



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Lantus (insulinum glargine)
w terapii cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku 2-6 lat
oraz w terapii cukrzycy typu 2
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-1/2013

Data ukończenia: marzec 2013

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[Redacted names of authors]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[Redacted name]	NIE	-	-
[Redacted name]	TAK (28.01.2013)	TAK	TAK
[Redacted name]	NIE	-	-

Wykaz skrótów

ACE	– Amerykańskie Kolegium Endokrynologiczne (ang. American College of Endocrinology)
ADA	– Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (ang. American Diabetes Association)
AE/AEs	– Działanie/działania niepożądane (ang. Adverse Event/s)
Agencja	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWA	– analiza weryfikacyjna Agencji
BIAsp	– Insulina dwufazowa aspart (ang. Biphasic insulin aspart)
BMI	– Wskaźnik masy ciała (ang. Body mass index)
BSC	– Najlepsza terapia podtrzymująca (ang. Best standard care)
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	– (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CSII	– Ciągły podskórny wlew insuliny (ang. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion)
DTSQ	– Skala do oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy (ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire)
EASD	– Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą (ang. European Association for the Study of Diabetes)
EMA	– Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FBG	– Poziom glukozy na czczo we krwi (ang. Fasting Blood Glucose)
FDA	– Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FPG	– Poziom glukozy na czczo w surowicy (ang. Fasting Plasma Glucose)
HbA1c	– Hemoglobina glikowana (ang. Glycated hemoglobin)
HI	– Insulina ludzka (ang. Human Insulin)
HR	– Hazard względny (ang. Hazard Ratio)
IAsp	– Insulina aspart (ang. Insulin aspart)
IDet	– Insulina detemir (ang. Insulin detemir)
IDF	– Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (ang. International Diabetes Federation)
IGF	– Nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. Impaired Fasting Glycaemia)
IGlar	– Insulina glargine (ang. Insulin glargine)
IGT	– Nieprawidłowa tolerancja glukozy (ang. Impaired Glucose Tolerance)
IIT	– Intensywna insulinoterapia (ang. Intensive Insulin Therapy)
ILis	– Insulina lispro (ang. Insulin lispro)
INS	– Insulina
ITT	– Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention-To-Treat Analysis)
IVRS	– Komputerowy lub telefoniczny interaktywny system głosowy (ang. Interactive voice response systems)
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAA	– Długodziałający analog insuliny (ang. Long-acting Insulin Analogues)
Lek	– produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LM	– Mieszanka insuliny Lispro (ang. Insulin Lispro Mixture)
MD	– (ang. – <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MD	– Średnia różnica (ang. Mean Difference)
MDI	– Metoda wielokrotnych iniekcji insuliny (ang. Multiple Daily Injection)
MET	– Metformina (ang. Metformin)
MHRA	– Brytyjska Agencja Regulacji Leków i produktów Ochrony Zdrowia (ang. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency)
mITT	– Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Modified Intention To Treat)
MIX	– Mieszanki insulinowe (ang. Premixed insulin)
NNH	– Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich w określonym czasie. (ang. Number Needed to Harm)
NNT	– (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą

interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NOS – Skala oceny badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (ang. The Newcastle-Ottawa Scale)

NPH – Insulina ludzka o pośrednim czasie działania (ang. Neutral Protamin Hagedorn)

NPL – Protaminowana insulina lispro (ang. insulin lispro protamine)

NS – Wynik nieistotny statystycznie

OAD – Doustny lek przeciwcukrzycowy (ang. Oral Antidiabetic Drug)

OGTT – Test doustnego obciążenia glukozą (ang. Oral Glucose Tolerance Test)

OI – Okres interwencji

PPG – Glikemia poposiłkowa (ang. postprandial glucose)

PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

QOL – Jakość życia (ang. Quality of Life)

RAA – Szybkodziałający analog insuliny (ang. Fast/Rapid Acting Insulin Analog)

RCT – Randomizowane badania kliniczne (ang. Randomized Controlled trial)

RD – Bezwzględna różnica ryzyka (ang. Risk Difference)

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SAE/SAEs – Ciężkie działania niepożądane (ang. Serious Adverse Event/s)

SD – Odchylenie standardowe (ang. Standard deviation)

T1DM – Cukrzyca typu 1 (ang. Type 1 Diabetes Mellitus)

T2DM – Cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 Diabetes Mellitus)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TZD – Glitazony (ang. Thiazolidinedione)

