

ANALIZA KLINICZNA



**TOUJEO® (INSULINA GLARGINE U300, GLA-300) W LECZENIU
DOROSŁYCH PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 2., KTÓRZY
AKTUALNIE NIE MAJĄ WSKAZAŃ DO REFUNDACJI
DŁUGODZIAŁAJĄCYCH ANALOGÓW INSULIN (POSZERZENIE
AKTUALNIE OBOWIĄZUJĄCYCH KRYTERIÓW
REFUNDACYJNYCH GLA-300)**

Wersja 2.0



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością

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: 01.03.2023 r. (wersja 1.0)

W dniu 10 maja 2023 r. analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.0.8.2023.2.TG dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [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]

Spis treści

STRESZCZENIE	8
1. WSTĘP	13
1.1. Cel analizy klinicznej	13
1.2. Definicja problemu decyzyjnego	13
2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ	15
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	15
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	15
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	16
2.3.1. Strategia wyszukiwania.....	17
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	17
2.4. Selekcja badań klinicznych.....	18
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych	18
2.5.1. Badania pierwotne	18
2.5.2. Opracowania wtórne	20
2.6. Ekstrakcja danych	20
2.7. Analiza statystyczna	20
2.7.1. Porównanie bezpośrednie.....	20
2.7.2. Porównanie pośrednie	21
3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH	24
4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ DLA GLA-300 WŁĄCZONYCH DO ANALIZY	30
4.1. Populacja TN.....	30
4.1.1. Badania dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	30
4.1.2. Badanie dla porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD	31
4.2. Populacja TE	32
4.2.1. Badania dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	32
4.3. Populacja mieszana TN/TE	33
5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ DLA KOMPparatorów WRAZ Z OCENĄ HOMOGENICZNOŚCI	35
5.1. Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN).....	35
5.1.1. Metodyka	35
5.1.2. Populacja	39
5.1.3. Schemat leczenia.....	42

5.1.4.	Definicje punktów końcowych	47
5.1.5.	Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej	51
5.1.6.	Podsumowanie	52
5.2.	Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE)	53
5.2.1.	Metodyka	53
5.2.2.	Populacja	57
5.2.3.	Schemat leczenia	60
5.2.4.	Definicje punktów końcowych	64
5.2.5.	Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej	68
5.2.6.	Podsumowanie	70
6.	WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ	71
6.1.	Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN)	71
6.1.1.	Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD	71
6.1.2.	Porównanie bezpośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD	76
6.1.3.	Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD	78
6.2.	Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE)	82
6.2.1.	Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD	82
6.2.2.	Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD	86
7.	WPŁYW DŁUGODZIAŁAJĄCYCH INSULIN NA ISTOTNE KLINICZNE PUNKTY KOŃCOWE	92
8.	POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	96
9.	WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH	98
10.	WNIOSKI	102
11.	OGRANICZENIA	105
12.	DYSKUSJA	107
13.	BIBLIOGRAFIA	110
14.	SPIS TABEL	117
15.	SPIS RYSUNKÓW	119

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BI	Insulina bazalna (<i>Basal Insulin</i>)
BIAsp	Insulina dwufazowa aspart (<i>Biphasic insulin aspart</i>)
BID	Dwa razy dziennie (<i>Bis in die</i>)
BIH	Dwufazowa insulina ludzka (<i>Biosynthetic human insulin</i>)
BILis	Insulina dwufazowa lispro (<i>Biphasic insulin lispro</i>)
Det	Insulina detemir
DPP-4	Dipeptydylo-peptydaza-4 (<i>Dipeptidyl peptidase-4</i>)
DTSQ	Kwestionariusz specyficzny chorobowo do oceny jakości życia pacjentów z cukrzycą (<i>The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire</i>)
FPG	Stężenie glukozy na czczo (<i>Fasting plasma glucose</i>)
Gla-100	Insulina glargine U100
Gla-300	Insulina glargine U300
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated hemoglobin</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention to Treat Analysis</i>)
IVRS/IWRS	System randomizacyjny (<i>Interactive Voice/Web Response Systems</i>)
LAA	Długodziałające analogi insuliny (<i>Long-acting insulin analogues</i>)

MACE	Poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (<i>Major adverse cardiovascular events</i>)
MD	Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>)
MET	Metformina
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Modified Intention To Treat</i>)
MIX	Mieszanki insulinowe (<i>Premixed insulin</i>)
N	Liczebność próby
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 pożądany 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>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie
OAD	Doustny lek przeciwcukrzycowy (<i>Oral Antidiabetic Drug</i>)
OI	Okres Interwencji
p	Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α)
PK	Punkt końcowy
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)
QD	Raz dziennie (<i>Quaque die</i>)
RCT	Randomizowane badania kliniczne (<i>Randomized Controlled Trials</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

(Risk of Bias version 2)

RR	Ryzyko względne <i>(Relative Risk)</i>
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane <i>(Serious adverse events)</i>
SD	Odchylenie standardowe <i>(Standard Deviation)</i>
SGLT-2	Inhibitor kotransportera sodowo-glukozowego 2 <i>(Sodium-glucose co-transporter-2)</i>
SMPG	Samodzielny pomiar glukozy w osoczu <i>(Self-measured plasma glucose)</i>
SU	Sulfonylomocznik <i>(Sulfonyurea)</i>
T2DM	Cukrzyca typu 2 <i>(Type 2 Diabetes Mellitus)</i>
TID	Trzy razy dziennie <i>(Ter in die)</i>
TN	Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną <i>(Treatment naive)</i>
TE	Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną <i>(Treatment experienced)</i>
TZD	Tiazolidynodiony <i>(Thiazolidinediones)</i>
WMD	Średnia ważona różnica <i>(Weighted mean difference)</i>

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Toujeo zawierającego insulinę glargine 300 U/ml (Gla-300) w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2 (T2DM). Analiza dotyczy poszerzenia aktualnych wskazań refundacyjnych Gla-300.

■ 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 Gla-300 w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD i/lub insuliną posiłkową) względem komparatorów zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego, tj.:

- w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN):
 - insuliny NPH + OAD;
 - mieszanek insulinowych (MIX) ± OAD;
- w populacji pacjentów leczonych uprzednio terapią insulinową (TE):
 - insuliny NPH w połączeniu lub nie z insuliną posiłkową (bolus) ± OAD;
 - MIX ± OAD.

W ramach niniejszej analizy poszukiwano również przeglądów systematycznych, a także badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo Gla-300 z komparatorami 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 3360 pozycji, które poddano dwuetapowej selekcji w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia. Ostatecznie do analizy klinicznej włączono 6 badań RCT oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii Gla-300 względem schematów zawierających Gla-100 oraz 1 badanie RCT oceniające Gla-300 + OAD względem NPH + OAD. Z uwagi na brak badań umożliwiających wiarygodne porównanie Gla-300 względem zdefiniowanych komparatorów w sposób bezpośredni – dodatkowo do analizy włączono 30 badań RCT umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego (przez wspólną grupę referencyjną). Ponadto do analizy włączono 5 przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo Gla-300 i komparatorów w przedmiotowej populacji pacjentów. Niniejszy dokument uzupełniono o wyniki 4 badań obserwacyjnych ukierunkowanych na ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak zdarzenia sercowo-naczyniowe czy zgony, w tym również z przyczyn sercowo-naczyniowych, u pacjentów leczonych długodziałającymi analogami insuliny (LAA) oraz insuliną NPH.

Możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego Gla-300 względem zdefiniowanych komparatorów została poprzedzona wnikliwą analizą homogeniczności, która wykazała ogólną zbieżność pomiędzy badaniami dla poszczególnych par porównań. Jedynie w niektórych obszarach stwierdzono heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, w szczególności badania charakteryzowały się różną wiarygodnością metodologiczną oraz nieznacznie różnym efektem terapeutycznym uzyskiwanym we wspólnej grupie referencyjnej w zakresie zmiany masy ciała (dotyczy głównie porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD i MIX ± OAD w populacji TN). Niemniej obserwowane rozbieżności w efektach terapeutycznych należy traktować jako naturalną różnorodność pacjentów z T2DM, a populacja we włączonych badaniach dobrze odzwierciedla populację docelową przedmiotowej analizy. Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD względem zdefiniowanych komparatorów w obu populacjach pacjentów uznano za zasadne.

■ Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w populacji TN

Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

Terapia Gla-300 + OAD w porównaniu ze schematem NPH + OAD cechuje się:

- Porównywalnym wpływem na wyrównanie glikemiczne, wyrażone:
 - zmianą poziomu HbA1c (WMD = -0,05% [-0,20; 0,09] po 24–26 tyg. oraz WMD = -0,13% [-0,32; 0,06] po 36–52 tyg.);
 - odsetkiem pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 1,02 [0,86; 1,20] dla 24–26 tyg.);
 - zmianą stężenia FPG (WMD = 0,15 mmol/l [-0,12; 0,41] dla 24–26 tyg. oraz WMD = -0,08 mmol/l [-0,45; 0,29] dla 36–52 tyg.);
- Mniejszym ryzykiem i/lub częstością występowania:
 - hipoglikemii nocnej (RR = 0,47 [0,35; 0,61] dla 24–26 tyg.);
 - hipoglikemii ogółem (RR = 0,87 [0,78; 0,99] dla 24–26 tyg.);
 - hipoglikemii objawowej < 3,0–3,1 mmol/l (RR = 0,66 [0,45; 0,96] i iloraz częstości = 0,55 [0,33; 0,91] dla 36–48 tyg.);
- Porównywalnym ryzykiem hipoglikemii ciężkiej (RR = 0,61 [0,16; 2,29] dla 24–26 tyg. oraz RR = 1,48 [0,17; 12,65] dla 36–48 tyg.);
- Porównywalnym przyrostem masy ciała (WMD = 0,55 kg [-0,25; 1,35] dla 24–26 tyg. oraz WMD = -0,07 kg [-0,75; 0,60] dla 36–52 tyg.);
- Zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę (WMD = 9,27 U/d [4,97; 13,57] dla 24–26 tyg.);
- Porównywalnym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, w tym SAE, AE prowadzących do przerwania terapii, reakcji w miejscu podania, zgonów czy nowotworów.

Porównanie bezpośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

Wyniki małego badania przeprowadzonego w populacji azjatyckiej, porównującego w sposób bezpośredni Gla-300 + OAD vs NPH + OAD, potwierdzają rezultaty uzyskane w porównaniu pośrednim. Terapia Gla-300 + OAD w porównaniu ze schematem NPH + OAD, w 24-tygodniowym okresie obserwacji, cechuje się:

- Porównywalnym wpływem na wyrównanie glikemiczne, wyrażone:
 - zmianą poziomu HbA1c (WMD = -0,16% [-0,57; 0,25]);
 - odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 0,00 [-0,25; 0,25]);
 - zmianą stężenia FPG (WMD = -0,30 mmol/l [-1,89; 1,30]);

- Mniejszym ryzykiem i/lub częstotścią występowania:
 - hipoglikemii nocnej $\leq 3,9$ mmol/l (RR = 0,11 [0,02; 0,81]; NNT = 3 [2; 8]);
 - hipoglikemii ogółem $\leq 3,9$ mmol/l (RR = 0,41 [0,21; 0,80]; NNT = 3 [2; 6]; Iloraz częstości = 0,16 [0,06; 0,42]).
- Porównywalnym przyrostem masy ciała (WMD = 0,30 kg [-1,38; 1,98]);
- Nieznacznie zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę (WMD = 0,04 U/d [0,005; 0,08]).

Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD

Terapia Gla-300 + OAD w porównaniu ze schematem MIX ± OAD cechuje się:

- Porównywalnym wpływem na wyrównanie glikemiczne, wyrażone:
 - redukcją poziomu HbA1c (WMD = 0,24% [-0,001; 0,48] dla 24–28 tyg. oraz WMD = 0,04% [-0,18; 0,26] dla 32–48 tyg.);
 - odsetkiem pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 0,95 [0,76; 1,18] dla 24–28 tyg.);
 - zmianą stężenia FPG (WMD = -0,32 mmol/l [-1,03; 0,39] dla 24–28 tyg.);
- Mniejszym ryzykiem i/lub częstotścią występowania:
 - hipoglikemii nocnej (RR = 0,66 [0,47; 0,94] dla 24–26 tyg.);
 - hipoglikemii ogółem (RR = 0,81 [0,74; 0,89] dla 24–26 tyg.);
 - hipoglikemii potwierdzonej < 3,0–3,1 mmol/l (RR = 0,46 [0,29; 0,73] i iloraz częstości = 0,21 [0,05; 0,83] dla 24–26 tyg.);
- Porównywalnym ryzykiem hipoglikemii ciężkiej (RR = 0,49 [0,13; 1,85] dla 24–28 tyg.);
- Mniejszym przyrostem masy ciała (WMD = -0,73 kg [-1,37; -0,09] dla 24–28 tyg.);
- Zmniejszonym zapotrzebowaniem na insulinę (WMD = -13,52 U/d [-24,71; -2,33] dla 24–28 tyg.);
- Porównywalnym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, w tym SAE, AE prowadzących do przerwania terapii, zgonów czy nowotworów.

Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa w populacji TE

Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD

Terapia Gla-300 ± bolus ± OAD w porównaniu ze schematem NPH ± bolus ± OAD cechuje się:

- Korzystniejszym wpływem na wyrównanie glikemiczne wyrażone większą redukcją średniego stężenia FPG, w krótszym 24–26 tyg. okresie obserwacji (WMD = -1,04 mmol/l [-1,53; -0,55]), przy porównywalnym wpływie na poziom HbA1c (WMD = 0,15% [-0,22; 0,53] dla 24–28 tyg.);
- Mniejszym ryzykiem występowania hipoglikemii nocnej (RR = 0,57 [0,44; 0,74] dla 24–28 tyg.);
- Nieistotnym statystycznie ryzykiem hipoglikemii ciężkiej (RR = 0,20 [0,03; 1,26] dla 24–28 tyg.);
- Nieistotnym statystycznie przyrostem masy ciała (WMD = -1,01 kg [-3,88; 1,87] dla 24–28 tyg.);
- Zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę (WMD = 15,14 kg [6,15; 24,13] dla 24–26 tyg.);
- Porównywalnym ryzykiem wystąpienia AE prowadzących do przerwania terapii oraz związanych z leczeniem;

Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD

Terapia Gla-300 ± bolus ± OAD w porównaniu ze schematem MIX ± OAD cechuje się:

- Korzystniejszym wpływem na wyrównanie glikemiczne wyrażone większą redukcją poziomu HbA1c w dłuższym, 48–52 tyg., okresie przyjmowania interwencji (WMD = -0,58% [-0,84; -0,33]), przy

porównywalnym wpływem na redukcję FPG (WMD = -0,59 mmol/l [-1,66; 0,47] dla 24 tyg. i WMD = -0,79 mmol/l [-1,69; 0,11] dla 48–52 tyg.) oraz na odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% (RR = 1,03 [0,83; 1,29] dla 24–26 tyg.);

- Mniejszym ryzykiem i/lub częstością występowania:
 - hipoglikemii nocnej – wynik na granicy istotności statystycznej – (RR = 0,80 [0,63; 1,03] dla 24–26 tyg. oraz RR = 0,76 [0,57; 1,00] dla 48–52 tyg.);
 - hipoglikemii ogółem (RR = 0,87 [0,78; 0,97] / iloraz częstości = 0,66 [0,51; 0,85] dla 24 tyg.);
- Porównywalnym ryzykiem hipoglikemii ciężkiej (RR = 0,75 [0,35; 1,60] dla 24–26 tyg. oraz RR = 1,00 [0,41; 2,42] dla 48–52 tyg.);
- Mniejszym przyrostem masy ciała (WMD = -0,99 kg [-1,48; -0,50] dla 24–26 tyg.);
- Zwiększonym zapotrzebowaniem na insulinę (WMD = 10,52 U/d [4,57; 16,46] dla 24–26 tyg. oraz 18,60 U/d [10,37; 26,83] dla 48–52 tyg.);
- Porównywalnym ryzykiem wystąpienia AE ogółem, w tym SAE, AE prowadzących do przerwania terapii, związanych z leczeniem, zgonów czy nowotworów.

■ Wyniki analizy uzupełniającej oceniającej wpływ LAA na istotne klinicznie punkty końcowe

Wyniki obserwacyjnego, porównawczego badania Brunetti 2022, obejmującego dane 57 334 pacjentów z T2DM, wskazują, że stosowanie LAA, w tym również insuliny glargine (Gla), w porównaniu z NPH, przez średni okres 1,6 roku, prowadziło do umiarkowanego, aczkolwiek istotnego statystycznie, zmniejszenia ryzyka istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak:

- poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE) – HR = 0,89 [0,83; 0,96] dla porównania LAA vs NPH oraz HR = 0,88 [0,81; 0,95] dla porównania Gla vs NPH;
- zawału mięśnia sercowego (HR = 0,85 [0,74; 0,99]);
- hospitalizacji z powodu niewydolności serca (HR = 0,82 [0,77; 0,88]);
- zgonu sercowo-naczyniowego (HR = 0,90 [0,82; 0,99]);
- zgonu ogółem (HR = 0,88 [0,82; 0,94]).

Powyższe wyniki znajdują potwierdzenie w innych, mniej licznych badaniach obserwacyjnych, porównujących efekty terapeutyczne LAA z insuliną NPH, w kontekście istotnych klinicznie punktów końcowych u pacjentów z T2DM rozpoczynających terapię insulinową. Korzystne efekty leczenia LAA w stosunku do NPH wykazano w odniesieniu do:

- zmniejszenia ryzyka zgonu ogółem – HR = 0,55 [0,44; 0,69] dla porównania Gla vs NPH (badanie Strandberg 2016);
- zmniejszenia ryzyka zgonu sercowo-naczyniowego – HR = 0,65 [0,47; 0,91] dla porównania Gla vs NPH (badanie Strandberg 2016);
- zmniejszenia ryzyka MACE – HR = 0,57 [0,33; 0,99] dla porównania LAA względem insuliny ludzkiej o pośrednim działaniu (badanie Yang 2021);
- zmniejszenia ryzyka ostrego zawału mięśnia sercowego – iloraz częstości = 0,65 [0,55; 0,78] dla porównania Gla vs NPH (badanie Rhoads 2009).

■ Wnioski końcowe

Insulina Gla-300 należąca do LAA II generacji to skuteczna i bezpieczna opcja terapeutyczna w leczeniu dorosłych pacjentów z T2DM zarówno nieleczonych wcześniej insuliną, jak również uprzednio stosujących inne

schematy insulinoterapii. W porównaniu bezpośrednim wykazano jej przewagę nad LAA I generacji (Gla-100) w zakresie redukcji ryzyka hipoglikemii, natomiast w porównaniu pośrednim potwierdzono zbliżoną skuteczność względem schematów zawierających insulinę NPH czy MIX w zakresie wyrównania glikemicznego, przy niższym ryzyku hipoglikemii. Co więcej, terapia Gla-300 nie prowadziła do znamienego przyrostu masy ciała w porównaniu ze schematami bazującymi na insulinie NPH, oraz zapewniała mniejszy przyrost masy ciała względem schematów opartych na MIX. Powyższe korzyści w dłuższym okresie obserwacji w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej przekładały się na redukcję powikłań sercowo-naczyniowych u pacjentów stosujących LAA w porównaniu z grupą otrzymującą NPH. W tym kontekście można uznać, że podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej poszerzenia aktualnie obowiązujących wskazań refundacyjnych dla Gla-300 będzie prowadziło do długoterminowych korzyści terapeutycznych, a co za tym idzie również ekonomicznych, zaspokajając tym samym przynajmniej część niezaspokojonych jak dotąd potrzeb medycznych lekarzy i pacjentów w leczeniu T2DM w Polsce.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii z wykorzystaniem produktu leczniczego Toujeo zawierającego insulinę glargine 300 U/ml (Gla-300) w leczeniu dorosłych z cukrzycą typu 2 (T2DM). Analiza dotyczy poszerzenia aktualnych wskazań refundacyjnych Gla-300.

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 T2DM, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji LAA (tj. poszerzenie aktualnych kryteriów refundacyjnych)
Interwencja	Gla-300 (produkt Toujeo) w dawkowaniu zgodnym z ChPL
Komparator	<u>W populacji nieleczonej uprzednio insuliną (TN)</u> <ul style="list-style-type: none">• NPH + OAD• MIX ± OAD <u>W populacji leczonej uprzednio insuliną (TE)</u> <ul style="list-style-type: none">• NPH ± bolus ± OAD• MIX ± OAD

Obszar	Opis
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none">• Zmiana HbA1c [%] względem wartości wyjściowych;• Odsetek pacjentów z docelową wartością HbA1c <7% i ≤6,5%• Zmiana FPG/FBG w względem wartości wyjściowych;• Zmiana masy ciała;• Końcowa całkowita dobową dawkę insuliny;• Satysfakcja z leczenia (kwestionariusz DTSQ);• Jakość życia (kwestionariusze EQ-5D i HFS-II);• Hipoglikemie (ogółem, ciężkie, nocne, 2. stopnia wg ADA^a);• Zdarzenia niepożądane:<ul style="list-style-type: none">○ Ogółem (w tym ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do utraty z badania);○ Zgon;○ Reakcje w miejscu podania;○ Nowotwory (określone jako ciężkie zdarzenia niepożądane).
Metodyka	<ul style="list-style-type: none">• Badania RCT• Badania obserwacyjne (typu RWD)• Przeglądy systematyczne

a) Ze stężeniem glikemii <3,0–3,1 mmol/l

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.

Z uwagi na szerokie wnioskowane wskazanie refundacyjne, uwzględniające pacjentów będących na różnych etapach leczenia cukrzycy, w niniejszej analizie grupę chorych z T2DM podzielono na dwie podgrupy pacjentów:

- nieleczonych uprzednio terapią insulinową (TN, ang. *treatment naive*), oraz
- leczonych wcześniej insulinami (TE, ang. *treatment experienced*).

Tabela 2.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none">• Dorośli pacjenci z T2DM, którzy aktualnie nie mają wskazań do refundacji LAA (tj. poszerzenie aktualnych kryteriów refundacyjnych).	Badania przeprowadzone w szczególnej populacji pacjentów, uwzględniające wyłącznie chorych: <ul style="list-style-type: none">• hospitalizowanych;• z kwasicą ketonową w przebiegu cukrzycy;• z przewlekłą chorobą nerek w następstwie nefropatii cukrzycowej.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none">• Gla-300 (produkt Toujeo) w dawkowaniu zgodnym z ChPL – również w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD i/lub insuliną posiłkową)	-

Obszar	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparatory	<p>W populacji nieleczonej uprzednio insuliną (TN)</p> <ul style="list-style-type: none"> • NPH + OAD • MIX^a ± OAD <p>W populacji leczonej uprzednio insuliną (TE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • NPH ± bolus ± OAD • MIX^a ± OAD 	<ul style="list-style-type: none"> • wykluczano schematy w których nie stosowano komponenty bazalnej tzn. takie, w których stosowano wyłącznie insulinę posiłkową (bolus)
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana HbA1c [%] względem wartości wyjściowych; • Odsetek pacjentów z docelową wartością HbA1c <7% i ≤6,5% • Zmiana FPG/FBG względem wartości wyjściowych; • Zmiana masy ciała; • Końcowa całkowita dobową dawkę insuliny; • Satysfakcja z leczenia (kwestionariusz DTSQ); • Jakość życia (kwestionariusze EQ-5D i HFS-II); • Hipoglikemie (ogółem, ciężkie, nocne, 2. stopnia wg ADA^b); • Zdarzenia niepożądane: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ogółem (w tym ciężkie, związane z leczeniem, prowadzące do utraty z badania); ○ Zgon; ○ Reakcje w miejscu podania; ○ Nowotwory (określone jako ciężkie zdarzenia niepożądane). 	<p>Badania oceniające inne niż wymienione punkty końcowe</p>
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 (Gla-100 + OAD lub Gla-100 ± bolus ± OAD); • Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD), w których przedstawiono porównanie interwencji ze zdefiniowanymi komparatorami; • Przeglądy systematyczne, w których przedstawiono wyniki porównania (ilościowego bądź jakościowego) ocenianej interwencji ze zdefiniowanymi komparatorami 	<ul style="list-style-type: none"> • Badania, w których okres interwencji był krótszy niż 6 mies. (<24 tyg.); • Badania skrzyżowane (cross-over), w których nie przedstawiono wyników z podziałem na okresy leczenia danym schematem
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim • Badania opublikowane w postaci pełnotekstowej • Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego, • Doniesienia konferencyjne (wyłącznie jako uzupełnienie do badań dostępnych w postaci pełnotekstowej). 	<ul style="list-style-type: none"> • Doniesienia konferencyjne i raporty z badań, w przypadku gdy niedostępny jest pełen tekst publikacji z czasopisma recenzowanego.

a) Mieszanki insulinowe rozumiane jako insulina aspart z zawiesiną protaminową insuliny aspart (BIAsp), insulina lispro z zawiesiną protaminową insuliny lispro (BILis), insulina dwufazowa ludzka (BIH); b) Ze stężeniem glikemii <3,0–3,1 mmol/l

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

Przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji, komparatorów oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów.

W przypadku badań dla Gla-300 nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię obejmującą wszystkie rodzaje badań, w tym przeglądy systematyczne oraz badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej. W przypadku badań dla komparatorów strategię zawężono do słów kluczowych odnoszących się do badań z randomizacją. W żadnym przypadku nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Pierwotne przeszukanie oraz przeszukanie aktualizacyjne w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (█). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez dwóch analityków (█). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie C.

2.3.2. 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 [1]. 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 agencji regulatorowych raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA).

Pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniu: 24 czerwca 2022 r. Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu: 21 lutego 2023 r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w Aneksie C.

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 2 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

zgrupowanej 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 [3].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoBv2 zaprezentowano w Aneksie H.2. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (██████████), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano (*critical appraisal*) pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczba pacjentów, wiek, odsetek mężczyzn, pochodzenie etniczne, 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 I.1.

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną (uwzględnionych w ramach analizy uzupełniającej, Rozdz. 7) przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (The Newcastle-Ottawa Scale), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowość doboru grup (0–4 pkt), w ramach której uwagę zwraca się na:
 - reprezentatywność kohorty narażonej,
 - sposób doboru kohorty bez narażenia,
 - rodzaj danych pozwalających na stwierdzenie narażenia,
 - występowanie ocenianych punktów końcowych na początku badania,
- porównywalność obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy (0–3 pkt).

Formularze skali NOS przedstawiono w Aneksie H.3.

2.5.2. Opracowania wtórne

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

2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał 1 analityk (■) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie I.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 (z wyjątkiem końcowej dobowej dawki insuliny, dla której prezentowano w pierwszej kolejności wartości z końca okresu obserwacji poszczególnych badań). 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.

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.

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.

Każdorazowo kumulowano wyniki dla jak najbardziej zbliżonych definicji punktów końcowych z poszczególnych badań. W przypadku punktu końcowego – hipoglikemia ogółem, w metaanalizie, a następnie w porównaniu pośrednim uwzględniano w pierwszej kolejności wyniki z poszczególnych badań, które zdefiniowano, jako wszystkie zareportowane zdarzenia hipoglikemiczne. Na podstawie analizy wyników badań EDITION stwierdzono, że odsetki pacjentów raportujących hipoglikemię potwierdzoną pomiarem glukozy $\leq 3,9$ mmol/l są bardzo zbliżone do odsetków pacjentów z hipoglikemiami ogółem. Ponadto stężenie glukozy $< 3,9$ mmol/l stanowi punkt odcięcia dla hipoglikemii 1. stopnia wg zaleceń ADA 20223, zaś wartości $> 3,9$ mmol/l uznawane są za prawidłowe [5]. Na tej podstawie, w przypadku, gdy w badaniu nie podano wyniku dla hipoglikemii ogółem, w metaanalizie uwzględniano wynik dla hipoglikemii potwierdzonej stężeniem glukozy $\leq 3,9$ mmol/l (lub $< 4,0$ mmol/l). W analizie klinicznej wyniki dla zmiany stężenia glikemii na czczo (FPG/FBG) przedstawiano w mmol/l. W sytuacji, gdy w badaniu wartości FPG/FBP zostały podane w mg/dl, wynik przeliczano przy wykorzystaniu kalkulatora dostępnego na stronie internetowej: <https://www.mojacukrzyca.org/?a=text&id=141>.

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 Gla-300 względem komparatorów 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, metodyki i definicji punktów końcowych. Porównano również wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej, tj. Gla-100 + OAD w przypadku badań dla populacji TN oraz Gla-100 ± bolus ± OAD w przypadku badań dla populacji TE.

Porównanie pośrednie z dostosowaniem zostało przeprowadzone metodą Büchera [6]. 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 (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. Obliczenia przeprowadzono dla zbliżonych okresów obserwacji z poszczególnych badań – po około 6 miesiącach leczenia (24–28 tyg.) oraz dla dłuższego okresu leczenia (32–52 tyg.).

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

W wyniku pierwotnego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej, przeprowadzonego w dniu 24.06.2022 r., odnaleziono łącznie 3360 niepowtarzających się pozycji bibliograficznych. Przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych doniesień naukowych na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej analizy, w oparciu o pełne teksty, zakwalifikowano 599 publikacji, spośród których kryteria włączenia do analizy spełniło 80 pozycji bibliograficznych. Ostatniego przeszukania aktualizacyjnego dokonano w dniu 21.02.2023 r., w wyniku którego nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji zgodnych z kryteriami włączenia do analizy.

W wyniku przeszukania systematycznego ostatecznie do analizy zakwalifikowano:

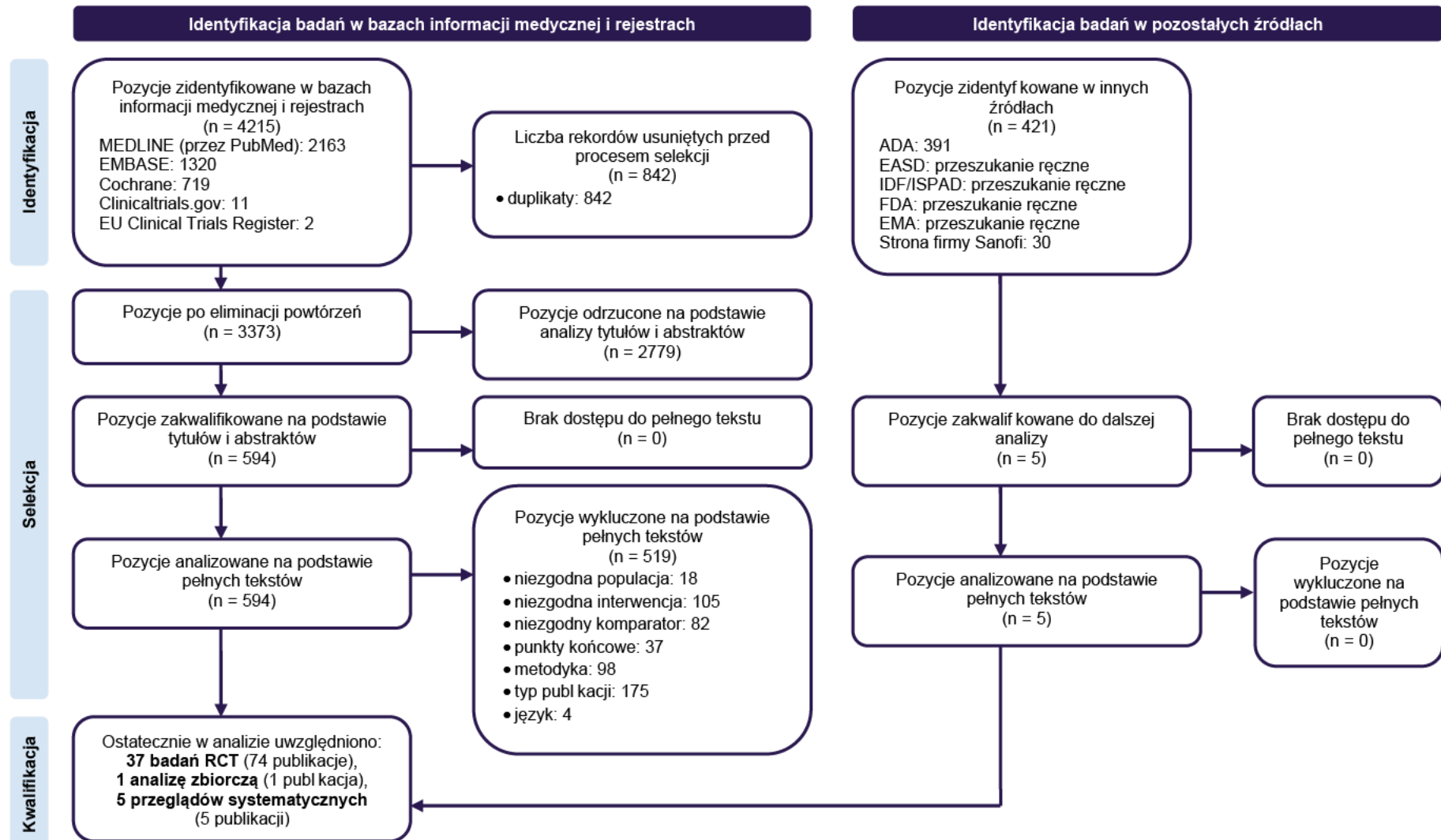
- 7 badań RCT dla Gla-300 opisanych w 23 publikacjach (Tabela 3);
- 30 badań RCT dla komparatorów opisanych w 51 publikacjach (Tabela 4);
- 1 analizę zbiorczą, opisaną w 1 publikacji;
- 5 przeglądów systematycznych opisanych w 5 publikacjach (Tabela 5).

