania Owens 2011)	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002614-38-GB . 2006
47.	EUCTR2012- 005583-10-SI 2013	Interwencja	Okres interwencji <20 tyg.	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005583-10-SI . 2013
48.	Owens 2011	Interwencja	Okres interwencji <20 tyg.	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism.</i> 2011;13:1020-1027
49.	Balena 2013	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism.</i> 2013;15:485-502
50.	Xu 2014	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.</i> 2014;41:S51-S52
51.	Wallia 2014	Interwencja	Brak analiz ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>JAMA - Journal of the American Medical Association.</i> 2014;311:2315-2325
52.	Abd El Aziz 2017	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism.</i> 2017;19:216-227
53.	Htike 2017	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism.</i> 2017;19:524-536
54.	Tonneijck 2017	Interwencja	Okres interwencji <20 tyg.	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism.</i> 2017;19:1669-1680
55.	Garcia-Rubi 2018	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu obserwacyjnym	<i>Endocrine Practice.</i> 2018;24:58
56.	Tong 2018	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu obserwacyjnym	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism.</i> 2018;20:831-839
57.	Evans 2018	Interwencja	Przegląd systematyczny dla IGlaxiLi uwzględniający porównanie z terapią nie będącą komparatorem w niniejszej analizie HTA	<i>Journal of Medical Economics.</i> 2018;21:340-347

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
58.	Rodbard 2018	Interwencja	Brak analizowanej interwencji/komparatora	<i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> . 2018;103:2291-2301
59.	Witkowski 2018	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetes Therapy</i> . 2018;9:1233-1251
60.	Haluzík. 2018	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> . 2018;20:1585-1592
61.	Men 2018	Interwencja	Niezgodny schemat interwencji (Lixi+BI podawane w osobnych iniekcjach)	<i>Value in Health</i> . 2018;21:S35
62.	Li 2018	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> . 2018;34:20
63.	Bi 2018	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetes/Metabolism Research and Reviews</i> . 2018;34:17-18
64.	Engler 2018	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetologia</i> . 2018;61:S409-S410
65.	Yabe 2021	Interwencja	Schemat dawkowania niezgodny z ChPL	<i>J Diabetes Investig</i> . 2021 May 4. doi: 10.1111/jdi.13563.
66.	Rados 2021	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2021 Mar;173:108688. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108688. Epub 2021 Feb 4.
67.	Rayner 2021	Interwencja	Przegląd systematyczny dla IGlarLixi uwzględniający porównanie z terapią nie będącą komparatorem w niniejszej analizie HTA	<i>Diabetes Obes Metab</i> . 2021 Jan;23(1):136-146. doi: 10.1111/dom.14202. Epub 2020 Oct 22.
68.	Sun 2018	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetes Technol Ther</i> . 2018 Sep;20(9):622-627. doi: 10.1089/dia.2018.0132. Epub 2018 Aug 10.
69.	Men 2020	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetes Obes Metab</i> . 2020 Jan;22(1):107-115. doi: 10.1111/dom.13871. Epub 2019 Oct 7.
70.	Hong 2019	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetes Ther</i> . 2019 Jun;10(3):1051-1066. doi: 10.1007/s13300-019-0606-6. Epub 2019 Apr 6.
71.	Terauchi 2020	Interwencja	Schemat dawkowania niezgodny z ChPL	<i>Diabetes Obes Metab</i> . 2020 Sep;22 Suppl 4:35-47. doi: 10.1111/dom.14139.
72.	Holmes 2019	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetes Obes Metab</i> . 2019 Apr;21(4):984-992. doi: 10.1111/dom.13614. Epub 2019 Jan 22.
73.	Morieri 2019	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu obserwacyjnym	<i>Diabetes Obes Metab</i> . 2019 Nov;21(11):2542-2552. doi: 10.1111/dom.13840. Epub 2019 Aug 12.
74.	Seufert 2019	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>BMJ Open Diabetes Res Care</i> . 2019 Oct 1;7(1):e000679. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000679. eCollection 2019.
75.	Peng 2020	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu obserwacyjnym	<i>Diabetes Ther</i> . 2020 Apr;11(4):995-1005. doi: 10.1007/s13300-020-00783-4. Epub 2020 Feb 28.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
76.	Castellana 2019	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2019 Jan;35(1):e3082. doi: 10.1002/dmrr.3082. Epub 2018 Oct 18.
77.	Kaneto 2020	Interwencja	Schemat dawkowania niezgodny z ChPL	<i>Diabetes Obes Metab.</i> 2020 Sep;22 Suppl 4:3-13. doi: 10.1111/dom.14005.
78.	Saadeh 2020	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w badaniu obserwacyjnym	<i>BMC Res Notes.</i> 2020 May 24;13(1):250. doi: 10.1186/s13104-020-05090-6.
79.	Ampudia-Blasco Francisco Javier 2020	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Am J Ther.</i> 2020 Jan/Feb;27(1):e52-e61. doi: 10.1097/MJT.0000000000001079.
80.	Semlitsch 2020	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020 Nov 9;11:CD005613. doi: 10.1002/14651858.CD005613.pub4.
81.	Zhou 2019	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Diabetes Ther.</i> 2019 Jun;10(3):835-852. doi: 10.1007/s13300-019-0624-4. Epub 2019 Apr 24.
82.	Madenidou 2018	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji w przeglądzie systematycznym	<i>Ann Intern Med.</i> 2018 Aug 7;169(3):165-174. doi: 10.7326/M18-0443. Epub 2018 Jul 10.
83.	Abreu 2019	Komparator	Schemat badania niezgodny z kryteriami włączenia	<i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Sep;21(9):2133-2141. doi: 10.1111/dom.13794. Epub 2019 Jun 28.
84.	Ishihara 2019	Komparator	Brak analizy ocenianego komparatora	<i>Clin Drug Investig.</i> 2019 Dec;39(12):1213-1221. doi: 10.1007/s40261-019-00851-z.
85.	Rosenstock 2018	Komparator	Brak analizy ocenianego komparatora	<i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Dec;20(12):2821-2829. doi: 10.1111/dom.13462. Epub 2018 Aug 13.
86.	Blevins 2020	Komparator	Schemat badania niezgodny z kryteriami włączenia	<i>Diabetes Care.</i> 2020 Dec;43(12):2991-2998. doi: 10.2337/dc19-2550. Epub 2020 Jul 2.
87.	CTRI/2019/03/018075 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania SoliMix	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2019/03/018075 . 2019
88.	Bhattacharya 2015	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Tinahones 2014	<i>International Journal of Diabetes in Developing Countries.</i> 2015;35:S576-S577
89.	Giorgino 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania LixiLan-L	<i>Diabetes.</i> 2018;67:A292
90.	Blonde 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania LixiLan-L	<i>Diabetes.</i> 2018;67:A291-A292
91.	Mora 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania LixiLan-L	<i>Diabetes.</i> 2018;67:A284
92.	Frias 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania LixiLan-L	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism.</i> 2018;20:2314-2318
93.	Park 2018	Punkty końcowe	Analiza ekonomiczna	<i>Value in Health.</i> 2018;21:S38
94.	Meier 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Tabák 2020	<i>Diabetologia.</i> 2018;61:S385-S386
95.	Davidson 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania LixiLan-L	<i>Diabetologia.</i> 2018;61:S385
96.	Hvid 2018	Punkty końcowe	Analiza ekonomiczna	<i>Value in Health.</i> 2018;21:S131

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
97.	Montagnoli 2018	Punkty końcowe	Analiza ekonomiczna	<i>Value in Health</i> . 2018;21:S131
98.	Ruszel-Szymczyk 2018	Punkty końcowe	Analiza ekonomiczna	<i>Value in Health</i> . 2018;21:S130-S131
99.	Men 2019	Punkty końcowe	Analiza ekonomiczna	<i>Value in Health</i> . 2019;22:S150-S151
100.	Men 2019	Punkty końcowe	Analiza ekonomiczna	<i>Value in Health</i> . 2019;22:S150
101.	Saiyarsarai 2019	Punkty końcowe	Analiza ekonomiczna	<i>Value in Health</i> . 2019;22:S576
102.	Luo 2020	Punkty końcowe	Analiza ekonomiczna	<i>Value in Health Regional Issues</i> . 2020;22:S33
103.	Lubwama 2020	Punkty końcowe	Brak możliwości oceny punktów końcowych dla IGLarLixi	<i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> . 2020;29:261
104.	Sellam 2020	Punkty końcowe	Analiza ekonomiczna	<i>Value in Health</i> . 2020;23:S512
105.	Morea 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania LixiLan-L	<i>Diabetes Obes Metab</i> . 2020 Sep;22(9):1683-1689. doi: 10.1111/dom.14077. Epub 2020 May 28.
106.	CADTH 2019	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541621/
107.	Pöhlmann 2019	Punkty końcowe	Brak analizowanych punktów końcowych	<i>Clinicoecon Outcomes Res</i> . 2019 Oct 7;11:605-614. doi: 10.2147/CEOR.S218746. eCollection 2019.
108.	Dailey 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania LixiLan-L	<i>BMJ Open Diabetes Res Care</i> . 2019 Mar 21;7(1):e000581. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000581. eCollection 2019.
109.	Zisman 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania LixiLan-L	<i>Diabetes Ther</i> . 2018 Oct;9(5):2155-2162. doi: 10.1007/s13300-018-0507-0. Epub 2018 Sep 14.
110.	Sugimoto 2018	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania LixiLan-L	<i>Diabetes Obes Metab</i> . 2018 Nov;20(11):2680-2684. doi: 10.1111/dom.13438. Epub 2018 Jul 24.
111.	Davidson 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania LixiLan-L	<i>Diabet Med</i> . 2020 Feb;37(2):256-266. doi: 10.1111/dme.14094. Epub 2019 Nov 26.
112.	González-Gálvez 2020	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania LixiLan-L	<i>J Diabetes Complications</i> . 2020 Aug;34(8):107389. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.05.020. Epub 2019 May 31.
113.	Giorgino 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania LixiLan-L	<i>Diabetes Obes Metab</i> . 2019 Dec;21(12):2712-2717. doi: 10.1111/dom.13857. Epub 2019 Sep 3.
114.	Pöhlmann 2019	Punkty końcowe	Analiza ekonomiczna	<i>Diabetes Ther</i> . 2019 Apr;10(2):493-508. doi: 10.1007/s13300-019-0569-7. Epub 2019 Jan 31.
115.	Aronson 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania LixiLan-L	<i>Diabetes Obes Metab</i> . 2019 Mar;21(3):726-731. doi: 10.1111/dom.13580. Epub 2018 Dec 10.
116.	Mora 2019	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania LixiLan-L	<i>Endocr Pract</i> . 2019 Nov;25(11):1091-1100. doi: 10.4158/EP-2018-0615. Epub 2019 Jun 26.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
117.	NCT01165684 2010	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01165684 4. 2010
118.	NCT01013571 2009	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01013571 1. 2009
119.	NCT00135057 2005	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00135057 7. 2005
120.	NCT03737240 2018	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03737240 0. 2018
121.	NCT03767543 2018	Metodyka	Badanie nieopublikowane, brak wyników	https://clinicaltrials.gov/show/NCT03767543 3. 2018
122.	NCT00976391 2009	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00976391 1. 2009
123.	NCT00972283 2009	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00972283 3. 2009
124.	NCT00960661 2009	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00960661 1. 2009
125.	NCT02582242 2015	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	https://clinicaltrials.gov/show/NCT02582242 2. 2015
126.	NCT00097877 2004	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00097877 7. 2004
127.	NCT01059812 2010	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01059812 2. 2010
128.	NCT04537923 2020	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04537923 3. 2020
129.	NCT00537303 2007	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	https://clinicaltrials.gov/show/NCT00537303 3. 2007
130.	NCT01009580 2009	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	https://clinicaltrials.gov/show/NCT01009580 0. 2009
131.	JPRN- UMIN00001076 9 2013	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000010769 . 2013

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
132.	ISRCTN76123473 2003	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN76123473 . 2003
133.	EUCTR2009-015816-17-IT 2010	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015816-17-IT . 2010
134.	EUCTR2004-002778-50-AT 2005	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002778-50-AT . 2005
135.	CTRI/2017/01/07650 2017	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/01/07650 . 2017
136.	JPRN-UMIN000024865 2016	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000024865 . 2016
137.	ChiCTR-TTRCC-12002516 2012	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-TTRCC-12002516 . 2012
138.	EUCTR2010-023769-23-EE 2011	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023769-23-EE . 2011
139.	EUCTR2010-018974-19-FR 2010	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018974-19-FR . 2010
140.	CTRI/2016/05/06967 2016	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2016/05/06967 . 2016
141.	EUCTR2012-004096-38-PL 2013	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004096-38-PL . 2013
142.	EUCTR2009-009500-39-PT 2009	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-009500-39-PT . 2009
143.	EUCTR2004-002036-25-GB 2005	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-002036-25-GB . 2005
144.	JPRN-UMIN000016628 2015	Metodyka	Badanie jednoramienne oceniające interwencję niezgodną z kryteriami włączenia	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000016628 . 2015
145.	JPRN-UMIN000012024 2013	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012024 . 2013