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ZHH – Zespół hiperglikemiczno-hipersomalny

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	20
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	20
2.5.2. Status rejestracyjny	20
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	21
3. Ocena analizy klinicznej	21
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	21
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	21
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	28
3.1.3. Opis wybranych komparatorów	28
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	36
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	36
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	36
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	63
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	64
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej	65
3.3.3. Wyniki analizy skuteczności rzeczywistej	78
3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	82
3.3.5. Bezpieczeństwo w oparciu o analizę efektywności rzeczywistej	94
3.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	97
4. Ocena analizy ekonomicznej	102
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	102
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	102
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	107
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	108
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	110
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	110
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	113
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	114
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	117
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	117

5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	119
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	119
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	122
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	124
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	124
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	130
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	130
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	130
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	131
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	132
8.1. Rekomendacje kliniczne	132
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	135
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	138
10. Opinie ekspertów.....	142
11. Kluczowe informacje i wnioski	142
12. Źródła.....	149
13. Załączniki	153

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

04.01.2013; MZ-PLR-460-14222-7/JA/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Lantus, insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, EAN 5909990617555.
- Lantus, insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), EAN 5909990895717

Wnioskowane wskazanie: pacjenci z cukrzycą typu 2 [REDACTED]
[REDACTED], oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji): [REDACTED]

Poziom refundacji: [REDACTED]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne:

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Sanofi-Aventis sp z o.o ul Bonifraterska 17; 00-203 Warszawa

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Brüningstrasse 50, D-65926 Niemcy, Frankfurt nad Menem

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Insulina detemir

1. Novo Nordisk A/S Novo Nordisk Production (Levemir)

Insulina NPH

1. Novo Nordisk A/S (Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill)
2. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Insuman Basal)
3. Bioton S.A. (Gensulin N)
4. Lilly France S.A. (Humulin N, Humulin N Pen)
5. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. (Polhumin N)

Mieszanki insulinowe

1. Sanofi-Aventis (Insuman Comb 25)
2. Novo Nordisk (Mixtard Penfill 30/40/50, NovoMix Penfill 30/50)
3. Bioton S.A. (Gensulin M30/M40/M50)
4. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. (Polhumin Mix-2/3/4/5)
5. Eli Lilly (Humalog Mix25/50, Humulin M3 (30/70))

Wytwórcy i pompy insulinowe dostępne w Polsce:

1. Medtronic (Paradigm 712, Paradigm 715, System Paradigm 722 REAL-Time, System Paradigm Veo),
 2. Roche (Accu-Chek Spirit, System Accu-Chek Combo, Paradigm VEO)
 3. Gluko Pharma (DANA Diabecare R.)
 4. Willcare (Willcare GX-1020, Diamesco BestLife, Spring)
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 08.01.2013 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 04.01.2013 r., znak: MZ-PLR-460-14222-7/JA/13, z prośbą o przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z póź. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine), roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717; 100 j/ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 [REDACTED], oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED]

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań minimalnych zawartych w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, pismem z dnia 17.01.2013 r., znak AOTM-OT-4350-1(2)/TI/2013, poinformowano Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych.

Pismem z dnia 18.01.2013 r., znak: MZ-PLR-460-17834-1/JA/13, Ministerstwo Zdrowia przekazało przedstawicielowi Podmiotu Odpowiedzialnego, celem uzupełnienia, uwagi przekazane przez Prezesa AOTM pismem z dnia 17.01.2013 r., znak AOTM-OT-4350-1(2)/TI/2013.

Pismem otrzymanym dnia 11.02.2013 r., znak MZ-PLR-460-17834-2/JA/13, Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji, uzupełnione analizy HTA.

W ocenie Agencji przekazane uzupełnienia były kompletne:



2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK
Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna <u>rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus)</u> w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych, - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny glargine (IGlar) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IGlar zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania IGlar w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2 w odniesieniu do twardych punktów końcowych.
Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2.	Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29.03.2010 r.	Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że <u>nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska</u> Rady Konsultacyjnej nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina glargine może zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwory, stwierdzamy, że nie przedstawiono jednoznacznych danych na ten temat. Podmiot odpowiedzialny powinien zostać zobowiązany do ponownego przedstawienia analizy bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine za 2 lata. Swoją opinię Rada opiera o dane pochodzące z dostępnych badań pierwotnych, jak i stanowisk kluczowych agencji rejestracyjnych (stanowiska EMEA i FDA) oraz opinii ekspertów i towarzystw naukowych.