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

W toku przeszukania doniesień naukowych odnaleziono ponadto cztery badania obserwacyjne – Brunetti 2022 [7], Yang 2021 [8], Strandberg 2016 [9] i Rhoads 2009 [10] – niespełniające kryteriów włączenia do niniejszej analizy. Niemniej z uwagi na wysoką wartość dowodową dla insuliny Gla w kontekście istotnych klinicznie punktów końcowych ich wyniki również zaprezentowano w niniejszym dokumencie, jako materiały uzupełniające (Rozdz. 7).

W odpowiedzi na pismo OT.423.0.8.2023.2.TG z dn. 27.04.2023 r. analizę uzupełniono o przegląd systematyczny Luo 2023 [11] opublikowany 10.04.2023 r. (po dacie złożenia wniosku).

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



a) Ostatnie przeszukiwanie aktualizacyjne zostało przeprowadzone 21.02.2023 r.

Tabela 3.
Lista badań dla Gla-300 włączonych do analizy

Lp.	Akronim badania	Interwencja	Komparator	Publikacje	Ref.
Populacja TN					
1.	EDITION 3	Gla-300 + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Bolli 2015
					Bolli 2017
				Publikacje dodatkowe	Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT01676220
					CSR Sanofi
2.	EDITION AP	Gla-300 ± OAD	Gla-100 ± OAD	Publikacja główna	Ji 2020
					Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT02855684
				Publikacje dodatkowe	
					CSR Sanofi
3.	Ling 2021	Gla-300 + OAD	NPH + OAD	Publikacja główna	Ling 2021
					Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT03389490
				Publikacja dodatkowa	
					[19, 20]
Populacja TE					
4.	EDITION 1	Gla-300 + bolus ± OAD	Gla-100 + bolus ± OAD	Publikacja główna	Riddle 2014
					Riddle 2015
				Publikacje dodatkowe	Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT01499082
					CSR Sanofi
5.	EDITION 2	Gla-300 + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Yki-Järvinen 2014
					Yki-Järvinen 2015
				Publikacje dodatkowe	Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT01499095
					CSR Sanofi
6.	EDITION JP2	Gla-300 + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Terauchi 2016
					Terauchi 2017
				Publikacje dodatkowe	Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT01689142
					CSR Sanofi
					[25–28]
					[29–32]
Populacja TN/TE					
7.	SENIOR	IGlar U300 ± OAD	IGlar U100 ± OAD	Publikacja główna	Ritzel 2018
				Publikacja dodatkowa	Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT02320721
					[33, 34]

TE – pacjenci leczeni uprzednio insuliną; TN – pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni insuliną

Lp.	Akronim badania	Interwencja	Komparator	Populacja	Publikacje	Ref.
1.	Harris 2021	IGlar U300	-	-	Analiza zbiorcza Harris 2021	[35]

Tabela 4.
Lista badań włączonych do analizy dla komparatorów

Lp.	Akronim badania	Interwencja	Komparator	Publikacje	Ref.
Populacja TN: NPH + OAD					
1.	LANCELOT	NPH + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Home 2015
				Publikacje dodatkowe	<i>EUCTR2007-006640-22</i> CSR Sanofi
2.	Hermanns 2015	NPH + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Hermanns 2015
				Publikacja dodatkowa	Raport ze strony clinicaltrials.gov <i>NCT00941369</i>
3.	Hsia 2011	NPH + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Hsia 2011
				Publikacja dodatkowa	Raport ze strony clinicaltrials.gov <i>NCT00686712</i>
4.	LEAD	NPH + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Pan 2007 [43]
5.	HOE 901/4013 (Eliaschewitz 2006)	NPH + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Eliaschewitz 2006 [44]
6.	LANMET	NPH + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Yki-Järvinen 2006 [45]
7.	Riddle 2003	NPH + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Riddle 2003 [46]
8.	Fritsche 2003	NPH + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Fritsche 2003 [47]
9.	HOE 901/3002 Study Group	NPH + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Yki-Järvinen 2000 [48]
				Publikacja główna	Massi Benedetti 2003 [49]
Populacja TN: MIX ± OAD					
1.	BEYOND V	MIX + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Pan 2022
				Publikacje dodatkowe	Liu 2020 Raport ze strony clinicaltrials.gov <i>NCT03359837</i>
2.	EasyMix	MIX + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Yang 2013
				Publikacja dodatkowa	Raport ze strony clinicaltrials.gov <i>NCT01123980</i>
3.	DURABLE	MIX + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Buse 2009
				Publikacje dodatkowe	Fahrbach 2008 [55–57]

Lp.	Akronim badania	Interwencja	Komparator	Publikacje		Ref.
					Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT00279201	
				Publikacja główna	Strojek 2009	
4.	Strojek 2009	MIX + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacje dodatkowe	<i>EUCTR2006-003288-29-FR</i> CSR Novo Nordisk Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT00469092	[58–60]
				Publikacja główna	Raskin 2005	
5.	INITIATE	MIX + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacje dodatkowe	Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT00598793	[61, 62]
6.	Janka 2005	MIX	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Janka 2005	[63]
7.	Kann 2006	MIX + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Kann 2006	[64]
8.	Kazda 2006	MIX	Gla-100	Publikacja główna	Kazda 2006	[65]
9.	Al-Shaikh 2006	MIX	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Al-Shaikh 2006	[66]
10.	Sun 2014	MIX + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Sun 2014	[67]
Populacja TE: NPH ± bolus ± OAD						
1.	Rosenstock 2001	NPH ± bolus	Gla-100 ± bolus	Publikacja główna	Rosenstock 2001	[68]
2.	Yokoyama 2006	NPH + bolus ± OAD	Gla-100 + bolus ± OAD	Publikacja główna	Yokoyama 2006	[69]
3.	Berard 2015	NPH + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Berard 2015	[70]
4.	HOE 901/3002 Study Group	NPH + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Massi Benedetti 2003	[49]
Populacja TE: MIX ± OAD						
				Publikacja główna	Jia 2015	
1.	Jia 2015	MIX ± OAD	Gla-100 + bolus ± OAD	Publikacja dodatkowa	Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT01175811	[71, 72]
				Publikacja główna	Fritsche 2010	
2.	GINGER	MIX ± OAD	Gla-100 + bolus ± OAD	Publikacje dodatkowe	<i>EUCTR2004-001287-49-CZ</i> CSR Sanofi Raport ze strony clinicaltrials.gov NCT00174668	[73–75]

Lp.	Akronim badania	Interwencja	Komparator	Publikacje		Ref.
3.	DURABLE 2 A/B	MIX ± OAD	Gla-100 +bolus ± OAD	Publikacja główna	Miser 2010	[76]
4.	Ligthelm 2011	MIX + OAD	Gla-100 + OAD	Publikacja główna	Ligthelm 2011	[77]
5.	LanScape	MIX ± OAD	Gla-100 + bolus + OAD	Publikacja główna	Vora 2015	[78–80]
				Publikacje dodatkowe	<i>EUCTR2008-007026-19-GB</i> CSR Sanofi Raport ze strony clinicaltrials.gov <i>NCT00965549</i>	
6.	Tinahones 2014	MIX + OAD	Gla-100 + bolus ± OAD	Publikacja główna	Tinahones 2014	[81, 82]
				Publikacja dodatkowa	Raport ze strony clinicaltrials.gov <i>NCT01175824</i>	
7.	Jin 2016	MIX ± OAD	Gla-100 + bolus ± OAD	Publikacja główna	Jin 2016	[83, 84]
				Publikacja dodatkowa	Raport ze strony clinicaltrials.gov <i>NCT01212913</i>	
8.	Rosenstock 2008	MIX ± OAD	Gla-100 + bolus ± OAD	Publikacja główna	Rosenstock 2008	[85, 86]
				Publikacja dodatkowa	Raport ze strony clinicaltrials.gov <i>NCT00110370</i>	

TE – pacjenci leczeni uprzednio insuliną; TN – pacjenci, którzy nie byli wcześniej leczeni insuliną

Tabela 5.
Lista odnalezionych opracowań wtórnych dla Gla-300 spełniających kryteria włączenia do analizy

Lp.	Nazwa publikacji	Ref.
1.	Vargas-Uricoechea 2022	[87]
2.	Vargas-Uricoechea 2021	[88]
3.	Mannucci 2021	[89]
4.	Semlitsch 2020	[90]
5.	Freemantle 2016	[91]

4. Charakterystyka badań dla Gla-300 włączonych do analizy

Szczegółowe charakterystyki badań oraz ich ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie D.1 i E.1.

4.1. Populacja TN

4.1.1. Badania dla porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD

EDITION 3 i EDITION AP to wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badania, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Gla-300 względem Gla-100 w populacji dorosłych pacjentów z T2DM nieleczonych uprzednio insulinami. W obu badaniach uczestniczyli pacjenci z nieodpowiednio kontrolowaną T2DM (HbA1c 7–11%) pomimo leczenia OAD. Badanie EDITION AP obejmowało wyłącznie populację azjatycką.

Pacjentów przydzielono w sposób losowy do jednej z dwóch grup, tj. Gla-300 i Gla-100 w stosunku 1:1 w badaniu EDITION 3 oraz w stosunku 2:1 w badaniu EDITION AP. Randomizację przeprowadzono centralnie z zastosowaniem interaktywnych systemów odpowiedzi (IVRS/IWRS) zachowując tym samym prawidłowe ukrycie kodu alokacji. W obu badaniach zastosowano stratyfikację ze względu na wyjściowy poziom HbA1c (<8% i ≥8%) oraz region geograficzny, dodatkowo w pracy EDITION AP stratyfikowano pacjentów w zależności od wcześniejszej terapii pochodnymi sulfonilomocznika (SU) lub glinidami. Gla-300 i Gla-100 przyjmowane były raz dziennie wieczorem, o tej samej porze. Dawka początkowa, w przypadku obu insulin wynosiła 0,2 U/kg m.c. Insuliny miareczkowane były zgodnie z ustalonym algorytmem w celu osiągnięcia docelowych wartości glikemii, wynoszących w obu badaniach 4,4–5,6 mmol/l (na podstawie mediany z 3 ostatnich pomiarów SMPG) przy braku epizodów hipoglikemii. W obu badaniach kontynuowano leczenie OAD w dawkach sprzed badania (z wyjątkiem SU w badaniu EDITION 3, które były wycofane przed rozpoczęciem leczenia w badaniu). Terapia ratunkowa była dopuszczalna, stosowana według uznania badaczy.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach była zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych. Do innych ocenianych parametrów należały m.in. odsetek pacjentów z HbA1c <7% i ≤6,5%, zmiana FPG, zmiana masy ciała, dawka insuliny, odsetek pacjentów z epizodem hipoglikemii, częstość hipoglikemii, jakość życia (w badaniu EDITION 3) oraz profil bezpieczeństwa. Badania zaprojektowano w celu wykazania, że oceniana interwencja jest nie gorsza od komparatora. Analizę

statystyczną dla punktów końcowych dotyczących skuteczności przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, dla których dostępny był wynik dla głównych punktów końcowych wyjściowo oraz co najmniej jeden wynik w okresie leczenia. W obu pracach nie zastosowano zaślepienia.

Łącznie w obu badaniach uczestniczyło 1482 pacjentów. W żadnym przypadku nie stwierdzono rozbieżności w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów przydzielonych do grupy badanej i kontrolnej. Większość pacjentów było leczonych wyjściowo MET (91% w badaniu EDITION 3 i 74% w EDITION AP), SU (58% w badaniu EDITION 3 i 60% w EDITION AP) i inhibitorami DPP-4 (21% w badaniu EDITION 3 i 18% w EDITION AP). Ponadto w badaniu EDITION AP 34% pacjentów było leczonych inhibitorami α -glukozydazy, 10% tiazolidynodionami, 3% inhibitorami SGLT-2. Łączny okres interwencji w badaniu EDITION 3 wynosił 12 mies. Pacjenci, którzy ukończyli podstawowy 6-miesięczny okres leczenia mieli możliwość kontynuowania terapii w grupach, do których byli pierwotnie przydzieleni, w ramach dodatkowego 6-miesięcznego okresu obserwacji. Okres interwencji w badaniu EDITION AP wynosił 6 miesięcy. Utrata z badania EDITION 3 wynosiła 15,6% w podstawowym 6-miesięcznym okresie leczenia oraz 25,3% w całym 12-miesięcznym okresie badania. Z kolei badania EDITION AP nie ukończyło 4,6% pacjentów.

4.1.2. Badanie dla porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

Badanie Ling 2022 to jednośrodkowe, randomizowane badanie mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Gla-300 względem NPH w populacji pacjentów z T2DM nieleczonych uprzednio insuliną. W badaniu uczestniczyli pacjenci z nieodpowiednio kontrolowaną T2DM (HbA1c 7–11%) pomimo leczenia maksymalnie 3 OAD. Badanie obejmowało wyłącznie populację azjatycką.

W badaniu uczestniczyło 49 pacjentów, których zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy Gla-300 (N = 24) i grupy NPH (N = 25). Kod randomizacji został wygenerowany komputerowo przez personel niezaangażowany w badanie, nie podano informacji na temat ukrycia kodu alokacji. Gla-300 i NPH przyjmowane były raz dziennie wieczorem, o tej samej porze. Dawka początkowa, w przypadku obu insulin wynosiła 0,2 U/kg m.c. Następnie dawki miareczkowane były indywidualnie przez pacjenta na podstawie wyniku z 3 kolejnych pomiarów SMBG. Dawki dostosowywane były cotygodniowo, w celu osiągnięcia docelowych wartości SMBG 4,4–6,0 mmol/l. W obu grupach kontynuowano leczenie OAD w dawkach sprzed badania. Po 12 tyg. dopuszczano leczenie terapią ratunkową, w postaci szybko działającej insuliny posiłkowej, w przypadku gdy FPG ≥ 11 mmol/l lub HbA1c $\geq 8,5\%$.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był współczynnik zmienności glukozy na podstawie danych z ciągłego monitorowania glukozy (CGM). Ponadto w badaniu oceniano odsetek pacjentów z HbA1c $< 7,5\%$ i $< 7\%$, profil dobowy glukozy, 8-pkt SMPG, zmianę FPG, odsetek pacjentów z epizodem hipoglikemii, częstość hipoglikemii, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania, że oceniana interwencja jest nie gorsza od komparatora. Analizę statystyczną

przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku. W badaniu nie zastosowano zaślepienia.

Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej. Większość pacjentów było leczonych wyjściowo MET (82%), SU (69%) i inhibitorami DPP-4 (67%), ponadto 24% otrzymywało uprzednio leczenie SGLT-2. Utrata z badania wynosiła 13% w grupie Gla-300 i 20% w grupie NPH. Okres interwencji wynosił 24 tyg.

4.2. Populacja TE

4.2.1. Badania dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD

EDITION 1, EDITION 2 oraz EDITION JP2 to wielośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie badania, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa Gla-300 względem Gla-100 w populacji dorosłych pacjentów z T2DM leczonych uprzednio insulinami. W badaniach uczestniczyli pacjenci z nieodpowiednio kontrolowaną T2DM (HbA1c 7–10%) pomimo leczenia BI i insuliną posiłkową (bolus) ± MET (EDITION 1) lub pomimo leczenia BI + OAD (EDITION 2 i EDITION JP2). Badanie EDITION JP2 obejmowało wyłącznie populację azjatycką.

W badaniu EDITION 1 pacjentów przydzielono w sposób losowy, w stosunku 1:1, do jednej z dwóch grup, tj. Gla-300 + bolus ± MET lub Gla-100 + bolus ± MET, zaś w badaniach EDITION 2 i EDITION JP2 do grupy Gla-300 + OAD lub Gla-100 + OAD. W badaniach EDITION 1 i EDITION 2 randomizację przeprowadzono centralnie z zastosowaniem interaktywnych systemów odpowiedzi (IVRS/IWRS) – zachowując tym samym prawidłowe ukrycie kodu alokacji. W pracy EDITION JP2 nie podano szczegółowych informacji na temat metody wygenerowania kodu randomizacji. We wszystkich badaniach zastosowano stratyfikację ze względu na wyjściowy poziom HbA1c (<8% i ≥8%), dodatkowo w pracy EDITION JP2 stratyfikowano pacjentów w zależności od wcześniejszego stosowania SU lub glinidu. Gla-300 i Gla-100 przyjmowane były raz dziennie wieczorem, zawsze o tej samej porze. Dawka początkowa, u pacjentów przyjmujących przed badaniem BI 1x/d, odpowiadała dobowej dawce BI sprzed badania. U pacjentów leczonych uprzednio NPH >1x/d, początkowa dawka insuliny była zmniejszana o 20% w stosunku do dawki sprzed badania. Insuliny Gla-300 i Gla-100 miareczkowane były zgodnie z ustalonym algorytmem w celu osiągnięcia docelowych wartości glikemii na czczo, wynoszących 4,4–5,6 mmol/l (na podstawie mediany z 3 ostatnich pomiarów SMPG). W badaniu EDITION 1 dawka insuliny posiłkowej była ustalana według uznania badacza po optymalizacji dawki BI. Dawkę insuliny posiłkowej miareczkowano w celu osiągnięcia docelowych wartości poposiłkowej SMPG wynoszącej 6,7–8,9 mmol/l lub 5,0–7,2 mmol/l przed posiłkiem / przed snem. W badaniach kontynuowano OAD w niezmiennych stałych dawkach (z wyjątkiem SU

w badaniu EDITION 2, które były wycofane przed rozpoczęciem leczenia w badaniu). Terapia ratunkowa była stosowana według uznania badaczy w sytuacji, gdy nie udało się osiągnąć docelowych wartości FPG lub HbA1c i nie zidentyfikowano przyczyn braku możliwości ich osiągnięcia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym we wszystkich badaniach była zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych. Do innych ocenianych parametrów należały m.in. odsetek pacjentów z HbA1c <7% i ≤6,5%, zmiana FPG, zmiana masy ciała, dawka insuliny, odsetek pacjentów z epizodem hipoglikemii, częstość hipoglikemii, satysfakcja z leczenia (w badaniach EDITION 1 i 2) oraz profil bezpieczeństwa. Badania zaprojektowano w celu wykazania, że oceniana interwencja jest nie gorsza od komparatora. Analizę statystyczną dla punktów końcowych dotyczących skuteczności przeprowadzono zgodnie ze zmodyfikowaną intencją leczenia (mITT), uwzględniającą zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku, dla których dostępny był wynik dla głównych punktów końcowych wyjściowo oraz co najmniej jeden wynik w okresie leczenia. W żadnej z prac nie zastosowano zaślepienia.

Łącznie w trzech badaniach uczestniczyło 1859 pacjentów. W żadnym przypadku nie stwierdzono rozbieżności w zakresie charakterystyk wyjściowych pacjentów przydzielonych do grupy badanej i kontrolnej. Łączny okres interwencji w badaniach wynosił 12 mies. Pacjenci, którzy ukończyli podstawowy 6-miesięczny okres leczenia mieli możliwość kontynuowania terapii w grupach, do których byli pierwotnie przydzieleni, w ramach dodatkowego 6-miesięcznego okresu obserwacji. Utrata z badania EDITION 1 wynosiła 7,6% w podstawowym 6-miesięcznym okresie leczenia oraz 11,4% w całym 12-miesięcznym okresie badania. W badaniu EDITION 2 – 9,1% pacjentów nie ukończyło podstawowego 6-miesięcznego okresu leczenia, zaś 13,1% zostało utraconych w całym okresie leczenia. Z kolei podstawowego 6-miesięcznego okresu leczenia w badaniu EDITION JP2 nie ukończyło 2,9% pacjentów, zaś całego 12-miesięcznego okresu leczenia – 7,9% chorych.

4.3. Populacja mieszana TN/TE

SENIOR to wieloośrodkowe, randomizowane badanie mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa Gla-300 względem Gla-100 w populacji starszych pacjentów (≥65 r.ż.) z T2DM zarówno nieleczonych, jak i leczonych uprzednio insuliną bazową (BI). W badaniu uczestniczyli pacjenci z nieodpowiednio kontrolowaną T2DM – z HbA1c 7,5–11% u pacjentów nieleczonych insulinami oraz 7–10% u pacjentów będących na terapii insulinowej.

W badaniu uczestniczyło 1014 pacjentów, których zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy Gla-300 (N = 508) i grupy Gla-100 (N = 506). Randomizację przeprowadzono ze stratyfikacją ze względu na wyjściowy poziom HbA1c (<8% i ≥8%), wcześniejsze leczenie insulinami (tak/nie) oraz leczenie SU/meglitynidem (tak/nie). Gla-300 i Gla-100 przyjmowane były raz dziennie wieczorem, o tej samej porze. Dawka początkowa zależała od wcześniejszej dawki insuliny. Pacjenci, którzy nie byli uprzednio leczeni insuliną, rozpoczynali terapię od 0,2 U/kg m.c. (niezależnie od rodzaju przydzielonej insuliny). Pacjenci leczeni uprzednio insulinami, rozpoczynali leczenie od dawki odpowiadającej

medianie dawki BI z 3 kolejnych dni sprzed badania. Jedynie w przypadku chorych leczonych uprzednio NPH w więcej niż 1 dawce w ciągu dnia, początkowa dawka insuliny była pomniejszana o 20% w stosunku do całkowitej dziennej dawki wyjściowej. Dawki miareczkowane były indywidualnie, co 3–4 dni, według ustalonego algorytmu, w celu osiągnięcia docelowych wartości SMBG 5,0–7,2 mmol/l. W obu grupach kontynuowano leczenie OAD w dawkach sprzed badania, pod warunkiem, że były one dopuszczone do stosowania z insuliną. Jedynie w przypadku tiazolidynodionów terapia tymi lekami była przerywana.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana HbA1c na koniec okresu obserwacji względem wartości wyjściowych. Ponadto w badaniu oceniano odsetek pacjentów z HbA1c <7,5% i <7%, profil dobowy glukozy, 8-pkt SMPG, zmianę FPG, odsetek pacjentów z epizodem hipoglikemii, częstość hipoglikemii, jakość życia oraz profil bezpieczeństwa. Badanie zaprojektowano w celu wykazania, że oceniana interwencja jest nie gorsza od komparatora. Analizę statystyczną dla pierwszorzędownego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z intencją leczenia (ITT). W badaniu nie zastosowano zaślepienia.

Obie grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej. Wcześniejszą terapię BI stosowało 68% pacjentów, 49% było leczonych SU lub meglitynidem. Utrata z badania wynosiła 6%. Okres interwencji wynosił 26 tyg.

5. Charakterystyka badań dla komparatorów wraz z oceną homogeniczności

Szczegółowe charakterystyki badań oraz ich ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie D i E.

5.1. Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN)

5.1.1. Metodyka

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 + OAD Z NPH + OAD

Wszystkie badania zostały zaprojektowane jako randomizowane, niezaślepienie próby kliniczne typu *treat to target*. Większość stanowiły prace przeprowadzone w wielu ośrodkach badawczych, z wyjątkiem badania Hsia 2011 prowadzonego w jednym ośrodku. Praca Hermanns 2015 została zaprojektowana jako próba kliniczna w układzie grup skrzyżowanych, pozostałe badania były prowadzone w układzie grup równoległych. W większości prac pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej. Jedynie w badaniu Hermanns 2015 głównym celem była ocena jakości życia (na podstawie wyniku kwestionariusza DRQoL), zaś w pracy Riddle 2003 pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów uzyskujący docelowe wartości HbA1c <7% bez epizodów objawowej hipoglikemii nocnej. W badaniach dla Gla-300 zakładano wykazanie, że oceniana interwencja jest nie gorsza od komparatora (hipoteza *non-inferiority*). Z kolei w badaniach dla komparatora jedynie w jednej pracy określono w sposób jasny, że testowano hipotezę *non-inferiority* (LEAD), w trzech testowano hipotezę *superiority* (LANCELOT, Riddle 2003, Fritsche 2003), zaś w trzech kolejnych testowano hipotezę zakładającą obecność różnic pomiędzy grupami, jednak na podstawie informacji zawartych w publikacjach nie było możliwe jednoznaczne stwierdzenie czy testowano hipotezę *non-inferiority* czy *superiority*. Okresy stosowania interwencji w większości prac były zbliżone i wynosiły 24–26 tyg., z kolei w trzech badaniach okres interwencji był dłuży – wynosił 36 tyg. w pracach LANCELOT i LANMET oraz 52 tyg. w badaniu Yki-Järvinen 2000. Badania EDITION 3 i AP cechowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego, w przypadku badania SENIOR stwierdzono pewne zastrzeżenia (brak szczegółowych informacji na temat ukrycia kodu alokacji). Z kolei badania dla komparatora cechowały się różną wiarygodnością. Ocena wg narzędzia Cochrane w przypadku badania LANCELOT wskazuje na niskie ryzyko, pewne zastrzeżenia stwierdzono w badaniach Hsia 2011, Eliaschewitz 2006, LANMET i Riddle 2003, zaś wysokie w badaniach Hermanns 2015, LEAD, Fritsche 2003 i HOE 901/3002. Obniżona wiarygodność

badania wynikała głównie z dużej utraty pacjentów z badania (lub braku informacji na temat wielkości utraty) i braku szczegółowego wyjaśnienia czy wynik nie był zaburzony z powodu brakujących danych w analizie (Tabela 6).

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 + OAD Z MIX ± OAD

Wszystkie badania zostały zaprojektowane jako wieloośrodkowe, randomizowane, niezaślepienie próby kliniczne typu *treat to target*, prowadzone w układzie grup równoległych. W większości prac pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej. W badaniach dla Gla-300 zakładano wykazanie, że oceniana interwencja jest nie gorsza od komparatora (hipoteza *non-inferiority*). Z kolei w badaniach dla komparatora testowano hipotezę *non-inferiority* (BEYOND V, EasyMix, Strojek 2009, Kann 2006), *superiority* (DURABLE), bądź hipotezę *non-equivalence* (Janka 2005 i Kazda 2006). Okresy stosowania interwencji w większości prac były zbliżone i wynosiły 24–28 tyg. W jednej pracy (Sun 2014) okres interwencji był dłuższy – wynosił 32 tyg. Badania EDITION 3 i AP cechowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego, w przypadku badania SENIOR stwierdzono pewne zastrzeżenia (brak szczegółowych informacji na temat ukrycia kodu alokacji). Z kolei badania dla komparatora cechowały się różną wiarygodnością. Ocena wiarygodności wg narzędzia Cochrane w przypadku badań DURABLE i Strojek 2009 wskazuje na niskie ryzyko błędu systematycznego, pewne zastrzeżenia stwierdzono w badaniach BEYOND V, EasyMix, INITIATE, Kann 2006, Kazda 2006, Al-Shaikh 2006 i Sun 2014, zaś wysokie w badaniu Janka 2005. Obniżona wiarygodność badania Janka 2005 wynikała głównie z dużej i nierównomierniej utraty pacjentów z badania i braku szczegółowego wyjaśnienia czy wynik nie był zaburzony z powodu brakujących danych w analizie (Tabela 6).

Tabela 6.
Analiza homogeniczności badań dotyczących populacji TN – metodyka

Akronim	Porównanie	Metodyka	I rz. punkt końcowy	Hipoteza	Rodzaj analizy (skuteczność)	Okres interwencji [tyg.]	Utrata z badania [%]	Ryzyko błędu syst. (ocena RoBv2)
Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD								
EDITION 3 [12–15]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority / superiority	mITT	24 (+24)	14,1 vs 17,1	niskie
EDITION AP [16–18]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority / superiority	mITT	26	5,5 vs 3,0	niskie
SENIOR [33, 34]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority / superiority	ITT	24	5,3 vs 6,5	pewne zastrzeżenia
NPH + OAD vs Gla-100 + OAD								
LANCELOT [36–38]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	superiority	mITT	36	6,3 vs 5,4	niskie
Hermanns 2015 [39, 40]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, skrzyżowane</i>	Jakość życia (DRQoL)	bd	mITT	24	13,2 vs 14,2	wysokie
Hsia 2011 [41, 42]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, J, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-equivalence	ITT	26	43,3 vs 38,2	pewne zastrzeżenia
LEAD [43]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority / superiority	PP / mITT	24	bd ^a	wysokie
Eliaschewitz 2006 [44]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	equivalence / superiority	PP / mITT	24	2,4 vs 5,6	pewne zastrzeżenia
LANMET [45]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non- equivalence	mITT	36	2,0 vs 1,6	pewne zastrzeżenia
Riddle 2003 [46]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Odsetek pacjentów z HbA1c ≤7,0% bez epizodu objawowej hipoglikemii nocnej i/lub ciężkiej	superiority	mITT	24	8,2 vs 9,0	pewne zastrzeżenia
Fritsche 2003 [47]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	superiority	mITT	24	11,6 vs 6,5	wysokie

Akronim	Porównanie	Metodyka	I rz. punkt końcowy	Hipoteza	Rodzaj analizy (skuteczność)	Okres interwencji [tyg.]	Utrata z badania [%]	Ryzyko błędu syst. (ocena RoBv2)
HOE 901/3002 Yki-Järvinen 2000 [48]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-equivalence	mITT	52	bd	pewne zastrzeżenia
MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD								
BEYOND V [50–52]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority	PP / mITT	24	3,6 vs 2,6	pewne zastrzeżenia
EasyMix [53, 54]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority / superiority	ITT / PP	24	7,3 vs 9,2	pewne zastrzeżenia
DURABLE [55–57]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Wartość końcowa HbA1c	superiority	mITT	24	13,9 vs 12,2	niskie
Strojek 2009 [58–60]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority / superiority	mITT / PP	26	11,3 vs 8,7	niskie
INITIATE [61, 62]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	bd	mITT	28	14,5 vs 6,0	pewne zastrzeżenia
Janka 2005 [63]	MIX vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non- equivalence	mITT	24	15,0 vs 4,0	wysokie
Kann 2006 [64]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority	mITT	26	9,4 vs 10,2	pewne zastrzeżenia
Kazda 2006 [65]	MIX vs Gla-100	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Glikemia 2h po śniadaniu	non- equivalence	mITT / PP	24	14,8 vs 15,1	pewne zastrzeżenia
Al-Shaikh 2006 [66]	MIX vs Gla-100 + OAD	RCT, J, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i> ^b	bd	ITT	24	0 vs 0	pewne zastrzeżenia
Sun 2014 [67]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, J, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana FBG ^b	bd	ITT	32	0 vs 0	pewne zastrzeżenia

J – jednośrodkowe; OL (ang. *open label*) – badanie otwarte; W – wielośrodkowe;

a) 4 pacjentów wycofało się tuż po randomizacji i nie otrzymało leczenia, 49 zostało wykluczonych z analizy PP, ze względu na duże naruszenie protokołu badania; b) nie określono jednoznacznie pierwszorzędnego punktu końcowego, podano wynik zaraportowany jako pierwszy w publikacji głównej.

5.1.2. Populacja

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 + OAD Z NPH + OAD

W badaniach EDITION 3 i AP uczestniczyli pacjenci w średnim wieku około 57–59 lat, z T2DM zdiagnozowaną około 10–11 lat temu. Z kolei badanie SENIOR było przeprowadzone w populacji pacjentów starszych – średnia wieku 71 lat, średni czas trwania T2DM około 15 lat. W badaniach dla komparatora średnia wieku uczestników wahała się od 51,5 do 62,7 roku, zaś czas trwania cukrzycy od 7,8 do 10,8 roku. Zgodnie z kryteriami włączenia w badaniach uczestniczyli chorzy z nieodpowiednią kontrolą glikemii pomimo leczenia OAD, zaś uprzednie długotrwałe leczenie insuliną stanowiło kryterium wykluczenia. Wyjątek stanowiło badanie SENIOR, w którym uwzględniono zarówno populację leczoną, jak i nieleczoną uprzednio insuliną. Wyjściowy średni poziom HbA1c wynosił od 8,2% do 9,6%, zaś FPG mieściło się w granicach 9,0–13,1 mmol/l. Średni BMI wynosił od 24,8 do 33,2 kg/m², przy czym niższe wartości BMI obserwowano w badaniach prowadzonych w populacji azjatyckiej w porównaniu z badaniami dla populacji ogólnej (Tabela 7).

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 + OAD Z MIX ± OAD

W badaniach dla komparatora (MIX ± OAD) średnia wieku uczestników badań wahała się od 52,3 do 70,3 roku, zaś czas trwania cukrzycy wynosił od 5,5 do 10,3 roku. Zgodnie z kryteriami włączenia w badaniach uczestniczyli chorzy z nieodpowiednią kontrolą glikemii pomimo leczenia OAD, zaś uprzednie długotrwałe leczenie insuliną stanowiło kryterium wykluczenia. W badaniu BEYOND V w okresie wstępnym (*run-in*) pacjenci byli leczeni przez krótki czas (7–10 dni) intensywną insulinoterapią (BI + bolus) w celu szybkiego obniżenia poziomu glikemii, następnie byli randomizowani do odpowiednich grup: MIX ± OAD i Gla-100 ± OAD. W większości badań średni wyjściowy poziom HbA1c mieścił się w granicach od 8,1% do 9,42%, zaś FPG mieściło się w granicach 5,9–10,9 mmol/l. Średnia wartość wskaźnika BMI wynosiła od 24,3 do 32 kg/m², przy czym niższe wartości obserwowano w badaniach prowadzonych w populacji azjatyckiej w porównaniu z badaniami dla populacji ogólnej (Tabela 7).