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
146.	CTRI/2017/02/007763 2017	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2017/02/007763 . 2017
147.	EUCTR2017-000091-28-DE 2017	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000091-28-DE . 2017
148.	JPRN-UMIN00002444 7 2016	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00002444 . 2016
149.	JPRN-UMIN00002436 7 2016	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00002436 . 2016
150.	CTRI/2018/05/013853 2018	Metodyka	Badanie nieopublikowane, brak wyników	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/05/013853 . 2018
151.	EUCTR2008-001089-10-PL 2009	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-001089-10-PL . 2009
152.	EUCTR2012-003152-37-DE 2012	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003152-37-DE . 2012
153.	EUCTR2010-021516-42-LT 2010	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-021516-42-LT . 2010
154.	EUCTR2014-003621-18-SK 2015	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003621-18-SK . 2015
155.	EUCTR2015-004768-12-CZ 2016	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004768-12-CZ . 2016
156.	EUCTR2009-015386-30-FR 2009	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015386-30-FR . 2009
157.	EUCTR2012-002346-20-AT 2012	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-002346-20-AT . 2012
158.	ISRCTN776595 99 2003	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN77659599 . 2003
159.	EUCTR2010-024051-93-GB 2013	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024051-93-GB . 2013
160.	EUCTR2007-000123-18-SE 2007	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-000123-18-SE . 2007

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
161.	EUCTR2011-001493-25-CZ 2011	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-001493-25-CZ . 2011
162.	EUCTR2013-002878-47-SK 2014	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-002878-47-SK . 2014
163.	EUCTR2012-005174-56-DE 2014	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005174-56-DE . 2014
164.	Koivisto 2011	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism.</i> 2011;13:1149-1157
165.	Buse 2014	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes Care.</i> 2014;37:2926-2933
166.	Adetunji 2015	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetologie und Stoffwechsel.</i> 2015;10:P241. DOI: 10.1055/s-0035-1549747
167.	Heitmann 2015	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetologie und Stoffwechsel.</i> 2015;10:P42. DOI: 10.1055/s-0035-1549548
168.	Ritzel 2015	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetologie und Stoffwechsel.</i> 2015;10:P37 DOI: 10.1055/s-0035-1549543
169.	Blonde 2015	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>The Lancet.</i> 2015;385:2057-2066
170.	Riddle 2015	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism.</i> 2015;17:835-842
171.	Buse 2016	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes Care.</i> 2016;39:92-100
172.	Rodbard 2016	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism.</i> 2016;18:274-280
173.	Terauchi 2016	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism.</i> 2016;18:366-374
174.	Blevins 2016	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism.</i> 2016;18:1072-1080

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
175.	Terauchi 2017	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes and Metabolism.</i> 2017;43:446-452
176.	Lingvay 2018	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes, Obesity and Metabolism.</i> 2018;20:200-205
177.	Yang 2018	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes.</i> 2018;67:LB25
178.	Saboo 2018	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes.</i> 2018;67:A598
179.	Gupta 2018	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetologia.</i> 2018;61:S411
180.	Ma 2018	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetologia.</i> 2018;61:S410-S411
181.	Sesti 2020	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetologia.</i> 2020;63:S330
182.	Gupta 2020	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes Technology and Therapeutics.</i> 2020;22:A-24
183.	Pratley 2021	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes Ther.</i> 2021 Apr;12(4):1099-1116. doi: 10.1007/s13300-020-00994-9. Epub 2021 Mar 4.
184.	Eledrisi 2019	Metodyka	Badanie bez randomizacji	<i>J Clin Transl Endocrinol.</i> 2018 Dec 11;15:35-36. doi: 10.1016/j.jcte.2018.12.002. eCollection 2019 Mar.
185.	Fulcher 2019	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes Ther.</i> 2019 Feb;10(1):107-118. doi: 10.1007/s13300-018-0531-0. Epub 2018 Nov 24.
186.	Bowering 2019	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabet Med.</i> 2019 Jun;36(6):771-775. doi: 10.1111/dme.13866. Epub 2018 Dec 5.
187.	Yang 2019	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2019 Apr;150:158-166. doi: 10.1016/j.diabres.2019.02.023. Epub 2019 Mar 11.
188.	Cannon 2020	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2020 Feb;26(2):143-153. doi: 10.18553/jmcp.2019.19035. Epub 2019 Dec 19.

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
189.	Umpierrez 2019	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Jun;21(6):1305-1310. doi: 10.1111/dom.13653. Epub 2019 Mar 25.
190.	Schmider 2019	Metodyka	Badanie modelowe	<i>Curr Med Res Opin.</i> 2019 Jun;35(6):1081-1089. doi: 10.1080/03007995.2018.1558852. Epub 2019 Jan 11.
191.	Yang 2019	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Jul;21(7):1652-1660. doi: 10.1111/dom.13703. Epub 2019 Apr 4.
192.	Philis-Tsimikas 2019	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2019 Jan;147:157-165. doi: 10.1016/j.diabres.2018.10.024. Epub 2018 Nov 16.
193.	Patel 2019	Metodyka	Schemat badania niezgodny z kryteriami włączenia	<i>BMJ Open Diabetes Res Care.</i> 2019 Nov 18;7(1):e000761. doi: 10.1136/bmjdr-2019-000761. eCollection 2019.
194.	Lightelm 2011	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Endocr Pract. Jan-Feb 2011;17(1):41-50. doi: 10.4158/EP10079.OR.</i>
195.	Rodbard 2016	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes Obes Metab.</i> 2016 Mar;18(3):274-80. doi: 10.1111/dom.12609
196.	Rosenstock 2016	Metodyka	Schemat badania uniemożliwiający przeprowadzenie porównania pośredniego	<i>Diabetes Care.</i> 2016 Aug;39(8):1318-28. doi: 10.2337/dc16-0014
197.	Gourdy 2020	Typ badania	Badanie jednoramienne	<i>Diabetes Ther.</i> 2020 Jan;11(1):147-159. doi: 10.1007/s13300-019-00734-8. Epub 2019 Nov 28.
198.	NCT04739241 2021	Typ publ kacji	Badanie nieopublikowane, brak wyników	https://clinicaltrials.gov/show/NCT04739241 . 2021
199.	JPRN-UMIN00002519 9 2016	Typ publ kacji	Badanie nieopublikowane, brak wyników	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN00002519 . 2016
200.	EUCTR2017-003219-20-EE 2018	Typ publ kacji	Badanie nieopublikowane, brak wyników	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003219-20-EE . 2018
201.	Goldenberg 2018	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Current Medical Research and Opinion.</i> 2018;34:1-10
202.	Hinnen 2018	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Diabetes Spectrum.</i> 2018;31:145-154
203.	Bain 2018	Typ publ kacji	Analiza łączna badań SUSTAIN.	<i>European Heart Journal.</i> 2018;39:400
204.	Deeks 2019	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Drugs and Therapy Perspectives.</i> 2019;35:470-480
205.	Bando 2020	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>International Medicine.</i> 2020;2:264-266
206.	Jammah 2020	Typ publ kacji	Abstrakt do przeglądu systematycznego	<i>Diabetes Technology and Therapeutics.</i> 2020;22:A185-A186

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencja
207.	Gomez-Peralta 2021	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Diabetes Obes Metab.</i> 2021 Mar 2. doi: 10.1111/dom.14365.
208.	Skolnik 2021	Typ publ kacji	Opis przypadku i opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Adv Ther.</i> 2021 Apr;38(4):1715-1731. doi: 10.1007/s12325-020-01614-5. Epub 2021 Feb 23.
209.	CADTH 2019	Typ publ kacji	Rekomendacja finansowa	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541455/
210.	Mauricio 2018	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Eur Endocrinol.</i> 2018 May;14(Suppl1):2-9. doi: 10.17925/EE.2018.14suppl1.2. Epub 2018 May 11.
211.	Blonde 2019	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Curr Med Res Opin.</i> 2019 May;35(5):793-804. doi: 10.1080/03007995.2018.1541790. Epub 2018 Nov 27.
212.	David 2019	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>J Diabetes Complications.</i> 2019 Dec;33(12):107473. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2019.107473. Epub 2019 Oct 22.
213.	Brunton 2020	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Postgrad Med.</i> 2020 Nov;132(sup2):3-14. doi: 10.1080/00325481.2020.1798099. Epub 2020 Sep 8.
214.	Aschner 2020	Typ publ kacji	Opracowanie wtórne niesystematyczne	<i>Am J Ther.</i> 2020 Jan/Feb;27(1):e79-e90. doi: 10.1097/MJT.0000000000001088.
215.	EUCTR2010-019724-30-ES 2010	Język	Publikacja w języku hiszpańskim	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019724-30-ES . 2010;:
216.	EUCTR2007-006665-33-DK 2008	Język	Język duński	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-006665-33-DK . 2008;:
217.	EUCTR2018-003557-21-DE 2018	Język	Język niemiecki	http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003557-21-DE . 2018;:

Aneks D. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy

D.1. Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo IGlarLixi

LixiLan-L [8–15]		
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepione badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności IGlarLixi względem IGlar u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo rozpoczętej insulinoterapii w połączeniu z ≤ 2 OAD		
Najważniejsze kryteria włączenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci (≥ 18 lat); 2. T2DM zdiagnozowana ≥ 1 rok przed skринingiem; 3. Terapia BI przez ≥ 6 mies. przed skринingiem (≥ 3 mies. w niezmienionym schemacie); 4. BI w stałej ($\pm 20\%$) całkowitej dziennej dawce (15-40 jednostek/d) przez ≥ 2 mies. przed pierwszą wizytą; 5. OAD (w tym MET, sulfonilomocznik, glinid, inhibitory SGLT-2, inhibitory DPP-4) przyjmowane w stałej dawce przez ≥ 3 mies. przed wizytą skринingową; 6. FPG ≤ 180 mg/dL (≤ 10 mmol/l) w przypadku pacjentów przyjmujących terapię BI w połączeniu z 2 OAD lub jednym OAD innym niż MET; 7. FPG ≤ 200 mg/dL ($\leq 11,1$ mmol/l) w przypadku pacjentów przyjmujących terapię BI, z jednoczesnym stosowaniem lub bez MET 		
Najważniejsze kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Przyjmowanie OAD innych niż wymienione w kryteriach włączenia; 2. Hipoglikemia, utrata przytomności lub kwasica metaboliczna (w tym kwasica ketonowa) w okresie 1 roku przed rekrutacją do badania; 3. Pacjenci u których przerwano terapię GLP-1 z powodu AE, braku tolerancji lub skuteczności; 4. Przyjmowanie insuliny innej niż bazowa (np. posiłkowa lub mieszanki insulinowe) w ciągu roku poprzedzającym włączenie do badania, z wyjątkiem pacjentów przyjmujących taką terapię przez okres ≤ 10 dni z uwagi na chorobę współistniejącą; 5. Stężenie amylazy lub lipazy $> 3x$ ULN lub kalcytoniny ≥ 20 pg/ml (5,9 pmol/l) 		
Oceniane punkty końcowe		
I-rzędowy PK: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA1c w tyg. 30 względem wartości wyjściowych II-rzędowe PK: <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów z HbA1c $< 7,0\%$ (53 mmol/mol) oraz $\leq 6,5\%$ (48 mmol/mol) w tyg. 30; • zmiana 2h PPG po wystandaryzowanym, płynnym posiłku w tyg. 30 względem wartości wyjściowych; • zmiana stężenia glukozy w osoczu (2h po posiłku względem 30 min przed posiłkiem) względem wartości wyjściowych; • zmiana masy ciała; • średnia zmiana SMPG w 7 punktach czasowych; • zmiana FPG oraz FPG po 2h względem wartości wyjściowych; • odsetek pacjentów z HbA1c $< 7,0\%$ (53 mmol/mol) bez przyrostu masy ciała oraz bez objawowej hipoglikemii (≤ 70 mg/dl lub 3,9 mmol/l); • odsetek pacjentów z HbA1c $< 7,0\%$ (53 mmol/mol) bez objawowej hipoglikemii ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l); • odsetek pacjentów, którzy wymagali terapii ratunkowej; • liczba epizodów objawowej hipoglikemii ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) na pacjenta na rok; • odsetek pacjentów, u których wystąpiła objawowa hipoglikemia ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) w okresie podawania interwencji; • odsetek pacjentów, u których wystąpiła ciężka objawowa hipoglikemia wymagająca pomocy drugiej osoby; • profil bezpieczeństwa 		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	IGlarLixi \pm OAD	IGlar \pm OAD