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko RK/RP
Insulina detemir		
Insulina detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir PenfillR) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania. <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny detemir (IDet) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko RK/RP
		bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IDet zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania IDet w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2, w odniesieniu do twardych punktów końcowych.
Insulina detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29.03.2010 r.	Rada Konsultacyjna na posiedzeniu w dniu 29.03.2010 r. omawiała dokumenty otrzymane w związku z pismem: MZ-PL-460-8365-203/GB/09 z dnia 5.02.2010 r. w sprawie oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że <u>nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska</u> Rady Konsultacyjnej nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina detemir może zwiększać ryzyko zachorowania na raka, stwierdzamy, że nie przedstawiono żadnych istotnych danych na ten temat.
Inne leki przeciwcukrzycowe		
Linagliptin (Trajenta®) we wskazaniu: „leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów”	Stanowisko RP nr 21/2012 z dnia 12 marca 2012 r.	Rada uznaje za niezasadne zakwalifikowanie terapii produktem leczniczym Trajenta (linagliptin) 5 mg, tabletki powlekane, 30 tabletek powlekanych we wskazaniu: „Leczenie cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów: – w monoterapii, u pacjentów, u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek, – w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii, – w terapii skojarzonej z sulfonilomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii”, jako świadczenia finansowanego ze środków publicznych.
Xelevia® (Sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna)	Stanowisko RK nr 49/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego preparatu Xelevia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trojskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.
Eucreas® (vildagliptin/metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wldagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek,	Stanowisko RK nr 47/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Eucreas® (vildagliptin/ metformin hydrochloride) w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wldagliptyną w skojarzeniu z metforminą, w postaci oddzielnych tabletek, z odpłatnością 50%.
Sitagliptin (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna)	Stanowisko RK nr 48/14/2010 z dnia 5 lipca 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego leku Januvia® (sitagliptin) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trojskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, z odpłatnością 50%.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko RK/RP
Wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 24/9/2010 z dnia 12 kwietnia 2010 r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku wildagliptyna (Galvus®) w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych z 50% odpłatnością.
Saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 23/8/2010 z dnia 29 marca 2010 r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku saksagliptyna (Onglyza®) w leczeniu cukrzycy typu 2, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Liraglutidum (Victoza®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 20/6/2010 z dnia 15 marca 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie leku liraglutyd (VICTOZA®), roztwór do wstrzykiwań, 6mg/ml, jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 11/4/2010 z dnia 15 lutego 2010 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych, z 50% odpłatnością.
Eksenatyd (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 32/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych eksenatydu (Byetta®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Sitagliptyna (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Stanowisko RK nr 11/03/2009 z dnia 2 lutego 2009 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sitagliptyny (Januvia®) w leczeniu cukrzycy typu 2, w ramach wykazu leków refundowanych.
Sulodeksyd (Vessel Due F®) w profilaktyce i leczeniu nefropatii cukrzycowej	Stanowisko RK Nr 75/20/2008 z dnia 22 grudnia 2008 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sulodeksydu (Vessel Due F®) w profilaktyce i leczeniu nefropatii cukrzycowej, w ramach programu terapeutycznego Narodowego Funduszu Zdrowia.
Insulina glulizynowa (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: - zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; - zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.
Rosiglitazon (Avandia®) w leczeniu cukrzycy typu 2	Uchwała RK nr 30/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia nieumieszczenie rosiglitazonu (Avandia®) na liście leków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu II.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych wg. ICD-10:

- E10 - Cukrzyca insulino zależna
- E11 - Cukrzyca insulinoniezależna
- E12 - Cukrzyca związana z niedożywieniem
- E13 - Inne określone postacie cukrzycy
- E14 - Cukrzyca nieokreślona

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 lub 2 (inne typy występują rzadziej). W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzenie wydzielania insuliny, natomiast typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