Tabela 7.
Analiza homogeniczności badań dotyczących populacji TN – charakterystyka wyjściowa pacjentów

Akronim badania	Porównanie	Liczebność	Populacja	Wiek w latach [średnia]	Czas trwania T2DM w latach [średnia]	HbA1c [%]	FPG / FBG [mmol/l]	Wcześniejsza terapia	BMI [kg/m ²]
Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD									
EDITION 3 [12–15]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	439 vs 439	O	58,2 vs 57,2	10,1 vs 9,6	8,5 vs 8,6	FPG: 9,9 vs 10,2	OAD – 100%	32,8 vs 33,2
EDITION AP [16–18]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	401 vs 203	A	58,5 vs 57,9	10,7 vs 10,5	8,6 vs 8,5	FPG: 9,9 vs 9,7	OAD – 100%	25,2 vs 25,3
SENIOR [33, 34]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	508 vs 506	O	71,1 vs 70,8	15,3 vs 15,4	8,2 vs 8,2	bd	Wyłącznie OAD: 32,4% Insulina: 67,6%	30,9 vs 31,2
NPH + OAD vs Gla-100 + OAD									
LANCELOT [36–38]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	349 vs 352	O	57,2 vs 57,3	9,4 vs 9,1	8,2 vs 8,2	FPG: 9,0 vs 9,2	OAD – 100%	30,1 vs 29,7
Hermanns 2015 [39, 40]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	164 vs 175	O	62,7 vs 61,9	9,6 vs 9,6	8,1 vs 8,2	FBG: 9,5 vs 9,2	OAD – 100%	31,2 vs 30,9
Hsia 2011 [41, 42]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	30 vs 55	O	53,2 vs 51,5	7,8 vs 9,3	9,3 vs 9,4	FPG: 9,7 vs 10,1	OAD – 100%	32,1 vs 31,3
LEAD [43]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	223 vs 220	A	56,6 vs 55,6	10,0 vs 10,3	9,1 vs 9,0	FBG: 12,4 vs 12,6	OAD – 100%	25,1 vs 24,8
Eliaschewitz 2006 [44]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	250 vs 231	O	57,1 vs 56,1	10,8 vs 10,3	9,2 vs 9,1	FBG: 10,7 vs 11,4	OAD – 100%	27,2 vs 27,3
LANMET [45]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	49 vs 61	O	57 vs 56	9 vs 9	9,6 vs 9,5	FPG: 12,9 vs 13,0	OAD – 100%	32,0 vs 31,3
Riddle 2003 [46]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	389 vs 367	O	56 vs 55	9,0 vs 8,4	8,6 vs 8,6	FPG: 10,8 vs 11,0	OAD – 100%	32,2 vs 32,5
Fritsche 2003 [47]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	232 vs 463	O	62 vs 60,5	9,3 vs 8,6	9,1 vs 9,1	FBG: 12,2 vs 12,1	OAD – 100%	28,9 vs 28,6

Akronim badania	Porównanie	Liczebność	Populacja	Wiek w latach [średnia]	Czas trwania T2DM w latach [średnia]	HbA1c [%]	FPG / FBG [mmol/l]	Wcześniejsza terapia	BMI [kg/m ²]
HOE 901/3002 Yki-Järvinen 2000 [48]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	208 vs 214	O	59 vs 59	10 vs 10	8,9 vs 9,1	FPG: 13,1 vs 12,9 FBG: 10,4 vs 10,3	OAD – 100%	28,5 vs 29,3
MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD									
BEYOND V [50–52]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	192 vs 192	A	54,0 vs 54,3	7,0 vs 6,6	8,6 vs 8,6	FPG: 5,9 vs 6,1	OAD – 100% Basal + bolus przez 7–10 dni	25,8 vs 26,3
EasyMix [53, 54]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	261 vs 260	A	56,6 vs 56,1	9,2 vs 9,5	8,2 vs 8,1	FPG: 9,6 vs 9,6	OAD – 100%	25,5 vs 25,8
DURABLE [55–57]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	1045 vs 1046	O	57 vs 57	9,7 vs 9,3	9,1 vs 9,0	FPG: 10,7 vs 10,9	OAD – 100%	32 vs 32
Strojek 2009 [58–60]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	231 vs 238	O	55,9 vs 56,1	9,1 vs 9,5	8,5 vs 8,5	bd	OAD – 100%	29,0 vs 29,2
INITIATE [61, 62]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	117 vs 116	O	52,6 vs 52,3	9,5 vs 8,9	9,7 vs 9,8	bd	OAD – 100%	31,5 vs 31,4
Janka 2005 [63]	MIX vs Gla-100 + OAD	187 vs 177	O	60,4 vs 60,9	9,9 vs 9,9	8,8 vs 8,9	FBG: 9,6 vs 9,5	OAD – 100%	29,6 vs 29,5
Kann 2006 [64]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	128 vs 127	O	61,5 vs 61,0	10,3 vs 10,2	9,2 vs 8,9	bd	OAD – 100%	29,9 vs 30,6
Kazda 2006 [65]	MIX vs Gla-100	54 vs 53	O	58,7 vs 59,1	5,9 vs 5,5	8,1 vs 8,1	FBG: 9,3 vs 9,6	OAD – 100%	31,9 vs 30,1
Al-Shaikh 2006 [66]	MIX vs Gla-100 + OAD	110 vs 111	O	56,3	bd	11,2 vs 11,4	10,2 vs 10,4	OAD – 100%	bd
Sun 2014 [67]	MIX vs Gla-100 + OAD	94 vs 94	A	70,3 vs 68,2	6,8 vs 7,5	8,7 vs 8,6	FBG: 11,1 vs 11,2	OAD – 100%	24,5 vs 24,3

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

5.1.3. Schemat leczenia

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 + OAD Z NPH + OAD

W badaniach EDITION 3, EDITION AP i SENIOR ocenianą interwencją (Gla-300) podawano raz dziennie. W pracach dla komparatora insulina NPH również podawana była raz dziennie, jedynie w pracy Hermanns 2015 dopuszczano dzielenie dawki insuliny NPH na dwa podania w ciągu dnia w sytuacji, gdy całkowite dobowe zapotrzebowanie na insulinę przekroczy 30 U/d i/lub u pacjenta występowały epizody hipoglikemii nocnej. W grupach referencyjnych wszystkich badań stosowano Gla-100 podawaną raz dziennie (Tabela 8).

We wszystkich badaniach pacjenci otrzymywali również OAD. W pracach EDITION 2, EDITION AP i SENIOR kontynuowano leczenie OAD sprzed badania, z wyjątkiem SU w badaniu EDITION 3 oraz TZD w badaniu SENIOR, które wycofywano w chwili rozpoczęcia leczenia w ramach badań. W badaniach dla komparatora (Hsia 2011, Riddle 2003 i HOE 901/3002) pacjenci mogli kontynuować wcześniejsze leczenie OAD w niezmienionych dawkach, w pracach LEAD, Eliaschewitz 2006 i Fritsche 2003 dopuszczano wyłącznie terapię glimepirydem, w pracy LANMET wyłącznie MET, z kolei w pracy LANCELOT wszyscy pacjenci byli leczeni glimepirydem z możliwością kontynuowania terapii MET (Tabela 8).

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 + OAD Z MIX ± OAD

W pracach dla MIX ± OAD, terapia MIX realizowana była z zastosowaniem różnych insulin: w 5 stosowano BIAsp 70/30 (BEYOND V, EasyMix, Strojek 2009, INITIATE, Kann 2006), w jednej BILis 75/25 (DURABLE), w innej BILis 50/50 (Kazda 2006), w trzech pracach mieszankę insuliny ludzkiej BIH 70/30 (Janka 2005, Al-Shaikh 2006, Sun 2014). W większości badań schemat leczenia zakładał podawanie MIX dwa razy na dobę, w dwóch pracach pacjenci byli leczeni MIX raz na dobę (EasyMix i Strojek 2009), zaś w badaniu Kazda 2006 stosowano bardziej intensywną terapię, w której MIX podawane były trzy razy w ciągu dnia. We wszystkich badaniach w grupach referencyjnych stosowano Gla-100 podawaną raz dziennie (Tabela 8).

W sześciu pracach terapia MIX była podawana w połączeniu z leczeniem OAD, do których należały: MET w pracach BEYOND V i Kann 2006, MET + glimepiryd w pracach EasyMix i Strojek, MET ± TZD w pracy INITIATE, z kolei w pracy DURABLE kontynuowano terapię OAD sprzed badania. W czterech badaniach (Janka 2005, Kazda 2006, Al-Shaikh 2006, Sun 2014), w grupie leczonej MIX, przerywano terapię OAD. W grupie Gla-100, w większości badań, insulina podawana była w połączeniu z OAD, jedynie w pracy Kazda 2006 wycofano leczenie OAD w chwili randomizacji. W pozostałych pracach pacjenci leczeni byli najczęściej MET w połączeniu z SU i/lub TZD (EasyMix, DURABLE, Strojek 2009, INITIATE, Janka 2005, Al-Shaikh 2006). Z kolei w badaniu BEYOND V chorzy otrzymywali MET

i inhibitor DPP-4, w badaniu Kann 2006 wyłącznie glimepiryd, zaś w badaniu Sun 2014 akarbozę (Tabela 8).

Tabela 8.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TN – schemat leczenia

Akronim badania	Schemat	Interwencja		Grupa kontrolna (referencyjna)		Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny
		Insulina	OAD	Insulina	OAD	
Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD						
EDITION 3 [12–15]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 QD	OAD sprzed badania ^a MET (91%), DPP-4 (21%)	Gla-100 QD	OAD sprzed badania ^a MET (92%), DPP-4 (22%) ^a	SMPG na czczo 4,4–5,6 mmol/l
EDITION AP [16–18]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 QD	OAD sprzed badania MET (73%), SU (58%), inhibitory α-glukozydazy (36%), DPP-4 (16%), TZD (10%), inhibitory SGLT-2 (3%) i inne	Gla-100 QD	OAD sprzed badania MET (74%), SU (64%), inh bitory α-glukozydazy (29%), DPP-4 (21%), TZD (11%), inh bitory SGLT-2 (4%) i inne	SMPG na czczo 4,4–5,6 mmol/l
SENIOR [33, 34]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 QD	OAD sprzed badania ^b SU/glinidy (49%)	Gla-100 QD	OAD sprzed badania ^b SU/glinidy (49%)	SMPG na czczo 5,0–7,2 mmol/l
NPH + OAD vs Gla-100 + OAD						
LANCELOT [36–38]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH QD	Glimepiryd (100%), MET (96%) ^c	Gla-100 QD	Glimepiryd (100%), MET (95%) ^c	FBG i SMPG 4,4–5,5 mmol/l przed śniadaniem i w nocy
Hermanns 2015 [39, 40]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH QD/BID ^d	MET (90%), SU (55%), DPP-4 (26%)	Gla-100 QD	MET (91%), SU (58%), DPP-4 (22%)	FBG ≤5,6 mmol/l
Hsia 2011 [41, 42]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH QD	OAD sprzed badania MET (100%), SU (97%) i/lub TZD (60%) ^e	Gla-100 QD rano lub wieczorem	OAD sprzed badania MET (96%), SU (100%) i/lub TZD (85%) ^e	FBG (IGlar wieczorem i NPH) BG przed posiłkiem wieczornym (IGlar rano) przynajmniej 50% odczytów <6,7 mmol/l
LEAD [43]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH QD	glimepiryd 3 mg (100%)	Gla-100 QD	glimepiryd 3 mg (100%)	FBG ≤6,7 mmol/l
Eliaschewitz 2006 [44]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH QD	glimepiryd 4 mg (100%)	Gla-100 QD	glimepiryd 4 mg (100%)	FBG ≤5,5 mmol/l
LANMET [45]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH QD	MET (100%)	Gla-100 QD	MET (100%)	FBG 4,0–5,5 mmol/l

Akronim badania	Schemat	Interwencja		Grupa kontrolna (referencyjna)		Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny
		Insulina	OAD	Insulina	OAD	
Riddle 2003 [46]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH QD	<u>OAD sprzed badania</u> SU, MET, TZD	Gla-100 QD	<u>OAD sprzed badania</u> SU, MET, TZD	FBG ≤5,6 mmol/l
Fritsche 2003 [47]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH QD	glimepiryd 3 mg (100%)	Gla-100 QD rano lub wieczorem	glimepiryd 3 mg (100%)	FBG ≤5,6 mmol/l
HOE 901/3002 Yki-Järvinen 2000 [48]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH QD	<u>OAD sprzed badania</u> SU, MET, akarboza i inne	Gla-100 QD	<u>OAD sprzed badania</u> SU, MET, akarboza i inne	FBG ≤6,7 mmol/l przez 2–4 dni przy braku hipoglikemii nocnej
MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD						
BEYOND V [50–52]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX BID (BIAsp 30)	MET	Gla-100 QD	MET + DPP-4 lub wildagliptyna	FPG 4,4–6,1 mmol/l
EasyMix [53, 54]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX QD (BIAsp 30)	MET + glimperyamid (4 mg/d)	Gla-100 QD	MET + glimperyamid (4 mg/d)	FPG 5,0–6,1 mmol/l
DURABLE [55–57]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX BID (BILis 75/25)	<u>OAD sprzed badania</u> MET, SU, TZD	Gla-100 QD	<u>OAD sprzed badania</u> MET, SU, TZD	<u>Gla-100</u> : 4,4–5,5 mmol/l (FPG) <u>MIX</u> : 4,4–6,0 mmol/l (FPG i PG przed posiłkiem wieczornym)
Strojek 2009 [58–60]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX QD (BIAsp 30)	MET + glimepiryd	Gla-100 QD	MET + glimepiryd	FPG: 5,0–6,1 mmol/l
INITIATE [61, 62]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX BID (BIAsp 70/30)	MET ± TZD	Gla-100 QD	MET ± TZD	FBG: 4,4–6,1 mmol/l
Janka 2005 [63]	MIX vs Gla-100 + OAD	MIX BID (BIH 70/30)	brak	Gla-100 QD	MET + glimepiryd	FBG: ≤5,6 mmol/l
Kann 2006 [64]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX BID (BIAsp 30)	MET	Gla-100 QD	glimepiryd	FPG: 5–8 mmol/l przed posiłkami i 5–10 mmol/l po posiłkach (dotyczy MIX)
Kazda 2006 [65]	MIX vs Gla-100	MIX TID (BILis 50/50)	brak	Gla-100 QD	brak	<u>Gla-100</u> : FBG <7 mmol/l <u>MIX</u> : PBG 2h po posiłku <10 mmol/l

Akronim badania	Schemat	Interwencja		Grupa kontrolna (referencyjna)		Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny
		Insulina	OAD	Insulina	OAD	
Al-Shaikh 2006 [66]	MIX vs Gla-100 + OAD	MIX BID (BIH 30/70)	brak	Gla-100 QD	<u>OAD sprzed badania</u> MET + SU	FBG: <5,56 mmol/l i przed posiłkiem: <6,67 mmol/l
Sun 2014 [67]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX BID (BIH 30/70)	brak	Gla-100 QD	akarboza (50 mg) TID	FBG: 6,0–8,5 mmol/l, PBG 2h po posiłku 8–11 mmol/l

BI – brak informacji

a) Pacjenci kontynuowali przyjmowanie OAD z wyjątkiem: OAD niezalecanych w skojarzeniu z insuliną, pochodnych SU, glinidów; b) Pacjenci kontynuowali przyjmowanie OAD z wyjątkiem: OAD niezalecanych w skojarzeniu z insuliną, TZD; c) Wszyscy pacjenci otrzymywali glimepiryd (≤2 mg) i MET w dawce sprzed badania, zaprzestali przyjmowania repaglinidu i inhibitorów α-glukozydazy. Kryterium wykluczenia stanowiło przyjmowanie TZD w monoterapii; d) W przypadku, gdy dawka NPH przekroczyła 30 U/d i/lub występowały nocne hipoglikemie dawkę insuliny dzielono na 2 dawki podawane rano i wieczorem; e) Dodatkowo przeprowadzono wystandaryzowane konsultacje żywieniowe/ stylu życia.

5.1.4. Definicje punktów końcowych

W uwzględnionych badaniach stwierdzono różnice w zakresie przyjętych definicji hipoglikemii (Tabela 9). W szczególności różnice te dotyczyły wartości glikemii, przy której raportowano wystąpienie zdarzenia. Najbardziej spójne we wszystkich badaniach są definicje ciężkiej hipoglikemii oraz hipoglikemii ogółem, stąd w odniesieniu do tych punktów końcowych możliwe będzie przeprowadzenie najbardziej wiarygodnego porównania pośredniego. Odnosząc się z kolei do definicji hipoglikemii nocnych w części badań, jako nocne, raportowano epizody, które wystąpiły w ściśle określonych przedziałach czasowych (pomiędzy 24:00 a 6:00), w innych określono jedynie orientacyjnie chwilę, w której epizod traktowano jako nocny (np. pora snu, od momentu podania wieczornej dawki insuliny do przebudzenia się w dniu następnym / podania porannej dawki insuliny). Wydaje się jednak, że powyższe różnice w definicji hipoglikemii nocnych nie mają istotnego znaczenia praktycznego, gdyż dotyczą tej samej części doby, a ewentualne rozbieżności mają raczej charakter losowy i nie wpływają w sposób istotny na wyniki. Pomimo istnienia pewnych rozbieżności w definicjach wymienionych punktów końcowych przeprowadzono porównanie pośrednie dla wspomnianych hipoglikemii, mając na uwadze ograniczenia z tym związane. Dodatkowo, z uwagi na istotność kliniczną hipoglikemii skasyfikowanych wg ADA jako epizody 2. stopnia ($<3,0$ – $3,1$ mmol/l), również dla tego punktu końcowego przedstawiono wyniki porównania pośredniego (jeśli dostępne były odpowiednie dane).

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

Badanie	Udokumentowana	Objawowa	Nocna	Ogółem	Ciężka
Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD					
EDITION 3 [12–15]	PG ≤3,9 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa, w tym ciężka)	Objawy kliniczne przy SMPG ≤3,9 mmol/l	Występująca między północą a 05:59	Wszystkie zareportowane epizody hipoglikemii	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, celem podaży węglowodanów, glukagonu lub zastosowania innej terapii.
	PG <3,0 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa, w tym ciężka)	Objawy kliniczne przy SMPG <3,0 mmol/l	Występująca między północą a 05:59		
EDITION AP [16–18]	PG ≤3,9 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa, w tym ciężka)	Objawy kliniczne przy SMPG ≤3,9 mmol/l.	Występująca między północą a 05:59	Wszystkie zareportowane epizody hipoglikemii	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, celem podaży węglowodanów, glukagonu lub zastosowania innej terapii.
	PG <3,0 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa, w tym ciężka)	Objawy kliniczne przy SMPG <3,0 mmol/l	Występująca między północą a 05:59		
SENIOR [33, 34]	PG ≤3,9 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa, w tym ciężka)	Objawy kliniczne przy SMPG ≤3,9 mmol/l.	Występująca między północą a 05:59	-	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, celem podaży węglowodanów, glukagonu lub zastosowania innej terapii.
	PG <3,0 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa, w tym ciężka)	Objawy kliniczne przy SMPG <3,0 mmol/l	Występująca między północą a 05:59		
NPH + OAD vs Gla-100 + OAD					
LANCELOT [36–38]	-	Objawy kliniczne przy SMPG ≤3,9 mmol/l Objawy kliniczne przy SMPG ≤3,1 mmol/l	Występująca w czasie snu, między pójściem spać, a obudzeniem się następnego dnia rano.	-	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby oraz gdy PG <2,0 mmol/l lub gdy nastąpiła poprawa po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu.
Hermanns 2015 [39, 40]	-	Objawy w połączeniu z BG ≤3,9 mmol/l Objawy w połączeniu z BG <3,1 mmol/l	Brak definicji	-	Brak definicji
Hsia 2011 [41, 42]	-	Objawy hipoglikemii, które ustąpiły po spożyciu pożywienia, z potwierdzeniem, bądź bez, w postaci odczytu niskiego stężenia glukozy we krwi.	Zdarzenia, które wystąpiły w nocy oraz na czczo.	-	Brak definicji

Badanie	Udokumentowana	Objawowa	Nocna	Ogółem	Ciężka
LEAD [43]	-	-	Występująca w czasie snu, między wieczornym podaniem insuliny, a obudzeniem się następnego dnia rano.	-	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, stężenie BG <2,8 mmol/l lub następuje szybka poprawa kliniczna po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu.
Eliaschewitz 2006 [44]	-	Objawy kliniczne niedocukrzenia przy BG <2,8 mmol/l (umiarkowana) lub 2,8–4,2 mmol/l (łagodna).	Występująca w czasie snu, między pójściem spać, a obudzeniem się następnego dnia rano.	-	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, stężenie BG <2,8 mmol/l lub następuje szybka poprawa kliniczna po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu.
LANMET [45]	PG ≤4,0 mmol/l	Objawy kliniczne niedocukrzenia przy BG ≤4,0 mmol/l.	-	-	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, stężenie BG <3,1 mmol/l lub następuje szybka poprawa kliniczna po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu.
Riddle 2003 [46]	-	Objawy kliniczne przy BG ≤4,0 mmol/l Objawy kliniczne przy BG ≤3,1 mmol/l	Występująca w czasie snu, między wieczornym podaniem insuliny a śniadaniem, pomiarem poziomu glukozy lub przyjęciem OAD następnego dnia rano.	-	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, stężenie BG wynosi <3,1 mmol/l lub następuje szybka poprawa kliniczna po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu.
Fritsche 2003 [47]	BG <4,2 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa)	Brak definicji	Występująca w czasie snu, między wieczornym podaniem insuliny, a obudzeniem się następnego dnia rano.	-	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, stężenie BG <2,8 mmol/l lub następuje szybka poprawa kliniczna po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu.
HOE 901/3002 Yki-Järvinen 2000 [48]	-	Objawy kliniczne niedocukrzenia przy BG <2,8 mmol/l.	Występująca w czasie snu, między wieczornym podaniem insuliny, a porannym pomiarem FBG lub po porannej dawce insuliny.	-	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, stężenie BG <2,8 mmol/l lub następuje szybka poprawa kliniczna po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu.
MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD					
BEYOND V [50–52]	BG ≤3,9 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa) BG <3,0 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa)	Objawowa ogółem (brak definicji)	-	Wszystkie zaraportowane epizody hipoglikemii	bd
EasyMix [53, 54]	-	Objawy kliniczne przy PG ≤3,9 mmol/l	Występująca między północą, a 05:59	Wszystkie zaraportowane epizody hipoglikemii	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, w celu podania węglowodanów.

Badanie	Udokumentowana	Objawowa	Nocna	Ogółem	Ciężka
		Objawy kliniczne przy PG <3,1 mmol/l nie wymagające pomocy drugiej osoby			
DURABLE [55–57]	-	Objawy kliniczne przy PG ≤3,9 mmol/l Objawy kliniczne przy PG <3,3 mmol/l Objawy kliniczne przy PG <2,8 mmol/l	Występująca między wieczornym podaniem insuliny, a posiłkiem lub podaniem insuliny następnego dnia rano.	Wszystkie zaraportowane epizody hipoglikemii	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby w celu podania węglowodanów, podania dożylnego glukozy lub glukagonu.
Strojek 2009 [58–60]	SMPG <3,1 mmol/l	Objawy kliniczne związane z hipoglikemią bez konieczności potwierdzenia pomiarem PG	Występująca między północą, a 06:00.	Wszystkie zaraportowane epizody hipoglikemii	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby celem podaży węglowodanów, glukagonu lub podjęcia innych działań mających na celu przywrócenie normoglikemii.
INITIATE [61, 62]	BG <3,1 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa)				Epizod z objawami neurologicznymi, wymagający pomocy drugiej osoby, stężenie BG <3,1 mmol/l lub następuje szybka poprawa kliniczna po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu.
Janka 2005 [63]	BG <3,3 mmol/l	Objawowa ogółem (brak definicji)	Brak definicji	Wszystkie zaraportowane epizody hipoglikemii	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, stężenie BG <2,0 mmol/l lub następuje szybka poprawa kliniczna po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu.
Kann 2006 [64]	PG <3,1 mmol/l (nie wymagana pomoc innej osoby)	-	-	Ogółem – brak szczegółowej definicji	Poważny epizod hipoglikemii, wymagana pomoc innej osoby.
Kazda 2006 [65]	-	-	-	Objawowa lub potwierdzona poziomem BG <3,0	Brak definicji
Al-Shaikh 2006 [66]			Nie raportowano epizodów hipoglikemii		
Sun 2014 [67]	FBG ≤3,9 mmol/l	-	-	-	FBG ≤2,8 mmol/l z zaburzeniem przytomności lub wymagana pomoc innej osoby.

5.1.5. Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 + OAD Z NPH + OAD

Analiza wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej Gla-100 + OAD wskazuje na istnienie względnej homogeniczności pomiędzy badaniami. Efekt terapeutyczny, w postaci zmiany poziomu HbA1c, uzyskany w grupie referencyjnej badań EDITION 3 i EDITION AP wyniósł od -1,2% do -1,5%, zaś około 40–50% pacjentów osiągnęło docelowe wartości HbA1c <7%. W badaniach dla komparatora (NPH + OAD), zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych wynosiła od -1,0% do -2,0%, zaś docelowe wartości HbA1c osiągnęło od 26% do 58% chorych. We wszystkich badaniach obserwowano przyrost masy ciała, który w badaniach dla Gla-300 wynosił od 0,7 do 1,7 kg, zaś w badaniach dla komparatora od 0,4 do 3,8 kg. Końcowa dobową dawką insuliny w badaniach EDITION 3 i EDITION AP wynosiła odpowiednio 52 i 21 U/d, zaś w badaniach dla komparatora dobową dawką insuliny pod koniec okresu obserwacji wyniosła od 18 do 68 U/d (Tabela 10).

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 + OAD Z MIX ± OAD

Analiza wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej Gla-100 + OAD wskazuje na istnienie względnej homogeniczności pomiędzy uwzględnionymi badaniami w odniesieniu do zmiany HbA1c i dobowej dawki insuliny oraz nieznacznej heterogeniczności w zakresie masy ciała. Efekt terapeutyczny, w postaci zmiany poziomu HbA1c, uzyskany w grupie referencyjnej badań EDITION 3 i EDITION AP wyniósł od -1,2% do -1,5%, zaś około 40–50% pacjentów osiągnęło docelowe wartości HbA1c <7%. W badaniach dla komparatora (MIX ± OAD), zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych wynosiła od -0,7% do -2,7%, zaś docelowe wartości HbA1c osiągnęło od 21% do 60% chorych. We wszystkich badaniach nastąpił przyrost masy ciała, który w badaniach dla Gla-300 wynosił od 0,7 do 1,7 kg, zaś w badaniach dla komparatora od 0,7 do 3,5 kg. Końcowa dobową dawką insuliny w badaniach EDITION 3 i EDITION AP wynosiła odpowiednio 52 i 21 U/d, zaś w badaniach dla komparatora dobową dawką insuliny pod koniec okresu obserwacji wyniosła od 18 do 51 U/d (Tabela 10).

Tabela 10.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TN – wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej

Akronim badania	N	OI [tyg.]	Zmiana HbA1c [%]	HbA1c <7% [% pts]	Zmiana masy ciała [kg]	Końcowa dobową dawką insuliny	
						[U]	[U/kg]
Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD							
EDITION 3 [12–15]	438	24	-1,5	42,1	0,7	52,0	0,53
		48	-1,2	bd	1,2	bd	0,56
EDITION AP [16–18]	201	26	-1,5	52,2	1,7	20,9	0,29

Akronim badania	N	OI [tyg.]	Zmiana HbA1c [%]	HbA1c </=7% [% pts]	Zmiana masy ciała [kg]	Końcowa dobowe dawka insuliny	
						[U]	[U/kg]
NPH + OAD vs Gla-100 + OAD							
LANCELOT [36–38]	352	36	-1,1	50,3	1,3	32,4	0,39
Hermanns 2015 [39, 40]	118	24	-1,2	bd	0,4	24,9	0,27
Hsia 2011 [41, 42]	55	26	-1,6	25,5	2,3	17,8	0,20
LEAD [43]	220	24	-1,0	bd	bd	32,1	bd
Eliaschewitz 2006 [44]	231	24	-1,4	bd	bd	32,6	bd
LANMET [45]	61	36	-2,0	bd	2,6	68	0,69
Riddle 2003 [46]	367	24	-1,7	58,0	3,0	47,2	0,48
Fritsche 2003 [47]	463	24	-1,1	bd	3,8	39,5	bd
HOE 901/3002 Yki-Järvinen 2000 [48]	214	52	bd	bd	2,6	23	0,27
MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD							
BEYOND V [50–52]	191	24	-1,7	60,3	0,9	26,5	0,36
EasyMix [53, 54]	260	24	-0,7	30,0	1,4	18,2	0,25
DURABLE [55–57]	1046	24	-1,7	40,3	2,5	bd	0,40
Strojek 2009 [58–60]	238	26	-1,3	45,7	1,7	bd	0,29
INITIATE [61, 62]	116	28	-2,4	40,0	3,5	51,3	0,55
Janka 2005 [63]	177	24	-1,6	49,4	1,4	28,2	bd
Kann 2006 [64]	127	26	-1,0	26,2	1,5	bd	0,39
Kazda 2006 [65]	53	24	-0,3	24,5	0,7	bd	0,43
Al-Shaikh 2006 [66]	111	24	-2,7	57,0	3,4	40	bd
Sun 2014 [67]	94	32	-1,4	21,3	bd	bd	bd

5.1.6. Podsumowanie

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 + OAD Z NPH + OAD

Analiza homogeniczności wskazuje na ogólną zbieżność pomiędzy badaniami dla Gla-300 a NPH w zakresie metodyki badań. Niemniej badania cechowały się różną wiarygodnością metodologiczną ocenioną przy zastosowaniu narzędzia Cochrane (RoBv2). Nie obserwowano istotnej heterogeniczności w odniesieniu do sposobu przeprowadzenia, jak i zastosowanego schematu terapeutycznego w grupach referencyjnych analizowanych badań. W badaniach uczestniczyli pacjenci o zbliżonej charakterystyce wyjściowej. W zakresie efektów terapeutycznych uzyskiwanych we wspólnej grupie referencyjnej Gla-100 + OAD badania dla interwencji i komparatora są względem siebie homogenne w odniesieniu do zmiany HbA1c i dobowej dawki insuliny oraz nieznacznie

heterogenne w zakresie zmiany masy ciała. Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD względem NPH + OAD w populacji pacjentów TN uznano za zasadne.

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 + OAD Z MIX ± OAD

Analiza homogeniczności wskazuje na ogólną zbieżność pomiędzy badaniami dla Gla-300 a MIX w zakresie metodyki. Niemniej badania cechowały się różną wiarygodnością metodologiczną ocenioną przy zastosowaniu narzędzia Cochrane (RoBv2). W badaniach uczestniczyli pacjenci o zbliżonej charakterystyce wyjściowej, z wyjątkiem badania Al-Shaikh 2006, w którym chorzy mieli znacznie wyższe średnie wyjściowe wartości HbA1c w stosunku do chorych z pozostałych badań. Nie obserwowano istotnej heterogeniczności w odniesieniu do zastosowanego schematu terapeutycznego w grupach referencyjnych analizowanych badań. Z kolei obserwowano różnice w zakresie stosowanych schematów w grupach badanych, w szczególności dotyczące częstości podawania MIX, które stosowane były w zakresie od 1 podania do 3 podań w ciągu dnia. W zakresie efektów terapeutycznych uzyskiwanych we wspólnej grupie referencyjnej Gla-100 + OAD badania cechują się względną homogenicznością w odniesieniu do zmiany HbA1c oraz dobowej dawki insuliny. Nieznaczne różnice obserwowano natomiast w odniesieniu do zmiany masy ciała. Niemniej różnice między poszczególnymi badaniami dla komparatora odzwierciedlają różnorodność populacji pacjentów z T2DM, dzięki czemu populacja w badaniach dobrze odzwierciedla populację docelową. Przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem Gla-300 + OAD względem MIX ± OAD uznano za zasadne.

5.2. Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE)

5.2.1. Metodyka

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 ± BOLUS ± OAD Z NPH ± BOLUS ± OAD

Wszystkie badania zostały zaprojektowane jako randomizowane, niezaślepienie próby kliniczne typu *treat to target*, prowadzone w układzie grup równoległych. Większość stanowiły prace przeprowadzone w wielu ośrodkach badawczych, z wyjątkiem badań Berard 2015 i Yokoyama 2006 prowadzonych w jednym ośrodku. W większości prac pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej. Jedynie w badaniu Berard 2015 głównym celem była ocena ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii. W badaniach dla Gla-300 zakładano wykazanie, że oceniana interwencja jest nie gorsza od komparatora (hipoteza *non-inferiority*). Z kolei w badaniach dla komparatora w jednej pracy określono w sposób jasny, że testowano hipotezę *non-inferiority* (Rosenstock 2001), w pracy Massi Benedetti 2003 (badanie HOE 901/3002) testowano hipotezę nierównoważności interwencji i komparatora, jednak na podstawie informacji zawartych w publikacji nie było możliwe jednoznaczne stwierdzenie czy testowano hipotezę *non-inferiority* czy *superiority*.