LixiLan-L [8–15]		
Liczba pacjentów	367	369
Wiek [lata], średnia (SD)	59,6 (9,4)	60,3 (8,7)
Odsetek mężczyzn [%]	45	49
Masa ciała [kg], średnia (SD)	87,7 (14,5)	87,1 (14,8)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	31,3 (4,3)	31,0 (4,2)
Pacjenci z BMI ≥30 kg/m ² , n (%)	211 (57,5)	211 (57,2)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	12,0 (6,6)	12,1 (6,9)
Poziom HbA1c ^a	% (SD)	8,1 (0,7)
	mmol/mol (SD)	65 (bd)
Poziom FPG ^a	mmol/l (SD)	7,3 (2,0)
	mg/dl (SD)	132 (35)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	367 (100)	369 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	3,1 (3,1)	3,3 (3,1)
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	IGlar	235 (64)
	Detemir	48 (13)
	NPH	84 (23)
	MET	169 (46)
	pochodne sulfonylomocznika	15 (4)
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET + pochodne sulfonylomocznika	136 (37)
	MET + glinidy	4 (1)
	DPP-4	4 (1)
	MET + DPP-4	18 (5)
	SGLT-2	0 (0)
	Brak	18 (5)
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>	
Schemat leczenia w grupie badanej	<p>IGlarLixi^b QD 60 min przed śniadaniem w dawce początkowej 20 U IGlar oraz 10 µg Lixi (pen A) (jeżeli dawka IGlar wynosiła <30 U przed randomizacją) lub 30 U IGlar oraz 10 µg Lixi (pen B) (jeżeli dawka IGlar wynosiła ≥30 U przed randomizacją) podawane za pomocą wstrzykiwacza SoloStar.</p> <p>Przewidziano wykorzystanie dwóch wstrzykiwaczy (Pen A oraz Pen B), które różniły się między sobą proporcjami zawartości IGlar do Lixi. Wykorzystanie pen A lub B zależało od ustalonego dawkowania. Pen A zawierał 2 U IGlar : 1 µg Lixi, co umożliwiało podanie dawki od 10 do 40 U, co odpowiada od 10 U IGlar i 5 µg Lixi do 40 U IGlar i 20 µg Lixi. Pen B zawierał 3 U IGlar : 1 µg Lixi, co umożliwiało podanie dawki od 20 do 60 U, co odpowiada od 30 U IGlar i 10 µg Lixi do 60 U IGlar i 20 µg Lixi. Po 2 tyg. terapii dopuszczono możliwość stopniowego dostosowywania dawki IGlar: +2 U (jeżeli FPG >100 i ≤140 mg/dl (>5,6 i ≤7,8 mmol/l)) lub +4 U (jeżeli FPG >140 (>7,8 mmol/l)) co tydzień, do dawki maksymalnej 60 U/dzień.</p> <p>OAD: wszyscy pacjenci mogli kontynuować terapię MET</p>	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	IGlar ^b QD czas wstrzyknięcia pozostawał w gestii pacjentów i badaczy,	

LixiLan-L [8–15]	
	przy czym zalecano by terapię stosowano mniej więcej o tej samej porze każdego dnia przez cały okres leczenia. Dawka początkowa była taka sama jak przed randomizacją. Po 2 tyg. terapii dopuszczono możliwość stopniowego dostosowywania dawki IGlar do osiągnięcia docelowego poziomu SMPG wynoszącego 4,4-5,6 mmol/l (80-100 mg/dl), wg algorytmu +2 U (jeżeli FPG >100 i ≤140 mg/dl (>5,6 i ≤7,8 mmol/l)) lub +4 U (jeżeli FPG >140 (>7,8 mmol/l)) co tydzień, do dawki maksymalnej 60 U/dzień. OAD: wszyscy pacjenci mogli kontynuować terapię MET
Kointerwencje	Dopuszczono możliwość stosowania terapii ratunkowej (leczenie doraźne) w postaci szybko działającej insuliny (np. insulina glulizynowa) podczas głównego posiłku w przypadku, gdy terapia badana była niewystarczająca do utrzymania kontroli glikemii poniżej wcześniej określonych progów.
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	Faza wstępna (<i>run-in</i>) ^b : 6, OI: 30
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem wartości HbA1c na tydz. przed rozpoczęciem badania oraz w zależności od przyjmowania MET
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS/IWRS
Zaślepienie	NIE
Utrata z badania, n/N (%)	29/367 (7,9) opis prawidłowy: AE - 12 (3,3), niezgodność z protokołem – 4 (1,1) utrata z FU – 1 (0,3) inne – 12 (3,3) 10/369 (2,7) opis prawidłowy: AE – 3 (0,8) niezgodność z protokołem – 1 (0,3) inne – 6 (1,6)
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i> - ostatnia dostępna obserwacja)
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA v. 18.0
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Superiority</i>
Metoda analizy wyników	SK: mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, u których wykonano pomiar wyjściowy oraz co najmniej 1 pomiar w kolejnym punkcie czasowym badania) BP: mITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani, którzy otrzymali ≥1 dawkę ocenianego leku)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Ameryka Pn. i Pd., Australia, Kanada, Europa, Rosja)
Sponsor badania	Sanofi
a) Wartości wyjściowe podawano dla 1 tyg. przed randomizacją b) W fazie wstępnej wszyscy pacjenci przegrali stosowanie OAD (poza MET) i przyjmowali stabilną dawkę IGlar	
SoliMix [16–22]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie fazy IIIb mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IGlarLixi względem BIAsp 30 u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo leczenia BI w połączeniu z ≤2 OAD.	
Kryteria włączenia	
1. Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną T2DM na >1 rok przed skринingiem; 2. HbA1c 7,5–10,0% (58,5–85,8 mmol/mol) mimo leczenia BI w stabilnej dawce (±20%; 20–50 U) w skojarzeniu z OAD (MET ± inhibitor SGLT2) przez ≥3 mies. przed skринingiem	
Kryteria wykluczenia	
1. Cukrzyca innego typu niż T2DM; 2. BMI <20 lub ≥40 kg/m ² ;	

SoliMix [16–22]

3. Przyjmowanie leków hipoglikemizujących innych niż BI, MET i/lub SGLT2 przez 3 mies. poprzedzające skrining;
4. Przyjmowanie leków powodujących utratę masy ciała w okresie 12 tyg. przed skringiem;
5. FPG >200 mg/dl (>11,1 mmol/l) w dniu skringingu;
6. Kobiety w wieku rozrodczym, które nie przyjmują środków antykoncepcyjnych, kobiety w ciąży, kobiety w okresie karmienia piersią

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowy PK:**

- zmiana poziomu HbA1c w 26. tyg. względem wartości wyjściowych;
- zmiana masy ciała w 26. tyg. względem wartości wyjściowych;

II-rzędowe PK:

- odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (<53,0 mmol/mol) i bez zwiększenia masy;
- odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (<53,0 mmol/mol), bez zwiększenia masy ciała i bez epizodów hipoglikemii <70 mg/dl (<3,9 mmol/l) w okresie leczenia;
- odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (<53,0 mmol/mol);
- odsetek pacjentów z HbA1c <6,5% (<47,5 mmol/mol);
- odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (<53,0 mmol/mol), bez klinicznie istotnych epizodów hipoglikemii <54 mg/dl (<3,0 mmol/l) w okresie leczenia;
- odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (<53,0 mmol/mol) i bez zwiększenia masy ciała >1 kg;
- zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny w 26. tyg. względem wartości wyjściowych;
- zmiana FPG w 26. tyg. względem wartości wyjściowych;
- jakość życia;
- skuteczność terapii w ocenie pacjenta i lekarza;
- profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	IGlarLixi + OAD	BIAsp 30 + OAD
Liczba pacjentów	443	444
Wiek [lata], średnia (SD)	59,8 (10,3)	59,8 (10,0)
Odsetek mężczyzn [%]	50,6	49,1
Masa ciała [kg], średnia (SD)	bd	bd
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	29,7 (4,7)	30,0 (5,1)
Pacjenci z BMI ≥30 kg/m ² , n (%)	192 (43,3)	201 (45,3)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	13,0 (7,1)	13,0 (7,4)
Poziom HbA1c	% (SD)	8,6 (0,7)
	mmol/mol (SD)	71 (7)
Poziom FPG	mmol/l (SD)	8,4 (2,4) ^a
	mg/dl (SD)	151 (44)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	443 (100)	444 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	bd	bd
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	IGlar 100 U/ml	188 (42,4)
	IGlar 300 U/ml	100 (22,6)
	NPH	102 (23,0)
	Detemir	34 (7,7)
	Degludec	19 (4,3)
Terapia OAD wymienionymi w	MET	338 (76,3)
	MET + SGLT2	104 (23,5)

SoliMix [16–22]			
publikacji głównej, n (%)	MET + homeopatia	1 (0,2)	2 (0,5)
	SGLT2	0 (0,0)	2 (0,5)
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>		
Schemat leczenia w grupie badanej	<p>IGlarLixi: QD na 1h przed posiłkiem (czas wstrzyknięcia pozostawał w gestii pacjentów i badaczy, zalecono aby przyjmować insulinę o tej samej porze każdego dnia). Dawka początkowa zależna była od dawki BI stosowanej przed randomizacją:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów leczonych wyjściowo BI w dobowej dawce <30 U dawka początkowa IGLarLixi wynosiła 20 U IGLar oraz 10 µg Lixi (pen A), • u pacjentów leczonych wyjściowo IGLar w dobowej dawce wynoszącej ≥30 U terapię IGLarLixi rozpoczynano od dawki 30 U IGLar oraz 10 µg Lixi (pen B). • W przypadku, gdy pacjent przed badaniem przyjmował BI BID lub IGLar o stężeniu 300 U/l, dobową dawkę początkową była zredukowana o 20% w stosunku do wyjściowej dawki insuliny. Dawki insuliny, przyjmowane przez pacjentów, dostosowywano cotygodniowo na podstawie mediany wartości z pomiarów SMPG na czczo z trzech kolejnych dni: -2 do -4 U (jeżeli FPG <3,3 mmol/l) lub gdy wystąpiły ≥2 epizody hipoglikemii objawowej lub 1 ciężki epizod hipoglikemii w tyg. poprzedzającym -2 U (jeżeli FPG 3,4-4,3 mmol/l) 0 (jeżeli FPG 4,4-6,1 mmol/l) – docelowe +2 (jeżeli FPG 6,2-7,8 mmol/l) +4 (jeżeli FPG >7,8 mmol/l) OAD: wszyscy pacjenci kontynuowali terapię OAD (MET i/lub SGLT2) 		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	<p>BIAsp 30 (30% insuliny aspat:70% zawiesiny protaminowej) BID: 1/2 dziennej dawki rano i 1/2 przed największym posiłkiem lub 2/3 dziennej dawki rano i 1/3 przed największym posiłkiem Dawka początkowa była równa dawce BI przyjmowanej przed randomizacją. Dawki insuliny, przyjmowane przez pacjentów, dostosowywano cotygodniowo (pod warunkiem, że u pacjenta nie wystąpił epizod hipoglikemii w trakcie trzech poprzednich dni). Dawka poranna dostosowywana była na podstawie wartości SMPG przed największym posiłkiem, dawka przed największym posiłkiem na podstawie wartości SMPG przed śniadaniem, wg algorytmu: -2 U (jeżeli FPG <4,4 mmol/l) 0 (jeżeli FPG 4,4-6,1 mmol/l) – docelowe +2 (jeżeli FPG 6,2-7,8 mmol/l) +4 (jeżeli FPG 7,9-10,0 mmol/l) +6 (jeżeli FPG >10,0 mmol/l) OAD: wszyscy pacjenci kontynuowali terapię OAD (MET i/lub SGLT2)</p>		
Kointerwencje	W badaniu dopuszczono możliwość zastosowania terapii ratunkowej w celu skorygowania hiperglikemii utrzymującej się powyżej wcześniej określonych progów (HbA1c >8% lub FPG >200 mg/dl od 12 tyg.). W grupie IGLarLixi terapia ratunkowa mogła być zastosowana po osiągnięciu maksymalnej dawki 60 U.		
Okres interwencji / obserwacji [tyg.]	OI: 26; FU: 3 dni		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem wartości HbA1c (<8% vs ≥8%), przyjmowania SGLT2 (tak vs nie) oraz względem dawki BI (<30 U vs ≥30 U) podczas skriningu		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Zaślepienie	NIE		
Utrata z badania, n/N (%)	Utrata z badania: 15/443 (3,4) Przerwanie leczenia: 14/442 (3,2)	Utrata z badania: 28/444 (6,3) Przerwanie leczenia: 25/441 (5,7)	