Tabela 3. Różnicowanie typów cukrzycy

	Typ 1	Typ 2
Patogeneza	Brak insuliny	Względny niedobór insuliny
Budowa ciała	Asteniczna	Najczęściej pykniczna/otyłość (40% przypadków)
Początek choroby	Często nagły (kilka tygodni)	Powolny (kilka miesięcy, lata)
Wiek w chwili wystąpienia hiperglikemii	<35 r.ż. (najczęściej <20 r.ż.)	>35 r.ż.
Objawy kliniczne hiperglikemii	Gwałtownie narastające w ciągu kilku tygodni (chory szuka pomocy lekarskiej)	Dyskretne, często niezauważalne, o miernym nasileniu narastającym w ciągu kilku miesięcy
Acetonuria	Obecna	Brak
Reakcja na pochodne sulfonilomocznika	Brak	Dobra
Leczenie insuliną	Konieczne	Potrzebne tylko w razie wyczerpania rezerw insuliny endogennej
Stężenie peptydu C na czczo	<0,1 nmol/l	Prawidłowe lub podwyższone
Stężenie peptydu C po stymulacji	Brak wzrostu	Wzrost zachowany
Przeciwciała przeciwwyspowe (IAA, GADA, IA-2A)	Wzrost miana	Brak
Liczba czynnych komórek Langerhasa	<10% wartości prawidłowej	Umiarkowanie zmniejszona

Ponadto wyróżnia się także inne postacie cukrzycy o nietypowym przebiegu, m. in. postać LADA oraz MODY. Postać LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*) charakteryzuje się długotrwałym, tłym przebiegiem. Do ujawnienia się pełnego obrazu choroby, zwykle dochodzi w 4. lub 5. dekadzie życia. Może to prowadzić do błędnego zastosowania leków doustnych, zamiast włączenia do leczenia insulinoterapii. Natomiast cukrzyca typu MODY (*maturity onset diabetes if youth*) jest postacią graniczną. Występuje w wieku typowym dla cukrzycy typu 1, ale jej przebieg kliniczny przypomina cukrzycę typu 2.

Tabela 4. Różnicowanie postaci granicznych cukrzycy

Typ 1 (LADA)	Typ 2 (MODY)
BMI < 25 kg/m ² (utrata masy ciała > 10% w ciągu ostatnich 3 miesięcy)	nadwaga i otyłość
HbA _{1c} > 10% (wiek zazwyczaj < 50 r. ż.)	cukrzyca typu 2 w rodzinie
bez nadciśnienia tętniczego	obecne nadciśnienie tętnicze lub inne cechy zespołu metabolicznego
peptyd C – niski	peptyd C – wysoki
bez powikłań	częste powikłania przy wykryciu
obecne przeciwciała anty-GAD/ICA	brak przeciwciał

Epidemiologia

Cukrzyca należy do chorób społecznych (chorobowość przekracza 1 % i wciąż wzrasta). Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych. Zjawisko to odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Cukrzyca znana stanowi tylko 50-60% przypadków, pozostałe 40-50% to cukrzyca nieznana (nierozpoznana).

Zapadalność na cukrzycę typu 1 w populacji światowej wynosi 19 na 100 000 osób rocznie, natomiast w Polsce od 5,0 do 6,1 na 100 000 osób < 15 roku życia, co stanowi jeden z najniższych wskaźników zapadalności w Europie. Wzrost zapadalności na cukrzycę typu 1 w Europie zaobserwowano w drugiej połowie XX wieku. Wśród prawdopodobnych przyczyn tej sytuacji wymienia się m.in. czynniki środowiskowe. W ostatnich dziesięcioleciach XX w. zaobserwowano także występowanie cukrzycy typu 1 u coraz młodszych osób. Obecnie najwyższa zapadalność przypada na populacje pomiędzy 10 a 14 rokiem życia. Chorobowość w Polsce ocenia się na 0,3%.

Populacja pacjentów z T2DM (E.11 według ICD-10) i T1DM (E.10 według ICD-10) na podstawie danych NFZ.

	2011	2012
T2DM	2 271 985	2 221 580
T1DM	533 198	475 941
w tym pacjenci od 2 do 6 roku życia z T1DM	2 287	2 299

Ze względu na fakt, że cukrzyca typu 2 stanowi od 90 do 95% przypadków cukrzycy, można przyjąć, że zapadalność i chorobowość na to schorzenie odzwierciedla zapadalność i chorobowość na cukrzycę ogółem. W Polsce obserwuje się wzrost zapadalności na cukrzycę typu 2. Przewiduje się, że trend ten będzie zachowany w kolejnych dekadach. Wzrost zapadalności przypisuje się zmianie trybu życia i rosnącej liczbie osób otyłych. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się u coraz młodszych osób, niemniej jednak zapadalność rośnie z wiekiem (przed 30 r.ż. jest niewielka). Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, natomiast umieralność- ok. 15 na 100 000 osób. Większość zgonów (70%) powodują powikłania sercowo-naczyniowe.