Z kolei w badaniach Berard 2015 i Yokoyama 2006 nie podano informacji na temat testowanej hipotezy badawczej. Okresy stosowania interwencji w większości prac były zbliżone i wynosiły 24–28 tyg., w jednym badaniu (HOE 901/3002) okres interwencji był dłuży – wynosił 52 tyg. Badania EDITION 1 i 2 cechowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego, w przypadku badania EDITION JP2 stwierdzono pewne zastrzeżenia (brak szczegółowych informacji na temat ukrycia kodu alokacji). Z kolei większość badań dla komparatora (Berard 2015, HOE 901/3002, Yokoyama 2006) cechowało się wysokim ryzykiem błędu systematycznego ocenionym narzędziem Cochrane (RoBv2). W przypadku pracy Rosenstock 2001 stwierdzono pewne zastrzeżenia przy ocenie jego wiarygodności. Znacznie obniżona wiarygodność badań wynikała głównie z dużej i rozłożonej w sposób nierównomierny pomiędzy grupami utraty pacjentów z badania (lub braku informacji na temat wielkości utraty) i braku szczegółowego wyjaśnienia czy wynik nie był zaburzony z powodu brakujących danych w analizie (Tabela 11).

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 ± BOLUS ± OAD Z MIX ± OAD

Wszystkie badania zostały zaprojektowane jako randomizowane, wieloośrodkowe, niezaślepienie próby kliniczne typu *treat to target*, prowadzone w układzie grup równoległych. We wszystkich pracach pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła zmiana HbA1c względem wartości wyjściowej. W badaniach dla Gla-300 zakładano wykazanie, że oceniana interwencja jest nie gorsza od komparatora (hipoteza *non-inferiority*). Podobnie w większości prac dla komparatora testowano hipotezę *non-inferiority*, jedynie w pracy GINGER zakładano wykazanie przewagi (*superiority*) ocenianej interwencji nad komparatorem. Okresy stosowania interwencji w większości prac wynosiły 24 tyg., w jednym badaniu (GINGER) okres interwencji był dłuży – wynosił 52 tyg. Badania EDITION 1 i 2 cechowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego, w przypadku badania EDITION JP2 stwierdzono pewne zastrzeżenia (brak szczegółowych informacji na temat ukrycia kodu alokacji). W pracach dla komparatora niskie ryzyko błędu systematycznego stwierdzono w badaniach LanScpae, Tinahones 2014, Jia 2015 i DURABLE2, pewne zastrzeżenia w pracach Jin 2016 i GINGER, zaś dwie prace cechowały się wysokim ryzykiem błędu systematycznego (Lighthelm 2011 i Rosenstock 2008) (Tabela 11).

Tabela 11.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TE – metodyka

Akronim	Porównanie	Metodyka	I rz. punkt końcowy	Hipoteza	Rodzaj analizy (skuteczność)	Okres interwencji [tyg.]	Utrata z badania [%]	Ryzyko błędu syst. (ocena RoBv2)
Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD								
EDITION 1 [21–24]	Gla-300 + bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority / superiority	mITT	24 (+24)	7,4 vs 7,7	niskie
EDITION 2 [25–28]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority / superiority	mITT	24 (+24)	8,9 vs 9,3	niskie
EDITION JP 2 [29–32]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority	mITT	24 (+24)	4,1 vs 1,7	pewne zastrzeżenia
NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD								
Berard 2015 [70]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, J, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana wskaźnika epizodów hipoglikemii	bd	bd	24	bd	wysokie
HOE 901/3002 Massi Benedetti 2003 [49]	Gla-100 + OAD vs NPH + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-equivalence	mITT	52	10,2 vs 5,8 ^a	pewne zastrzeżenia
Rosenstock 2001 [68]	NPH ± bolus vs Gla-100 ± bolus	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	<i>non-inferiority</i>	mITT	28	8,1 vs 10,8	pewne zastrzeżenia
Yokoyama 2006 [69]	NPH + bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	RCT, J, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	bd	bd	24	bd	wysokie
MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD								
Ligthelm 2011 [77]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority	mITT	24	13,9 vs 22,4	wysokie
LanScape [78–80]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority	PP / ITT	24	13,9 vs 8,2	niskie
Tinahones 2014 [81, 82]	MIX + OAD vs Gla-100 + bolus + OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority / superiority	PP / ITT	24	6,8 vs 9,1	niskie

Akronim	Porównanie	Metodyka	I rz. punkt końcowy	Hipoteza	Rodzaj analizy (skuteczność)	Okres interwencji [tyg.]	Utrata z badania [%]	Ryzyko błędu syst. (ocena RoBv2)
Jin 2016 [83, 84]	MIX ± OAD vs IGlar U100 + bolus ± OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority	mITT	24	20,7 vs 19,2	pewne zastrzeżenia
Rosenstock 2008 [85, 86]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority	PP	24	15,5 vs 15,5	wysokie
Jia 2015 [71, 72]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority	mITT / PP	24	8,1 vs 6,9	niskie
GINGER [73–75]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	superiority	mITT	52	17,8 vs 16,3	pewne zastrzeżenia
DURABLE 2 [76]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	RCT, W, OL, <i>treat to target, równoległe</i>	Zmiana HbA1c vs <i>baseline</i>	non-inferiority	mITT	24	A: 14,0 vs 18,6 B: 13,2 vs 17,0	niskie

J – jednośrodkowe; OL (ang. *open label*) – badanie otwarte; W – wielośrodkowe;

a) Utratę podano dla całej populacji pacjentów zarówno leczonych, jak i nieleczonych uprzednio insulinami.

5.2.2. Populacja

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 ± BOLUS ± OAD Z NPH ± BOLUS ± OAD

W badaniach EDITION 1, 2 i JP2 uczestniczyli pacjenci w średnim wieku 58–61 lat, z T2DM zdiagnozowaną około 12,5–16,1 roku temu. W badaniach dla komparatora średnia wieku uczestników badań była zbliżona – wahała się od 59 do 62 lat, zaś czas trwania cukrzycy wynosił od 11,1 do 14,1 roku. Populację badań stanowili chorzy leczeni uprzednio insuliną, przy czym w pracach EDITION 1 i Yokoyama 2006 wszyscy chorzy byli leczeni uprzednio intensywną insulinoterapią (BI + bolus ± OAD), w pracy Rosenstock 2001 – 63% pacjentów było wcześniej leczonych intensywnie, w pozostałych badaniach (EDITION 2, EDITION JP2, Berard 2015 i HOE 901/3002) wcześniejsza terapia obejmowała wyłącznie proste schematy insulinowe (BI + OAD). Wyjściowy średni poziom HbA1c różnił się pomiędzy badaniami i wynosił od 6,9% do 8,8%, zaś FPG mieściło się w granicach 7,4–11,1 mmol/l. Średni BMI wynosił od 24,8 do 36,6 kg/m², z niższymi wyjściowymi wartościami BMI w badaniach prowadzonych w populacji azjatyckiej (Tabela 12).

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 ± BOLUS ± OAD Z MIX ± OAD

W badaniach EDITION 1, 2 i JP2 uczestniczyli pacjenci w średnim wieku 58–61 lat, z T2DM zdiagnozowaną około 12,5–16,1 roku temu. W badaniach dla komparatora (MIX ± OAD) średnia wieku uczestników badań wahała się od 51,9 do 61,6 roku, zaś czas trwania cukrzycy wynosił od 8,9 do 16,2 roku. Populację badań stanowili chorzy leczeni uprzednio insuliną, przy czym w pracach Jia 2015, GINGER i DURABLE2 (ramię B) wszyscy chorzy byli leczeni uprzednio intensywną insulinoterapią (MIX BID ± OAD), w pozostałych badaniach wcześniejsza terapia obejmowała wyłącznie proste schematy insulinowe (BI + OAD). Wyjściowy średni poziom HbA1c wynosił od 8,0% do 9,0%, zaś FPG mieściło się w granicach 5,8–10,1 mmol/l. Średni BMI wynosił od 24,4 do 34,8 kg/m² (Tabela 12).

Tabela 12.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TE – charakterystyka wyjściowa pacjentów

Akronim badania	Porównanie	Liczebność	Populacja	Wiek w latach [średnia]	Czas trwania T2DM w latach [średnia]	HbA1c [%]	FPG / FBG [mmol/l]	Wcześniejsza terapia	Dawka dobową insuliny [U]	BMI [kg/m ²]
Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD										
EDITION 1 [21–24]	Gla-300 + bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	404 vs 403	O	60,1 vs 59,8	15,6 vs 16,1	8,2 vs 8,2	FPG: 8,8 vs 8,9	BI + bolus ± OAD	70,0 vs 70,3	36,6 vs 36,6
EDITION 2 [25–28]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	404 vs 407	O	57,9 vs 58,5	12,7 vs 12,5	8,3 vs 8,2	FPG: 8,2 vs 7,9	BI + OAD	64,1 vs 65,7	34,8 vs 34,8
EDITION JP 2 [29–32]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	121 vs 120	A	61,1 vs 60,5	14,0 vs 13,9	8,0 vs 8,1	FPG: 7,7 vs 7,4	BI + OAD	16,8 vs 16,1	25,7 vs 24,8
NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD										
Berard 2015 [70]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	34 vs 32	O	bd	bd	8,0 vs 8,2	8,1 vs 8,0	BI + OAD	41,0 vs 53,2	bd
HOE 901/3002 Massi Benedetti 2003 [49]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	77 vs 67	O	59,7 vs 60,5	11,2 vs 11,1	8,8 vs 8,8	FPG: 10,2 vs 10,9 FBG: 8,4 vs 8,1	BI + OAD	bd	29,7 vs 29,1
Rosenstock 2001 [68]	NPH ± bolus vs Gla-100 ± bolus	259 vs 259	O	59,2 vs 59,5	14,1 vs 13,4	8,5 vs 8,6	FPG: 11,1 vs 10,6 FBG: 9,2 vs 9,1	BI ± bolus ± OAD	bd	30,4 vs 30,7
Yokoyama 2006 [69]	NPH + bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	31 vs 31	A	62 vs 61	12 vs 14	6,9 vs 7,2	8,6 vs 8,4	BI + bolus ± OAD	41 vs 43	26,1 vs 26,4
MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD										
Ligthelm 2011 [77]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	137 vs 143	O	51,9 vs 53,5	11,1 vs 11,2	9,0 vs 9,0	FBG: 9,9 vs 9,9	BI + OAD	bd	33,1 vs 34,4
LanScape [78–80]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	164 vs 170	O	61,6 vs 61,6	13,0 vs 12,9	8,6 vs 8,6	6,0 vs 6,1	BI + OAD	42 vs 45	31,0 vs 31,2

Akronim badania	Porównanie	Liczebność	Populacja	Wiek w latach [średnia]	Czas trwania T2DM w latach [średnia]	HbA1c [%]	FPG / FBG [mmol/l]	Wcześniejsza terapia	Dawka dobową insuliny [U]	BMI [kg/m ²]
Tinahones 2014 [81, 82]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	236 vs 240	O	57,4 vs 57,7	12,2 vs 11,3	8,7 vs 8,6	6,4 vs 6,2	BI + OAD	33,8 vs 33,5	29,4 vs 29,8
Jin 2016 [83, 84]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	82 vs 78	A	59,5 vs 59,5	16,2 vs 15,2	8,5 vs 8,3	FPG: 6,0 vs 5,8	BI + OAD	bd	24,4 vs 24,7
Rosenstock 2008 [85, 86]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	187 vs 187	O	55,4 vs 54,0	10,9 vs 11,2	8,8 vs 8,9	9,5 vs 10,1	BI + OAD	52,5 vs 54,9	34,1 vs 34,8
Jia 2015 [71, 72]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	197 vs 202	A	59,1 vs 58,1	15,0 vs 15,3	8,6 vs 8,7	FPG: 10,0 vs 9,8	MIX BID ± OAD	44,2 vs 43,6	26,0 vs 26,0
GINGER [73–75]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	157 vs 153	O	60,9 vs 60,2	12,5 vs 12,8	8,5 vs 8,6	FPG: 9,7 vs 9,9	MIX BID ± OAD	58,3 vs 52,4	29,8 vs 30,3
DURABLE 2 A [76]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	200 vs 199	O	55,9 vs 58,2	8,9 vs 9,3	8,0 vs 8,0	FPG: 7,3 vs 7,3	BI + OAD	41,9 vs 41,0	32,4 vs 32,5
DURABLE 2 B [76]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	174 vs 171	O	55,4 vs 54,5	10,0 vs 9,6	8,0 vs 8,0	FPG: 8,0 vs 8,2	MIX BID + OAD	49,9 vs 50,0	33,3 vs 33,0

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

5.2.3. Schemat leczenia

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 ± BOLUS ± OAD Z NPH ± BOLUS ± OAD

W badaniach EDITION 1, EDITION 2 i EDITION JP2 ocenianą interwencję – Gla-300 – podawano raz dziennie. W pracach dla komparatora insulina NPH podawana była raz lub dwa razy dziennie. We wszystkich badaniach w grupach referencyjnych stosowano Gla-100 podawaną raz dziennie. W badaniach EDITION 1, Rosenstock 2001 i Yokoyama 2006 pacjenci, zarówno w grupie interwencji, jak i komparatora byli dodatkowo leczeni insuliną posiłkową. W pracy EDITION 1 chorzy otrzymywali insulinę posiłkową z częstością podań dostosowywaną indywidualnie do potrzeb pacjentów. W badaniu Rosenstock 2001 insulinę posiłkową podawano u chorych, którzy byli wcześniej leczeni tym rodzajem insuliny lub, którzy w trakcie badania wymagali rozpoczęcia takiej terapii. W badaniu Yokoyama 2006 wszyscy pacjenci otrzymywali bolus insuliną posiłkową TID (przed każdym dużym posiłkiem) (Tabela 13 Tabela 8).

Dodatkowo pacjenci mogli być leczeni OAD. W pracy EDITION 1 chorzy mogli otrzymywać wyłącznie MET, zaś w badaniach EDITION 2 i JP2 kontynuowano leczenie OAD sprzed badania, z wyjątkiem SU w badaniu EDITION 2, które wycofywano w chwili rozpoczęcia badania. W pracy HOE 901/3002 pacjenci mogli kontynuować wcześniejsze leczenie OAD w niezmiennych dawkach, w pracy Yokoyama 2006 dopuszczano wyłącznie terapię glimepirydem i/lub MET, zaś w pracy Rosenstock 2001 wycofywano wszystkie OAD w chwili rozpoczęcia badania. W badaniu Berard 2015 nie podano szczegółowych informacji na temat leczenia OAD (Tabela 13).

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 ± BOLUS ± OAD Z MIX ± OAD

W badaniach EDITION 1, EDITION 2 i EDITION JP2 ocenianą interwencję – Gla-300 – podawano raz dziennie. W pracach dla MIX ± OAD, terapia MIX realizowana była z zastosowaniem różnych insuliny: w trzech stosowano wyłącznie BIAsp 70/30 (Ligthelm 2011, LanScape i Jin 2016), w czterech BILis 75/25 lub 50/50 (Tinahones 2014, Rosenstock 2008, Jia 2015, DURABLE 2), z kolei w pracy GINGER stosowano BIH 70/30 lub BIAsp 70/30. W większości badań schemat leczenia zakładał podawanie MIX dwa razy na dobę, jednak w trzech pracach (Rosenstock 2008, Jia 2015, DURABLE 2 – ramię B) stosowano bardziej intensywną terapię, w której MIX podawane były trzy razy w ciągu dnia. We wszystkich badaniach w grupach referencyjnych stosowano Gla-100 podawaną raz dziennie, w większości pacjentom podawano również insulinę posiłkową – z głównym posiłkiem w badaniach LanScape, Tinahones 2014, Jin 2016 lub przed każdym dużym posiłkiem (TID) w pracach Rosenstock 2008, Jia 2015, GINGER, DURABLE 2 (Tabela 13).

We wszystkich pracach pacjenci otrzymywali ponadto leczenie OAD. W pracy EDITION 1 chorzy mogli otrzymywać wyłącznie MET, zaś w badaniach EDITION 2 i JP2 kontynuowano leczenie OAD sprzed badania, z wyjątkiem SU w badaniu EDITION 2, które wycofywano w chwili rozpoczęcia

badania. W pracach dla MIX, do stosowanych w badaniach OAD najczęściej należały: MET lub MET ± TZD (Tabela 13).

Tabela 13.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TE – schemat leczenia

Akronim badania	Schemat	Interwencja		Grupa kontrolna (referencyjna)		Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny
		Insulina	OAD	Insulina	OAD	
Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD						
EDITION 1 [21–24]	Gla-300 + bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	Gla-300 QD + bolus ^a	MET	Gla-100 QD bolus ^a	MET	SMPG na czczo 4,4–5,6 mmol/l
EDITION 2 [25–28]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 QD	<u>OAD sprzed badania:</u> ^b biguanidy, DPP-4, TZD i inne	Gla-100 QD	<u>OAD sprzed badania:</u> ^b biguanidy, DPP-4, TZD i inne	SMPG na czczo 4,4–5,6 mmol/l
EDITION JP 2 [29–32]	Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 QD	<u>OAD sprzed badania:</u> biguanidy, SU, DPP-4, inhibitory α-glukozydazy, TZD, glinidy	Gla-100 QD	<u>OAD sprzed badania:</u> biguanidy, SU, DPP-4, inhibitory α-glukozydazy, TZD, glinidy	SMPG na czczo 4,4–5,6 mmol/l
NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD						
Berard 2015 [70]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH QD / BID	bd	Gla-100 QD	bd	bd
HOE 901/3002 Massi Benedetti 2003 [49]	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH QD	<u>OAD sprzed badania:</u> SU, MET, akarboza i inne	Gla-100 QD	<u>OAD sprzed badania:</u> SU, MET, akarboza i inne	FBG ≤6,66 mmol/l przez 2–4 dni przy braku hipoglikemii nocnej
Rosenstock 2001 [68]	NPH ± bolus vs Gla-100 ± bolus	NPH QD / BID ± bolus ^c	brak	Gla-100 QD ± bolus ^c	brak	FPG: 4,4–7,8 mmol/l
Yokoyama 2006 [69]	NPH + bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	NPH QD + bolus TID	Glimepiryd i/lub MET	Gla-100 QD + bolus TID	Glimepiryd i/lub MET	BI: FBG: 6–7,8 mmol/l Bolus: glukoza po posiłku 7–9,5 mmol/l
MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD						
Ligthelm 2011 [77]	MIX + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX BID (BIAsp 70/30)	MET ± TZD ^d	Gla-100 QD rano lub wieczorem	MET + sekretagogi (m.in. pochodne SU, glinidy) ± TZD ^d	FBG: 4,4–6,1 mmol/l

Akronim badania	Schemat	Interwencja		Grupa kontrolna (referencyjna)		Docelowy poziom glikemii przy miareczkowaniu insuliny
		Insulina	OAD	Insulina	OAD	
LanScape [78–80]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	MIX BID (BIAsp 70/30)	± MET	Gla-100 QD + bolus QD	± MET	MIX: FPG 4,3–6,1 mmol/l na podstawie 2 pomiarów SMPG (na czczo i przed obiadem) Gla-100: FPG <6,2 mmol/l bolus: PPG <7,5 mmol/l
Tinahones 2014 [81, 82]	MIX + OAD vs Gla-100 + bolus + OAD	MIX BID (BILis 75/25)	MET ± TZD (pioglitazon)	Gla-100 QD + bolus QD	MET ± TZD (pioglitazon)	MIX: FBG lub równoważne osoczkowemu stężenie glukozy we krwi przed obiadem <6,1 mmol/l Gla-100: równoważne osoczkowemu FBG 4,4–5,5 mmol/l bolus: równoważne osoczkowemu stężenie glukozy we krwi przed posiłkiem 5,6–6,7 mmol/l (przed posiłkiem, po największym posiłku lub przed snem)
Jin 2016 [83, 84]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	MIX BID (BIAsp 70/30)	<u>OAD sprzed badania:</u> ± MET, SU, meglitinid, inhibitory α-glukozydazy	Gla-100 QD + bolus QD / BID	<u>OAD sprzed badania:</u> ± MET, SU, meglitinid, inhibitory α-glukozydazy	FPG: 3,9–5,6 mmol/l
Rosenstock 2008 [85, 86]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	MIX TID (BILis 50/50 / BILis 75/25)	<u>OAD sprzed badania:</u> ± MET ± TZD ^e	Gla-100 QD + bolus TID	<u>OAD sprzed badania:</u> ± MET ± TZD ^e	FPG <6,1 mmol/l
Jia 2015 [71, 72]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	MIX TID (BILis 50/ BILis 25)	MET, inhibitory α-glukozydazy	Gla-100 QD + bolus TID	MET, inhibitory α-glukozydazy	FBG <6,1 mmol/l PBG <7,8 mmol/l
GINGER [73–75]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	MIX BID (BIH 70/30 lub BIAsp 70/30)	MET	Gla-100 QD + bolus TID	MET	FBG ≤5,5 mmol/l PBG ≤7,5 mmol/l
DURABLE 2 A [76]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	MIX BID (BILis 75/25)	<u>OAD sprzed badania:</u> ^f MET, TZD	Gla-100 QD + bolus TID	<u>OAD sprzed badania:</u> ^f MET, TZD	FPG <6,1 mmol/l
DURABLE 2 B [76]	MIX ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	MIX TID (BILis 50/50)	<u>OAD sprzed badania:</u> ^f MET, TZD	Gla-100 QD + bolus TID	<u>OAD sprzed badania:</u> ^f MET, TZD	FPG <6,1 mmol/l

a) Częstość podań bolusów dostosowywano do potrzeb pacjenta. Dostosowanie dawki przed posiłkiem, w zależności od wartości SMPG po posiłku (zakres docelowy 6,7–8,9 mmol/l) lub wartości przed następnym posiłkiem lub przed snem (5,0–7,2 mmol/l); b) Kontynuowano leczenie OAD w dawce sprzed badania, z wyjątkiem SU, które wycofywano; c) Kontynuowano leczenie insuliną posiłkową, jeśli była przyjmowana przed badaniem lub rozpoczynano jej podawanie gdy BG >7,8 mmol/l. Dostosowywano dawkowanie do momentu osiągnięcia docelowych wartości glikemii; d) Zoptymalizowano przyjmowanie MET do 2000–2500 mg/d. Pacjenci, u których po 4 tyg. fazy wstępnej FPG i BG przed posiłkiem wieczornym ≤7,8 mmol/l lub pojedynczy pomiar ≤3,9 mmol/l nie kontynuowali udziału w badaniu. Zaprzestano przyjmowania inhibitorów α-glukozydazy; e) pacjenci kontynuowali terapię OAD, z wykluczeniem pochodnych sulfonilomocznika i glinidów, które zostały przerwane po randomizacji; f) Zaprzestano przyjmowania pochodnych SU.

5.2.4. Definicje punktów końcowych

W uwzględnionych badaniach, podobnie jak w populacji TN, stwierdzono różnice w zakresie przyjętych definicji hipoglikemii (Tabela 14). W szczególności różnice te dotyczyły wartości glikemii, przy której raportowano wystąpienie zdarzenia. Najbardziej spójne we wszystkich badaniach są definicje ciężkiej hipoglikemii oraz hipoglikemii ogółem, stąd w odniesieniu do tych punktów końcowych możliwe będzie przeprowadzenie najbardziej wiarygodnego porównania pośredniego. Odnosząc się z kolei do definicji hipoglikemii nocnych w części badań, jako nocne, raportowano epizody, które wystąpiły w ściśle określonych przedziałach godzinowych (pomiędzy 23:00/24:00 a 6:00), w innych określono bardziej elastyczny przedział czasowy, w którym epizod traktowano jako nocny (np. pora snu, od momentu podania wieczornej dawki insuliny do przebudzenia się w dniu następnym / podania porannej dawki insuliny). Wydaje się jednak, że powyższe różnice w definicji hipoglikemii nocnych nie mają istotnego znaczenia praktycznego, gdyż dotyczą tej samej części doby, a ewentualne rozbieżności mają raczej charakter losowy i nie wpływają w sposób istotny na wyniki. Pomimo istnienia pewnych rozbieżności w definicjach wymienionych punktów końcowych przeprowadzono porównanie pośrednie dla wspomnianych hipoglikemii, mając na uwadze ograniczenia z tym związane. Z uwagi na brak wyników w badaniach dla komparatorów nie będzie możliwe przeprowadzenia porównania obejmującego hipoglikemie skalsyfikowane wg ADA jako epizody 2. stopnia (<3,0–3,1 mmol/l).

Tabela 14.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TE – definicje hipoglikemii

Badanie	Udokumentowana	Objawowa	Nocna	Ogółem	Ciężka
Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD					
EDITION 1 [21–24]	PG ≤3,9 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa, w tym ciężka)	Objawy kliniczne przy SMPG ≤3,9 mmol/l	Występująca między północą a 05:59	Wszystkie zareportowane epizody hipoglikemii	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, celem podaży węglowodanów, glukagonu lub zastosowania innej terapii.
	PG <3,0 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa, w tym ciężka)	Objawy kliniczne przy SMPG <3,0 mmol/l	Występująca między północą a 05:59		
EDITION 2 [25–28]	PG ≤3,9 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa, w tym ciężka)	Objawy kliniczne przy SMPG ≤3,9 mmol/l.	Występująca między północą a 05:59	Wszystkie zareportowane epizody hipoglikemii	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, celem podaży węglowodanów, glukagonu lub zastosowania innej terapii.
	PG <3,0 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa, w tym ciężka)	Objawy kliniczne przy SMPG <3,0 mmol/l	Występująca między północą a 05:59		
EDITION JP 2 [29–32]	PG ≤3,9 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa, w tym ciężka)	Objawy kliniczne przy SMPG ≤3,9 mmol/l.	Występująca między północą a 05:59	Wszystkie zareportowane epizody hipoglikemii	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, celem podaży węglowodanów, glukagonu lub zastosowania innej terapii.
	PG <3,0 mmol/l (objawowa lub bezobjawowa, w tym ciężka)	Objawy kliniczne przy SMPG <3,0 mmol/l	Występująca między północą a 05:59		
NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD					
Berard 2015 [70]	-	Objawy kliniczne przy BG <4,0 mmol/l	Występująca w czasie snu.	-	BG <2,8 mmol/l
HOE 901/3002 Massi Benedetti 2003 [49]	-	Objawy kliniczne niedocukrzenia przy BG <2,8 mmol/l.	Występująca w czasie snu, między wieczornym podaniem insuliny, a porannym pomiarem FBG lub po porannej dawce insuliny.	-	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, stężenie BG <2,8 mmol/l lub następuje szybka poprawa kliniczna po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu.
Rosenstock 2001 [68]	-	Objawy kliniczne (niezależnie od pomiaru BG) Objawy kliniczne przy BG <2,0 mmol/l	Występująca w czasie snu, między wieczornym podaniem insuliny a podaniem insuliny następnego dnia rano.	-	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby, stężenie BG <2,0 mmol/l lub następuje szybka poprawa kliniczna po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu.
Yokoyama 2006 [69]	-	-	-	Objawy kliniczne lub BG <3,3 mmol/l	Wymagana pomoc innej osoby.
MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD					

Badanie	Udokumentowana	Objawowa	Nocna	Ogółem	Ciężka
Ligthelm 2011 [77]	-	-	Występująca między godziną 23:00 a 06:00	Wszystkie zareportowane epizody hipoglikemii: mniejsze, ciężkie i objawowe	Typowe objawy niedocukrzenia, wymagana pomoc innej osoby.
LanScape [78–80]	-	-	Jakkolwiek epizod hipoglikemii występujący pomiędzy snem, a przebudzeniem się.	Wszystkie epizody hipoglikemii, niezależnie od stopnia ciężkości i pory raportowania	Typowe objawy niedocukrzenia, wymagana pomoc innej osoby, stężenie BG <2,0 mmol/l lub następuje szybka poprawa kliniczna po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu.
Tinahones 2014 [81, 82]	-	Objawy kliniczne przy PG ≤3,9 mmol/l.	Jakkolwiek epizod hipoglikemii występujący pomiędzy snem, a przebudzeniem się.	Wszystkie epizody hipoglikemii z BG ≤3,9 mmol/l, w tym objawowe, bezobjawowe, noce i ciężkie	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby w celu podania węglowodanów, glukagonu lub inne działanie resuscytacyjne.
Jin 2016 [83, 84]	-	Objawy kliniczne (potwierdzone lub nie pomiarem BG)	Jakkolwiek epizod hipoglikemii występujący pomiędzy snem, a przebudzeniem się.	-	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby stężenie glukozy we krwi <2,0 mmol/l lub następuje szybka poprawa kliniczna po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu.
Rosenstock 2008 [85, 86]	-	Typowe objawy hipoglikemii w połączeniu z wynikiem pomiaru stężenia glukozy w osoczu ≤4 mmol/l; ≤3,3 mmol/l; ≤2,8 mmol/l.	-	Epizody hipoglikemii objawowej, potwierdzone lub nie stężeniem glukozy w osoczu.	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby.
Jia 2015 [71, 72]	-	Objawy kliniczne przy PG <3,9 mmol/l.	-	Wszystkie epizody hipoglikemii, w tym objawowe, bezobjawowe, potwierdzone lub nie stężeniem glukozy we krwi.	Typowe objawy niedocukrzenia, wymagana pomoc innej osoby.
GINGER [73–75]	-	Objawy kliniczne (brak szczegółowej definicji)	Brak definicji	Wszystkie epizody hipoglikemii (brak szczegółowej definicji)	Typowe objawy niedocukrzenia, wymagana pomoc innej osoby, stężenie glukozy we krwi <2,0 mmol/l lub następuje szybka poprawa kliniczna po spożyciu węglowodanów, podaniu dożylnym glukozy lub glukagonu.

Badanie	Udokumentowana	Objawowa	Nocna	Ogółem	Ciężka
DURABLE 2 [76]	-	-	Występująca między wieczornym podaniem insuliny, a posiłkiem lub podaniem insuliny następnego dnia rano.	Wszystkie epizody hipoglikemii objawowej lub potwierdzonej pomiarem BG $\leq 3,9$ mmol/l	Epizod wymagający pomocy drugiej osoby.

5.2.5. Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 ± BOLUS ± OAD Z NPH ± BOLUS ± OAD

Efekt terapeutyczny, w postaci zmiany poziomu HbA1c, uzyskany w grupie referencyjnej badań EDITION 1, EDITION 2 i EDITION JP2 wyniósł od -0,6% do -0,8%, w krótszym 24-tygodniowym okresie obserwacji oraz od -0,3% do -0,7% w dłuższej 48-tygodniowej obserwacji, 24–41% pacjentów osiągnęło docelowe wartości HbA1c <7%. W badaniach dla komparatora, zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych wynosiła od -0,3% do -0,6%. We wszystkich badaniach obserwowano przyrost masy ciała, który w badaniach dla Gla-300 wynosił od 0,4 do 1,4 kg, zaś w badaniach dla komparatora od 0,2 do 0,8 kg. Końcowa dobowo dawka insuliny w badaniach EDITION 2 i JP2, w krótszym okresie obserwacji, wynosiła odpowiednio 82 i 20 U/d, zaś w jedynym badaniu dla komparatora, w którym podano tę informację, dobowo dawka insuliny pod koniec 26-tygodniowego okresu obserwacji wyniosła 42 U/d (Tabela 15).

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 ± BOLUS ± OAD Z MIX ± OAD

Analiza wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej Gla-100 ± bolus ± OAD wskazuje na względną homogeniczność uwzględnionych badań. Efekt terapeutyczny, w postaci zmiany poziomu HbA1c, uzyskany w grupie referencyjnej badań EDITION 1, 2 i JP2 wyniósł od -0,6% do -0,8% (średnia ważona -0,7%), w krótszym 24-tygodniowym okresie obserwacji, oraz od -0,3% do -0,7% (średnia ważona -0,6%) w dłuższej, 48-tygodniowej obserwacji, 24–41% pacjentów osiągnęło docelowe wartości HbA1c <7%. W badaniach dla komparatora (MIX ± OAD), zmiana HbA1c względem wartości wyjściowych wynosiła od nieznacznego przyrostu na poziomie 0,1–0,2% do redukcji średniej wartości o -2,1%, niemniej średnia ważona z wszystkich badań wynosiła -0,9% i była zbliżona do średniej z badań dla interwencji. Docelowe wartości HbA1c osiągnęło od 14% do 54% chorych. We wszystkich badaniach, w wyniku terapii Gla-100 ± bolus ± OAD, nastąpił przyrost masy ciała, który w badaniach dla Gla-300 wynosił od 0,4 do 1,4 kg, zaś w badaniach dla komparatora od 0,5 do 4,5 kg. Końcowa dobowo dawka insuliny w badaniach EDITION 2 i JP2, w krótszym okresie obserwacji, wynosiła odpowiednio 82 i 20 U/d, zaś w badaniach dla komparatora dobowo dawka insuliny pod koniec okresu obserwacji wyniosła od 51 do nawet 146 U/d (Tabela 15).