SoliMix [16–22]	
	<p>opis prawidłowy: AE – 4 (0,9) niezastosowanie się do protokołu badania – 1 (0,2) decyzja pacjenta – 8 (1,8) inne (niezwiązane z COVID-19) – 1 (0,2)</p> <p>opis prawidłowy: hipoglikemia – 2 (0,5) AE – 4 (0,9) brak skuteczności – 1 (0,2) niezastosowanie się do protokołu badania – 2 (0,5) decyzja pacjenta – 12 (2,7) inne (niezwiązane z COVID-19) – 4 (0,9)</p>
Metodyka implementacji danych utraconych	Strategia imputacji wielokrotnej
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i> ^b (dla zmiany HbA1c względem <i>baseline</i>) / <i>Superiority</i> (dla zmiany masy ciała względem <i>baseline</i>)
Metoda analizy wyników	SK: ITT BP: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Austria, Bułgaria, Czechy, Grecja, Rumunia, Serbia, Hiszpania, Szwecja, Indie, Arabia Saudyjska, Macedonia Północna, Meksyk, Kuwejt, Korea Płd., Taiwan, Turcja)
Sponsor badania	Sanofi

a) Przeliczono z wartości podanych w mg/dl z zastosowaniem konwertera jednostek (<https://www.diabetes.co.uk/blood-sugar-converter.html>, dostęp: 24.06.2021)

b) W badaniu przyjęto próg dla *non-inferiority* 0,3%

D.2. Charakterystyka badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów

BOOST [32–35]
<p>Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie III fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IDegAsp względem IGlar u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, pomimo rozpoczętej insulinoterapii, przy równoczesnym przyjmowaniu OAD ≥ 3 mies.</p>
<p>Najważniejsze kryteria włączenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci (≥ 18 lat); 2. T2DM zdiagnozowana ≥ 6 mies. przed rekrutacją do badania; 3. HbA1c w zakresie 53–86 mmol/mol (7,0–10,0%); 4. BMI ≤ 40 kg/m²; 5. Wcześniejsza terapia BI QD (detemir, glargine, NPH) + MET (\pm inne OAD) w ciągu ≥ 3 mies. przed randomizacją
<p>Najważniejsze kryteria wykluczenia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schemat leczenia T2DM inny niż dopuszczony w kryteriach włączenia w okresie ≥ 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 2. Całkowita dzienna dawka insuliny > 1 U/kg w wywiadzie; 3. Choroba układu sercowo-naczyniowego (zdefiniowana jako udar, niewyrównana niewydolność serca NYHA III lub IV, zawał, niestabilna dławica piersiowa, pomostowanie tętnic wieńcowych lub angioplastyka) w okresie 6 mies. przed rozpoczęciem badania; 4. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (ciśnienie skurczowe ≥ 180 mmHg lub rozkurczowe ≥ 100 mmHg); 5. Nieprawidłowa czynność nerek lub wątroby (ALT $\geq 2,5$ ULN dopuszczono jednokrotne powtórzenie wyniku); 6. Znaczące zmiany stylu życia w okresie badania (tj. praca w systemie zmianowym lub zmiana nawyków żywieniowych)
<p>Oceniane punkty końcowe</p> <p>I-rzędowy PK:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA1c (mmol/mol [%]) w 26 tyg. badania względem wartości wyjściowej;

BOOST [32–35]**II-rzędowe PK:**

- zmiana FPG względem wartości wyjściowych;
- zmiana SMPG w 9 punktach czasowych względem wartości wyjściowych;
- całkowity poposiłkowy wzrost stężenia glukozy (inkrement SMPG po posiłku vs przed posiłkiem);
- odsetek pacjentów z HbA1c <53 mmol/mol (7,0%) w tyg. 26 z lub bez udokumentowanej hipoglikemii w okresie ostatnich 12 tyg.;
- zmiana dawki insuliny, masy ciała, liczba nocnych incydentów hipoglikemii;
- profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	IDegAsp +OAD	IGlar + OAD
Liczba pacjentów	230	233
Wiek [lata], średnia (SD)	57,8 (9,5)	58,4 (10,1)
Odsetek mężczyzn, [%]	59	55
Masa ciała [kg], średnia (SD)	84,7 (19,9)	83,9 (19,2)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	30,1 (5,1)	30,1 (5,3)
Pacjenci z BMI ≥30 kg/m ² , n (%)	bd	bd
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	11,6 (6,8)	11,4 (7,3)
Poziom HbA1c	% (SD)	8,3 (0,8)
	mmol/mol (SD)	67,2 ^a (bd)
Poziom FPG	mmol/l (SD)	8,0 (2,5) ^b
	mg/dl (SD)	144 (45) ^a
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	230 (100)	233 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	bd	bd
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	IGlar	124 (53,9)
	Detemir	bd
	NPH	bd
	MET	230 (100)
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	pioglitazon	bd
	DPP-4	bd
	pochodne sulfonilomocznika	bd
	biguanidy	bd
	glinidy	bd
	tiazolidynodiony	bd

Interwencja i komparator**Układ badania**Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu *treat to target***Schemat leczenia w grupie badanej**

IDegAsp QD z głównym posiłkiem (wieczornym lub największym) o stałej porze.

Dawka początkowa identyczna jak przed włączeniem do badania. Dawki insuliny uczestników dostosowywano co tydzień do docelowego poziomu glukozy w osoczu przed śniadaniem wynoszącego 3,9–4,9 mmol/l (70–89 mg/dl), na podstawie FGP z poprzednich 3 dni:

- -4 U (jeżeli FPG <56 mg/dl (<3,1 mmol/l)) redukcja o 10% przy dawce >45 U

BOOST [32–35]			
	<ul style="list-style-type: none"> • -2 U (jeżeli FPG 56-69 mg/dl (3,1-3,8 mmol/l)) redukcja o 10% przy dawce >45 U • 0 U (jeżeli FPG 70-89 mg/dl (3,9-4,9 mmol/l)) • +2 U (jeżeli FPG 90-125 mg/dl (5,0-6,9 mmol/l)) • +4 U (jeżeli FPG 126-143 mg/dl (7,0-7,9 mmol/l)) • +6 U (jeżeli FPG 144-161 mg/dl (8,0-8,9 mmol/l)) • +8 U (jeżeli FPG >162 mg/dl (>9,0 mmol/l)) <p>OAD: Wszyscy pacjenci przyjmowali MET. Dodatkowo dopuszczono stosowanie pioglitazonu oraz DPP-4. Terapia innymi OAD została przerwana w momencie rozpoczęcia badania.</p>		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	<p>IGlar QD o stałej porze podawana wstrzykiwaczem SoloStar. Dawka początkowa identyczna jak przed włączeniem do badania. Dawki insuliny uczestników dostosowywano co tydzień do docelowego poziomu glukozy w osoczu przed śniadaniem wynoszącego 3,9–4,9 mmol/l (70–89 mg/dl), na podstawie FPG z poprzednich 3 dni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • -4 U (jeżeli FPG <56 mg/dl (<3,1 mmol/l)) redukcja o 10% przy dawce >45 U • -2 U (jeżeli FPG 56-69 mg/dl (3,1-3,8 mmol/l)) redukcja o 10% przy dawce >45 U • 0 U (jeżeli FPG 70-89 mg/dl (3,9-4,9 mmol/l)) • +2 U (jeżeli FPG 90-125 mg/dl (5,0-6,9 mmol/l)) • +4 U (jeżeli FPG 126-143 mg/dl (7,0-7,9 mmol/l)) • +6 U (jeżeli FPG 144-161 mg/dl (8,0-8,9 mmol/l)) • +8 U (jeżeli FPG >162 mg/dl (>9,0 mmol/l)) <p>OAD: Wszyscy pacjenci przyjmowali MET. Dodatkowo dopuszczono stosowanie pioglitazonu oraz DPP-4. Terapia innymi OAD została przerwana w momencie rozpoczęcia badania.</p>		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	Skryning: 1; OI: 26; FU: 1		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem wcześniejszej terapii pioglitazonem		
Ukrycie kodu alokacji	bd		
Zaślepienie	NIE		
Utrata z badania, n/N (%)	<table> <tr> <td>36/232 (15,5) opis prawidłowy: brak skuteczności – 3 (1,3) niezastosowanie się do zaleceń – 6 (2,6) kryteria wycofania: 10 (4,3) inne – 17 (7,3)</td> <td>28/233 (12,0) opis prawidłowy: AE – 1 (0,4) brak skuteczności – 1 (0,4) niezastosowanie się do zaleceń – 3 (1,3) kryteria wycofania: 10 (4,3) inne – 13 (5,6)</td> </tr> </table>	36/232 (15,5) opis prawidłowy: brak skuteczności – 3 (1,3) niezastosowanie się do zaleceń – 6 (2,6) kryteria wycofania: 10 (4,3) inne – 17 (7,3)	28/233 (12,0) opis prawidłowy: AE – 1 (0,4) brak skuteczności – 1 (0,4) niezastosowanie się do zaleceń – 3 (1,3) kryteria wycofania: 10 (4,3) inne – 13 (5,6)
36/232 (15,5) opis prawidłowy: brak skuteczności – 3 (1,3) niezastosowanie się do zaleceń – 6 (2,6) kryteria wycofania: 10 (4,3) inne – 17 (7,3)	28/233 (12,0) opis prawidłowy: AE – 1 (0,4) brak skuteczności – 1 (0,4) niezastosowanie się do zaleceń – 3 (1,3) kryteria wycofania: 10 (4,3) inne – 13 (5,6)		
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i> - ostatnia dostępna obserwacja)		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA v. 13.0		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i> ^d		
Metoda analizy wyników	SK: ITT – wszyscy pacjenci którzy przeszli randomizację oraz <i>per protocol</i> – wszyscy pacjenci bez znaczących odstępstw od protokołu badania, przy czym pacjenci powinni być po ekspozycji na interwencję ≥12 tyg. oraz muszą mieć ważną ocenę umożliwiającą prawidłowy pomiar pierwszorzędowego punktu końcowego. BP: mITT – pacjenci którzy przeszli randomizację i otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Indie, Afryka pld., Korea pld., Turcja, USA)		
Sponsor badania	Novo Nordisk A/S		

a) Dane przeliczone przez autorów badania (nie zmierzone); b) N = 228; c) N = 231; d) W badaniu przyjęto próg dla *non-inferiority* 0,4%

Rosenstock 2008 [29–31]

Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie IV fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii BILis względem IGlar + ILis u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo rozpoczętej insulinoterapii, przy równoczesnym przyjmowaniu do trzech OAD.