Etiologia i patogeneza

Cukrzyca charakteryzuje się hiperglikemią wywołaną zaburzeniami wydzielania insuliny lub/i działania insuliny. Przyczyny hiperglikemii różnią się istotnie w zależności od typu cukrzycy. Typ 1 cukrzycy jest schorzeniem z autoagresji. W wyniku nieprawidłowej reakcji immunologicznej dochodzi do wzbudzenia układu immunologicznego i w konsekwencji do zniszczenia aparatu wyspowego trzustki. Wskutek tego, dochodzi do zaniku wydzielania endogennej insuliny i zachwiania metabolizmu. Na zapadalność na cukrzycę typu 1 mogą także wpłynąć czynniki środowiskowe takie jak zakażenia (Coxsackie, CMV, świnka, różyczka i in.) dieta (produkty na bazie mleka krowiego podawane niemowlętom, kofeina, azotany, czas karmienia piersią) oraz tryb życia (ekspozycja na toksyny β -komórkowe, stres, ekspozycja na infekcje, zwłaszcza wirusowe). Powstawanie hiperglikemii cukrzycy typu 2 jest zjawiskiem bardziej złożonym a jej etiologia ma charakter wieloczynnikowy, powodujący współistnienie insulinooporności i zaburzeń wydzielania insuliny. Jak do tej pory nie zostało do końca wyjaśnione, co powoduje indukcję tych zaburzeń, jednak zakłada się, że mogą mieć na nie wpływ predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna).

Klasyfikacja

American Diabetes Association dokonała podziału cukrzycy według przyczyn. Wyróżniono następujące typy: (Tabela 5)

Tabela 5. Typy cukrzycy według przyczyn – podział wg American Diabetes Association

Typ cukrzycy	Przyczyna
Cukrzyca typu 1	- Wywołana procesem immunologicznym - Idiopatyczna
Cukrzyca typu 2	-
Inne typy cukrzycy	- Defekt genetyczny upośledzający działanie komórek β - Defekt genetyczny upośledzający działanie insuliny - Choroby trzustki - Choroby układu dokrewnego - Leki - Choroby infekcyjne - Rzadkie formy o podłożu immunologicznym - Inne zespoły genetyczne
Cukrzyca ciążowa	-

Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe są zróżnicowane i nieswoiste, zależne od typu cukrzycy i dynamiki jej przebiegu. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Klasyczne objawy cukrzycy widoczne są dopiero przy znacznie podwyższonym stężeniu glukozy we krwi.

Cukrzyca typu 1 ujawnia się zazwyczaj gwałtownie. Rozpoznanie następuje na podstawie klasycznych objawów, wśród których wymienia się: zwiększone pragnienie, oddawanie dużej ilości moczu, spadek masy ciała, ogólne osłabienie oraz kwasica ketonowa. Po rozpoczęciu leczenia insuliną objawy z reguły ustępują i można zmniejszyć dawkę insuliny. Poprawa ta jest jednak zazwyczaj przejściowa. Po tym okresie może nastąpić pogorszenie, co w konsekwencji oznacza konieczność zwiększenia dawki insuliny.

Cukrzyca typu 2 początkowo jest bezobjawowa. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza

się: osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu oraz nadmierne pragnienie. Pierwszym objawem może być także utrata ostrości wzroku, bóle nóg oraz świąd skóry, często umiejscowiony w okolicy zewnętrznych narządów moczowo-pciowych. U osób bez objawów klinicznych, jednak z czynnikami ryzyka cukrzycy wskazana jest diagnostyka w kierunku cukrzycy typu 2.

Cukrzyca typu 2 jest schorzeniem postępującym, jednak wcześniej wykryta łatwo się leczy przy pomocy diety i leków doustnych. Podawanie insuliny jest zazwyczaj konieczne po kilku latach choroby. Gdy dochodzi do zwiększonego zapotrzebowania na insulinę, skuteczne leczenie cukrzycy zostaje znacznie utrudnione. Cukrzyca mogą towarzyszyć zmiany skórne, zaburzenia ze strony narządów zmysłu, układu krążenia, układu pokarmowego, układu moczowego, układu nerwowego oraz układu ruchu.