Tabela 15.
Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TE – wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej

Akronim badania	N	OI [tyg.]	Średnia zmiana HbA1c [%]	HbA1c </=7% [% pts]	Średnia zmiana masy ciała [kg]	Średnia końcowa dobową dawką insuliny	
						[U]	[U/kg]
Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD							
EDITION 1 [21–24]	402	24	-0,8	40,9	0,9	bd	1,43
		48	-0,7	bd	1,4	bd	1,45
EDITION 2 [25–28]	406	24	-0,6	30,4	0,7	81,9	0,84
		48	-0,5	bd	1,1	85,1	0,87
EDITION JP 2 [29–32]	120	24	-0,6	24,2	0,4	20,2	0,30
		48	-0,3	bd	0,5	20,6	0,30
NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD							
Berard 2015 [70]	32	26	-0,3	bd	0,8	bd	bd
HOE 901/3002 Massi Benedetti 2003 [49]	67	52	bd	bd	0,2	bd	bd
Rosenstock 2001 [68]	259	28	-0,4	bd	0,4	bd	bd
Yokoyama 2006 [69]	31	26	-0,6	bd	bd	42	bd
MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD							
Ligthelm 2011 [77]	141	24	-1,2	22,0	1,4	bd	0,63
LanScape [78–80]	170	24	-1,0	20,6	2,1	93	bd
Tinahones 2014 [81, 82]	240	24	-1,1	30,0	0,5	50,8	bd
Jin 2016 [83, 84]	78	24	-0,9	33,3	1,2	bd	bd
Rosenstock 2008 [85, 86]	187	24	-2,1	54,0	4,5	146	1,4
Jia 2015 [71, 72]	202	24	-1,1	34,2	0,7	54,0	0,76
GINGER [73–75]	153	52	-1,3	46,6	3,6	98,0	bd
DURABLE 2 A [76]	199	26	0,1	14,1	0,9	69,4	0,77
DURABLE 2 B [76]	171	26	0,2	18,1	0,9	74,4	0,81

5.2.6. Podsumowanie

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 ± BOLUS ± OAD Z NPH ± BOLUS ± OAD

Analiza homogeniczności wskazuje na ogólną zbieżność pomiędzy badaniami dla Gla-300 ± bolus ± OAD a NPH ± bolus ± OAD w zakresie metodyki. Niemniej badania dla komparatora cechowały się niższą wiarygodnością metodologiczną ocenioną przy zastosowaniu narzędzia Cochrane (RoBv2). W badaniach uczestniczyli pacjenci leczeni uprzednio schematem insulinowym – w części badań wcześniejsza terapia obejmowała wyłącznie proste schematy insulinowe (BI + OAD), zaś w części chorzy byli leczeni intensywną insulinoterapią (BI + bolus ± OAD). Pomimo wspomnianych różnic w zakresie terapii stosowanych przed włączeniem do badań, nie obserwowano znacznych rozbieżności w charakterystyce wyjściowej populacji poszczególnych prac. We wszystkich badaniach schemat terapeutyczny obejmował BI i OAD, a dodatkowo w niektórych badaniach dopuszczano również stosowanie insuliny posiłkowej w zależności od potrzeby pacjenta, do trzech razy w ciągu dnia. W zakresie efektów terapeutycznych uzyskiwanych we wspólnej grupie referencyjnej Gla-100 ± bolus ± OAD stwierdzono względną homogeniczność – nieznaczne rozbieżności należy traktować jako naturalną różnorodność pacjentów z T2DM. Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD względem NPH ± bolus ± OAD w populacji pacjentów TE uznano za zasadne.

BADANIA UMOŻLIWIAJĄCE PORÓWNANIE GLA-300 ± BOLUS ± OAD Z MIX ± OAD

Analiza homogeniczności wskazuje na ogólną zbieżność pomiędzy badaniami dla Gla-300 ± bolus ± OAD a MIX ± OAD w zakresie metodyki. Niemniej badania cechowały się niższą wiarygodnością metodologiczną ocenioną przy zastosowaniu narzędzia Cochrane (RoBv2). W badaniach uczestniczyli pacjenci leczeni uprzednio schematem insulinowym – w części badań wcześniejsza terapia obejmowała wyłącznie proste schematy insulinowe (BI + OAD), zaś w części chorzy byli leczeni intensywną insulinoterapią (MIX BID ± OAD). Pomimo wspomnianych różnic w zakresie terapii stosowanych przed włączeniem do badań, nie obserwowano znacznych rozbieżności w charakterystyce wyjściowej populacji poszczególnych prac. We wszystkich badaniach schemat terapeutyczny obejmował BI i OAD, a dodatkowo w niektórych badaniach dopuszczano również stosowanie insuliny posiłkowej, do trzech razy w ciągu dnia, w zależności od potrzeby pacjenta. W zakresie efektów terapeutycznych uzyskiwanych we wspólnej grupie referencyjnej Gla-100 ± bolus ± OAD stwierdzono względną homogeniczność, a nieznaczne obserwowane rozbieżności należy traktować jako naturalną różnorodność pacjentów z T2DM. W badaniach dla komparatora MIX podawane były z różną częstością wynoszącą 2 lub 3 iniekcje w ciągu dnia, co odzwierciedla różnice populacyjne w zapotrzebowaniu na insulinę. Porównanie pośrednie z dostosowaniem Gla-300 ± bolus ± OAD względem MIX ± OAD uznano za zasadne.

6. Wyniki analizy klinicznej

Szczegółowe wyniki uzyskane w poszczególnych badaniach spełniających kryteria włączenia do analizy oraz wyniki metaanaliz wraz z wykresami typu *forest plot* dla poszczególnych punktów końcowych przedstawiono w załączonym do analizy klinicznej pliku Excel, oraz w Aneksie A i B.

6.1. Populacja pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (TN)

W populacji TN dostępne są wyniki porównania bezpośredniego Gla-300 + OAD względem NPH + OAD pochodzące z badania Ling 2021. Niemniej badanie to obejmuje niewielką liczebnie populację pacjentów o etniczności azjatyckiej, z tego względu w analizie klinicznej przeprowadzono również porównanie pośrednie Gla-300 i NPH przez wspólną grupę referencyjną.

6.1.1. Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

6.1.1.1. KONTROLA GLIKEMII

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią Gla-300 + OAD i NPH + OAD w zakresie kontroli glikemii u pacjentów nieleczonych uprzednio terapią insulinową. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do zmiany HbA1c, jak i zmiany FPG względem wartości wyjściowych, zarówno w krótszym (24–26 tyg.), jak i w dłuższym (36–52 tyg.) okresie interwencji. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% (Tabela 16).

Tabela 16.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do kontroli glikemii

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/RR [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
Zmiana HbA1c [%]	24–26	O, A	MD = 0,04 [-0,09; 0,16]	MD = 0,09 [0,01; 0,16]	WMD = -0,05 [-0,20; 0,09]
	36–52	O	MD = -0,08 [-0,227; 0,069]	MD = 0,05 [-0,07; 0,16]	WMD = -0,13 [-0,32; 0,06]
Zmiana FPG [mmol/l]	24–26	O, A	MD = 0,31 [0,11; 0,51]	MD = 0,16 [-0,02; 0,34]	WMD = 0,15 [-0,12; 0,41]
	36–52	O	MD = 0,07 [-0,26; 0,40]	MD = 0,15 [-0,01; 0,31]	WMD = -0,08 [-0,45; 0,29]
HbA1c <7,0%	24–26	O, A	RR = 1,00 [0,90; 1,12]	RR = 0,98 [0,87; 1,11]	RR = 1,02 [0,86; 1,20]
HbA1c ≤6,5%	24–26	O, A	RR = 0,96 [0,81; 1,15]	bd	-

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.1.1.2. ZMIANA MASY CIAŁA

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy Gla-300 + OAD i NPH + OAD w odniesieniu do średniej zmiany masy ciała zarówno w krótszym, jak i dłuższym okresie obserwacji (Tabela 17).

Tabela 17.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
Zmiana masy ciała [kg]	24–26	O, A	-0,06 [-0,38; 0,26]	-0,61 [-1,35; 0,13]	0,55 [-0,25; 1,35]
	36–52	O	-0,24 [-0,81; 0,33]	-0,17 [-0,52; 0,19]	-0,07 [-0,75; 0,60]

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.1.1.3. HIPOGLIKEMIE

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia Gla-300 + OAD w porównaniu ze schematem NPH + OAD prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka hipoglikemii nocnej oraz hipoglikemii ogółem w 6-miesięcznym okresie obserwacji. Epizody ciężkiej hipoglikemii występowały u niewielkiego odsetka pacjentów – nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Niemniej epizody hipoglikemii objawowej 2. stopnia wg klasyfikacji ADA (<3,0–3,1 mmol/l), występowały rzadziej podczas leczenia Gla-300 + OAD w porównaniu z NPH + OAD, osiągając istotność statystyczną w dłuższym okresie obserwacji (36–48 tyg.). Wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych z wykorzystaniem dostępnych danych, przedstawiono poniżej (Tabela 18; Tabela 19).

Tabela 18.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – odsetek pacjentów ze zdarzeniem

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
Ciężka	24–26	O, A	0,73 [0,22; 2,41]	1,19 [0,68; 2,08]	0,61 [0,16; 2,29]
	36–48	O	0,67 [0,24; 1,87]	0,45 [0,07; 3,00]	1,48 [0,17; 12,65]
Nocna	24–26	O, A	0,81 [0,69; 0,94]	1,73 [1,38; 2,17]	0,47 [0,35; 0,61]
	36–52	O	0,92 [0,74; 1,13]	1,59 [0,72; 3,53]	0,58 [0,25; 1,31]
Ogółem	24–26	O, A	0,92 [0,85; 0,99]	1,05 [0,95; 1,15]	0,87 [0,78; 0,99]
	48	O	0,93 [0,84; 1,03]	bd	-
Potwierdzona <3,0 mmol/l lub ciężka	24–26	O, A	0,76 [0,61; 0,95]	bd	-
	48	O	0,64 [0,48; 0,86]	bd	-
Objawowa	24–26	O, A	0,63 [0,45; 0,87]	0,83 [0,52; 1,34]	0,75 [0,42; 1,34]

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
<= 3,0/3,1 mmol/l	36-48	O	0,65 [0,47; 0,90]	0,99 [0,81; 1,20]	0,66 [0,45; 0,96]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

Tabela 19. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – częstość epizodów

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (Iloraz częstości [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
Ciężka	24	O	0,98 [0,23; 4,20]	bd	-
Nocna	26	A	0,82 [0,61; 1,10]	bd	-
Ogółem	24-26	O, A	0,82 [0,70; 0,97]	bd	-
Potwierdzona <= 3,0 mmol/l lub ciężka	24-26	O, A	0,79 [0,54; 1,15]	bd	-
	48	O	0,82 [0,57; 1,18]	bd	-
Objawowa <= 3,0/3,1 mmol/l	24-26	O, A	0,62 [0,43; 0,90]	bd	-
	36-48	O	0,70 [0,48; 1,01]	1,27 [0,91; 1,79]	0,55 [0,33; 0,91]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.1.1.4. DAWKA INSULINY

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że podczas terapii Gla-300 + OAD pacjenci otrzymywali istotnie statystycznie wyższą średnią dobową dawkę insuliny w porównaniu z terapią NPH + OAD. Wynik porównania pośredniego był istotny statystycznie zarówno w odniesieniu do całkowitej średniej dobowej dawki zużywanej w ciągu dnia, jak i średniej dobowej dawki w przeliczeniu na kg masy ciała pacjenta (Tabela 20).

Tabela 20. Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do końcowej dawki insuliny

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
Końcowa dawka insuliny [U/d]	24-26	O, A	7,40 [3,38; 11,42]	-1,87 [-3,39; -0,35]	WMD = 9,27 [4,97; 13,57]
Końcowa dawka insuliny [U/kg/d]	24-26	O	0,09 [0,05; 0,13]	-0,03 [-0,07; 0,02]	WMD = 0,12 [0,06; 0,18]
	36-52	O	0,11 [0,07; 0,15]	-0,02 [-0,04; -0,00]	WMD = 0,13 [0,09; 0,18]

Kolorem czerwonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii NPH
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.1.1.5. JAKOŚĆ ŻYCIA I OCENA SATYSFAKCJI Z LECZENIA

Z uwagi na ograniczone dane (wyniki pojedynczych badań) w przypadku oceny satysfakcji z leczenia ograniczono się do zestawienia wyników uzyskanych w badaniach dla Gla-300 + OAD i NPH + OAD bez przeprowadzania formalnego porównania pośredniego.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem w odniesieniu do wyniku ogólnego kwestionariusza DTSQs zarówno w badaniach dla Gla-300, jak i NPH. Podobnie wyniki dotyczące obciążenia hiperglikemią i hipoglikemią nie były istotne statystycznie w żadnym w uwzględnionych badań (Tabela 21; Tabela).

Terapia Gla-300, w dłuższym 12-miesięcznym okresie obserwacji, wiązała się natomiast z istotnie statystycznie mniejszą obawą przed epizodami hipoglikemii ocenianą przy zastosowaniu kwestionariusza HFS-II (Tabela 21). Obserwowana różnica nie była jednak istotna klinicznie. W żadnym z badań dla komparatora nie przedstawiono wyników dla analogicznej oceny.

Tabela 21.
Wyniki porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia i jakości życia – badanie EDITION 3 [12, 13, 35]

Domena	OI [tyg.]	Gla-300 + OAD		Gla-100 + OAD		Porównanie MD [95%CI]
		N	Średnia (SD) / [95%CI]	N	Średnia (SD) / [95%CI]	
Satysfakcja z leczenia (DTSQs)						
Wynik ogólny	24		4,89 [4,41; 5,37]		5,12 [4,63; 5,61]	-0,23 [-0,92; 0,46] ^a
	48		32,1 (4,7)		31,7 (5,0)	0,40 [-0,25; 1,05] ^a
Satysfakcja z obecnego leczenia			1,1 (1,7)		1,2 (1,6)	-0,10 [-0,32; 0,12] ^a
Wygoda			0,7 (1,6)		0,9 (1,5)	-0,20 [-0,41; 0,01] ^a
Elastyczność			0,5 (1,7)		0,7 (1,6)	-0,20 [-0,42; 0,02] ^a
Rozumienie choroby		432	0,5 (1,3)	430	0,7 (1,2)	-0,20 [-0,37; -0,03]^a
Rekomendacja terapii innym	24		0,8 (1,5)		1,0 (1,6)	-0,20 [-0,41; 0,01] ^a
Chęć kontynuacji			1,1 (1,9)		1,1 (1,7)	0,00 [-0,24; 0,24] ^a
Obciążenie hiperglikemią			-1,83 [-2,01; -1,65]		-1,58 [-1,77; -1,40]	-0,25 [-0,51; 0,01] ^a
Obciążenia hipoglikemią			0,38 [0,21; 0,56]		0,44 [0,26; 0,61]	-0,06 [-0,31; 0,19] ^a
Strach przed hipoglikemią (HFS-II)						
Wynik ogólny	24		-0,09 (0,02)		-0,07 (0,02)	-0,02 [-0,09; 0,04]
	48	432	0,52 (0,63)	430	0,61 (0,68)	-0,09 [-0,18; -0,002]^a

DTSQs (Status Version) – składa się z 8 pytań, pierwsze 6 oceniane są w skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza bardzo niezadowolony / bardzo niewygodny, a 6 bardzo zadowolony / bardzo wygodny, wynik całościowy obejmuje 6 pierwszych pytań. Maksymalny wynik wynosi 36, im wyższy wynik tym większa satysfakcja z leczenia. Pytania 7 i 8 określają stopień obciążenia hiperglikemią / hipoglikemią, oceniany w skali od 0 (w ogóle) do 6 (cały czas). Im wyższy wynik tym większe obciążenie hiper- / hipoglikemią.

a) Obliczenia własne

Tabela 22.
Wyniki porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia

Badanie	Domena	OI [tyg.]	NPH + OAD		Gla-100 + OAD		Porównanie MD [95%CI]
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Satysfakcja z leczenia (DTSQs)							
Hermanns 2015	Wynik ogółem	24	111	2,1 (7,36)	118	3,2 (8,04)	-1,10 [-3,09; 0,89] ^a
LANCELOT		36	349	31,0 (5,7) ^b	352	31,8 (4,7) ^b	-0,7 [-1,4; 0,1]
Hermanns 2015	Obciążenie hiperglikemią	24	111	2,2 (1,73) ^b	118	2,2 (1,57) ^b	0,00 [-0,43; 0,43] ^a
Hermanns 2015	Obciążenie hipoglikemią	24	111	1,0 (1,47) ^b	118	1,2 (1,57) ^b	-0,20 [-0,59; 0,19] ^a
Satysfakcja z leczenia (DTSQc)							
Eliaschewitz 2006	Wynik ogółem	24	250	16,0 (3,3) ^b	231	16,6 (2,6) ^b	-0,60 [-1,13; -0,07] ^a

DTSQs (Status Version) – składa się z 8 pytań, pierwsze 6 oceniane są w skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza bardzo niezadowolony / bardzo niewygodny, a 6 bardzo zadowolony / bardzo wygodny, wynik całkowity obejmuje 6 pierwszych pytań. Maksymalny wynik wynosi 36, im wyższy wynik tym większa satysfakcja z leczenia. Pytania 7 i 8 określają stopień obciążenia hiperglikemią / hipoglikemią, oceniany w skali od 0 (w ogóle) do 6 (cały czas). Im wyższy wynik tym większe obciążenie hiper- / hipoglikemią.

DTSQc (Change Version) – wersja kwestionariusza DTSQ opracowana w celu zniesienia efektu „sufitu” występującego w skali DTSQs. W kwestionariuszu DTSQc pacjenci odpowiadają na pytania w odniesieniu do ich uprzedniego leczenia.

a) Obliczenia własne; b) Wynik końcowy

6.1.1.6. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa insuliny Gla-300 i NPH stosowanych w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insulinami. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE i SAE ogółem, podobnie jak AE prowadzących do przerwania terapii, zgonów czy nowotworów. Wyniki porównania nie wskazywały ponadto na zwiększone ryzyko występowania reakcji w miejscu podania u pacjentów leczonych Gla-300 względem NPH (Tabela 23).

Tabela 23.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych

AE	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
Ogółem	24	O, A	1,00 [0,84; 1,18]	1,04 [0,93; 1,16]	0,96 [0,78; 1,17]
	36–48	O	1,00 [0,90; 1,11]	0,95 [0,78; 1,15]	1,06 [0,85; 1,31]
Związane z leczeniem	24	O, A	bd	0,84 [0,60; 1,18]	-
Prowadzące do przerwania leczenia	24–26	O, A	1,10 [0,41; 2,93]	0,98 [0,51; 1,88]	1,12 [0,34; 3,63]
	36–48	O	1,13 [0,44; 2,91]	0,75 [0,24; 2,33]	1,51 [0,35; 6,62]
Reakcje w miejscu podania leku	24	O, A	0,98 [0,54; 1,76]	0,83 [0,44; 1,55]	1,18 [0,50; 2,80]
	48	O	0,77 [0,44; 1,37]	bd	-
SAE ogółem	24–26	O, A	0,96 [0,63; 1,47]	1,03 [0,58; 1,84]	0,93 [0,45; 1,91]
	36–48	O	0,90 [0,58; 1,40]	1,21 [0,59; 2,49]	0,75 [0,32; 1,74]
SAE - nowotwory	24	O, A	1,01 [0,14; 7,12]	2,97 [0,12; 72,59]	0,34 [0,01; 14,34]

AE	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	NPH + OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD
	36	O	bd	1,24 [0,08; 19,40]	-
Zgon	24	O, A	1,56 [0,24; 9,97]	0,98 [0,13; 7,54]	1,60 [0,10; 25,22]
	36–48	O	3,02 [0,12; 73,95]	0,40 [0,08; 2,07]	7,47 [0,21; 270,72]

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.1.2. Porównanie bezpośrednie Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

6.1.2.1. KONTROLA GLIKEMII

W badaniu Ling 2021, bezpośrednio porównującym Gla-300 + OAD względem NPH + OAD, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema interwencjami w odniesieniu do kontroli glikemii wyrażonej średnią zmianą HbA1c oraz FPG (Tabela 24). Odsetki pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c <7% były takie same w obu analizowanych grupach. Niemniej znacznie wyższy odsetek chorych leczonych Gla-300 uzyskał docelowe wartości HbA1c bez doświadczania epizodów hipoglikemii w porównaniu z chorymi leczonymi NPH. Z uwagi na małą próbę badania, wynik porównania Gla-300 i NPH nie osiągnął progu istotności statystycznej. (Tabela 25).

Tabela 24.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania bezpośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD [dane ciągłe]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Gla-300 + OAD		NPH + OAD		Wynik porównania	
		N	Wynik końcowy [Średnia (SD)]	N	Wynik końcowy [Średnia (SD)]	LSM [95% CI]	P
Zmiana HbA1c [%]	24	23	7,44 (0,54)	23	7,43 (0,79)	-0,16 [-0,57; 0,25]	0,43
Zmiana FPG [mmol/l]			6,92 (1,96)		7,36 (2,08)	-0,30 [-1,89; 1,30]	0,70

Tabela 25.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania bezpośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD [dane dychotomiczne]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Gla-300 + OAD	NPH + OAD	Wynik porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	RD [95% CI] ^a	
HbA1c <7%	24	6/23 (26)	6/23 (26)	1,00 [0,38; 2,65]	0,00 [-0,25; 0,25]	bd
HbA1c <7% bez hipoglikemii potwierdzonej <3,9 mmol/l		5/23 (22)	1/23 (4)	5,00 [0,63; 39,54]	0,17 [-0,01; 0,36]	bd
HbA1c <7% bez hipoglikemii potwierdzonej <3,0 mmol/l		5/23 (22)	1/23 (4)	5,00 [0,63; 39,54]	0,17 [-0,01; 0,36]	bd

a) obliczenia własne

6.1.2.2. ZMIANA MASY CIAŁA

W 24-tygodniowym okresie interwencji obserwowano zwiększenie średniej masy ciała zarówno w grupie leczonej Gla-300, jak i NPH, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema interwencjami (Tabela 26).

Tabela 26.
Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Gla-300 + OAD		NPH + OAD		Wynik porównania MD [95% CI] ^a	P
		N	Zmiana vs baseline [Średnia (SD)]	N	Zmiana vs baseline [Średnia (SD)]		
Zmiana masy ciała [kg]	24	23	1,5 (2,7)	23	1,2 (3,1)	0,30 [-1,38; 1,98]	bd

a) obliczenia własne

6.1.2.3. HIPOGLIKEMIE

Terapia Gla-300 + OAD w porównaniu z NPH + OAD prowadziła do zmniejszenia ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii, w tym hipoglikemii nocnej. Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść Gla-300 w odniesieniu do epizodów hipoglikemii potwierdzonej pomiarem glukozy $\leq 3,9$ mmol/l, zarówno ogółem, jak i nocnej. Ponadto, w grupie leczonej Gla-300, mniejszy odsetek pacjentów doświadczał epizodów hipoglikemii 2. stopnia wg klasyfikacji ADA ($< 3,1$ mmol/l) w porównaniu z grupą otrzymującą NPH, przy czym wynik porównania nie osiągnął progu istotności statystycznej. W żadnej grupie nie odnotowano epizodów ciężkiej hipoglikemii (Tabela 27, Tabela 28).

Tabela 27.
Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Gla-300 + OAD	NPH + OAD	Wyniki porównania		p
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI] ^a	
Hipoglikemia ciężka						
Ciężka	24	0/23 (0)	0/23 (0)	0 vs 0	-	bd
Hipoglikemia nocna						
Potwierdzona $\leq 3,9$ mmol/l	24	1/23 (4)	9/23 (39)	0,11 [0,02; 0,81] ^a	NNT = 3 [2; 8]	bd
Potwierdzona $< 3,0$ mmol/l		0/23 (0)	4/23 (17)	0,11 [0,01; 1,95] ^a	NNT = 6 [3; 2486]	bd
Hipoglikemia ogółem						
Potwierdzona $\leq 3,9$ mmol/l	24	7/23 (30)	17/23 (74)	0,41 [0,21; 0,80]	NNT = 3 [2; 6]	0,003
Potwierdzona $< 3,0$ mmol/l		1/23 (4)	5/23 (22)	0,20 [0,03; 1,58]	RD = -0,17 [-0,36; 0,01]	0,187

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300

a) Obliczenia własne.

Tabela 28.

Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD – częstość zdarzeń / pacjento-lata

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Gla-300 + OAD		NPH + OAD		Wynik porównania Iloraz częstości [95% CI]	P
		N	Częstość [epizody/PY]	N	Częstość [epizody/PY]		
Hipoglikemia nocna							
Potwierdzona ≤3,9 mmol/l	24	23	0,1	23	1,5	bd	bd
Potwierdzona <3,0 mmol/l			0,0		0,6	bd	bd
Hipoglikemia ogółem							
Potwierdzona ≤3,9 mmol/l	24	23	0,9	23	6,2	0,16 [0,06; 0,42]	<0,001
Potwierdzona <3,0 mmol/l			0,1		0,9	0,11 [0,11; 1,12]	0,063

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300

6.1.2.4. DAWKA INSULINY

W 24-tygodniowym okresie obserwacji końcowa dobową dawkę insuliny w przeliczeniu na kg masy ciała była istotnie statystycznie wyższa w grupie leczonej Gla-300 + OAD w porównaniu z grupą leczoną NPH + OAD (Tabela 29).

Tabela 29.

Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny dla porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Gla-300 + OAD		NPH + OAD		Wynik porównania LSM [95% CI] ^a	P
		N	Wynik końcowy [Średnia (SD)]	N	Wynik końcowy [Średnia (SD)]		
Całkowita dobową dawkę insuliny [U/kg]	24	23	0,25 (0,07)	23	0,21 (0,05)	0,04 [0,005; 0,08]	bd

Kolorem czerwonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii NPH
a) obliczenia własne

6.1.3. Porównanie pośrednie Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD

6.1.3.1. KONTROLA GLIKEMII

Wyniki porównania pośredniego wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią Gla-300 + OAD i MIX ± OAD w zakresie kontroli glikemii w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insulinami. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do zmiany HbA1c, jak i zmiany FPG względem wartości wyjściowych, zarówno w krótszym (24–28 tyg.), jak i w dłuższym (32–48 tyg.) okresie interwencji. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do odsetka pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c <7% i ≤6,5% (Tabela 30).

Tabela 30.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do kontroli glikemii

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/RR [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD
Zmiana HbA1c [%]	24–28	O, A	MD = 0,04 [-0,09; 0,16]	MD = -0,20 [-0,41; 0,003]	WMD = 0,24 [-0,001; 0,48]
	32–48	O, A	MD = -0,08 [-0,23; 0,07]	MD = -0,12 [-0,28; 0,04]	WMD = 0,04 [-0,18; 0,26]
Zmiana FPG [mmol/l]	24–28	O, A	MD = 0,31 [0,11; 0,51]	MD = 0,62 [-0,05; 1,30]	WMD = -0,32 [-1,03; 0,39]
	48	O	MD = 0,07 [-0,26; 0,40]	bd	-
HbA1c <7,0%	24–28	O, A	RR = 1,00 [0,90; 1,12]	RR = 1,06 [0,88; 1,28]	RR = 0,95 [0,76; 1,18]
HbA1c ≤6,5%	24–28	O, A	RR = 0,96 [0,81; 1,15]	RR = 1,11 [0,98; 1,25]	RR = 0,87 [0,71; 1,08]

Kolorem czerwonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii MIX
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.1.3.2. ZMIANA MASY CIAŁA

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia Gla-300 + OAD prowadzi do istotnie statystycznie niższego przyrostu masy ciała w porównaniu z terapią MIX ± OAD w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insulinami (Tabela 31).

Tabela 31.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD
Zmiana masy ciała [kg]	24–28	O, A	-0,06 [-0,38; 0,26]	0,67 [0,12; 1,22]	-0,73 [-1,37; -0,09]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.1.3.3. HIPOGLIKEMIE

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia Gla-300 + OAD w porównaniu ze schematem MIX ± OAD związana była z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka hipoglikemii ogółem, nocnej oraz hipoglikemii 2. stopnia wg klasyfikacji ADA (<3,0 mmol/l) w okresie obserwacji wynoszącym 24–26 tyg. (Tabela 32). Znamienne niższe ryzyko epizodów hipoglikemii 2. stopnia wg ADA w grupie leczonej Gla-300 + OAD stwierdzono również na podstawie raportowanych częstości zdarzeń na pacjento-lata (Tabela 33). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do epizodów o charakterze ciężkim.

Tabela 32.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – odsetek pacjentów ze zdarzeniem

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD
Ciężka	24–28	O, A	0,73 [0,22; 2,41]	1,49 [0,83; 2,68]	0,49 [0,13; 1,85]
	32–48	O	0,67 [0,24; 1,87]	0 vs 0	-
Nocna	24–26	O, A	0,81 [0,69; 0,94]	1,21 [0,89; 1,66]	0,66 [0,47; 0,94]
	48	O	0,92 [0,74; 1,13]	bd	-
Ogółem	24–26	O, A	0,92 [0,85; 0,99]	1,12 [1,06; 1,19]	0,81 [0,74; 0,89]
	32–48	O, A	0,93 [0,84; 1,03]	1,57 [0,64; 3,88]	0,59 [0,24; 1,47]
Potwierdzona </=3,0 mmol/l lub ciężka	24–26	O, A	0,76 [0,61; 0,95]	1,66 [1,11; 2,49]	0,46 [0,29; 0,73]
	48	O	0,64 [0,48; 0,86]	bd	-
Objawowa </=3,1 mmol/l	24–26	O, A	0,63 [0,45; 0,87]	bd	-
	48	O	0,65 [0,47; 0,90]	bd	-

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

Tabela 33.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – częstość epizodów

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (Iloraz częstości [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD
Ciężka	24	O	0,98 [0,23; 4,20]	bd	-
Nocna	24–26	A	0,82 [0,61; 1,10]	1,24 [0,84; 1,84]	0,66 [0,40; 1,08]
Ogółem	24–26	O, A	0,82 [0,70; 0,97]	1,50 [0,65; 3,48]	0,54 [0,23; 1,28]
Potwierdzona </=3,0 mmol/l lub ciężka	24–26	O, A	0,79 [0,54; 1,15]	3,70 [1,04; 14,29]	0,21 [0,05; 0,83]
	48	O	0,82 [0,57; 1,18]	bd	-
Objawowa </=3,0 mmol/l	24–26	O, A	0,62 [0,43; 0,90]	bd	-
	48	O	0,70 [0,48; 1,01]	bd	-

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.1.3.4. DAWKA INSULINY

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że średnie dobowe zużycie insuliny w grupie Gla-300 + OAD było istotnie statystycznie niższe w porównaniu z terapią MIX ± OAD. Wynik porównania przedstawiony w postaci średniej dawki w przeliczeniu na kg masy ciała pacjenta nie osiągnął progu istotności statystycznej (Tabela 34).

Tabela 34.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do końcowej dawki insuliny

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD
Końcowa dawka insuliny [U/d]	24–28	O, A	7,40 [3,38; 11,42]	20,92 [10,48; 31,36]	-13,52 [-24,71; -2,33]
Końcowa dawka insuliny [U/kg/d]	24–28	O, A	0,09 [0,05; 0,13]	0,14 [0,06; 0,23]	-0,05 [-0,15; 0,04]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.1.3.5. JAKOŚĆ ŻYCIA I OCENA SATYSFAKCJI Z LECZENIA

W żadnym z badań dla MIX ± OAD w populacji pacjentów TN nie raportowano wyników dotyczących satysfakcji z leczenia w skali DTSQ oraz jakości życia, przez co nie było możliwe przeprowadzenie porównania z ocenianą interwencją (Gla-300 + OAD).

6.1.3.6. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa insulini Gla-300 + OAD i MIX ± OAD stosowanych w populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insulinami. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE i SAE ogółem, jak również AE prowadzących do przerwania terapii, zgonów czy nowotworów (Tabela 35).

Tabela 35.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych

AE	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 + OAD	Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD
Ogółem	24–26	O, A	1,00 [0,84; 1,18]	1,01 [0,86; 1,20]	0,98 [0,78; 1,25]
	36–48	O	1,00 [0,90; 1,11]	bd	-
Związane z leczeniem	24–26	O	bd	0,85 [0,46; 1,57]	-
Prowadzące do przerwania leczenia	24–28	O, A	1,10 [0,41; 2,93]	2,13 [1,21; 3,75]	0,52 [0,17; 1,60]
	36–48	O	1,13 [0,44; 2,91]	bd	-
Reakcje w miejscu podania leku	24	O, A	0,98 [0,54; 1,76]	bd	-
	48	O	0,77 [0,44; 1,37]	bd	-
SAE ogółem	24–26	O, A	0,96 [0,63; 1,47]	1,13 [0,85; 1,50]	0,85 [0,51; 1,42]
	48	O	0,90 [0,58; 1,40]	bd	-
SAE – nowotwory	24	A, O	1,01 [0,14; 7,12]	0,33 [0,01; 8,11]	3,03 [0,07; 128,46]
Zgon	24–26	O, A	1,56 [0,24; 9,97]	1,87 [0,51; 6,88]	0,83 [0,09; 8,03]
	48	O	3,02 [0,12; 73,95]	bd	-

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.2. Populacja pacjentów leczonych uprzednio insuliną (TE)

6.2.1. Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD

6.2.1.1. KONTROLA GLIKEMII

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że zastosowanie terapii Gla-300 ± bolus ± OAD w porównaniu z NPH ± bolus ± OAD w populacji TE wiąże się z istotnie statystycznie lepszą kontrolą glikemii wyrażoną w postaci zmiany FPG względem wartości wyjściowych w krótszym okresie interwencji (24–26 tyg.). W odniesieniu do zmiany HbA1c nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami (Tabela 36).