Kryteria włączenia

1. Pacjenci w wieku 30-75 lat;
2. Zdiagnozowana T2DM;
3. Niekontrolowana glikemia (HbA1c 7,5-12%) mimo przyjmowania IGlar (≥ 30 U/d) oraz 1-3 OAD (pochodnych sulfonilomocznika, gliamidów, MET lub tiazolidendionów) przez co najmniej 90 dni

Kryteria wykluczenia

1. Przyjmowanie insuliny krótko-działającej w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania;
2. Pacjenci, u których wystąpił > 1 epizod hipoglikemii w okresie 6 mies. przed włączeniem do badania;
3. Pacjenci z otyłością o brzymią (> 45 kg/m²);
4. Pacjenci z nadmierną opornością na insulinę (całkowita dawka dzienna $> 2,0$ U/kg);
5. Zastoinowa niewydolność serca (NYHA III-IV) wymagająca farmakoterapii;
6. Pacjenci z niewydolnością nerek (stężenie kreatyniny w surowicy 1,5 mg/dl dla mężczyzn i 1,2 mg/dl dla kobiet) lub chorobą wątroby w wywiadzie

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowy PK:**

- zmiana HbA1c w 24. tyg. względem wartości wyjściowych;

II-rzędowe PK:

- liczba epizodów hipoglikemii;
- zmiana SMPG w 8 punktach czasowych;
- zmiana dawki insuliny;
- zmiana masy ciała
- profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji

Cecha populacji	BILis \pm OAD	IGlar + ILis \pm OAD	
Liczba pacjentów	187	187	
Wiek [lata], średnia (SD)	55,4 (9,8)	54,0 (9,2)	
Odsetek mężczyzn, [%]	53	52	
Masa ciała [kg], średnia (SD)	99,1 (19,8)	99,8 (21,3)	
BMI [kg/m²], średnia (SD)	34,1 (5,3)	34,8 (5,5)	
Pacjenci z BMI ≥ 30 kg/m², n (%)	bd (bd)	bd (bd)	
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	10,9 (6,3)	11,2 (6,2)	
Poziom HbA1c	% (SD)	8,8 (1,0)	8,9 (1,1)
	mmol/mol (SD)	bd (bd)	bd (bd)
Poziom FPG	mmol/l (SD)	9,5 (3,3)	10,1 (3,3)
	mg/dl (SD)	171,8 (59,8)	181,5 (59,7)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	187 (100)	187 (100)	
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	bd (bd)	bd (bd)	
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	NPH	bd (bd)	bd (bd)
	IGlar	187 (100)	187 (100)
	Detemir	bd (bd)	bd (bd)
Terapia OAD wymienionymi w	MET	30 (16,0)	29 (15,5)
	pochodne	23 (12,3)	28 (15,0)

Rosenstock 2008 [29–31]			
publikacji głównej, n (%)	sulfonylomocznika		
	tiazolidendiony	6 (3,2)	8 (4,3)
	MET / pochodne sulfonylomocznika / tiazolidendiony	25 (13,4)	23 (12,3)
	MET / pochodne sulfonylomocznika	79 (42,2)	68 (36,4)
	MET / tiazolidendiony	19 (10,2)	16 (8,6)
	sulfonylomocznika / tiazolidendiony	3 (1,6)	12 (6,4)
	Brak	0 (0,0)	0 (0,0)
Interwencja i komparator			
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1:1:1 (randomizacja do przypisanego schematu leczenia oraz do algorytmu dostosowywania dawkowania; patrz niżej), badanie typu <i>treat to target</i>		
Schemat leczenia w grupie badanej	<p>MIX: mieszanka insuliny lispro 50/50 (50% zawiesiny protaminowej oraz 50% insuliny lispro) TID z posiłkami Dawka początkowa w zależności od dawki IGLar przyjmowanej przed rozpoczęciem badania. W związku z tym, iż nie było wiadomo, czy BILis 50/50 w czasie kolacji pozwoli w sposób skuteczny i bezpieczny osiągnąć docelowy poziom glukozy na czczo (FPG), badacze mogli zmienić tę dawkę na BILis 75/25 jeśli w trakcie badania FPG utrzymywało się na poziomie >110 mg/dl. Dwa algorytmy dawkowania (intensywny i konserwatywny). Algorytm1: intensywny w zależności od stężenia glukozy we krwi (pomiar przed posiłkiem) oraz całkowitej dziennej dawki insuliny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • u pacjentów, u których całkowita dawka insuliny <100 U/d: +2 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 110-150 mg/dl (6,1-8,3 mmol/l) +4 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 151-200 mg/dl (8,4-11,1 mmol/l) +6 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 201-250 mg/dl (11,2-13,9 mmol/l) +8 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 251-300 mg/dl (13,9-16,7 mmol/l) +10 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem >300 mg/dl (>16,7 mmol/l) • u pacjentów, u których całkowita dawka insuliny ≥100 U/d: +4U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 110-150 mg/dl (6,1-8,3 mmol/l) +8U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 151-200 mg/dl (8,4-11,1 mmol/l) +12U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 201-250 mg/dl (11,2-13,9 mmol/l) +16U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 251-300 mg/dl (13,9-16,7 mmol/l) +20U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem >300 mg/dl (>16,7 mmol/l) <p>Algorytm 2 (konserwatywny): w zależności od stężenia glukozy we krwi na czczo: +2 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 110-200 mg/dl (6,1-11,1 mmol/l) +3 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 201-300 mg/dl (11,2-16,7 mmol/l) +4 U (gdy stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem >300 mg/dl (>16,7 mmol/l) Cel: stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem <110 mg/dl (<6,1 mmol/l) OAD: pacjenci kontynuowali terapię OAD, z wykluczeniem pochodnych sulfonylomocznika i glinidów, których stosowanie zostało przerwane po randomizacji.</p>		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	IGlar QD wieczorem + lispro TID do posiłków (50% dawki IGLar sprzed badania + 50% dawki IGLar sprzed badania)		

Rosenstock 2008 [29–31]			
	zamienione na insulinę lispro w trzech równych dawkach) Dwa algorytmy dawkowania (intensywny i konserwatywny) takie same jak dla schematu MIX (patrz wiersz powyżej). Cel: stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem <110 mg/dl (<6,1 mmol/l) OAD: pacjenci kontynuowali terapię OAD, z wykluczeniem pochodnych sulfonilomocznika i glinidów, które zostały przerwane po randomizacji.		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji [tyg.]	OI: 24		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem płci		
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS		
Zaślepienie	NIE		
Utrata z badania, n/N (%)	<table border="0"> <tr> <td>29/187 (15,5) opis prawidłowy: Decyzja pacjenta – 7 (3,7) Utrata z FU – 3 (1,6) niezastosowanie się do zaleceń lekarza – 8 (4,3) niezastosowanie się do protokołu badania – 4 (2,1) brak skuteczności - 6 (3,2) AE – 1 (0,5)</td> <td>29/187 (15,5) opis prawidłowy: Decyzja pacjenta – 15 (8,0) Utrata z FU – 6 (3,2) niezastosowanie się do zaleceń lekarza – 1 (0,5) przeciwwskazanie do przyjmowania leku - 1 (0,5) niezastosowanie się do protokołu badania – 3 (1,6) brak skuteczności - 1 (0,5) AE – 2 (0,7)</td> </tr> </table>	29/187 (15,5) opis prawidłowy: Decyzja pacjenta – 7 (3,7) Utrata z FU – 3 (1,6) niezastosowanie się do zaleceń lekarza – 8 (4,3) niezastosowanie się do protokołu badania – 4 (2,1) brak skuteczności - 6 (3,2) AE – 1 (0,5)	29/187 (15,5) opis prawidłowy: Decyzja pacjenta – 15 (8,0) Utrata z FU – 6 (3,2) niezastosowanie się do zaleceń lekarza – 1 (0,5) przeciwwskazanie do przyjmowania leku - 1 (0,5) niezastosowanie się do protokołu badania – 3 (1,6) brak skuteczności - 1 (0,5) AE – 2 (0,7)
29/187 (15,5) opis prawidłowy: Decyzja pacjenta – 7 (3,7) Utrata z FU – 3 (1,6) niezastosowanie się do zaleceń lekarza – 8 (4,3) niezastosowanie się do protokołu badania – 4 (2,1) brak skuteczności - 6 (3,2) AE – 1 (0,5)	29/187 (15,5) opis prawidłowy: Decyzja pacjenta – 15 (8,0) Utrata z FU – 6 (3,2) niezastosowanie się do zaleceń lekarza – 1 (0,5) przeciwwskazanie do przyjmowania leku - 1 (0,5) niezastosowanie się do protokołu badania – 3 (1,6) brak skuteczności - 1 (0,5) AE – 2 (0,7)		
Metodyka implementacji danych utraconych	brak		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i> ^a		
Metoda analizy wyników	SK: <i>per protocol</i> – wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie z wynikiem HbA1c w 24 tyg. BP: ITT – wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)		
Sponsor badania	Eli Lilly and Company		

a) Próg dla różnicy HbA1c ustalono na poziomie 0,3%

Tinahones 2014 [23–25]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie IV fazy mające na celu porównanie skuteczności terapii BILis 25/75 względem IGlar + ILis u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo przyjmowania IGlar wraz z MET i/lub pioglitazonem.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci w wieku 18–75 lat; 2. Zdiagnozowana T2DM; 3. Wartość HbA1c 7,5–10,5%; 4. Stężenie FPG ≤6,7 mmol/l podczas skriningu lub FPG >6,7 mmol/l (jeżeli ze względów bezpieczeństwa brak możliwości dostosowywania dawki IGlar); 5. Przyjmowanie MET (w stałej dawce ≥1500 mg/d przez okres ≥8 tyg.) ± pioglitazon (≥ 30 mg/d lub ≥15 mg/d w Korei) przez okres ≥12 tyg. przed skriningiem; 6. Przyjmowanie IGlar QD przez okres ≥90 dni przed skriningiem; 7. Kobiety w wieku reprodukcyjnym tylko pod warunkiem przeciwdziałania ciąży 	
Kryteria wykluczenia	

Tinahones 2014 [23–25]

1. BMI >45 kg/m² przy kwalifikacji do badania;
2. Zdiagnozowana T1DM;
3. Przyjmowanie pioglitazonu w stałej dawce, większej niż maksymalna dopuszczona w danym kraju dawka w połączeniu z insuliną;
4. Przyjmowanie insuliny posiłkowej >2 tyg. w okresie 12 tyg. poprzedzających kwalifikację do badania;
5. Więcej niż 1 epizod ciężkiej hipoglikemii w okresie 24 tyg. przed rekrutacją do badania;
6. Choroby współistniejące będące przeciwwskazaniem do zastosowania interwencji badanych;
7. Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni przed rekrutacją do badania

Oceniane punkty końcowe**I-rzędowy PK:**

- zmiana HbA1c w tyg. 24 względem wartości wyjściowych;

II-rzędowe PK:

- zmiana HbA1c w tyg. 12 względem wartości wyjściowych;
- odsetek pacjentów z HbA1c <7,0% (53 mmol/mol) lub ≤6,5% (48 mmol/mol) w tyg. 24;
- zmiana FPG w tyg. 12 i 24 względem wartości wyjściowych;
- zmiana SMPG w 7 punktach czasowych w tyg. 12 i 24 względem wartości wyjściowych;
- dzienne dawki insuliny (całkowita, bazowa i posiłkowa) w tyg. 12. i 24.;
- zmiana masy ciała w tyg. 12 i 24 badania, względem wartości wyjściowych;
- profil bezpieczeństwa;
- satysfakcja pacjenta z leczenia insuliną oraz jakość życia

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		BILis ± OAD	IGlar + ILis ± OAD
Liczba pacjentów		236	240
Wiek [lata], średnia (SD)		57,4 (9,9)	57,7 (9,1)
Odsetek mężczyzn [%]		49	41
Masa ciała [kg], średnia (SD)		78,7 (15,6)	78,5 (15,2)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)		29,4 (5,1)	29,8 (5,1)
Pacjenci z BMI ≥30 kg/m ² , n (%)		bd (bd)	bd (bd)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)		12,2 (7,7)	11,3 (6,8)
Poziom HbA1c	% (SD)	8,7 (0,8)	8,6 (0,7)
	mmol/mol (SD)	71 (8,6)	70 (8,2)
Poziom FPG	mmol/l (SD)	6,4 (2,0)	6,2 (1,8)
	mg/dl (SD)	bd (bd)	bd (bd)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)		236 (100)	240 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)		bd (bd)	bd (bd)
Typ przyjmowanej insuliny, n (%)	NPH	bd (bd)	bd (bd)
	IGlar	236 (100)	240 (100)
	Detemir	bd (bd)	bd (bd)
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	MET	236 (100)	239 (99,6)
	pioglitazon	13 (5,5)	15 (6,3)

Interwencja i komparator

Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1
Schemat leczenia w grupie badanej	MIX: mieszanka insuliny lispro 75/25 (75% zawiesiny protaminowej oraz 25% insuliny lispro) BID, przyjmowana przed śniadaniem i obiadem.