Diagnostyka

Rozpoznanie cukrzycy stawia się na podstawie wartości glikemii. U dorosłych pacjentów schemat diagnostyki cukrzycy opiera się na trzech kryteriach:

- Glikemia na czczo ≥ 126 mg/dl (na czczo- 8 godzin bez jedzenia), wynik należy potwierdzić innego dnia.
- Objawy podwyższonego stężenia glukozy (wielomocz, zwiększone pragnienie i niewytłumaczalny spadek masy ciała) oraz glikemia w przygodnym oznaczeniu ≥ 200 mg/dl.
- Stężenie glukozy ≥ 200 mg/dl po 2 godzinach w teście doustnego obciążenia 75 mg glukozy rozpuszczonej w wodzie.

Kryteria te nie dotyczą kobiet w ciąży. W przypadku cukrzycy ciąży rozpoznania dokonuje się na podstawie doustnego testu obciążenia 75 mg glukozy. Według WHO do kryteriów rozpoznania zalicza się glikemia na czczo ≥ 100 mg/dl lub glikemia po 2 godzinach ≥ 140 mg/dl.

W zaleceniach American Diabetes Association z 2010 r. w celu rozpoznania cukrzycy dopuszcza się oznaczenie HbA_{1c} (hemoglobiny glikowanej). Zawartość HbA_{1c} wyraża się jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny. Stan przedcukrzycowy rozpoznaje się gdy HbA_{1c} wynosi 5,7 – 6,4%, natomiast cukrzycę przy HbA_{1c} $>6,5\%$. Polsce Towarzystwo Diabetologiczne nie zaleca rozpoznawania cukrzycy na podstawie oznaczania HbA_{1c}.

Leczenie – informacje ogólne

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkim typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 1 niezbędne jest stosowanie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć w modelu intensywnej insulinoterapii. Natomiast w cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Leczenie nefarmakologiczne

W leczeniu hipoglikemizujących stosuje się metody nefarmakologiczne polegające na przekonaniu chorego do prowadzenia tzw. zdrowego stylu życia obejmującego zdrową dietę, aktywność fizyczną oraz zaprzestanie palenia tytoniu. Randomizowane próby kliniczne potwierdzają, że wysiłek fizyczny połączony z dietą umożliwia utratę 5-7% masy ciała oraz redukuje ryzyko przejścia IGT w cukrzycę typu 2 o ponad połowę.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu).

W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się:

- doustne leki hipoglikemizujące,
- leki działające na układ inkretynowy,
- insulinę.

Leczenie farmakologiczne – leki doustne

Leki doustne stosuje się w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, łącząc ze sobą leki doustne różnych grup, leki doustne z lekami inkretynowymi albo leki doustne z insuliną. W chwili rozpoznania choroby pierwszym lekiem doustnym jest metformina. W przypadku osób bardzo szczupłych oraz w przypadku nietolerancji metforminy, można zastosować pochodną sulfonilomocznika albo inhibitor DPP-4.

Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące – pochodne sulfonilomocznika (PSM),
- leki antyhiperglikemiczne;
 - pochodne biguanidu (metformina),
 - leki hamujące α -glukozydazy (α G),

- o inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane gliptykami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkrety).

Pochodne sulfonilomocznika (PSM), stanowią grupę leków najczęściej stosowaną w leczeniu cukrzycy. Wskazane są w cukrzycy typu 2 w monoterapii, szczególnie u osób z prawidłową masą ciała i niewielką nadwagą, gdy leczenie nefarmakologiczne jest niewystarczające oraz w terapii skojarzonej z pochodnymi biguanidów, TZD i insuliną.

Pochodne biguanidów (metformina) mogą być stosowane u chorych na cukrzycę typu 2 u których występuje przynajmniej resztkowe wydzielanie insuliny. Są szczególnie korzystne u chorych ze współistniejącą otyłością, w monoterapii, łącznie z dietą cukrzycową zawierającą nie mniej niż 1000 kcal/dobę. Ponadto pochodne biguanidów są wskazane w cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika, akarbozą lub insuliną.

Inhibitory α -glukozydazy (akarboza) są wskazane w leczeniu cukrzycy typu 2 we wczesnym etapie leczenia, łącznie z dietą cukrzycową oraz w terapii skojarzonej (np. z pochodnymi sulfonilomocznika lub jako trzeci lek z pochodnymi sulfonilomocznika i metformin).