Tabela 36.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD w odniesieniu do kontroli glikemii

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD/RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD
Zmiana HbA1c [%]	24–28	O, A	WMD = 0,04 [-0,07; 0,15]	WMD = -0,11 [-0,47; 0,25]	WMD = 0,15 [-0,22; 0,53]
	48	O, A	MD = -0,10 [-0,19; -0,02]	bd	-
Zmiana FPG/FBG [mmol/l]	24–26	O, A	WMD = 0,11 [-0,17; 0,38]	WMD = 1,15 [0,74; 1,56]	WMD = -1,04 [-1,53; -0,55]
	48–52	O, A	WMD = 0,01 [-0,39; 0,41]	WMD = -0,50 [-1,48; 0,48]	WMD = 0,51 [-0,55; 1,57]
HbA1c <7%	24	O, A	RR = 0,99 [0,87; 1,12]	bd	-
HbA1c ≤6,5%	24	O	RR = 0,98 [0,79; 1,20]	bd	-

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.2.1.2. ZMIANA MASY CIAŁA

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią Gla-300 ± bolus ± OAD i NPH ± bolus ± OAD w odniesieniu do średniej zmiany masy ciała (Tabela 37).

Tabela 37.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD [95% CI])		
			Gla-300 + bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	NPH + bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	Gla-300 + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD
Zmiana masy ciała [kg]	24–28	O, A	-0,76 [-1,10; -0,42]	0,25 [-2,61; 3,11]	-1,01 [-3,88; 1,87]
	48	O, A	-0,69 [-1,26; -0,12]	bd	-

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.2.1.3. HIPOGLIKEMIE

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia Gla-300 ± bolus ± OAD w porównaniu ze schematem NPH ± bolus ± OAD prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka hipoglikemii nocnej. Epizody ciężkiej hipoglikemii występowały u niewielkiego odsetka pacjentów, bez istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tabela 38). Porównanie pośrednie dla częstości zdarzeń na pacjento-lata nie było możliwe z uwagi na brak wystarczających danych w badaniach dla komparatora.

Tabela 38.

Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – odsetek pacjentów ze zdarzeniem

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD
Ciężka	24–28	O, A	0,87 [0,52; 1,44]	4,33 [0,74; 25,40]	0,20 [0,03; 1,26]
	48	O, A	0,97 [0,63; 1,51]	bd	-
Nocna	24–28	O, A	0,74 [0,66; 0,82]	1,28 [1,02; 1,62]	0,57 [0,44; 0,74]
	48	O, A	0,84 [0,76; 0,91]	bd	-
Ogółem	24	O, A	0,93 [0,89; 0,97]	bd	-
	48	O, A	0,96 [0,92; 0,99]	bd	-

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.2.1.4. DAWKA INSULINY

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że w grupie Gla-300 ± bolus ± OAD średnia dobowa dawka insuliny była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z terapią NPH ± bolus ± OAD (Tabela 39).

Tabela 39.

Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD w odniesieniu do końcowej dawki insuliny

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD
Końcowa dawka insuliny [U/d]	24–26	O, A	11,14 [8,14; 14,14]	-4,00 [-12,48; 4,48]	15,14 [6,15; 24,13]
	48	A	4,50 [1,11; 7,89]	bd	-
Końcowa dawka insuliny [U/kg/d]	24	O, A	0,07 [0,04; 0,09]	bd	-
	48	O, A	0,09 [0,06; 0,12]	bd	-

Kolorem czerwonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii NPH
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.2.1.5. JAKOŚĆ ŻYCIA I OCENA SATYSFAKCJI Z LECZENIA

Z uwagi na ograniczone dane (wyniki pojedynczych badań) w przypadku oceny satysfakcji z leczenia ograniczono się do zestawienia wyników uzyskanych w badaniach dla Gla-300 ± bolus ± OAD i NPH ± bolus ± OAD bez przeprowadzania formalnego porównania pośredniego.

W przypadku Gla-300 ± bolus ± OAD nie obserwowano istotnych statystycznie różnic względem Gla-100 ± bolus ± OAD w odniesieniu do wyniku ogólnego kwestionariusza DTSQs. Podczas gdy dla schematu NPH + OAD stwierdzono znamienne statystycznie mniejszą satysfakcję z leczenia niż dla schematu Gla-100 + OAD. W badaniach dla porównania Gla-300 ± bolus ± OAD względem Gla-100 ± bolus ± OAD nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do obciążenia hiperglikemią i hipoglikemią. W badaniach dla schematu NPH ± bolus ± OAD nie oceniano terapii w tym zakresie (Tabela 40; Tabela 41).

Tabela 40.

Wyniki porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia w populacji pacjentów TE [21, 22, 25, 26, 35]

Domena	Badanie	OI [tyg.]	Gla-300 ± bolus ± OAD		Gla-100 + bolus ± OAD		Porównanie MD [95%CI] ^a
			N	Średnia (SD) / [95%CI]	N	Średnia (SD) / [95%CI]	
DTSQs							
Wynik ogólny	EDITION 1	24	404	2,32 [1,72; 2,93]	402	2,24 [1,63; 2,85]	0,08 [-0,78; 0,94]
	EDITION 2		403	3,05 [2,17; 3,93]	405	3,61 [2,75; 4,48]	-0,56 [-1,79; 0,67]
	Łącznie 24 tyg.		807	-	807	-	-0,13 [-0,83; 0,58] ^b
	EDITION 1	48	404	2,98 (5,77)	402	2,59 (5,44)	0,39 [-0,38; 1,16]
	EDITION 2		403	4,3 (6,6)	405	4,4 (7,5)	-0,10 [-1,07; 0,87]
	Łącznie 48 tyg.		807	-	807	-	0,20 [-0,41; 0,81] ^c
Satysfakcja z obecnego leczenia				0,45 (1,2)		0,43 (1,1)	0,02 [-0,14; 0,18]
Wygoda				0,47 (1,3)		0,44 (1,3)	0,03 [-0,15; 0,21]
Elastyczność	EDITION 1	24	404	0,46 (1,4)	404	0,42 (1,4)	0,04 [-0,15; 0,23]
Rozumienie choroby				0,48 (1,2)		0,33 (1,1)	0,15 [-0,01; 0,31]
Rekomendacja terapii innym				0,43 (1,3)		0,35 (1,3)	0,08 [-0,10; 0,26]
Chęć kontynuacji				0,46 (1,3)		0,43 (1,3)	0,03 [-0,15; 0,21]
Obciążenie hiperglikemią	EDITION 1	24	404	-0,77 [-1,02; -0,52]	400	-0,72 [-0,97; -0,47]	-0,05 [-0,40; 0,30]
	EDITION 2		403	-0,89 [-1,23; -0,54]	405	-1,14 [-1,48; -0,81]	0,25 [-0,23; 0,73]
	Łącznie 24 tyg.		807	-	807	-	0,06 [-0,23; 0,34]
	EDITION 2	48	403	-1,38 (2,18)	405	-1,37 (2,29)	-0,01 [-0,32; 0,30]

Domena	Badanie	OI [tyg.]	Gla-300 ± bolus ± OAD		Gla-100 + bolus ± OAD		Porównanie MD [95%CI] ^a
			N	Średnia (SD) / [95%CI]	N	Średnia (SD) / [95%CI]	
Obciążenia hipoglikemią	EDITION 1	24	404	0,56 [0,32; 0,80]	400	0,70 [0,46; 0,94]	-0,14 [-0,48; 0,20]
	EDITION 2		403	0,30 [-0,02; 0,62]	405	0,28 [-0,04; 0,60]	0,02 [-0,43; 0,47]
	Łącznie 24 tyg.		807		807		-0,08 [-0,35; 0,19] ^d
	EDITION 1	48	404	0,31 (1,83)	404	0,21 (1,82)	0,10 [-0,15; 0,35]
	EDITION 2		403	0,05 (1,86)	405	0,05 (1,86)	0,00 [-0,26; 0,26]
	Łącznie 48 tyg.		807		807		0,05 [-0,13; 0,23] ^e

DTSQs (Status Version) – składa się z 8 pytań, pierwsze 6 oceniane są w skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza bardzo niezadowolony / bardzo niewygodny, a 6 bardzo zadowolony / bardzo wygodny, wynik całkowity obejmuje 6 pierwszych pytań. Maksymalny wynik wynosi 36, im wyższy wynik tym większa satysfakcja z leczenia. Pytania 7 i 8 określają stopień obciążenia hiperglikemią / hipoglikemią, oceniany w skali od 0 (w ogóle) do 6 (cały czas). Im wyższy wynik tym większe obciążenie hiper / hipoglikemią.

a) Obliczenia własne; b) test heterogeniczności: p = 0,40, I² = 0%; c) test heterogeniczności: p = 0,44, I² = 0%; d) test heterogeniczności: p = 0,58, I² = 0%; e) test heterogeniczności: p = 0,59, I² = 0%

Tabela 41.

Wyniki porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia i jakości życia w populacji pacjentów TE

Domena	Badanie	OI [tyg.]	NPH + OAD		Gla-100 + OAD		Porównanie MD [95%CI] ^a
			N	Średnia (SE)	N	Średnia (SE)	
Satysfakcja z leczenia (DTSQs)							
Wynik ogółem	Berard 2015	26	34	27,24 (1,60) ^b	32	32,25 (1,65) ^b	-5,01 [-9,51; -0,51]
Satysfakcja z leczenia (DTSQc)							
Wynik ogółem	Berard 2015	26	34	12,60 (0,90) ^b	32	14,14 (0,90) ^b	-1,54 [-4,03; 0,95]

DTSQs (Status Version) – składa się z 8 pytań, pierwsze 6 oceniane są w skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza bardzo niezadowolony / bardzo niewygodny, a 6 bardzo zadowolony / bardzo wygodny, wynik całkowity obejmuje 6 pierwszych pytań. Maksymalny wynik wynosi 36, im wyższy wynik tym większa satysfakcja z leczenia. Pytania 7 i 8 określają stopień obciążenia hiperglikemią / hipoglikemią, oceniany w skali od 0 (w ogóle) do 6 (cały czas). Im wyższy wynik tym większe obciążenie hiper / hipoglikemią.

DTSQc (Change Version) – wersja kwestionariusza DTSQ opracowana w celu zniesienia efektu „sufitu” występującego w skali DTSQs. W kwestionariuszu DTSQc pacjenci odpowiadają na pytania w odniesieniu do ich poprzedniego leczenia

a) Obliczenia własne; b) Wynik końcowy

6.2.1.6. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Na podstawie dostępnych danych istniała możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD względem NPH ± bolus ± OAD wyłącznie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE prawdopodobnie związanych ze stosowaną interwencją oraz AE prowadzących do przerwania leczenia. W żadnym przypadku nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy terapią Gla-300 ± bolus ± OAD oraz NPH ± bolus ± OAD (Tabela 42).

Tabela 42.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych

AE	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	NPH ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD
Ogółem	24	O, A	1,13 [1,01; 1,26]	bd	-
	48	O, A	1,08 [1,02; 1,15]	bd	-
Związane z leczeniem	24–28	O	0,47 [0,19; 1,14]	0,74 [0,43; 1,29]	0,63 [0,22; 1,80]
	48	O, A	1,71 [0,97; 3,02]	bd	-
Prowadzące do przerwania leczenia	24–28	O, A	1,25 [0,59; 2,66]	0,78 [0,29; 2,06]	1,61 [0,47; 5,50]
	48	O, A	1,04 [0,59; 1,84]	bd	-
Reakcje w miejscu podania leku	24	O, A	0,45 [0,12; 1,75]	bd	-
	48	O	0,92 [0,20; 4,25]	bd	-
SAE ogółem	24	O, A	1,15 [0,76; 1,74]	bd	-
	48	O, A	0,95 [0,73; 1,24]	bd	-
SAE - nowotwory	24	O	2,00 [0,37; 10,90]	bd	-
Zgon	24	O, A	1,00 [0,23; 4,39]	bd	-
	48	O, A	1,00 [0,34; 2,96]	bd	-

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.2.2. Porównanie pośrednie Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD

6.2.2.1. KONTROLA GLIKEMII

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że zastosowanie terapii Gla-300 ± bolus ± OAD w porównaniu z MIX ± OAD, w populacji TE, wiąże się z istotnie statystycznie lepszą kontrolą glikemii wyrażoną w postaci zmiany HbA1c względem wartości wyjściowych w dłuższym horyzoncie czasowym (48–52 tyg.). Dla pozostałych punktów końcowych związanych z kontrolą glikemii nie obserwowano istotnych statystycznie różnic między grupami (Tabela 43).

Tabela 43.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do kontroli glikemii

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Zmiana HbA1c [%]	24–26	O, A	WMD = 0,04 [-0,07; 0,15]	WMD = -0,06 [-0,18; 0,06]	WMD = 0,10 [-0,06; 0,26]
	48–52	O, A	WMD = -0,10 [-0,19; -0,02]	WMD = 0,48 [0,24; 0,71]	WMD = -0,58 [-0,84; -0,33]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Zmiana FPG/FBG [mmol/l]	24	O, A	WMD = 0,11 [-0,17; 0,38]	WMD = 0,70 [-0,33; 1,73]	WMD = -0,59 [-1,66; 0,47]
	48–52	O, A	WMD = 0,01 [-0,39; 0,41]	WMD = 0,80 [-0,01; 1,61]	WMD = -0,79 [-1,69; 0,11]
HbA1c <=7%	24–26	O, A	RR = 0,99 [0,87; 1,12]	RR = 0,96 [0,80; 1,14]	RR = 1,03 [0,83; 1,29]
HbA1c ≤6,5%	24	O	RR = 0,98 [0,79; 1,20]	RR = 0,81 [0,65; 1,00]	RR = 1,21 [0,90; 1,64]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.2.2.2. ZMIANA MASY CIAŁA

Terapia Gla-300 ± bolus ± OAD wiązała się ze znamienne statystycznie niższym przyrostem średniej masy ciała w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących MIX ± OAD po 24–26 tyg. leczenia. Dla dłuższego okresu interwencji nie obserwowano istotnych statystycznie różnic (Tabela 44).

Tabela 44.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD/WMD [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Zmiana masy ciała [kg]	24–26	O, A	-0,76 [-1,10; -0,42]	0,24 [-0,12; 0,59]	-0,99 [-1,48; -0,50]
	48–52	O, A	-0,69 [-1,26; -0,12]	-1,34 [-2,32; -0,36]	0,65 [-0,48; 1,78]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.2.2.3. HIPOGLIKEMIE

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że terapia Gla-300 ± bolus ± OAD w porównaniu ze schematem MIX ± OAD prowadzi do istotnego statystycznie zmniejszenia ryzyka hipoglikemii ogółem oraz częstości (w przeliczeniu na pacjento-lata) epizodów nocnych w 6-miesięcznym okresie leczenia. Odsetki pacjentów doświadczających nocnych epizodów hipoglikemii również były niższe w grupie Gla-300 ± bolus ± OAD niż w grupie NPH ± bolus ± OAD, aczkolwiek różnica nie przekroczyła progu istotności statystycznej (wynik na granicy istotności). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi interwencjami w odniesieniu do epizodów o charakterze ciężkim (Tabela 45).

Tabela 45.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – odsetek pacjentów ze zdarzeniem

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Ciężka	24–26	O, A	0,87 [0,52; 1,44]	1,16 [0,66; 2,04]	0,75 [0,35; 1,60]
	48–52	O, A	0,97 [0,63; 1,51]	0,97 [0,45; 2,10]	1,00 [0,41; 2,42]
Nocna	24–26	O, A	0,74 [0,66; 0,82]	0,92 [0,73; 1,15]	0,80 [0,63; 1,03]
	48–52	O, A	0,84 [0,76; 0,91]	1,10 [0,85; 1,44]	0,76 [0,57; 1,00]
Ogółem	24	O, A	0,93 [0,89; 0,97]	1,07 [0,97; 1,18]	0,87 [0,78; 0,97]
	48–52	O, A	0,96 [0,92; 0,99]	0,97 [0,86; 1,11]	0,98 [0,86; 1,12]

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

Tabela 46.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – częstość epizodów

Hipoglikemia	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (Iloraz częstości [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Ciężka	24	O, A	1,20 [0,51; 2,84]	0,48 [0,08; 2,89]	2,51 [0,34; 18,30]
	48	O, A	1,19 [0,55; 2,58]	bd	-
Nocna	24	O, A	0,65 [0,53; 0,79]	0,86 [0,46; 1,61]	0,75 [0,39; 1,45]
	48	O	0,61 [0,41; 0,92]	bd	-
Ogółem	24	O, A	0,85 [0,75; 0,96]	1,28 [1,03; 1,60]	0,66 [0,51; 0,85]
	48	O, A	0,88 [0,69; 1,12]	bd	-

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii Gla-300
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.2.2.4. DAWKA INSULINY

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że w grupie Gla-300 ± bolus ± OAD średnia dobową dawką insuliny była istotnie statystycznie wyższa w porównaniu z grupą MIX ± OAD. Wynik porównania przedstawiony w postaci średniej dawki w przeliczeniu na kg masy ciała pacjenta nie osiągnął progu istotności statystycznej (Tabela 47).

Tabela 47.
Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do końcowej dawki insuliny

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Dawka końcowa insuliny [U/d]	24–26	O, A	11,14 [8,14; 14,14]	0,62 [-4,51; 5,76]	10,52 [4,57; 16,46]
	48–52	O, A	4,50 [1,11; 7,89]	-14,1 [-21,6; -6,6]	18,60 [10,37; 26,83]

Punkt końcowy	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (MD [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Dawka końcowa insuliny [U/kg/d]	24–26	O, A	0,07 [0,04; 0,09]	0,06 [-0,15; 0,28]	0,005 [-0,21; 0,22]
	48	O, A	0,09 [0,06; 0,12]	bd	-

Kolorem czerwonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść terapii MIX
O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

6.2.2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA I OCENA SATYSFAKCJI Z LECZENIA

Z uwagi na ograniczone dane (wyniki pojedynczych badań dla komparatora) w przypadku oceny satysfakcji z leczenia ograniczono się do zestawienia wyników uzyskanych w badaniach dla Gla-300 ± bolus ± OAD i MIX ± OAD bez przeprowadzania formalnego porównania pośredniego.

W przypadku Gla-300 ± bolus ± OAD nie obserwowano istotnych statystycznie różnic względem Gla-100 ± bolus ± OAD zarówno w odniesieniu do wyniku ogólnego kwestionariusza DTSQs, jak i pytań odnoszących się do obciążenia hiper- i hipoglikemią. W przypadku MIX + OAD na podstawie kwestionariusza DTSQs wykazano istotnie statystycznie wyższą satysfakcję z leczenia względem Gla-100 ± bolus ± OAD, ale jednocześnie większe obciążenie hiper- i hipoglikemią (Tabela 48; Tabela 49).

Tabela 48.
Wyniki porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia w populacji pacjentów TE [21, 22, 25, 26, 35]

Domena	Badanie	OI [tyg.]	Gla-300 ± bolus ± OAD		Gla-100 ± bolus ± OAD		Porównanie MD [95%CI] ^a
			N	Średnia (SD) / [95%CI]	N	Średnia (SD) / [95%CI]	
DTSQs							
Wynik ogólny	EDITION 1	24	404	2,32 [1,72; 2,93]	402	2,24 [1,63; 2,85]	0,08 [-0,78; 0,94]
	EDITION 2		403	3,05 [2,17; 3,93]	405	3,61 [2,75; 4,48]	-0,56 [-1,79; 0,67]
	Łącznie 24 tyg.		807	-	807	-	-0,13 [-0,83; 0,58] ^b
	EDITION 1	48	404	2,98 (5,77)	402	2,59 (5,44)	0,39 [-0,38; 1,16]
	EDITION 2		403	4,3 (6,6)	405	4,4 (7,5)	-0,10 [-1,07; 0,87]
	Łącznie 48 tyg.		807	-	807	-	0,20 [-0,41; 0,81] ^c
Satysfakcja z obecnego leczenia				0,45 (1,2)		0,43 (1,1)	0,02 [-0,14; 0,18]
Wygoda				0,47 (1,3)		0,44 (1,3)	0,03 [-0,15; 0,21]
Elastyczność	EDITION 1	24	404	0,46 (1,4)	404	0,42 (1,4)	0,04 [-0,15; 0,23]
Rozumienie choroby				0,48 (1,2)		0,33 (1,1)	0,15 [-0,01; 0,31]
Rekomendacja terapii innym				0,43 (1,3)		0,35 (1,3)	0,08 [-0,10; 0,26]

Domena	Badanie	OI [tyg.]	Gla-300 ± bolus ± OAD		Gla-100 ± bolus ± OAD		Porównanie MD [95%CI] ^a
			N	Średnia (SD) / [95%CI]	N	Średnia (SD) / [95%CI]	
Chęć kontynuacji				0,46 (1,3)		0,43 (1,3)	0,03 [-0,15; 0,21]
Obciążenie hiperglikemią	EDITION 1	24	404	-0,77 [-1,02; -0,52]	400	-0,72 [-0,97; -0,47]	-0,05 [-0,40; 0,30]
	EDITION 2		403	-0,89 [-1,23; -0,54]	405	-1,14 [-1,48; -0,81]	0,25 [-0,23; 0,73]
	Łącznie 24 tyg.		807	-	807	-	0,06 [-0,23; 0,34]
	EDITION 2	48	403	-1,38 (2,18)	405	-1,37 (2,29)	-0,01 [-0,32; 0,30]
Obciążenia hipoglikemią	EDITION 1	24	404	0,56 [0,32; 0,80]	400	0,70 [0,46; 0,94]	-0,14 [-0,48; 0,20]
	EDITION 2		403	0,30 [-0,02; 0,62]	405	0,28 [-0,04; 0,60]	0,02 [-0,43; 0,47]
	Łącznie 24 tyg.		807	-	807	-	-0,08 [-0,35; 0,19] ^d
	EDITION 1	48	404	0,31 (1,83)	404	0,21 (1,82)	0,10 [-0,15; 0,35]
	EDITION 2		403	0,05 (1,86)	405	0,05 (1,86)	0,00 [-0,26; 0,26]
Łącznie 48 tyg.		807	-	807	-	0,05 [-0,13; 0,23] ^e	

DTSQs (Status Version) – składa się z 8 pytań, pierwsze 6 oceniane są w skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza bardzo niezadowolony / bardzo niewygodny, a 6 bardzo zadowolony / bardzo wygodny, wynik całkowity obejmuje 6 pierwszych pytań. Maksymalny wynik wynosi 36, im wyższy wynik tym większa satysfakcja z leczenia. Pytania 7 i 8 określają stopień obciążenia hiperglikemią / hipoglikemią, oceniany w skali od 0 (w ogóle) do 6 (cały czas). Im wyższy wynik tym większe obciążenie hiper / hipoglikemią.
a) Obliczenia własne; b) test heterogeniczności: p = 0,40, I² = 0%; c) test heterogeniczności: p = 0,44, I² = 0%; d) test heterogeniczności: p = 0,58, I² = 0%; e) test heterogeniczności: p = 0,59, I² = 0%

Tabela 49.

Wyniki porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia i jakości życia w populacji pacjentów TE

Domena	Badanie	OI [tyg.]	MIX ± OAD		Gla-100 ± bolus ± OAD		Porównanie MD/WMD [95%CI]
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Satysfakcja z leczenia (DTSQs)							
Wynik ogółem	Jia 2015	24	182	2,7 (8,59)	190	3,4 (6,87)	-0,70 [-2,28; 0,88] ^a
	Jin 2016	24	82	-1,45 (0,98)	78	-1,86 (0,94)	0,41 [0,11; 0,71]^a
	Łącznie 24 tyg.			264		268	0,37 [0,08; 0,66]^b
Obciążenie hiperglikemią	Jia 2015	24	183	-0,9 (2,35)	190	-1,4 (2,23)	0,50 [0,03; 0,97]^a
Obciążenia hipoglikemią	Jia 2015	24	183	0,1 (2,32)	190	-0,5 (2,26)	0,60 [0,13; 1,07]^a
Satysfakcja z leczenia (DTSQc)							
Wynik ogółem	Jia 2015	24	181	12,0 (6,58) ^c	190	11,6 (5,68) ^c	0,40 [-0,85; 1,65]
	LanScape	24	165	7,94 (0,66) ^d	170	11,10 (0,63) ^d	-3,16 [-4,82; -1,51]
	Łącznie 24 tyg.			346	-	360	-
Obciążenie hiperglikemią	Jia 2015	24	181	-0,4 (2,03)	190	-0,8 (1,88)	0,40 [0,001; 0,80]
	LanScape	24	165	-0,34 (0,17) ^d	170	-0,90 (0,16) ^d	0,56 [0,14; 0,98]
	Łącznie 24 tyg.			346	-	360	-

Domena	Badanie	OI [tyg.]	MIX ± OAD		Gla-100 ± bolus ± OAD		Porównanie MD/WMD [95%CI]
			N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	
Obciążenia hipoglikemią	Jia 2015	24	182	-0,6 (1,96)	190	-0,9 (1,78)	0,30 [-0,08; 0,68]
	LanScape	24	165	0,30 (0,17) ^d	170	0,07 (0,16) ^d	0,23 [-0,19; 0,64]
	Łącznie 24 tyg.		347	-	360	-	0,27 [-0,01; 0,55] ^e

DTSQs (Status Version) – składa się z 8 pytań, pierwsze 6 oceniane są w skali od 0 do 6, gdzie 0 oznacza bardzo niezadowolony / bardzo niewygodny, a 6 bardzo zadowolony / bardzo wygodny, wynik całościowy obejmuje 6 pierwszych pytań. Maksymalny wynik wynosi 36, im wyższy wynik tym większa satysfakcja z leczenia. Pytania 7 i 8 określają stopień obciążenia hiperglikemią / hipoglikemią, oceniany w skali od 0 (w ogóle) do 6 (cały czas). Im wyższy wynik tym większe obciążenie hiper / hipoglikemią.

DTSQc (Change Version) – wersja kwestionariusza DTSQ opracowana w celu zniesienia efektu „sufitu” występującego w skali DTSQs. W kwestionariuszu DTSQc pacjenci odpowiadają na pytania w odniesieniu do ich poprzedniego leczenia.

a) Obliczenia własne; b) test heterogeniczności: $p = 0,18$, $I^2 = 45\%$; c) Wynik końcowy; d) Średnia (SE); e) test heterogeniczności: $p < 0,01$, $I^2 = 91\%$; f) test heterogeniczności: $p = 0,59$, $I^2 = 0\%$; g) test heterogeniczności: $p = 0,81$, $I^2 = 0\%$

6.2.2.6. ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Wyniki porównania pośredniego wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa schematu Gla-300 ± bolus ± OAD i MIX ± OAD stosowanych w populacji pacjentów leczonych uprzednio insulinami. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka wystąpienia AE i SAE ogółem, jak również AE prawdopodobnie związanych z leczeniem, prowadzących do przerwania terapii, zgonów czy nowotworów (Tabela 50).

Tabela 50.

Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych

AE	OI [tyg.]	Pochodzenie [O/A]	Wynik porównania (RR [95% CI])		
			Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 + bolus ± OAD	MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
Ogółem	24	O, A	1,13 [1,01; 1,26]	1,07 [0,92; 1,26]	1,05 [0,87; 1,27]
	48–52	O, A	1,08 [1,02; 1,15]	1,03 [0,86; 1,24]	1,05 [0,87; 1,28]
Związane z leczeniem	24	O	0,47 [0,19; 1,14]	1,42 [0,44; 4,56]	0,33 [0,08; 1,43]
	48	O, A	1,71 [0,97; 3,02]	bd	-
Prowadzące do przerwania leczenia	24–26	O, A	1,25 [0,59; 2,66]	0,90 [0,37; 2,21]	1,39 [0,43; 4,46]
	48–52	O, A	1,04 [0,59; 1,84]	0,42 [0,11; 1,59]	2,50 [0,59; 10,64]
Reakcje w miejscu podania leku	24	O, A	0,45 [0,12; 1,75]	bd	-
	48	O	0,92 [0,20; 4,25]	bd	-
SAE ogółem	24	O, A	1,15 [0,76; 1,74]	0,75 [0,44; 1,28]	1,54 [0,78; 3,02]
	48–52	O, A	0,95 [0,73; 1,24]	0,90 [0,54; 1,50]	1,06 [0,60; 1,87]
SAE - nowotwory	24	O, A	2,00 [0,37; 10,90]	2,05 [0,19; 22,44]	0,97 [0,05; 18,30]
Zgon	24	O, A	1,00 [0,23; 4,39]	1,01 [0,18; 5,82]	0,99 [0,10; 9,76]
	48–52	O, A	1,00 [0,34; 2,96]	0,97 [0,06; 15,44]	1,03 [0,05; 19,97]

O – populacja ogólna; A – populacja azjatycka

7. Wpływ długodziałających insulin na istotne klinicznie punkty końcowe

Nie odnaleziono badań ukierunkowanych na ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak zdarzenia sercowo-naczyniowe, czy zgony z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję Gla-300 względem komparatorów. Niemniej zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne (Brunetti 2022 [7], Yang 2021 [8], Strandberg 2016 [9] i Rhoads 2009 [10]), ukierunkowane na ocenę wspomnianych punktów końcowych, dla porównania LAA (w tym Gla¹) względem insuliny NPH u pacjentów z T2DM. Na szczególną uwagę zasługuje praca Brunetti 2022, uwzględniająca największą liczbę pacjentów leczonych w ośrodkach europejskich (Wielka Brytania), w latach 2002–2018, a więc w warunkach najbardziej zbliżonych do obecnych. Szczegółową charakterystykę badań wraz z oceną wiarygodności przedstawiono w Aneksie D.6 i E.6.

Praca Brunetti 2022 [7] to badanie porównawcze zrealizowane w oparciu o bazę danych pacjentów leczonych w lecznictwie otwartym w Wielkiej Brytanii (CPRD – Clinical Practice Research Datalink Aurum). Baza CPRD została zintegrowana z danymi z narodowej bazy statystyk hospitalizacji oraz statystyk zgonów. Celem badania była ocena ryzyka zdarzenia sercowo-naczyniowego w przebiegu insulinoterapii z wykorzystaniem LAA lub NPH. Analizie poddano dorosłych pacjentów z T2DM, którzy rozpoczęli leczenie LAA (insuliną Gla, insulina detemir (Det), insulina degludec (Deg)) lub NPH w okresie od 2002 do 2018 roku. Analizowano dane pacjentów od rozpoczęcia wspomnianej terapii do wystąpienia ocenianego punktu końcowego, zakończenia rejestracji w bazie, zgonu lub daty zakończenia obserwacji (listopad 2018) w zależności co wystąpiło jako pierwsze. Pierwszorzędowym punktem końcowym było wystąpienie poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE) rozumianego jako wystąpienie zawału serca, udaru niedokrwiennego lub zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych. Do pozostałych analizowanych punktów końcowych należały: zawał serca, udar niedokrwienny, hospitalizacja z powodu niewydolności serca, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgon z jakiegokolwiek przyczyny. W badaniu dane pacjentów z obu grup poddano ważeniu metodą Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW). Model IPTW pozwala na stworzenie populacji pacjentów zrównoważonej pod względem wszystkich zmiennych uwzględnionych w modelu, dzięki czemu uzyskuje się efekt końcowy zbliżony do osiąganego podczas randomizacji w badaniach RCT [92].

W badaniu uwzględniono dane 57 334 pacjentów, w tym 31 136 leczonych LAA, z których większość (71%) stosowało terapię Gla (nie podano informacji na temat tego, czy była to Gla-100 czy Gla-300), oraz 26 198 leczonych NPH (Tabela 51). W okresie obserwacji wynoszącym średnio 1,6 roku

¹ W badaniach nie podano informacji na temat rodzaju stosowanej insuliny Gla – Gla-100 czy Gla-300

wystąpiły łącznie 3494 zdarzenia MACE. Częstość zdarzeń na 1000 pacjento-lat wynosiła 37,4 [95%CI 36; 38,7]. Po ważeniu i dostosowaniu dla wyjściowych czynników zakłócających wykazano, że terapia LAA związana była z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia MACE w porównaniu z NPH. Analiza w zależności od rodzaju stosowanej insuliny wskazuje, że u pacjentów leczonych Gla w porównaniu z grupą NPH istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko MACE (Tabela 52), jak również ryzyko drugorzędowych punktów końcowych, w tym zawału mięśnia sercowego, hospitalizacji z powodu niewydolności serca, zgonu sercowo-naczyniowego oraz zgonu ogółem (Tabela 52).

Tabela 51.
Charakterystyka pacjentów uwzględnionych w badaniu Brunetti 2022 [7]

Charakterystyka	Dane surowe		Dane ważone ^a		
	LAA	NPH	LAA	NPH	
Liczba pacjentów	31 136	26 198	57 373	57 279	
Wiek w latach, średnia (SD)	63,3 (14,3)	64,4 (14,2)	63,8 (19,3)	63,8 (21,0)	
Czas trwania terapii T2DM w latach, średnia (SD)	6,3 (4,8)	6,3 (5,2)	6,3 (6,7)	6,3 (7,4)	
BMI [kg/m ²], średnia (SD)	30,9 (6,8)	30,9 (6,7)	30,8 (9,2)	30,8 (9,8)	
HbA1c [%], średnia (SD)	9,7 (2,1)	9,7 (2,2)	9,7 (2,9)	9,7 (3,2)	
SBP [mmHg], średnia (SD)	133,5 (17,0)	133,4 (17,6)	133,4 (23,2)	133,4 (25,7)	
DBP [mmHg], średnia (SD)	76,4 (10,2)	75,8 (10,3)	76,2 (13,9)	76,2 (15,2)	
Wcześniejsza terapia T2DM, % pacjentów	MET	78,1	72,9	75,7	75,7
	SU	70,9	68,4	69,8	69,8
	TZD	49,2	44,3	47,1	47,1
	DPP-4	22,5	24,4	23,5	23,6
	GLP-1	9,7	9,6	9,8	9,8
	Inhibitory α-glukozydazy	1,7	1,7	1,5	2,0
	SGLT2	4,1	4,9	4,5	4,5

a) Pierwotne populacje poddano ważeniu metodą Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) w celu dostosowania zmiennych parametrów zakłócających w celu ich równoważenia. Model IPTW pozwala na zbalansowane dobranie populacji pacjentów z T2DM w zakresie wszystkich najważniejszych zmiennych mogących wpływać na osiągany wynik tak aby uzyskać efekt końcowy zbliżony do osiąganego podczas randomizacji w przebiegu badań RCT.