Tinahones 2014 [23–25]			
	<p>Dawka początkowa równa dawce IGlár sprzed badania podzielonej na dwie równe części. Przewidziano możliwość stopniowego dostosowywania dawki na podstawie pomiaru z 3-7 dni, do momentu osiągnięcia FPB < 6,1 mmol/l, zgodnie z algorytmem:</p> <p>-2 U (jeżeli FPG <4,4 mmol/l) 0 U (jeżeli FPG 4,4–6,0 mmol/l) +2 U (jeżeli FPG 6,1–7,7 mmol/l) +4 U (jeżeli FPG 7,8–9,9 mmol/l) +6 U (jeżeli FPG ≥10 mmol/l)</p> <p>OAD: pacjenci kontynuowali przyjmowanie stałej dawki MET i/lub pioglitazonu przez cały okres trwania badania. Możliwość modyfikacji dawki ze względów bezpieczeństwa.</p>		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	<p>IGlár QD przyjmowana przed posiłkiem wieczornym. Dawka początkowa IGlár, równa dawce IGlár sprzed badania. Dopuszczono możliwość stopniowego dostosowywania dawki na podstawie pomiaru z 3 dni, do momentu osiągnięcia FPG ≤5,5 mmol/l, zgodnie z algorytmem:</p> <p>-2 U (jeżeli FPG <4,4 mmol/l) 0 U (jeżeli FPG 4,4–5,5 mmol/l) 0 do +2 U (jeżeli FPG 5,6–6,7 mmol/l) +2 U (jeżeli FPG 6,8–7,8 mmol/l) +4 U (jeżeli FPG 7,9–9,9 mmol/l) +6 do +8 U (jeżeli FPG ≥10 mmol/l)</p> <p>Insulina lispro QD przed największym posiłkiem, dawka początkowa lispro 4IU/d. Dopuszczono możliwość stopniowego dostosowywania dawki na podstawie pomiaru z 3–7 dni, do momentu osiągnięcia FGP 5,6–6,7 mmol/l:</p> <p>-2 U (jeżeli FPG <4,4 mmol/l) 0 U (jeżeli FPG 4,4–6,0 mmol/l) +2 U (jeżeli FPG 6,1–7,7 mmol/l) +4 U (jeżeli FPG 7,8–9,9 mmol/l) +6 U (jeżeli FPG ≥10 mmol/l)</p> <p>OAD: pacjenci kontynuowali przyjmowanie stałej dawki MET i/lub pioglitazonu przez cały okres trwania badania. Możliwość modyfikacji dawki ze względów bezpieczeństwa.</p>		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji [tyg.]	OI: 24		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA		
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją ze względu na rejon geograficzny i wyjściowy poziom HbA1c		
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna, przy użyciu sekwencji generowanej komputerowo		
Zaślepienie	NIE		
Utrata z badania, n/N (%)	<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> 16/236 (6,8) opis prawidłowy: AE – 2 (0,8) niespełnienie kryteriów włączenia – 6 (2,5) brak skuteczności leczenia – 2 (0,8) niezastosowanie się do protokołu badania – 2 (0,8) decyzja sponsora badania – 1 (0,4) decyzja pacjenta – 3 (1,3) </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> 22/242 (9,1) opis prawidłowy: AE - 1 (0,4) niespełnienie kryteriów włączenia – 4 (1,7) niezastosowanie się do protokołu badania – 5 (2,1) wycofanie zgody na udział w badaniu – 7 (3,0) utrata z FU - 1 (0,4) decyzja lekarza – 4 (1,7) </td> </tr> </table>	16/236 (6,8) opis prawidłowy: AE – 2 (0,8) niespełnienie kryteriów włączenia – 6 (2,5) brak skuteczności leczenia – 2 (0,8) niezastosowanie się do protokołu badania – 2 (0,8) decyzja sponsora badania – 1 (0,4) decyzja pacjenta – 3 (1,3)	22/242 (9,1) opis prawidłowy: AE - 1 (0,4) niespełnienie kryteriów włączenia – 4 (1,7) niezastosowanie się do protokołu badania – 5 (2,1) wycofanie zgody na udział w badaniu – 7 (3,0) utrata z FU - 1 (0,4) decyzja lekarza – 4 (1,7)
16/236 (6,8) opis prawidłowy: AE – 2 (0,8) niespełnienie kryteriów włączenia – 6 (2,5) brak skuteczności leczenia – 2 (0,8) niezastosowanie się do protokołu badania – 2 (0,8) decyzja sponsora badania – 1 (0,4) decyzja pacjenta – 3 (1,3)	22/242 (9,1) opis prawidłowy: AE - 1 (0,4) niespełnienie kryteriów włączenia – 4 (1,7) niezastosowanie się do protokołu badania – 5 (2,1) wycofanie zgody na udział w badaniu – 7 (3,0) utrata z FU - 1 (0,4) decyzja lekarza – 4 (1,7)		
Metodyka implementacji danych utraconych	LOCF (<i>Last Observation Carried Forward</i> - ostatnia dostępna obserwacja)		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA v. 15.1		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority (PP) / Superiority (ITT)</i>		

Tinahones 2014 [23–25]	
Metoda analizy wyników	SK: PP (wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie, bez znaczących odchyień od przestrzegania protokołu badania tj. przyjęcia leku innego niż przypisany po randomizacji, niespełniający kryteriów włączenia lub spełniający kryteria wyłączenia) i MITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Argentyna, Brazylia, Chiny, Egipt, Indie, Korea pld., Hiszpania, Turcja)
Sponsor badania	Eli Lilly and Company

a) Przyjęto próg 0,4%, hipotezę *superiority* testowano pod warunkiem spełnienia *non-inferiority*

LanScape [26–28]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badanie IV fazy mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa IGlar QD + insulina glulizynowa QD względem insuliny BIAsp u dorosłych pacjentów z niewyrównaną T2DM, mimo rozpoczętej insulinoterapii.	
Kryteria włączenia	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Dorośli pacjenci w wieku 18-75 lat., ze zdiagnozowaną T2DM; 2. HbA1c 7,5-11,0% (58-97 mmol/mol); 3. BMI ≤ 40 kg/m²; 4. Przyjmowanie BI (IGlar, Detemir, NPH) przez ≥ 3 mies. przed rekrutacją do badania; 5. W przypadku pacjentów przyjmujących OAD, dawka powinna być stabilna w okresie ≥ 1 mies. przed rekrutacją do badania 	
Kryteria wykluczenia	

1. T1DM;
2. Przyjmowanie insuliny dwufazowej, krótkodziałającej lub szybko działającej w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania;
3. Przyjmowanie agonistów GLP-1 lub DPP-4 w okresie 3 mies. przed włączeniem do badania;
4. Retinopatia cukrzycowa wymagająca fotokoagulacji lub operacji w ciągu 6 mies. przed rozpoczęciem badania, pogarszająca się retinopatia w ciągu 2 lat przed badaniem;
5. Niemożność lub niechęć przyjęcia interwencji badanej lub interwencji w ramieniu komparatora;
6. Kobiety w wieku prokreacyjnym, u których nie wykluczono ciąży lub kobiety w okresie karmienia piersią;
7. Pacjenci, u których wystąpiła nadwrażliwość na leki podawane w ramieniu interwencji lub komparatora lub leki o zbliżonej strukturze chemicznej do leków podawanych w badaniu;
8. Terapia ogólnoustrojowymi GKS w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania;
9. Terapia niezarejestrowanym lekiem eksperymentalnym w ciągu 2 mies. przed rozpoczęciem badania;
10. Terapia nieselektywnymi beta-blokerami;
11. Prawdopodobieństwo, że w trakcie trwania badania zaistnieje konieczność terapii niedozwolonej w protokole badania;
12. Choroba układu sercowo-naczyniowego, wątroby, układu nerwowego lub endokrynnego lub inna choroba ogólnoustrojowa, która utrudniłaby interpretację wyników badania;
13. Nieprawidłowości w badaniach biochemicznych AST lub ALT > 3 ULN, kreatynina > 135 $\mu\text{mol/l}$ u mężczyzn i > 110 $\mu\text{mol/l}$ u kobiet podczas kwalifikacji do badania;
14. Uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, niezdolność do przestrzegania protokołu badania, pacjent o charakterze trudnym do współpracy, który nie ma możliwości stawienia się na wizyty kontrolne;
15. Osobą zrekrutowaną do udziału w badaniu nie mogą być osoby zaangażowane w przeprowadzenia badania

Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy PK:	• zmiana poziomu HbA1c w tyg. 24 względem wartości wyjściowych;
II-rzędowe PK:	• odsetek pacjentów z HbA1c $< 7,0\%$ (53 mmol/mol) w tyg. 24;
	• zmiana masy ciała w tyg. 24 względem wartości wyjściowych;
	• zadowolenie pacjenta z leczenia oraz jakość życia;
	• zmiana dawki insuliny;
	• profil bezpieczeństwa

Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	IGlar + IGlu \pm OAD	BIAsp \pm OAD
Liczba pacjentów	170	164
Wiek [lata], średnia (SD)	61,6 (8,0)	61,6 (8,9)

LanScape [26–28]		
Odsetek mężczyzn [%]	72	73
Masa ciała [kg], średnia (SD)	91,5 (15,7)	90,8 (15,4)
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	31,2 (4,1)	31,0 (4,3)
Pacjenci z BMI ≥30 kg/m ² , n (%)	bd (bd)	bd (bd)
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	12,9 (6,2)	13,0 (6,6)
Poziom HbA1c	% (SD)	8,6 (0,9)
	mmol/mol (SD)	bd (bd)
Poziom FPG	mmol/l (SD)	6,1 (1,6)
	mg/dl (SD)	bd (bd)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	170 (100)	164 (100)
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	bd (bd)	bd (bd)
Typ przyjmowanej insuliny, n (%)	IGlar	108 (63,5)
	Detemir	25 (14,7)
	NPH	36 (21,2)
	MET	154 (90,6)
Terapia OAD wymienionymi w publikacji głównej, n (%)	Gliklazyd	82 (48,2)
	Glimepiryd	13 (7,6)
	Glipizyd	6 (3,5)
	Glibenklamid	4 (2,4)
	Glibenklamid + MET	2 (1,2)
	Pioglitazon	12 (7,1)
	Akarboza	3 (1,8)
	Nateglinid	2 (1,2)
	Sitagliptyna	0 (0,0)
	Brak	5 (2,9)
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy w stosunku 1:1, badanie typu <i>treat to target</i>	
Schemat leczenia w grupie badanej	<p>IGlar (Lantus - 100U/ml) QD (czas wstrzyknięcia pozostawał w gestii pacjentów i badaczy, zalecono aby przyjmować insulinę o tej samej porze każdego dnia). Dawki insuliny uczestników dostosowywano co dwa tyg. do docelowego stężenia glukozy na czczo wynoszącego <6,1 mmol/l zgodnie z algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> -4 U (jeżeli FPG ≤3,0 mmol/l) -2 U (jeżeli FPG 3,1–4,2 mmol/l) 0 (jeżeli FPG 4,3–6,1 mmol/l) +2 U (jeżeli FPG 6,2–6,7 mmol/l) +4 U (jeżeli FPG 6,8–7,8 mmol/l) +6 U (jeżeli FPG 7,9–10,0 mmol/l) +8 U (jeżeli FPG >10,0 mmol/l) <p>IGlu (Apidra - 100U/ml) QD (z największym posiłkiem). Dawki insuliny uczestników dostosowywano co dwa tyg. do docelowego stężenia glukozy na czczo wynoszącego <7,5 mmol/l zgodnie z algorytmem:</p> <ul style="list-style-type: none"> 0 (jeżeli FPG ≤7,5 mmol/l) +2 U (jeżeli FPG 7,6–8,5 mmol/l) +4 U (jeżeli FPG 8,6–10,0 mmol/l) +6 U (jeżeli FPG >10,0 mmol/l) 	

LanScape [26–28]			
	OAD: Dopuszczono przyjmowanie MET.		
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	<p>BIAsp 30/70 (30% rozpuszczalnej insuliny aspart oraz 70% insuliny aspart skryzalizowanej z protaminą) (NovoMix 30 – 100 U/ml) TID (w porze śniadania i kolacji) ± MET</p> <p>Dawki insuliny uczestników dostosowywano co dwa tyg. do docelowego stężenia glukozy na czczo wynoszącego 4,3–6,1 mmol/l zgodnie z algorytmem:</p> <p>-2 U (jeżeli FPG <4,2 mmol/l) 0 (jeżeli FPG 4,3–6,1 mmol/l) +2 U (jeżeli FPG 6,2–7,8 mmol/l) +4 U (jeżeli FPG 7,9–10,0 mmol/l) +6 U (jeżeli FPG >10,0 mmol/l)</p> <p>OAD: Dopuszczono przyjmowanie MET.</p>		
Kointerwencje	bd		
Okres interwencji / obserwacji [tyg.]	Faza wstępna (<i>run-in</i>): 8-12; OI: 24		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMIT	IIA		
Randomizacja	TAK, ze stratyfikacją względem regionu		
Ukrycie kodu alokacji	TAK, centralna, przy użyciu systemu IVRS		
Zaślepienie	NIE		
Utrata z badania, n/N (%)	<table> <tbody> <tr> <td>14/170 (8,2) opis prawidłowy: AE - 2 (1,2) niezastosowanie się do protokołu badania – 2 (1,2) utrata z FU - 1 (0,6) decyzja pacjenta – 7 (4,1) decyzja badacza - 1 (0,6) zaprzestanie przyjmowania leku >7 dni w fazie RI lub OI - 1 (0,6)</td> <td>23/165 (13,9) opis prawidłowy: AE - 1 (0,6) niezastosowanie się do protokołu badania – 3 (1,8) utrata z FU - 2 (1,2) decyzja pacjenta – 8 (4,8) decyzja badacza - 4 (2,4) jednoczesne przyjmowanie leku niedopuszczonego w protokole badania – 1 (0,6) inne – 4 (2,4)</td> </tr> </tbody> </table>	14/170 (8,2) opis prawidłowy: AE - 2 (1,2) niezastosowanie się do protokołu badania – 2 (1,2) utrata z FU - 1 (0,6) decyzja pacjenta – 7 (4,1) decyzja badacza - 1 (0,6) zaprzestanie przyjmowania leku >7 dni w fazie RI lub OI - 1 (0,6)	23/165 (13,9) opis prawidłowy: AE - 1 (0,6) niezastosowanie się do protokołu badania – 3 (1,8) utrata z FU - 2 (1,2) decyzja pacjenta – 8 (4,8) decyzja badacza - 4 (2,4) jednoczesne przyjmowanie leku niedopuszczonego w protokole badania – 1 (0,6) inne – 4 (2,4)
14/170 (8,2) opis prawidłowy: AE - 2 (1,2) niezastosowanie się do protokołu badania – 2 (1,2) utrata z FU - 1 (0,6) decyzja pacjenta – 7 (4,1) decyzja badacza - 1 (0,6) zaprzestanie przyjmowania leku >7 dni w fazie RI lub OI - 1 (0,6)	23/165 (13,9) opis prawidłowy: AE - 1 (0,6) niezastosowanie się do protokołu badania – 3 (1,8) utrata z FU - 2 (1,2) decyzja pacjenta – 8 (4,8) decyzja badacza - 4 (2,4) jednoczesne przyjmowanie leku niedopuszczonego w protokole badania – 1 (0,6) inne – 4 (2,4)		
Metodyka implementacji danych utraconych	bd		
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>Non-inferiority</i> ^a		
Metoda analizy wyników	<p>SK: PP (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, ukończyli ≥20 tyg. badania, stosowali tylko przewidziane w protokole badania interwencje i mieli wykonany pomiar HbA1c ≤2 tyg. po ostatniej dawce interwencji), ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani)</p> <p>BP: mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali przynajmniej jedną dawkę interwencji)</p>		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Australia, Wielka Brytania)		
Sponsor badania	Sanofi		

a) Próg dla górnej granicy 97,5%CI ustalono na poziomie 0,4%

D.3. Charakterystyka badań oceniających IGlarLixi w rzeczywistej praktyce klinicznej

Tabela 97.
Charakterystyka odnalezionych badań RWD [36–38]

Cecha badania	ENSURE (Candido 2021) [36]	Star.ro (Guja 2021) [37]	Kis 2021 [38]
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IVA	IVA	IVA
Kryteria włączenia	T2DM, pacjenci, którzy rozpoczęli terapię IGlarLixi pomiędzy majem 2018 a lipcem 2020 r.	Dorośli z T2DM z niekontrolowaną chorobą pomimo leczenia OAD ± BI rozpoczynający terapię IGlarLixi według decyzji lekarza	Dorośli z T2DM (wiek 18–80 lat); leczeni ≥1 OAD ± BI przez ≥3 mies.; niekontrolowana glukemia (HbA1c >7,5%); zgoda na udział w badaniu
Populacja			Terapia GLP-1 na ≤3 mies. przed badaniem; przyjmowanie insuliny posiłkowej lub MIX w ciągu 6 mies. przed badaniem; alergia na którykolwiek ze składowych IGlarLixi; przeciwwskazania do leczenia IGlarLixi zawarte w ChPL.
Kryteria wykluczenia	bd	bd	
Metodyka	Retrospektywne, wieloośrodkowe	Prospektywne, wieloośrodkowe (Rumunia)	Retrospektywno-prospektywne (6% pacjentów włączono do badania po rozpoczęciu terapii IGlarLixi - retrospektywnie), jednoośrodkowe (Węgry)
Hipoteza badawcza	nd	nd	nd
Oceniane punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Zmiana HbA1c po 6 mies. względem wartości wyjściowej Zmiana masy ciała Zmiana dawki IGlarLixi Częstość osiągnięcia stężenia glukozy we krwi ≤70 i <54 mg/ml Ciężkie hipoglikemie 	<p>Główny punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana HbA1c w 24 tyg. leczenia <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana FBG odsetek pacjentów uzyskujący docelowe wartości HbA1c <7,5% Zmiana masy ciała Zmiana dawki Bezpieczeństwo 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetek pacjentów, u których HbA1c zmniejszyło się o ≥1% w stosunku do wartości <i>baseline</i>; <p>Pozostałe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zmiana w parametrach glikemicznych Zmiana masy ciała Dawka IGlarLixi Bezpieczeństwo
Schemat leczenia	IGlarLixi ± OAD	IGlarLixi + OAD	IGlarLixi ± OAD
Interwencja	Rodzaj OAD	MET i/lub SGLT2, inne kombinacje (32,4%, w tym SU 21,4%)	MET (100%), SU (27,3%), DPP-4 (2,8%), SGLT-2 (2%)
	Liczba pacjentów	675	808
	Wiek [lata], średnia (SD)	66,4 (10,1)	62,5 (8,3)
	Odsetek kobiet [%]	45,8	57,2
Charakterystyka wyjściowa populacji	Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	15,5 (11,5)	10,3 (5,7)
			353 ^a
			61,4 (10,3)
			53,3
			10,1 (6,7)

Cecha badania	ENSURE (Candido 2021) [36]	Star.ro (Guja 2021) [37]	Kis 2021 [38]
HbA1c [%], średnia (SD)	8,6 (1,4)	9,2 (1,4)	Ogółem: 8,9 (1,3) Populacja po BI: 8,2 (0,8) ^b
FPG [mmol/l], średnia (SD)	bd	10,8 (2,9)	9,0 (2,2)
BMI [kg/m²], średnia (SD)	30,8 (5,3)	bd	31,9 (5,7)
Wcześniejsze leczenie BI [%]	67,3	58,6	20,1
Wcześniejsze leczenie GLP1 [%]	9,9	bd	bd
Utrata z badania	18,1%	bd	bd ^c
Okres obserwacji	6 mies.	24 tyg.	26 tyg.
Ocena NICE	5/8	6/8	5/8
Sponsor	Sanofi	Sanofi Romania	Sanofi-Aventis Hungary

a) Do badania włączono 441 pacjentów, z których 353 pacjentów stanowiło populację, w której oceniano skuteczność terapii IGlarLixi. Charakterystyka wyjściowa była dostępna dla 353 pacjentów.

b) Dane dla podgrupy 71 pacjentów leczonych wcześniej BI.

c) Większość pacjentów (96,6%) kontynuowało leczenie IGlarLixi po zakończeniu badania.

Aneks E. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

E.1. Badania RCT

E.1.1. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo IGlarLixi

Tabela 98.

Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LixiLan-L na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	LixiLan-L
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	IGlarLixi ± OAD
Komparator:	IGlar ± OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	zmiana HbA1c w tyg. 30 względem wartości wyjściowych
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	LSM (SE): -1,1 (0,06)
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input checked="" type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań
<input type="checkbox"/>	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja z badaczem
<input type="checkbox"/>	Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja przeprowadzona centralnie, z wykorzystaniem systemu IVRS/IWRS, ze stratyfikacją względem wyjściowych wartości HbA1c oraz przyjmowania MET	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaslepiene.	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania wyniósł <1,1% w obu grupach.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i u których wykonano pomiar początkowy i co najmniej 1 pomiar kolejny, w których pozyskano dane do oceny punktów końcowych dot. skuteczności, niezależnie od przestrzegania protokołu i procedur zaplanowanych w badaniu)	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, w grupie IGlarLixi odnotowano stosunkowo wysoką utratę z badania (7,9%).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>). Dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono analizę z zastosowaniem modelu MMRM.	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak protokołu	<u>B</u>
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych z powtarzanymi pomiarami MMRM (ang. <i>mixed-effect model with repeated measures</i>). Czynniki stałe: grupy badane, stratyfikacja przy randomizacji, wizyty kontrolne, zależności interwencja-wizyta oraz kraj. Czynniki zmienne: pomiar HbA1c na każdej z wizyt kontrolnych.	<u>N</u>
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		<u>N</u>
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

Tabela 99.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania SoliMix na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	SoliMix
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	IGlarLixi + OAD
Komparator:	BIAsp + OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	zmiana poziomu HbA1c w tyg. 26 względem wartości wyjściowych zmiana masy ciała w tyg. 26 względem wartości wyjściowych
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	LSM [97,5%CI]: -0,2 [-0,4; -0,1]%
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input checked="" type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja ze stratyfikacją względem wartości HbA1c (<8% vs ≥8%), przyjmowania SGLT2 (tak vs nie) oraz względem dawki BI (<30 U vs ≥30 U) podczas skriningu	PT
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak informacji na temat ukrycia kodu alokacji pacjentów	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie, schemat leczenia w grupie badanej i kontrolnej różnił się liczbą podań (IGlarLixi QD, BIAsp BID). W obu grupach interwencje podawano za pomocą pena.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania był <0,5% w każdej z grup.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza ITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza ITT, odnotowano stosunkowo niską utratę z badania w grupie IGlarLixi (3,4%), jednak utratę w grupie BIAsp należy uznać za stosunkowo wysoką (6,3%)	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W badaniu przeprowadzono liczne analizy wrażliwości potwierdzające uzyskany wynik	T
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Opis utraty danych prawidłowy. Utrata danych nie jest związana z wynikiem.	PN
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w każdej z grup.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie niezaślepienie, aczkolwiek analiza HbA1c przeprowadzana była przez certyfikowane laboratorium centralne	PN
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Brak dostępu do protokołu. HbA1c to parametr obiektywny.	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia		

E.1.2. Badania oceniające skuteczność i bezpieczeństwo komparatorów

Tabela 100.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania BOOST na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	BOOST
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	IDegAsp +OAD
Komparator:	IGlar +OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	zmiana HbA1c w tyg. 26
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	Średnia (SD) IDegAsp -0,97 (1,0) IGlar -1,00 (1,1) MD [95%CI]: -0,03 [-0,20; 0,14]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja ze stratyfikacją w oparciu o terapię pioglitazonem	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Brak informacji na temat ukrycia kodu alokacji pacjentów	BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie niezaślepiene.	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania był równy w obu grupach (około 4%).	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali ≥ 1 dawkę IDegAsp lub IGlar)	T
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT, odnotowano wysoką utratę z badania (15,7% w grupie IDegAsp oraz 12,0% w grupie IGlar).	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	W przypadku danych utraconych posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF <i>Last Observation Carried Forward</i>).	T
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak protokołu	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANOVA. Czynniki stałe: terapia, terapia przeciwcukrzycowa w momencie włączenia do badania, płeć, rejon geograficzny. Czynniki zmienne: wiek i początkowa wartość HbA1c.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: pewne zastrzeżenia		

Tabela 101.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Rosenstock 2008 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Rosenstock 2008
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Mieszanka insuliny lispro
Komparator:	IGlar + insulina lispro
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	zmiana HbA1c w tyg. 24 względem wartości wyjściowych
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	MD [95%CI]: -0,22% [-0,38; -0,07]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input checked="" type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna, przy użyciu systemu IVRS, ze stratyfikacją ze względu na płeć.	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaslepiene.	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania był <2,1% w każdej z grup.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza per protocol (wszyscy pacjenci, którzy mieli wykonany pomiar HbA1c w 24 tyg. badania).	PN
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Odsetek pacjentów utraconych z badania wyniósł 15,5% w obu grupach.	PT
Ocena ryzyka błędu		wysokie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza per protocol, odnotowano wysoką utratę z badania (15,5%).	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak imputacji danych utraconych wiążący się z ryzykiem zaburzenia wyników końcowego.	PN
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Opis utraty danych prawidłowy. Utrata danych nie jest związana z wynikiem.	N
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Brak protokołu	BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem ANCOVA. Czynniki stałe: leczenie, dawkowanie, płeć, wyjściowa wartość HbA1c.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: wysokie		