Tabela 52.
Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów u pacjentów z T2DM leczonych LAA względem NPH na podstawie wyników badania Brunetti 2022 [7]

Ekspozycja	N zdarzeń	Pacjento-lata	Surowy IR [95%CI]	Surowy HR [95%CI]	Ważony i dostosowany HR [95%CI]
MACE					
Ogółem	3494	93 436	37,3 [36,2; 38,7]	-	-
NPH	1819	40 375	45,1 [43,0; 47,2]	1,00	1,00
LAA ogółem	1675	53 061	31,6 [30,0; 33,1]	0,70 [0,66; 0,75]	0,89 [0,83; 0,96]

Ekspozycja	N zdarzeń	Pacjento-lata	Surowy IR [95%CI]	Surowy HR [95%CI]	Ważony i dostosowany HR [95%CI]
Gla	1193	36 811	32,4 [30,6; 34,3]	0,73 [0,68; 0,79]	0,88 [0,81; 0,95]
Det	411	13 767	29,9 [27,1; 32,9]	0,68 [0,61; 0,75]	0,91 [0,81; 1,02]
Deg	10	436	22,9 [12,3; 42,6]	0,49 [0,26; 0,91]	0,91 [0,47; 1,76]
Zawał mięśnia sercowego					
Ogółem	1201	94 080	12,8 [12,1; 13,5]	-	-
NPH	632	40 755	15,5 [14,3; 16,8]	1,00	1,00
LAA	569	53 325	10,7 [9,8; 11,6]	0,69 [0,62; 0,78]	0,85 [0,74; 0,99]
Udar niedokrwienny					
Ogółem	872	94 477	9,2 [8,6; 9,9]	-	-
NPH	456	41 000	11,1 [10,1; 12,2]	1,00	1,00
LAA	416	53 476	7,8 [7,1; 8,6]	0,71 [0,62; 0,81]	0,95 [0,81; 1,13]
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca					
Ogółem	3708	91 208	40,7 [39,4; 42,0]	-	-
NPH	1963	39 186	50,1 [47,9; 52,4]	1,00	1,00
LAA	1745	52 021	33,5 [32,0; 35,2]	0,70 [0,65; 0,74]	0,82 [0,77; 0,88]
Zgon sercowo-naczyniowy					
Ogółem	2231	95 309	23,4 [22,4; 24,4]	-	-
NPH	1167	41 465	28,1 [26,6; 29,8]	1,00	1,00
LAA	1064	53 844	19,8 [18,6; 21,0]	0,72 [0,66; 0,78]	0,90 [0,82; 0,99]
Zgon ogółem					
Ogółem	4076	95 309	42,8 [41,4; 44,1]	-	-
NPH	2165	41 465	52,2 [50,1; 54,5]	1,00	1,00
LAA	1911	53 844	35,5 [33,9; 37,1]	0,70 [0,66; 0,74]	0,88 [0,82; 0,94]

W pozostałych pracach również wykazano, że leczenie LAA związane było z mniejszym ryzykiem zdarzeń istotnych klinicznie niż terapia NPH. W pracy Stranberg 2016 [9] obejmującej 10 467 pacjentów rozpoczynających leczenie insuliną Gla oraz 8535 insuliną NPH, po dopasowaniu charakterystyk wyjściowych pacjentów metodą *propensity score matching*, wykazano, że z terapią Gla w porównaniu z NPH związane było istotne statystycznie mniejsze ryzyko zgonu ogółem, w tym również zgonu sercowo-naczyniowego (Tabela 53). W innej pracy (Yang 2021 [8]) obserwowano, że u pacjentów otrzymujących LAA w porównaniu z grupą leczoną insuliną ludzką o pośrednim działaniu znamienne niższe było ryzyko MACE, choroby sercowo-naczyniowej oraz hospitalizacji z powodu hipoglikemii, przy porównywalnym wpływie na ryzyko zgonu oraz nieznacznie wyższym ryzyku powikłań mikronaczyniowych. Z kolei w badaniu Rhoads 2009 [10] leczenie insuliną Gla w porównaniu z NPH związane było z mniejszym ryzykiem ostrego zawału mięśnia sercowego (Tabela 53).

Tabela 53.
Wyniki porównania LAA vs NPH w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych na podstawie badań obserwacyjnych

Punkt końcowy	Badanie	Metodyka badania	Porównanie	N	Okres obserwacji	Wynik porównania
Zgon ogółem	Strandberg 2016 [9]	Retrospektywne (dane rejestrowe); Finlandia	Gla vs NPH	19 002	Mediana 1,7 roku	HR = 0,55 [0,44; 0,69]
	Yang 2021 [8]	Retrospektywne (dane rejestrowe); Tajwan	LAA vs pośrednio działająca insulina ludzka	49 172 ^a	Średnia 3,8 i 4,1 roku	HR = 0,58 [0,29; 1,15]
Zgon sercowo-naczyniowy	Strandberg 2016 [9]	Retrospektywne (dane rejestrowe); Finlandia	Gla vs NPH	19 002	Mediana 1,7 roku	HR = 0,65 [0,47; 0,91]
	Yang 2021 [8]	Retrospektywne (dane rejestrowe); Tajwan	LAA vs pośrednio działająca insulina ludzka	49 172 ^a	Średnia 3,8 i 4,1 roku	HR = 0,86 [0,36; 2,04]
MACE^b	Yang 2021 [8]	Retrospektywne (dane rejestrowe); Tajwan	LAA vs pośrednio działająca insulina ludzka	49 172 ^a	Średnia 3,8 i 4,1 roku	HR = 0,57 [0,33; 0,99]
Ostry zawał mięśnia sercowego	Rhoads 2009 [10]	Retrospektywne (dane rejestrowe); USA	Gla vs NPH	20 191	Średnia 2 lata	Iloraz częstości 0,65 [0,55; 0,78]
Choroba sercowo-naczyniowa^c	Yang 2021 [8]	Retrospektywne (dane rejestrowe); Tajwan	LAA vs pośrednio działająca insulina ludzka	49 172 ^a	Średnia 3,8 i 4,1 roku	HR = 0,56 [0,37; 0,83]
Hospitalizacja z powodu hipoglikemii	Yang 2021 [8]	Retrospektywne (dane rejestrowe); Tajwan	LAA vs pośrednio działająca insulina ludzka	49 172 ^a	Średnia 3,8 i 4,1 roku	HR = 0,55 [0,45; 0,66]
Powikłania mikronaczyniowe^d	Yang 2021 [8]	Retrospektywne (dane rejestrowe); Tajwan	LAA vs pośrednio działająca insulina ludzka	49 172 ^a	Średnia 3,8 i 4,1 roku	HR = 1,14 [1,10; 1,19]

a) Ostatecznie, po dopasowaniu kohort na podstawie danych wyjściowych, uwzględniono 8479 par; b) Duże zdarzenia sercowo-naczyniowe uwzględniające zawał mięśnia sercowego nie prowadzący do zgonu, udar mózgu nie prowadzący do zgonu oraz choroba sercowo-naczyniowa prowadząca do zgonu; c) Złożony punkt końcowy uwzględniający: zawał mięśnia sercowego, niedokrwienne chorobę serca, niewydolność serca, chorobę naczyń mózgu, wstrząs kardiogeny, nagłe zatrzymanie akcji serca, miażdżycową chorobę sercowo-naczyniową, arytmie; d) Uwzględniające: nefropatię, neuropatię i retinopatię.

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine (Gla-100 i Gla-300) 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 odnaleziono komunikat przyjęty na posiedzeniu PRAC z 2017 r. na temat bezpieczeństwa stosowania insuliny we wstrzykiwaczach napełnionych i wkładach, w tym Gla, a także insuliny aspart, insuliny bydłęcej, Deg, liraglutytu, Det, insuliny glulizynowej, insuliny ludzkiej (rDNA), insuliny ludzkiej, insuliny izofanowej, insuliny lispro oraz insuliny wieprzowej. Informacja dotyczyła możliwości zwiększenia ryzyka popełnienia błędu w farmakoterapii, związanego z pobieraniem insuliny ze wstrzykiwaczy napełnionych i wkładów, prowadzącego do wystąpienia dysglikemii – EPITT 18893. Przedstawiono zalecenie poprawy oznakowania produktu leczniczego [93].

W 2011 r. na stronach agencji FDA pojawiła się informacja o możliwości zwiększonego ryzyka zachorowania na raka przy stosowaniu insuliny Gla (produkt leczniczy Lantus) na podstawie danych pochodzących z trzech badań obserwacyjnych. Doniesienia te nie zostały jednak potwierdzone w późniejszych szczegółowo przeprowadzonych analizach i ocenach prowadzonych przez regulatorów. FDA przeanalizowało wyniki 5-letniego badania randomizowanego porównującego Gla-100 względem NPH. Wyniki badania nie wskazywały na zwiększenie ryzyka rozwoju raka u pacjentów leczonych Gla-100 względem chorych stosujących insulinę NPH [94]. Również brytyjska agencja MHRA, w 2014 r., odniosła się do doniesień z badań obserwacyjnych na temat możliwości zwiększonego ryzyka zachorowania na raka przy stosowaniu insuliny Gla. Na stronie agencji umieszczono informację, że po dokonaniu przeglądu dostępnych danych przedklinicznych oraz klinicznych przez EMA nie jest możliwe jednoznaczne potwierdzenie ani zaprzeczenie istnienia zwiększonego ryzyka wystąpienia raka u pacjentów leczonych insuliną Gla-100. Nie wprowadzono żadnych zmian w rekomendacjach dotyczących stosowania analizowanej insuliny [95].

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 insulina Gla została udostępniona dla pacjentów (rok 2001) zaraportowano łącznie 124 846 rekordów. Najczęściej raportowano epizody należące do grup:

zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania; urazy, zatrucia i powikłania proceduralne oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych [96].

Tabela 54.
Liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu IGlar raportowana w VigiBase (stan na 16.01.2023 r.) [96]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
	Insulina Gla
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2001
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	545
Zaburzenia serca	4 951
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	177
Zaburzenia słuchu i błędnika	1 815
Zaburzenia endokrynologiczne	294
Zaburzenia wzroku/oka	11 025
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	7 382
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	31 538
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	871
Zaburzenia układu immunologicznego	1 376
Infekcje i zakażenia pasożytnicze	6 735
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	39 192
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	38 330
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	28 239
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	6 081
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	2 559
Zaburzenia układu nerwowego	17 088
Zaburzenia w okresie ciąży, porodu i okołoporodowe	360
Problemy z produktem	9 632
Zaburzenia psychiczne	5 874
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	3 301
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	447
Zaburzenia układu oddechowego	4 552
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7 470
Okoliczności społeczne	1 269
Procedury chirurgiczne i medyczne	4 452
Zaburzenia naczyniowe	2 672

9. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 5 opracowań wtórnych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii Gla-300 względem zdefiniowanych komparatorów w populacji pacjentów z T2DM. Wyniki opracowań wtórnych są zgodne z wynikami analizy klinicznej i wskazują na wysoką skuteczność Gla-300 oraz dobry profil bezpieczeństwa terapii. W odpowiedzi na pismo OT.423.0.8.2023.2.TG z dn. 27.04.2023 r. analizę uzupełniono o przegląd systematyczny Luo 2023 [11] opublikowany 10.04.2023 r. (po dacie złożenia wniosku) (Tabela 55).

Szczegółową ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie E.7.

Tabela 55.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki/Wnioski
Vargas-Uricoechea 2022 [87]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, MEDLINE, EMBASE, Scopus, BIOSIS, ClinicalTrials.gov, Web of Science i Cochrane Library od 01.01.2001 do 31.08.2021</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	<p>NPH vs Det</p> <p>Gla-100 vs NPH</p> <p>Deg-100 vs Gla-100</p> <p>Deg-100 vs Gla-300</p> <p>Deg-200 vs Gla-300</p> <p>Gla-300 vs Gla-100</p>	bd	<ul style="list-style-type: none"> kontrola glikemii mierzona: HbA1c, FPG, PPG, zmiana stężenia glukozy w czasie epizody hipoglikemii zmiana masy ciała 	<p>Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących Gla-300 względem NPH. Wyniki przeglądu wskazują, że insuliny LAA posiadają pewną przewagę w stosunku do insuliny NPH, w szczególności w kontekście zmniejszonego ryzyka hipoglikemii przy porównywalnym wpływie na kontrolę glikemii. Insulina Gla-300 wykazuje przewagę w kontekście zmniejszenia ryzyka hipoglikemii oraz wzrostu masy ciała w porównaniu z Gla-100 oraz ryzyka hipoglikemii w porównaniu Deg-100. Insuliny Gla-300 i Deg-200 charakteryzują się zbliżoną skutecznością i bezpieczeństwem.</p>
Vargas-Uricoechea 2021 [88]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed/MEDLINE, BIOSIS, Scopus, EMBASE, ClinicalTrials.gov, Google Scholar i Springer Online Archives Collection do czerwca 2021</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: jakościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	<p>Gla-100 vs NPH</p> <p>Det vs Gla-100</p> <p>Deg-100 vs Gla-100</p> <p>Deg-100 vs Gla-300</p> <p>Deg-200 vs Gla-300</p> <p>Gla-300 vs Gla-100</p> <p>NPH vs Det</p> <p>Gla-100 vs NPH</p>	bd	<ul style="list-style-type: none"> kontrola glikemii mierzona: HbA1c, FPG, PPG, zmiana stężenia glukozy w czasie epizody hipoglikemii zmiana masy ciała 	<p>Dostępne rodzaje insuliny charakteryzują się podobną skutecznością w zakresie kontroli glikemii, z pewnymi różnicami pod względem ryzyka hipoglikemii, z przewagą długodziałających analogów insuliny (Gla-100 i Det) nad NPH. Skuteczność poszczególnych insuliny analogowych jest również podobna, z mniejszym ryzykiem hipoglikemii stwierdzonym dla Deg-100 względem Gla-100, Gla-300 względem Gla-100 i Gla-300 względem Deg-100. Dodatkowo Gla-300 prowadzi do mniejszego wzrostu masy ciała w porównaniu z Gla-100; jednak w przypadku Gla-300 konieczne jest zwiększenie średniej dziennej dawki insuliny w stosunku do Gla-100 w celu osiągnięcia kontroli glikemii.</p>

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki/Wnioski
Mannucci 2021 [89]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM</p> <p>Przeszukane bazy: PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) do 20.05.2020</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa (NMA)</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: wysoka</p>	<p>Metaanaliza sieciowa w oparciu o badania porównujące:</p> <p>Gla-100 vs NPH</p> <p>NPH vs Det</p> <p>Det vs Gla-100</p> <p>Deg-100 vs Gla-100</p> <p>Gla-300 vs Gla-100</p> <p>Deg-100 vs aspart</p> <p>Deg-100 vs lispro</p> <p>Det vs aspart</p> <p>Lispro vs Gla-100</p> <p>Deg-100 vs Gla-300</p>	50 / 25 554	<ul style="list-style-type: none"> kontrola glikemii mierzona: FPG, HbA1c epizody hipoglikemii (ogółem, ciężkie, nocne) zmiana BMI jakość życia 	<p>Obecna metaanaliza przemawia za stosowaniem długodziałających analogów zamiast insuliny NPH jako insuliny bazowej w leczeniu T2DM. Dostępne dane nie pozwalają na sformułowanie wyraźnych preferencji dla jakiegokolwiek indywidualnego analogu o długim czasie działania. Niemniej Det charakteryzowała się mniejszą skutecznością w porównaniu z Gla-100 w 52. tyg. leczenia. Z kolei Gla-300 oraz Deg są związane z istotną redukcją ryzyka hipoglikemii nocnych w stosunku do insuliny Gla-100.</p>
Semlitsch 2020 [90]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM</p> <p>Przeszukane bazy: CENTRAL, MEDLINE, Embase, ICTRP Search Portal, ClinicalTrials.gov do 05.11.2019 (Embase do 26.01.2017)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: wysoka</p>	<p>Gla vs NPH*</p> <p>Det vs NPH</p>	24 / 4740	<ul style="list-style-type: none"> powikłania związane z cukrzycą (zgon spowodowany: MI, udarem; progresja retinopatii; amputacje; ESRD) epizody hipoglikemii (ciężkiej, nocnej, potwierdzonej) jakość życia związana ze zdrowiem śmiertelność zdarzenia niepożądane HbA1c 	<p>Przegląd ukierunkowany był na ocenę długodziałających (w tym ultra długo działających) analogów insuliny. Kryteria włączenia zakładały uwzględnienie badań bezpośrednio porównujących LAA (Gla-100, Gla-300, Deg oraz Det) z insuliną NPH. Nie odnaleziono żadnego badania dla porównania Gla-300 vs NPH. Ogólnie LAA w porównaniu z NPH cechują się zbliżonym wpływem na kontrolę glikemii, przy mniejszym ryzyku wystąpienia epizodów hipoglikemii.</p>
Freemantle 2016 [91]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM</p> <p>Przeszukane bazy: baza danych Cochrane, MEDLINE, MEDLINE, EMBASE i PsycINFO, abstrakty z konferencji naukowych (EASD, ADA, IDF)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa (NMA)</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	<p>Metaanaliza sieciowa w oparciu o badania porównujące:</p> <p>Gla-300 vs Gla-100</p> <p>Gla-100 vs Deg</p> <p>Gla-100 vs MIX</p> <p>Det vs MIX</p> <p>Det vs NPH</p> <p>Gla-100 vs NPH</p>	41 / 15 746	<ul style="list-style-type: none"> kontrola glikemii: zmiana HbA1c zmiana masy ciała epizody hipoglikemii (nocna, udokumentowana potwierdzona) 	<p>Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że z terapią Gla-300 związane jest niższe ryzyko hipoglikemii nocnej w porównaniu z MIX (RR = 0,36; 95%CI: [0,14; 0,94] i insuliną NPH (RR = 0,18 95%CI: [0,05; 0,55]). W odniesieniu do kontroli glikemii Gla-300 wykazuje zbliżoną skuteczność w porównaniu z wszystkimi analizowanymi insulinami (detemir, degludec, NPH i MIX). Jednocześnie terapia Gla-300 prowadzi do istotnie statystycznie niższego przyrostu masy ciała w porównaniu z MIX (MD = -1,83 kg; 95%CI: [-2,85; -0,75]).</p>

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N pts	Punkty końcowe	Wyniki/Wnioski
Luo 2023 [11]	<p>Populacja docelowa: dorośli pacjenci z T2DM nieleczeni uprzednio insuliną</p> <p>Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE, Web of Science oraz baza danych Cochrane (od 01.2000 do 02.2022) abstrakty z konferencji naukowych (opublikowane po 01.01.2019)</p> <p>Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT</p> <p>Analiza danych: ilościowa (NMA)</p> <p>Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska</p>	<p>Metaanaliza sieciowa w oparciu o badania porównujące:</p> <p>Gla-300 vs Deg-100</p> <p>Deg-100 vs Gla-100</p> <p>Gla-300 vs Gla-100</p> <p>Gla-300 vs NPH</p> <p>Gla-100 vs Det</p> <p>Gla-100 vs NPH</p> <p>Det vs NPH</p>	31 / bd	<ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA1c • epizody hipoglikemii (ogółem, ciężkiej, nocnej) • czas w docelowym zakresie stężenia glukozy • FPG • efektywność kosztowa • zmiana masy ciała • jakość życia. 	<p>Na podstawie wyników przeprowadzonych meta-analiz i NMA, w populacji dorosłych pacjentów z T2DM, nieleczonych uprzednio insuliną, wnioskuje się, że z terapią Gla-300 podawaną wieczorem wiąże się niższe ryzyko hipoglikemii względem insuliny NPH bez pogarszania kontroli glikemii. Insulina Gla-300 oraz Deg-100 zostały zaklasyfikowane jako terapie najskuteczniejsze spośród wszystkich ocenianych insuliny, kolejne były Gla-100 i Det, najmniej skuteczną zaś insulina NPH.</p>

MI – zawał mięśnia sercowego; ESRD – końcowe stadium choroby nerek

a) Kryteria włączenia zakładały uwzględnienie insuliny Gla-100 oraz Gla-300. Niemniej nie odnaleziono żadnego badania dla porównania Gla-300 vs NPH

10. Wnioski

POPULACJA TN

W populacji pacjentów nieleczonych uprzednio insulinami wyniki porównań bezpośrednich oraz pośrednich wskazują, że Gla-300 + OAD cechuje się zbliżoną skutecznością do NPH + OAD w odniesieniu do kontroli glikemii wyrażonej poziomem HbA1c, przy znamienne niższym ryzyku wystąpienia epizodów hipoglikemii ogółem oraz epizodów nocnych. Niemniej w przypadku Gla-300 konieczne było zastosowanie nieznacznie wyższej dawki insuliny (Tabela 56). Wyniki długoterminowych badań obserwacyjnych wskazują ponadto, że z terapią LAA (w tym insuliną Gla) związane było istotnie statystycznie niższe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu sercowo-naczyniowego w porównaniu z leczeniem insuliną NPH.

Wyniki porównania pośredniego wskazują, że Gla-300 + OAD pozwalała uzyskać porównywalną do MIX ± OAD kontrolę glikemii wyrażoną zmianą HbA1c, przy znamienne niższym ryzyku wystąpienia epizodów hipoglikemii ogółem oraz nocnych, niższym przyroście masy ciała oraz mniejszym dobowym zapotrzebowaniu na insulinę (Tabela 56).

Profil bezpieczeństwa Gla-300 + OAD nie różnił się od schematów wykorzystujących NPH + OAD czy MIX ± OAD w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym o charakterze ciężkim, jak również zgonów czy nowotworów (Tabela 56).

POPULACJA TE

Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD względem NPH ± bolus ± OAD w populacji chorych z T2DM leczonych wcześniej insulinami wskazują na porównywalną skuteczność obu schematów w zakresie kontroli glikemii wyrażonej zmianą HbA1c, jednocześnie terapia schematem zawierającym Gla-300 w porównaniu ze schematem opartym na insulinie NPH przyczynia się do większej redukcji FPG oraz niższego ryzyka epizodów hipoglikemii nocnej, przy większym zapotrzebowaniu na insulinę (Tabela 56).

W przypadku porównania Gla-300 ± bolus ± OAD względem MIX ± OAD wykazano istotne statystycznie różnice w odniesieniu do redukcji HbA1c, w dłuższym okresie obserwacji, na korzyść ocenianej interwencji. Lepsza kontrola glikemii w grupie leczonej Gla-300 została osiągnięta przy jednocześnie mniejszym przyroście masy ciała pacjentów oraz niższym ryzyku hipoglikemii ogółem w porównaniu z terapią MIX. Również w tym przypadku wspomniane korzyści terapeutyczne uzyskano przy istotnie większym dobowym zużyciu insuliny (Tabela 56).

Profil bezpieczeństwa Gla-300 ± bolus ± OAD nie różnił się od schematu MIX ± OAD. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami opartymi na Gla-300 a MIX w zakresie zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym o charakterze ciężkim oraz związanych z leczeniem, jak również zgonów czy nowotworów. Dane dla porównania profilu bezpieczeństwa Gla-300 ± bolus ± OAD względem NPH ± bolus ± OAD były ograniczone, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem czy prowadzących do utraty z badania (Tabela 56).

Tabela 56.
Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności i bezpieczeństwa Gla-300 względem komparatorów

Punkt końcowy	Populacja TN		Populacja TE		
	Gla-300 + OAD vs NPH + OAD		Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD	Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD
	Porównanie pośrednie	Porównanie bezpośrednie	Porównanie pośrednie	Porównanie pośrednie	Porównanie pośrednie
Redukcja poziomu HbA1c [%]	NS	NS	NS	NS	IS (dla OI 48–52 tyg.)
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]	NS	NS	NS	IS (dla OI 24–26 tyg.)	NS
Docelowy poziom HbA1c <7%	NS	NS	NS	bd	NS
Docelowy poziom HbA1c <6,5%	bd	bd	NS	bd	NS
Zmiana masy ciała [kg]	NS	NS	IS	NS	IS (dla OI 24–26 tyg.)
Końcowa dawka insuliny	IS	IS	IS ^b	IS	IS ^b
Ryzyko hipoglikemii ciężkiej	NS	0 vs 0	NS	NS	NS
Ryzyko hipoglikemii nocnej	IS (dla OI 24–26 tyg.)	IS ^a	IS (dla OI 24–26 tyg.)	IS (dla OI 24–28 tyg.)	NS
Ryzyko hipoglikemii ogółem	IS (dla OI 24–26 tyg.)	IS ^a	IS (dla OI 24–26 tyg.)	bd	IS (dla OI 24 tyg.)
AE ogółem	NS	bd	NS	bd	NS
AE związane z leczeniem	bd	bd	bd	NS	NS
SAE ogółem	NS	bd	NS	bd	NS
SAE – nowotwory	NS	bd	NS	bd	NS
Zgon	NS	bd	NS	bd	NS

Kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść schematu zawierającego Gla-300; Kolorem malinowym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora; NS – wynik nieistotny statystycznie

a) Dla hipoglikemii potwierdzonej $\leq 3,9$ mmol/l; b) Dla wyniku porównania wyrażonego w U/d

11. Ograniczenia

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

1. 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 różnice w schematach dawkowania, przez co świadomy pacjent na podstawie regularnych pomiarów glikemii, pomimo zaślepienia, byłby w stanie zidentyfikować jaki rodzaj preparatu przyjmuje. Zgodnie z zapisami w wytycznych EMA dotyczących projektowania badań w cukrzycy brak zaślepienia jest dopuszczalny, gdy niemożliwe jest jego zastosowanie niezależnie od powodu [97]. Ponadto w większości zakwalifikowanych prac głównym punktem końcowym była zamiana HbA1c, czyli obiektywnego parametru laboratoryjnego, który często analizowano dodatkowo w centralnym laboratorium, w związku z czym istnieje niewielkie ryzyko błędu systematycznego związanego z jego oceną.
2. Wnioskowanie o względnej skuteczności i bezpieczeństwie oparto o wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem przez wspólną grupę referencyjną, które cechuje się niższą wiarygodnością niż porównanie pośrednie. Z drugiej strony w badaniach H2H wykazano przewagę Gla-300 nad Gla-100, a jednocześnie we wcześniejszych licznych pracach potwierdzono, że Gla-100 jest opcją co najmniej równie skuteczną jak NPH pod względem kontroli glikemii, przy mniejszym ryzyku hipoglikemii.
3. W niektórych obszarach stwierdzono heterogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim, w szczególności badania charakteryzowały się różną wiarygodnością metodologiczną oraz różnym efektem terapeutycznym uzyskiwanym we wspólnej grupie referencyjnej w zakresie zmiany masy ciała. Niemniej obserwowane rozbieżności w efektach terapeutycznych należy traktować jako naturalną różnorodność pacjentów z T2DM, a populacja we włączonych badaniach dobrze odzwierciedla populację docelową przedmiotowej analizy.
4. W poszczególnych badaniach stosowano różne rodzaje leków z grupy OAD jako terapia uzupełniająca w ocenianych schematach terapeutycznych, przy czym różnice te odzwierciedlają praktykę kliniczną i nie powinny mieć wpływu na ostateczny wynik porównania.
5. W populacji TE w porównaniu pośrednim dla Gla-300 i NPH uwzględniano zarówno badania, w których pacjenci byli leczeni insuliną posiłkową, jak i takie, w których wspomniana insulina była stosowana wyłącznie jako forma terapii ratunkowej. Niemniej taki podejście uznano za jak najlepiej odzwierciedlające praktykę kliniczną, uzyskując tym samym wyniki najlepiej oddające sytuację w tej grupie chorych.
6. Dla niektórych par interwencji wyniki porównania pośredniego oparto o wyniki pojedynczych badań, co zmniejsza jego wiarygodność.

7. 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. W ramach analizy uzupełniającej przedstawiono ponadto dowody z badań obserwacyjnych na korzystny wpływ terapii LAA (w tym Gla) na istotne klinicznie punkty końcowe.

12. Dyskusja

Cukrzyca jest jedną z powszechniej występujących poważnych chorób przewlekłych na świecie. Zgodnie z danymi *International Diabetes Federation* (IDF) w 2021 roku na cukrzycę na świecie cierpiało 537 mln osób w wieku 20–79 lat. Dodatkowo liczba zachorowań systematycznie wzrasta i w 2030 roku może wynieść 643 mln, a w 2045 roku nawet 783 mln dorosłych osób [98]. 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 [99]. 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 [100, 101]. Szacuje się, że cukrzyca i jej powikłania w 2021 r. były przyczyną 6,7 mln zgonów na świecie, w tym 1,1 mln w Europie [98]. 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 [102].

Populację docelową w ramach niniejszej analizy HTA stanowią dorośli pacjenci z T2DM, którzy wymagają zastosowania terapii insulinowej – bez dodatkowych restrykcji refundacyjnych. Wniosek dotyczy poszerzenia aktualnych kryteriów dla insuliny Gla-300, która obecnie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w populacji dorosłych z T2DM pod warunkiem, że chorzy byli leczeni wcześniej insuliną NPH przez co najmniej 6 mies. i nie uzyskano u nich wyrównania glikemicznego ($HbA1c \geq 8\%$) lub występowały nawracające epizody ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Ocenianą interwencję – insulinę Gla-300 – w porównaniu z Gla-100 charakteryzuje przedłużone i bardziej stabilne działanie zmniejszające stężenie cukru. Dzięki zwiększonej koncentracji Gla-300 objętość wstrzyknięcia jest o 2/3 mniejsza względem Gla-100, czego wynikiem jest mniejsza powierzchnia precypitatu. Dzięki wspomnianym cechom, u pacjentów leczonych Gla-300 uzyskuje się stabilną 24-godziną kontrolę glikemii. Istotną korzyścią wypłaszczonego i wydłużonego profilu farmakodynamicznego Gla-300 jest zmniejszenie ryzyka hipoglikemii względem formy Gla-100, szczególnie hipoglikemii nocnych [103, 104].

LAA, w tym insulina Gla-300, uzyskały pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej ponad 20 lat temu. Obecnie LAA stanowią standard w leczeniu cukrzycy. Zarówno polskie (PTD 2023 [105]), jak i międzynarodowe (ADA/EASD 2022 [106]) wytyczne praktyki klinicznej, u pacjentów rozpoczynających insulinoterapię, rekomendują zastosowanie przede wszystkim insuliny

bazowej, a LAA wskazywane są jako preferowany rodzaj insuliny w stosunku do NPH, gdyż charakteryzują się udowodnionym wpływem na zmniejszenie ryzyka hipoglikemii [105, 106]. Pomimo jasnych zaleceń wytycznych praktyki klinicznej, w Polsce pacjenci z T2DM mają bardzo ograniczony dostęp do leczenia zgodnego z obowiązującymi standardami, w szczególności na początkowych etapach insulinoterapii. Problem z szeroką dostępnością LAA w Polsce, wynikający z bardzo ściśle określonych kryteriów refundacji, stanowi temat wielu debat eksperckich [107–109], co wskazuje na dużą niezaspokojoną potrzebę medyczną poszerzenia dostępu do tej formy terapii.

Gla-300 należy do LAA drugiej generacji, wykazując porównywalny wpływ na kontrolę cukrzycy przy mniejszym ryzyku hipoglikemii w porównaniu z Gla-100, co zostało potwierdzone w licznych badaniach RCT. Warto zwrócić uwagę, że Gla-100 w bezpośrednich porównaniach z NPH czy MIX również cechowała się porównywalną lub lepszą kontrolą glikemii przy mniejszym ryzyku hipoglikemii [110]. Wobec powyższego, zgodnie z oczekiwaniem przeprowadzone w ramach niniejszej analizy porównanie pośrednie potwierdziło, że Gla-300 w porównaniu z NPH czy MIX cechuje się porównywalnym wpływem na redukcję glikemii, przy jednocześnie znamienne niższym ryzyku hipoglikemii – zarówno hipoglikemii nocnych jak i hipoglikemii ogółem, a dla niektórych porównań (dla których dostępne były dane umożliwiające przeprowadzenie obliczeń), również hipoglikemii II stopnia wg klasyfikacji ADA. Co więcej, terapia Gla-300 nie prowadziła do znamienego przyrostu masy ciała w porównaniu ze schematami bazującymi na insulinie NPH, z kolei w przypadku porównania z MIX u pacjentów leczonych Gla-300 przyrost ten był istotnie statystycznie mniejszy.