Tabela 102.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania Tinahones 2014 na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	Tinahones 2014
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	Mieszanka insuliny lispro
Komparator:	IGlar + insulina lispro
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	zmiana HbA1c w tyg. 24 względem wartości wyjściowych
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	LSM [95%CI]: -0,21 [-0,38; -0,04]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input checked="" type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna, przy użyciu sekwencji generowanej komputerowo, ze stratyfikacją względem rejonu geograficznego oraz wyjściowej wartości HbA1c	PT
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaslepiene.	T
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania był <2,1% w każdej z grup.	PN
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza PP (wszyscy pacjenci, którzy ukończyli badanie, bez znaczących odchyień od przestrzegania protokołu badania tj. przyjęcia leku innego niż przypisany po randomizacji, niespełniający kryteriów włączenia lub spełniający kryteria wyłączenia) oraz mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę interwencji).	PT
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT i PP, odnotowano stosunkowo wysoką utratę z badania (6,8% w grupie BILis i 9,3% w grupie IGlar + ILis).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Posłużono się ostatnią dostępną obserwacją (LOCF). Wątpliwości budzi wykluczenie 1 pacjenta z analizy (grupa BILis) decyzją sponsora badania.	PT
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak protokołu	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny. Analizę danych przeprowadzono z wykorzystaniem modelu efektów mieszanych z powtarzanimi pomiarami MMRM (ang. <i>mixed-effect model with repeated measures</i>). Czynniki stałe: sposób leczenia, kraj, tydzień wizyty, zależność leczenie-tydzień badania. Czynniki zmienne: początkowa wartość HbA1c.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

Tabela 103.
Ocena ryzyka błędu systematycznego badania LanScape na podstawie Cochrane Handbook

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	LanScape
Projekt badania	
<input checked="" type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	IGlar + IGlu ± OAD
Komparator:	BIAsp ± OAD
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	zmiana HbA1c w tyg. 24 względem wartości wyjściowych
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	PP: LSM [97,5%CI]: 0,21% [0,04; 0,38] ITT: LSM [97,5%CI]: 0,18% [0,02; 0,34]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input checked="" type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input checked="" type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wyn kami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input checked="" type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) <input type="checkbox"/> "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) <input type="checkbox"/> Abstrakty konferencyjne dot. badania <input type="checkbox"/> Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) <input type="checkbox"/> Wniosek do komisji etyki badań <input type="checkbox"/> Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja z badaczem <input type="checkbox"/> Osobista komunikacja ze sponsorem	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja centralna ze stratyfikacją względem regionu, z wykorzystaniem systemu IVRS	T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.	N
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie niezaślepienie	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Odsetek pacjentów, u których przyczyną wykluczenia były odstępstwa od protokołu badania był <1,8% w każdej z grup.	PN
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	nd	nd
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	nd	nd
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza mITT (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację i otrzymali przynajmniej jedną dawkę interwencji) oraz PP (wszyscy pacjenci, którzy przeszli randomizację, ukończyli ≥20 tyg. badania, stosowali tylko przewidziane w protokole badania interwencje i mieli wykonany pomiar HbA1c ≤2 tyg. po ostatniej dawce interwencji), ITT (wszyscy pacjenci zrandomizowani).	PT
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	nd	nd

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Analiza mITT i PP, odnotowano wysoką utratę z badania (8,2% w grupie IGlar + IGlu i 13,9% w grupie BIAsp).	N
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	BI	PN
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Opis utraty danych prawidłowy. Utrata danych nie jest związana z wynikiem.	PN
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	HbA1c to parametr obiektywny i powszechnie stosowany w kontroli wyrównania gospodarki węglowodanowej u pacjentów z cukrzycą.	PN
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Punkt końcowy mierzono w ten sam sposób w obu grupach.	N
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie <i>open-label</i>	T
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	HbA1c to parametr mierzalny, wynik jest możliwy do zweryfikowania w dokumentacji pacjenta.	N
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	nd	nd
Ocena ryzyka błędu		niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Brak protokołu	BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	-	-
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Pierwszorzędowy punkt końcowy mierzono w ten sam sposób u wszystkich badanych pacjentów. Pomiar był obiektywny.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: niskie		

E.2. Badania RWD

Tabela 104.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	ENSURE (Candido 2021) [36]	Star.ro (Guja 2021) [37]	Kis 2021 [38]
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	0	0	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0	1	1
Czy badanie było prospektywne?	0	1	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	0	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1

Pytanie	ENSURE (Candido 2021) [36]	Star.ro (Guja 2021) [37]	Kis 2021 [38]
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	1
SUMA	5	6	5

E.3. Opracowania wtórne

Tabela 105.
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II
CADTH 2019 [39]	T	T	N	CT	T	T	T	T	C BBN	T	BM BBN	BM	T	T	BM	T	wysoka
Giorgino 2020 [41]	T	N	N	N	N	N	N	N	N BBN	N	T BBN	N	N	N	N	T	krytycznie niska
Goldman 2017 [40]	T	N	T	N	N	N	N	T	N BBN	N	BM BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska
Home 2020 [42]	T	C	N	T	T	N	N	T	T BBN	N	T BBN	T	T	T	N	T	krytycznie niska
Huthmacher 2020 [43]	T	T	N	N	N	T	N	T	T BBN	N	T BBN	T	T	T	T	T	krytycznie niska
Jammah 2021 [44]	T	T	N	N	T	N	N	T	N BBN	N	T BBN	N	N	T	T	T	krytycznie niska
Liakopoulou 2017 [45]	T	T	T	T	T	T	T	C	T BBN	T	T BBN	N	T	T	T	T	wysoka
Maiorino 2018 [46]	T	C	N	C	N	T	T	C	T BBN	T	T BBN	T	T	T	T	T	niska
Scott 2017 [47]	N	N	N	C	N	N	N	C	N BBN	N	BM BBN	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II		
Home 2021 [48]	T	N	N	N	T	N	N	C	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	N	T	krytycznie niska
Trautmann 2018 [49]	T	N	N	N	N	N	N	C	N	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	krytycznie niska

a) T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych;

b) Jasno niebieski – domeny krytyczne (ang. *critical domain*)

Aneks F. Badania kliniczne w toku

Tabela 106.
Badania kliniczne w toku

Identyfikator / tytuł	Typ badania (etap)	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/komparator	Data rozpoczęcia /zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT04893148 / Efficacy and Safety of IGlarLixi Versus Insulin Glargine Plus Dulaglutide in Patients With Type 2 Diabetes	RCT (w toku)	Dorośli pacjenci z T2DM przyjmujący terapię BI + MET przez ≥ 12 tyg.	40	IGlarLixi / dulaglutyd + IGlar	19.05.2021 / 30.12.2021 (Chungbuk National University Hospital)
NCT03767543 / Study Comparing the Efficacy and Safety of Insulin Glargine (Basal Insulin)/Lixisenatide (GLP-1 Receptor Agonist) Combination (Suliqua™) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) (LixilanOne CAN)	RCT (zakończone, nieopublikowane)	Dorośli pacjenci z T2DM przyjmujący terapię BI (≤ 40 U/d) przez ≥ 6 mies. \pm OAD (MET, sekretagogi insuliny, DPP4, SGLT-2) przez ≥ 2 mies.	265	IGlarLixi schematy różniące się algorytmem dostosowywania dawkowania QD vs QW	11.03.2019 / 23.10.2020 (Sanofi)
NCT03798080 / Comparison of the Efficacy and Safety of Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination to Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes Insufficiently Controlled on Basal Insulin (Lixilan-L-CN)	RCT (zakończone, nieopublikowane)	Dorośli pacjenci z T2DM przyjmujący terapię BI (10-25 U/d) + OAD (MET, SU, DPP4, SGLT-2, inhibitory alfa-glukozydazy) przez ≥ 6 mies.	426	IGlarLixi + MET / IGlar + MET	19.02.2019 / 01.12.2020 (Sanofi)
NCT03529123 / Efficacy and Safety of the Insulin Glargine/Lixisenatide Fixed Ratio Combination Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes (LixiLan-India)	RCT (zakończone, nieopublikowane)	Dorośli pacjenci z T2DM przyjmujący terapię BI (15-40 U/d) przez ≥ 6 mies. \pm MET przez ≥ 3 mies.	247	IGlarLixi + MET / IGlar + MET	19.06.2018 / 25.11.2019
EudraCT (www.clinicaltrialsregister.eu)					
2019-004080-43 / Suliqua® (IGlarLixi) in Participants uncontrolled on basal insulin to Evaluate the change of time in target Range By using Continuous Glucose Monitoring	nRCT (w toku)	Dorośli pacjenci z T2DM przyjmujący terapię BI przez ≥ 6 mies. + OAD w stabilnej dawce przez ≥ 3 mies.	50	IGlarLixi	26.02.2020 / bd (Sanofi-aventis Private Co. Ltd.)
Data pierwotnego przeszkwania: 07.07.2021 r. Data przeszkwania aktualizacyjnego: 11.02.2022 r.					

Aneks G. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

G.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 107.
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. randomized controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (<i>ang. clinical controlled trial, CCT</i>)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test ^b
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;

b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

G.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

Tabela 108.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	<input type="text"/>
Projekt badania	
<input type="checkbox"/>	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie z randomizacją kłasterową w grupach równoległych
<input type="checkbox"/>	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	<input type="text"/> Komparator: <input type="text"/>
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	
	<input type="text"/>
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wyn k.	
	<input type="text"/>
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wyn kającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
<input type="checkbox"/>	do oceny efektu wyn kającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
<input type="checkbox"/>	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
<input type="checkbox"/>	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
<input type="checkbox"/>	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
<input type="checkbox"/>	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
<input type="checkbox"/>	Protokół badania
<input type="checkbox"/>	Plan analizy statystycznej (SAP)
<input type="checkbox"/>	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
<input type="checkbox"/>	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
<input type="checkbox"/>	“Szara literatura” (np. niepublikowane prace)
<input type="checkbox"/>	Abstrakty konferencyjne dot. badania
<input type="checkbox"/>	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
<input type="checkbox"/>	Wniosek do komisji etyki badań

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u>
3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	<u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / <u>T</u> / <u>PT</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	<u>I</u> / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

G.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych

Tabela 109.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

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

G.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

G.4.1. Formularz AMSTAR II

Tabela 110.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	

Pytanie	Odpowiedź
<p>2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego <p>„Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</p> <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Odpowiedź
<p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI
<p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT
<p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?</p> <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>9. NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
<p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
<p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy
<p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów 	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

G.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

Tabela 111.
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

Domena	Przykład 1
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?	Częściowo TAK
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	NIE
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?	TAK
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?	TAK
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?	TAK
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych	TAK

Domena	Przykład 1
 badań?	
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	NIE
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?	Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?	NIE
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?	TAK
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?	NIE
DOMENY KRYTYCZNE:	1 x NIE
DOMENY NIEKRYTYCZNE:	3 x NIE
JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:	NISKA

Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

Aneks H. Formularze do ekstrakcji danych z badania

H.1. Formularz do charakterystyki badań

Najważniejsze kryteria włączenia	
1.	
Najważniejsze kryteria wykluczenia	
1.	
Oceniane punkty końcowe	
•	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	
Liczba pacjentów	
Wiek [lata], średnia (SD)	
Odsetek mężczyzn [%]	
Masa ciała [kg], średnia (SD)	
BMI [kg/m²], średnia (SD)	
Pacjenci z BMI ≥30 kg/m², n (%)	
Czas trwania T2DM [lata], średnia (SD)	
Poziom HbA1c^a	% (SD)
	mmol/mol (SD)
Poziom FPG^a	mmol/l (SD)
	mg/dl (SD)
Wcześniejsza terapia insuliną, n (%)	
Czas trwania terapii insuliną [lata], średnia (SD)	
Rodzaj przyjmowanej insuliny, n (%)	IGlar
	Detemir
	NPH
	MET
Terapia OAD wymienionymi w publikacji	pochodne sulfonilomocznika

głównej, n (%)	MET + pochodne sulfonilomocznika
	MET + glinidy
	DPP-4
	MET + DPP-4
	SGLT-2
	Brak
Interwencja i komparator	
Układ badania	
Schemat leczenia w grupie badanej	
Schemat leczenia w grupie kontrolnej	
Kointerwencje	
Okres interwencji/obserwacji [tyg.]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	
Randomizacja	
Ukrycie kodu alokacji	
Zaślepienie	
Utrata z badania, n/N (%)	
Metodyka implementacji danych utraconych	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	
Testowana hipoteza wyjściowa	
Metoda analizy wyników	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

H.2. Formularz do ekstrakcji danych z badań

Tabela 112.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Interwencja		Komparator		Porównanie	p
		N	Zmiana vs <i>baseline</i> średnia (SD)	N	Zmiana vs <i>baseline</i> średnia (SD)	MD [95% CI]	

Tabela 113.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Interwencja	Komparator	Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNT [95% CI] ^a	