W badaniach realizowanych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u pacjentów otrzymujących LAA obserwowano mniejsze ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych niż w grupach leczonych NPH [7–10]. W warunkach polskich, w populacji zgodnej z aktualnie obowiązującymi kryteriami refundacyjnymi, również raportowano korzyści ze insuliny Gla-300 (Wolnik 2021) [111]. Badanie obejmowało chorych nieskutecznie leczonych insuliną NPH ($HbA1c \geq 8\%$) lub doświadczających nawrotowych epizodów hipoglikemii ciężkiej lub nocnej, którzy przeszli na terapię Gla-300. Po 6 miesiącach leczenia Gla-300 u 71% pacjentów obserwowano redukcję $HbA1c$ o co najmniej 0,5%, zaś średnia redukcja $HbA1c$ względem wartości wyjściowej wynosiła -1,01% ($p < 0,00001$). Jednocześnie nie stwierdzono znamienego przyrostu masy ciała oraz obwodu bioder i talii. Podczas terapii Gla-300 zaraportowano natomiast istotnie mniej epizodów hipoglikemii w stosunku do częstości obserwowanej wyjściowo, w tym hipoglikemii nocnej objawowej, jednocześnie u żadnego z pacjentów nie wystąpił epizod o charakterze ciężkim. Wspomniane rezultaty uzyskano przy tylko nieznacnym, 13-procentowym, wzroście dobowej dawki insuliny. Korzystnych efektów terapeutycznych Gla-300 należy się spodziewać również w populacji wnioskowanej, za czym przemawiają wyniki niniejszej analizy klinicznej.

Przez wiele lat za główny cel leczenia T2DM uznawano przede wszystkim obniżenie stężenia glukozy, zaś epizody hipoglikemiczne traktowano jako nieodzowny element terapii insuliną. Wyniki licznych badań pokazały jednak, że nawet łagodne niedocukrzenie, często nieodczuwane, może mieć odległe negatywne skutki, prowadzące do przyspieszenia rozwoju powikłań cukrzycowych, w tym choroby

sercowo-naczyniowej czy zgonu [112–114]. Aktualne cele leczenia kładą dużo większy nacisk na zmniejszenie ryzyka hipoglikemii, nawet kosztem większego stężenia glukozy [106], co wynika z dwóch istotnych kwestii. Epizody hipoglikemiczne mają negatywny wpływ na samopoczucie psychiczne i fizyczne pacjenta, a zatem należą do klinicznie istotnych mierników skuteczności. Jednocześnie hipoglikemie, zwłaszcza nawracające, 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 [115]. Zmniejszenie ryzyka występowania niedocukrzeń ma szczególnie istotne znaczenie na początkowych etapach leczenia insuliną, której powodzenie może implikować późniejszą postawę pacjenta do tej formy terapii. Dlatego tak istotna jest możliwość leczenia LAA już od początkowych etapów insulinoterapii, szczególnie analogami nowej generacji o zwiększonej koncentracji – jak Gla-300, z którymi związane jest mniejsze ryzyko hipoglikemii nie tylko w porównaniu z aktualnie finansowaną insuliną NPH, ale również w porównaniu z LAA I generacji. Istnieje zatem uzasadniona potrzeba kliniczna wdrażania do terapii cukrzycy nowoczesnych opcji terapeutycznych, zapewniających kontrolę glikemii przy jednoczesnym niskim ryzyku występowania hipoglikemii.

Nadrzędnym celem utrzymania prawidłowej kontroli glikemicznej, przy jak najmniejszym ryzyku epizodów niedocukrzeń, jest uniknięcie rozwoju powikłań odległych, prowadzących często do przedwczesnego zgonu. Badania obserwacyjne odnalezione w ramach analizy klinicznej potwierdzają korzystny wpływ LAA, w tym insuliny Gla, na zmniejszenie ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej oraz zgonu, w tym również z przyczyn sercowo-naczyniowych. Co więcej, w badaniach wykazano korzystny efekt terapeutyczny u pacjentów leczonych LAA w porównaniu z insuliną NPH, a w badaniach RCT przewagę Gla-300 nad Gla-100. Zatem podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej poszerzenia aktualnie obowiązujących wskazań refundacyjnych dla Gla-300 będzie prowadziło do długoterminowych korzyści terapeutycznych. Zmiana kryteriów refundacyjnych zwiększy dostępność do LAA przede wszystkim stosunkowo młodym, nieleczonym wcześniej insuliną pacjentom, wciąż aktywnym zawodowo. Dzięki elastyczności, jaką daje terapia LAA oraz korzyściom zdrowotnym, chorzy z T2DM będą mieli szansę dłużej utrzymać aktywność zawodową, co przełoży się również na korzyści ekonomiczne. Tym samym zaspokojonych zostanie przynajmniej część niezaspokojonych jak dotąd potrzeb medycznych lekarzy i pacjentów w leczeniu T2DM w Polsce.

13. 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. 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>.
4. 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.
5. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, i in. (2023) 6. Glycemic Targets: *Standards of Care in Diabetes—2023*. *Diabetes Care* 46(Supplement_1):S97–S110.
6. 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.
7. Brunetti VC, Yu OHY, Platt RW, Filion KB. (2022) The association of LONG-ACTING insulin analogue use versus neutral protamine Hagedorn insulin use and the risk of major adverse cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: A POPULATION-BASED cohort study. *Diabetes Obesity Metabolism* 24(11):2169–2181.
8. Yang C-T, Li K-Y, Yang C-Y, Ou H-T, Kuo S. (2021) A nationwide cohort study for comparative vascular safety of long-acting insulin analogue versus intermediate-acting human insulin in type 2 diabetes. *Sci Rep* 11(1):4152.
9. Strandberg AY, Hoti FJ, Strandberg TE, Christopher S, Haukka J, Korhonen P. (2016) All-Cause and Cause-Specific Mortality among Users of Basal Insulins NPH, Detemir, and Glargine. *PLoS ONE* 11(3):e0151910.
10. Rhoads GG, Kosiborod M, Nesto RW, Fonseca VA, Lu S-E, Zhang Q, Foody JM. (2009) Comparison of Incidence of Acute Myocardial Infarction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Following Initiation of Neutral Protamine Hagedorn Insulin Versus Insulin Glargine. *The American Journal of Cardiology* 104(7):910–916.
11. Luo Y, Xia J, Zhao Z, Chang Y, Bee YM, Nguyen KT, Lim S, Yabe D, McGill M, Kong APS, Chan SP, Deodat M, Deerochanawong C, Suastika K, Xu C, i in. (2023) Effectiveness, safety, initial optimal dose, and optimal maintenance dose range of basal insulin regimens for type 2 diabetes: A systematic review with meta-analysis. *Journal of Diabetes* 1753–0407.13381.
12. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, Home PD, on behalf of the EDITION 3 study investigators. (2015) New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 17(4):386–394.
13. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Wardecki M, Goyeau H, Home PD. (2017) Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus insulin glargine 100 U/mL in insulin-naïve people with type 2 diabetes: 12-month results from the EDITION 3 trial. *Diabetes & Metabolism* 43(4):351–358.
14. Sanofi. (2015) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled With Non-Insulin Antihyperglycemic Drugs With a 6-month Safety Extension Period. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01676220> (16.10.2022).
15. Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT01676220) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Insulin-naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Adequately Controlled with Non-insulin Antihyperglycemic Drugs with a 6-Month Safety Extension Period (EFC12347 6-months). Dostęp:

<https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).

16. Ji L, Kang ES, Dong X, Li L, Yuan G, Shang S, Niemoeller E, EDITION AP trial investigators. (2020) Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL versus insulin glargine 100 U/mL in Asia Pacific insulin-naïve people with type 2 diabetes: The EDITION AP randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 22(4):612–621.
17. Sanofi. (2022) 6-Month, Multicenter, Randomized, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Insulin-Naïve Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Not Adequately Controlled With Non-Insulin Antihyperglycemic Drugs. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02855684> (19.10.2022).
18. Sanofi. Clinical Study Report Synopsis (NCT02855684) 6-Month, Multicenter, Randomized, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus not Adequately Controlled with Non-Insulin Antihyperglycemic Drugs. Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
19. Ling J, Poon EWM, Yang A, Yeung T, Loo K, Ozaki R, Ma RCW, Luk AOY, Kong APS, Chan JCN, Chow E. (2021) Glycemic Variability and Time in Range During Self-titration of Once Daily Insulin Glargine 300 U/ml Versus Neutral Protamine Hagedorn Insulin in Insulin-naïve Chinese Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Ther* 12(5):1399–1413.
20. Chow E. (2021) A Pilot Study to Describe the Glycaemic Variability of Insulin Glargine 300U/ml Versus NPH (Neutral Protamine Hagedorn) in the Insulin-naïve Type 2 Diabetes Patients Following a Patient-adjusted Insulin Algorithm in Hong Kong. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03389490> (20.10.2022).
21. Riddle MC, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Bizet F, Home PD. (2014) New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Basal and Mealtime Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 1). *Diabetes Care* 37(10):2755–2762.
22. Riddle MC, Yki-Järvinen H, Bolli GB, Ziemer M, Muehlen-Bartmer I, Cissokho S, Home PD. (2015) One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 17(9):835–842.
23. Sanofi. (2022) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both Plus Mealtime Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With a 6-month Safety Extension Period. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499082> (19.10.2022).
24. Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT01499082) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® both plus Mealtime Insulin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6-Month Safety Extension Period (EFC11628-6-months). Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
25. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, Riddle MC. (2014) New Insulin Glargine 300 Units/mL Versus Glargine 100 Units/mL in People With Type 2 Diabetes Using Oral Agents and Basal Insulin: Glucose Control and Hypoglycemia in a 6-Month Randomized Controlled Trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 37(12):3235–3243.
26. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Maroccia M, Riddle MC. (2015) Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 17(12):1142–1149.
27. Sanofi. (2022) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination With Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With a 6-month Safety Extension Period. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01499095> (19.10.2022).
28. Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT01499095) 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination with Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6-Month Safety Extension Period (EFC11629 6-months). Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
29. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Takahashi Y, Riddle MC, Bolli GB, Hirose T. (2016) New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). *Diabetes Obes Metab* 18(4):366–374.
30. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, Sumi M, Riddle MC, Bolli GB, Hirose T. (2017) Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL in Japanese adults with

- type 2 diabetes using basal insulin plus oral anti-hyperglycaemic drugs (EDITION JP 2 randomised 12-month trial including 6-month extension). *Diabetes & Metabolism* 43(5):446–452.
31. Sanofi. (2014) A 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination With Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Japanese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With a 6 Month Safety Extension Period. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01689142> (20.10.2022).
 32. Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT01689142) A 6-Month, Multicenter, Randomized, Open-label, Parallel-group Study Comparing the Efficacy and Safety of a New Formulation of Insulin Glargine and Lantus® Both in Combination with Oral Antihyperglycemic Drug(s) in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus with a 6 Month Safety Extension Period (EFC12512 6-months). Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
 33. Ritzel R, Harris SB, Baron H, Florez H, Roussel R, Espinasse M, Muehlen-Bartmer I, Zhang N, Bertolini M, Brulle-Wohlhueter C, Munshi M, Bolli GB. (2018) A Randomized Controlled Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL Versus 100 Units/mL in Older People With Type 2 Diabetes: Results From the SENIOR Study. *Diabetes Care* 41(8):1672–1680.
 34. Sanofi. (2020) A Randomized, Open-label, 2-arm Parallel-group, Multicenter, 26-week Study Assessing the Safety and Efficacy of H0E901-U300 Versus Lantus in Older Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Antidiabetic Regimens Either Including no Insulin, or With Basal Insulin as Their Only Insulin. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02320721> (20.10.2022).
 35. Harris S, Snoek F, Meneghini L, Lauand F, Westerbacka J, Khunti K. (2021) ATTD 2021 Treatment satisfaction in people with type 2 diabetes receiving basal insulin: results from real-world studies and randomised controlled trials with insulin glargine 300 u/ml. *Diabetes Technology & Therapeutics* 23(S2):A-1-A-206.
 36. Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, Pilorget V, Dain M -P., Riddle MC. (2015) Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 17(1):15–22.
 37. Sanofi. (2017) Superiority of insulin glargine Lantus vs NPH: „Treat to normoglycemia concept”. Effect of insulin glargine in comparison to insulin NPH in insulin-naïve people with type 2 diabetes mellitus treated with at least one OAD and not adequately controlled (LANCELOT) (LANTU_C_02762 trial report). Dostęp: www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-006640-22/results (27.7.2022).
 38. Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT00949442) Superiority of Insulin Glargine Lantus vs NPH: “Treat to Normoglycemia concept”. Effect of Insulin Glargine in Comparison to Insulin NPH in Insulin-naïve People With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With at Least One OAD and Not Adequately Controlled (LANCELOT). Dostęp: <https://www.sanofi.com/en/science-and-innovation/clinical-trials-and-results/our-disclosure-commitments/pharma/letter-i> (17.10.2022).
 39. Hermanns N, Kulzer B, Kohlmann T, Jacob S, Landgraf W, Theobald K, Haak T. (2015) Treatment satisfaction and quality-of-life between type 2 diabetes patients initiating long- vs. intermediate-acting basal insulin therapy in combination with oral hypoglycemic agents – a randomized, prospective, crossover, open clinical trial. *Health Qual Life Outcomes* 13(1):77.
 40. Sanofi. (2012) Health Assessment, Patient Treatment Satisfaction and Quality-of-Life in Insulin-naïve Type 2 Diabetes Patients Uncontrolled on Oral Hypoglycemic Agent Treatment Initiating Basal Insulin Therapy With Either Insulin Glargine or NPH Insulin. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00941369> (23.10.2022).
 41. Hsia SH. (2011) Insulin glargine compared to NPH among insulin-naïve, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 91(3):293–299.
 42. Charles Drew University of Medicine and Science. (2017) The Utility of Insulin Glargine (Lantus) Compared to NPH in Ethnic Minority Type 2 Diabetic Subjects Starting Insulin Therapy. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00686712> (23.10.2022).
 43. Pan C-Y, Sinnassamy P, Chung K-D, Kim K-W. (2007) Insulin glargine versus NPH insulin therapy in Asian Type 2 diabetes patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 76(1):111–118.
 44. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, Ramirez LA, Jimenez J. (2006) Therapy in Type 2 Diabetes: Insulin Glargine vs. NPH Insulin Both in Combination with Glimperide. *Archives of Medical Research* 37(4):495–501.
 45. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hänninen J, Levänen H, Lahdenperä S, Lehtonen R, Ryysy L. (2006) Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 49(3):442–451.

46. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J, on behalf of the Insulin Glargine 4002 Study Investigators. (2003) The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26(11):3080–3086.
47. Fritsche A, Schweitzer MA, Hring H-U, and the 4001 Study Group*. (2003) Glimepiride Combined with Morning Insulin Glargine, Bedtime Neutral Protamine Hagedorn Insulin, or Bedtime Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. *Ann Intern Med* 138(12):952.
48. HANNELE YKI-JÄRVINEN, ANSGAR DRESSLER, MONIKA ZIEMEN. (2000) Less Nocturnal Hypoglycemia and Better Post-Dinner Glucose Control With Bedtime Insulin Glargine Compared With Bedtime NPH Insulin During Insulin Combination Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 23(8):1130–1136.
49. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M, for the 3002 Study Group. (2003) A One-year, Randomised, Multicentre Trial Comparing Insulin Glargine with NPH Insulin in Combination with Oral Agents in Patients with Type 2 Diabetes. *Horm Metab Res* 35(3):189–196.
50. Pan Q, Li Y, Wan H, Wang J, Xu B, Wang G, Jiang C, Liang L, Feng W, Liu J, Wang T, Zhang X, Cui N, Mu Y, Guo L, i in. (2022) Efficacy and safety of a basal insulin + 2-3 oral antihyperglycaemic drugs regimen versus a twice-daily premixed insulin + metformin regimen after short-term intensive insulin therapy in individuals with type 2 diabetes: The multicentre, open-label, randomized controlled BEYOND-V trial. *Diabetes Obesity Metabolism* 24(10):1957–1966.
51. Liu J, Jiang X, Xu B, Wang G, Cui N, Zhang X, Liu J, Mu Y, Guo L. (2020) Efficacy and Safety of Basal Insulin-Based Treatment Versus Twice-Daily Premixed Insulin After Short-Term Intensive Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus in China: Study Protocol for a Randomized Controlled Trial (BEYOND V). *Adv Ther* 37(4):1675–1687.
52. Sanofi. (2022) A 26-Week, Multi-Center, Open-label, Randomized, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Two Treatment Regimens in Patients With Type 2 Diabetes After Short-Term Intensive Insulin Therapy: Basal Insulin Based Treatment (With Prandial OADs Combination) Versus Twice-daily Premixed Insulin. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03359837> (23.10.2022).
53. Yang W, Xu X, Liu X, Yang G, Seino Y, Andersen H, Jinnouchi H. (2013) Treat-to-target comparison between once daily biphasic insulin aspart 30 and insulin glargine in Chinese and Japanese insulin-naïve subjects with type 2 diabetes. *Current Medical Research and Opinion* 29(12):1599–1608.
54. Novo Nordisk A/S. (2017) An Open-labelled, Randomised, Parallel Group, 3 Week run-in and 24 Week Treat-to-target Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Once Daily Versus Insulin Glargine Once Daily Both in Combination With Metformin and Glimepiride in Chinese and Japanese Insulin Naive Subjects With Type 2 Diabetes. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01123980> (23.10.2022).
55. Buse JB, Wolffenbuttel BHR, Herman WH, Shemonsky NK, Jiang HH, Fahrbach JL, Scism-Bacon JL, Martin SA. (2009) DURAbility of Basal Versus Lispro Mix 75/25 Insulin Efficacy (DURABLE) Trial 24-Week Results. *Diabetes Care* 32(6):1007–1013.
56. Fahrbach J, Jacober S, Jiang H, Martin S. (2008) The DURABLE Trial Study Design: Comparing the Safety, Efficacy, and Durability of Insulin Glargine to Insulin Lispro Mix 75/25 Added to Oral Antihyperglycemic Agents in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2(5):831–838.
57. Eli Lilly and Company. (2011) The Durability of Twice-Daily Insulin Lispro Low Mixture Compared to Once-Daily Insulin Glargine When Added to Existing Oral Therapy in Patients With Type 2 Diabetes and Inadequate Glycemic Control. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00279201> (23.10.2022).
58. Strojek K, Bebakar WMW, Khutsoane DT, Pesic M, Šmahelová A, Thomsen HF, Kalra S. (2009) Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. *Current Medical Research and Opinion* 25(12):2887–2894.
59. Novo Nordisk. (2009) Clinical Study Report Synopsis (NCT00469092, 2006-003288-29) A multi-national, open-labelled, randomised, parallel group, 4 week run-in and 26 weeks treat-to-target comparison of biphasic insulin aspart 30 once daily versus insulin glargine once daily both in combination with metformin and glimepiride in insulin naïve subjects with type 2 diabetes. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-003288-29/results> (25.10.2022).
60. Novo Nordisk A/S. (2017) A Multi-national, Open-labelled, Randomised, Parallel Group, 4 Week run-in and 26 Weeks Treat-to-target Comparison of Biphasic Insulin Aspart 30 Once Daily Versus Insulin Glargine Once Daily Both in Combination With Metformin and Glimepiride in Insulin naïve Subjects With Type 2 Diabetes. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00469092> (23.10.2022).
61. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A, for the INITIATE Study Group. (2005) Initiating Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 28(2):260–265.

62. Novo Nordisk A/S. (2017) Biphasic Insulin Aspart 70/30 + Metformin Compared to Insulin Glargine + Metformin in Type 2 Diabetes Failing OAD Therapy. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00598793> (23.10.2022).
63. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. (2005) Comparison of Basal Insulin Added to Oral Agents Versus Twice-Daily Premixed Insulin as Initial Insulin Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 28(2):254–259.
64. Kann P, Wascher T, Zackova V, Moeller J, Medding J, Szocs A, Mogan M, Mrevlje F, Regulski M. (2006) Starting Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart 30 Plus Metformin versus Once-Daily Insulin Glargine Plus Glimepiride. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114(09):527–532.
65. Kazda C, Hülstrunk H, Helsing K, Langer F, Forst T, Hanefeld M. (2006) Prandial insulin substitution with insulin lispro or insulin lispro mid mixture vs. basal therapy with insulin glargine: A randomized controlled trial in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Journal of Diabetes and its Complications* 20(3):145–152.
66. Al-Shaikh AR. (2006) Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Pak J Med Sci* 22(1):14–17.
67. Sun Y, Shao L, Niu X, Liu Y, Ge J, Jiang H, Zhang H. (2014) Clinical effectiveness of Novolin® 30R versus Lantus® combined with Glucobay® treatment in elderly patients with type 2 diabetes mellitus controlled by oral hypoglycaemic agents: A randomized study. *J Int Med Res* 42(4):993–1001.
68. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM, Park GD, Donley DW, Edwards MB. (2001) Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 24(4):631–636.
69. Yokoyama H, Tada J, Kamikawa F, Kanno S, Yokota Y, Kuramitsu M. (2006) Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin to morning insulin glargine in type 2 diabetic patients on basal-prandial insulin therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 73(1):35–40.
70. Berard L, Cameron B, Woo V, Stewart J. (2015) Replacing Insulin Glargine with Neutral Protamine Hagedorn (NPH) Insulin in a Subpopulation of Study Subjects in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD): Effects on Blood Glucose Levels, Hypoglycemia and Patient Satisfaction. *Canadian Journal of Diabetes* 39(4):296–301.
71. Jia W, Xiao X, Ji Q, Ahn K-J, Chuang L-M, Bao Y, Pang C, Chen L, Gao F, Tu Y, Li P, Yang J. (2015) Comparison of thrice-daily premixed insulin (insulin lispro premix) with basal-bolus (insulin glargine once-daily plus thrice-daily prandial insulin lispro) therapy in east Asian patients with type 2 diabetes insufficiently controlled with twice-daily premixed insulin: an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 3(4):254–262.
72. Eli Lilly and Company. (2013) A Comparison of Premixed and Basal-Bolus Insulin Intensification Therapies in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus With Inadequate Glycaemic Control on Twice-daily Premixed Insulin. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175811> (23.10.2022).
73. Fritsche A, Larbig M, Owens D, Häring H-U, on behalf of the GINGER study group. (2010) Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 12(2):115–123.
74. Sanofi. (2008) Clinical Study Report Synopsis (NCT00174668) 52-week, open, randomized, multinational, multicenter clinical trial comparing insulin glulisine in combination with insulin glargine in an intensified insulin regimen to a two-injection conventional insulin regimen in type 2 diabetes mellitus patients with poor glycemic control pretreated with a two-injection conventional insulin therapy. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001287-49/results> (25.10.2022).
75. Sanofi. (2009) 52-week, Open, Randomized, Multinational, Multicenter Clinical Trial Comparing Insulin Glulisine in Combination With Insulin Glargine in an Intensified Insulin Regimen to a Two-injection Conventional Insulin Regimen in Type 2 Diabetes Mellitus Patients With Poor Glycemic Control Pretreated With a Two-injection Conventional Insulin Therapy. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00174668> (24.10.2022).
76. Miser WF, Arakaki R, Jiang H, Scism-Bacon J, Anderson PW, Fahrback JL. (2010) Randomized, open-label, parallel-group evaluations of basal-bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs: A noninferiority intensification substudy of the DURABLE trial. *Clinical Therapeutics* 32(5):896–908.
77. Ligthelm RJ, Gylvin T, DeLuzio T, Raskin P. (2011) A Comparison of Twice-Daily Biphasic Insulin Aspart 70/30 and Once-Daily Insulin Glargine in Persons With Type 2 Diabetes Mellitus Inadequately Controlled on Basal Insulin and Oral Therapy: A Randomized, Open-Label Study. *Endocrine Practice* 17(1):41–50.
78. 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.

79. Sanofi. (2012) Clinical Study Report Synopsis (NCT00965549) 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> (25.10.2022).
80. Sanofi. (2013) 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. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00965549> (24.10.2022).
81. 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.
82. Eli Lilly and Company. (2014) 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. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175824> (24.10.2022).
83. Jin S-M, Kim JH, Min KW, Lee JH, Ahn KJ, Park JH, Jang HC, Park SW, Lee KW, Won KC, Kim Y-I, Chung CH, Park TS, Lee J-H, Lee M-K. (2016) Basal-prandial versus premixed insulin in patients with type 2 diabetes requiring insulin intensification after basal insulin optimization: A 24-week randomized non-inferiority trial. *Journal of Diabetes* 8(3):405–413.
84. Sanofi. (2013) Comparison of a Basal Plus (Insulin Glargine/Insulin Glulisine) Regimen to Biphasic Insulin (InsulinAspart/Insulin Aspart Protamine 30/70) in T2DM Patients Who Require Insulin Intensification After Basal Insulin Optimization. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01212913> (24.10.2022).
85. 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. *Diabetes Care* 31(1):20–25.
86. Eli Lilly and Company. (2007) 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. Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00110370> (24.10.2022).
87. Vargas-Uricoechea H. (2022) Current State and Principles of Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *J Clin Med Res* 14(1):8–21.
88. Vargas-Uricoechea H, Aschner P. (2021) Comparative efficacy and safety of basal insulins: A review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 15(6):102318.
89. Mannucci E, Caiulo C, Naletto L, Madama G, Monami M. (2021) Efficacy and safety of different basal and prandial insulin analogues for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 74(3):508–517.
90. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (2020) (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 11(11):CD005613.
91. Freemantle N, Chou E, Frois C, Zhuo D, Lehmacher W, Vljajnic A, Wang H, Chung H, Zhang Q, Wu E, Gerrits C. (2016) Safety and efficacy of insulin glargine 300 u/mL compared with other basal insulin therapies in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *BMJ Open* 6(2):e009421.
92. Chesnaye NC, Stel VS, Tripepi G, Dekker FW, Fu EL, Zoccali C, Jager KJ. (2022) An introduction to inverse probability of treatment weighting in observational research. *Clinical Kidney Journal* 15(1):14–20.
93. EMA. Nowa treść informacji o produkcie — fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń. Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 27-30 listopada 2017 r. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/new-product-information-wording-extracts-prac-recommendations-signals-adopted-25-30-november-2017_pl.pdf (27.6.2022).
94. FDA. 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> (27.6.2022).
95. (2014) MHRA. Insulin glargine: studies of possible cancer link. Dostęp: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/insulin-glargine-studies-of-possible-cancer-link> (2.11.2022).
96. (2023) VigiAccess. Insulin glargine. WHO Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (16.1.2023).
97. (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).
98. (2021) IDF Diabetes Atlas 10th edition 2021. International Diabetes Federation Dostęp: <https://diabetesatlas.org/en/>.

99. (2019) NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Narodowy Fundusz Zdrowia Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/5608>.
100. Szczeklik A, Gajewski P. *Interna Szczeklika*. Kraków 2020.
101. Fowler MJ. (2011) Mikro- i makronaczyniowe powikłania cukrzycy. *Diabetologia po Dyplomie* 8(4):40–44.
102. 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).
103. Charakterystyka Produktu Leczniczego Toujeo (insulina glargine, 300 U/ml). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_pl.pdf (15.7.2022).
104. Czupryniak L, Dzida G, Gumprecht J, Jarosz-Chobot P, Klupa T, Szelachowska M, Wolnik B, Syta A. (2017) Clinical value of glargine 300 U/mL based on randomized trials and routine medical practice. *Clinical Diabetology* 5(6):203–207.
105. Czupryniak L. (2023) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2023. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Current Topics in Diabetes* 3(1):1–140.
106. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, Rosas SE, Del Prato S, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tankova T, Tsapas A, Buse JB. (2022) Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 45(11):2753–2786.
107. (2016) Dlaczego polscy chorzy nie korzystają z insulini długodziałających. Świat Lekarza Dostęp: <https://swiatlekarza.pl/dlaczego-polscy-chorzy-nie-korzystaja-z-insulini-dlugodzialajacych/> (10.11.2022).
108. (2017) Późny dostęp do insulini długodziałających. Medycyna Praktyczna Dostęp: <https://www.mp.pl/cukrzyca/aktualnosci/165165.pozny-dostep-do-insulini-dlugo-dzialajacych> (10.11.2022).
109. (2022) Wrześniowa lista refundacyjna: będą duże zmiany dla pacjentów z cukrzycą. Komentarz ekspertów klinicznych. Puls Medycyny Dostęp: <https://pulsmedycyny.pl/wrzesniowa-lista-refundacyjna-beda-duze-zmiany-dla-pacjentow-z-cukrzyca-1157606> (18.11.2022).
110. Rys P, Wojciechowski P, Rogoz-Sitek A, Nieszczyński G, Lis J, Syta A, Malecki MT. (2015) Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials comparing efficacy and safety outcomes of insulin glargine with NPH insulin, premixed insulin preparations or with insulin detemir in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 52(4):649–662.
111. Wolnik B, Wiza D, Szczepanik T, Syta A, Klupa T. (2020) Switching from Neutral Protamine Hagedorn Insulin to Insulin Glargine 300 U/mL Improves Glycaemic Control and Reduces Hypoglycaemia Risk: Results of a Multicentre, Prospective, Observational Study. *Journal of Diabetes Research* 2020:1–8.
112. Khunti K, Davies M, Majeed A, Thorsted BL, Wolden ML, Paul SK. (2015) Hypoglycemia and Risk of Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in Insulin-Treated People With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Cohort Study. *Diabetes Care* 38(2):316–322.
113. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, Galan BE de, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S. (2010) Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death. *N Engl J Med* 363(15):1410–1418.
114. Yun J-S, Park Y-M, Han K, Cha S-A, Ahn Y-B, Ko S-H. (2019) Severe hypoglycemia and the risk of cardiovascular disease and mortality in type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Cardiovasc Diabetol* 18(1):103.
115. Rossi MC, Nicolucci A, Ozzello A, Gentile S, Agliatoro 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.

14. Spis tabel

Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS	13
Tabela 2.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS	15
Tabela 3.	Lista badań dla Gla-300 włączonych do analizy	26
Tabela 4.	Lista badań włączonych do analizy dla komparatorów	27
Tabela 5.	Lista odnalezionych opracowań wtórnych dla Gla-300 spełniających kryteria włączenia do analizy	29
Tabela 6.	Analiza homogeniczności badań dotyczących populacji TN – metodyka	37
Tabela 7.	Analiza homogeniczności badań dotyczących populacji TN – charakterystyka wyjściowa pacjentów	40
Tabela 8.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TN – schemat leczenia	44
Tabela 9.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TN – definicje hipoglikemii	48
Tabela 10.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TN – wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej	51
Tabela 11.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TE – metodyka	55
Tabela 12.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TE – charakterystyka wyjściowa pacjentów	58
Tabela 13.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TE – schemat leczenia	62
Tabela 14.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TE – definicje hipoglikemii	65
Tabela 15.	Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie dla populacji TE – wyniki uzyskane we wspólnej grupie referencyjnej	69
Tabela 16.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do kontroli glikemii	71
Tabela 17.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała	72
Tabela 18.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – odsetek pacjentów ze zdarzeniem	72
Tabela 19.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – częstość epizodów	73
Tabela 20.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do końcowej dawki insuliny	73
Tabela 21.	Wyniki porównania Gla-300 + OAD vs Gla-100 + OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia i jakości życia – badanie EDITION 3 [12, 13, 35]	74
Tabela 22.	Wyniki porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia	75
Tabela 23.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych	75
Tabela 24.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania bezpośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD [dane ciągłe]	76
Tabela 25.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do kontroli glikemii dla porównania bezpośredniego Gla-300 + OAD vs NPH + OAD [dane dychotomiczne]	76
Tabela 26.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany masy ciała dla porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD	77
Tabela 27.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD	77

Tabela 28.	Wyniki analizy bezpieczeństwa w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii dla porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD – częstość zdarzeń / pacjento-lata	78
Tabela 29.	Wyniki analizy skuteczności w odniesieniu do zmiany dawki insuliny dla porównania Gla-300 + OAD vs NPH + OAD	78
Tabela 30.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do kontroli glikemii	79
Tabela 31.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała	79
Tabela 32.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – odsetek pacjentów ze zdarzeniem.....	80
Tabela 33.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – częstość epizodów	80
Tabela 34.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do końcowej dawki insuliny	81
Tabela 35.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych	81
Tabela 36.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD w odniesieniu do kontroli glikemii.....	82
Tabela 37.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała.....	82
Tabela 38.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – odsetek pacjentów ze zdarzeniem	83
Tabela 39.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD w odniesieniu do końcowej dawki insuliny	83
Tabela 40.	Wyniki porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia w populacji pacjentów TE [21, 22, 25, 26, 35].....	84
Tabela 41.	Wyniki porównania NPH + OAD vs Gla-100 + OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia i jakości życia w populacji pacjentów TE.....	85
Tabela 42.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs NPH ± bolus ± OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych	86
Tabela 43.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do kontroli glikemii.....	86
Tabela 44.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do zmiany masy ciała.....	87
Tabela 45.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – odsetek pacjentów ze zdarzeniem	88
Tabela 46.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii – częstość epizodów	88
Tabela 47.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do końcowej dawki insuliny	88
Tabela 48.	Wyniki porównania Gla-300 ± bolus ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia w populacji pacjentów TE [21, 22, 25, 26, 35].....	89
Tabela 49.	Wyniki porównania MIX ± OAD vs Gla-100 ± bolus ± OAD w odniesieniu do satysfakcji z leczenia i jakości życia w populacji pacjentów TE.....	90
Tabela 50.	Wyniki porównania pośredniego Gla-300 ± bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych	91
Tabela 51.	Charakterystyka pacjentów uwzględnionych w badaniu Brunetti 2022 [7]	93
Tabela 52.	Ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonów u pacjentów z T2DM leczonych LAA względem NPH na podstawie wyników badania Brunetti 2022 [7].....	93
Tabela 53.	Wyniki porównania LAA vs NPH w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych na podstawie badań obserwacyjnych.....	95
Tabela 54.	Liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu IGlar raportowana w VigiBase (stan na 16.01.2023 r.) [96].....	97
Tabela 55.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych	99
Tabela 56.	Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności i bezpieczeństwa Gla-300 względem komparatorów	104

15. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	25
---	----