Do leków oddziaływujących na oś inkretynową należą agoniści receptora GLP-1 i inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP IV).

Antagoniści receptora dla GLP-1 stanowią nową grupę leków wpływających na poprawę efektu inkretynowego. Są to wywodzące się z przewodu pokarmowego hormony inkretynowe, które stymulują wydzielanie insuliny w odpowiedzi na bodziec glikemiczny. Przedstawicielem tej grupy jest podawany s.c. eksenatyd. Stosuje się go w celu poprawy kontroli glikemii w cukrzycy typu 2 jednocześnie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Drugą grupą leków oddziaływujących na oś inkretynową są inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP-4). Hamują one rozpad GLP-1, i tym samym zwiększają jego aktywność. Przedstawicielami tej grupy są podawane p.o. wildagliptyna i sitagliptyna. Wildagliptynę stosuje się w leczeniu cukrzycy typu 2 u chorych o niedostatecznie wyrównanych przy terapii dwoma lekami doustnymi, natomiast sitagliptyna jest wskazana do stosowania w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi oraz w skojarzeniu z innymi doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi.

Gdy zmiana stylu życia i stosowanie jednego leku doustnego staje się nieskuteczne w leczeniu cukrzycy typu 2, zaleca się stosowanie 2 lub niekiedy 3 leków doustnych lub leków doustnych w połączeniu z analogiem GLP-1 lub z insuliną.

Połączenie zalecane w terapii skojarzonej 2-lekowej obejmuje:

- metforminę + pochodne sulfonilomocznika,
- metforminę + lek inkretynowy (analog GLP-1 lub inhibitor DPP-4).

Natomiast w terapii 3-lekowej można zastosować schemat:

- metformina + pochodne sulfonilomocznika + lek inkretynowy,
- metformina + pochodne sulfonilomocznika + akarboza,
- metformina + lek inkretynowy + akarboza.

Leczenie farmakologiczne- insulina

Gdy leczenie skojarzone lekami doustnymi lub lekami doustnymi i analogiem GLP-1 jest nieskuteczne, należy rozpocząć insulinoterapię.

Wskazaniem do insulinoterapii jest:

- cukrzyca typu 1
 - o u dzieci i młodzieży
 - o u dorosłych
 - o cukrzyca LADA od chwili rozpoznania
- cukrzyca typu 2
 - o wtórna nieskuteczność leków doustnych ($HbA_{1c} > 7\%$ pomimo intensyfikacji leczenia farmakologicznego i terapii behawioralnej)
 - o przeciwwskazania do stosowania leków doustnych (uszkodzenia narządowe, uczulenie)
 - o leczenie czasowe
 - świeżo rozpoznana cukrzyca ze znaczną hiperglikemią ($>16,7$ mmol/l [300 mg/dl]) i objawami klinicznymi
 - opanowanie glukotoksyczności

- ostry zespół wieńcowy; zabieg przez skórną angioplastykę wieńcową
 - udar mózgu
 - ostre stany zapalne, urazy i inne stany naglące
 - kortykoterapia
 - zabieg operacyjny
 - ciąża
- cukrzyca związana z mukowiscydozą.

W przypadku cukrzycy typu 1, LADA, cukrzycy w przewlekłym zapaleniu trzustki i raku trzustki oraz cukrzycy w mukowiscydozie, insulinoterapię należy rozpocząć w momencie stwierdzenia hiperglikemii spełniającej kryteria rozpoznania cukrzycy. W pozostałych przypadkach obniżenie glikemii powinno odbywać się przy zastosowaniu innych sposobów, a w razie niepowodzenia należy włączyć insulinę.

Tabela 6. Rodzaje insulin ludzkich i ich analogów

Rodzaj	Preparat	Działanie		
		początkowe	maksymalne	zakres
Analogi insulin szybko działające	Aspart	10-20 min	1-3 h	3-5 h
	Glulizyna	10-20 min	1-2 h	3-5 h
	Lispro	15 min	40-60 min	3-5 h
Insuliny krótko działające	Neutralna	30 min	1-3 h	6-8 h
Insuliny średnio długo działające	Izofanowa (NPH)	0,5-1,5 h	4-12 h	18-20 h
Analogi insulin długo działające	Detemir	1,5-2 h	3 (4) – 14 h	≤24 h
	Glargine	1,5-2 h	bezszczytowa	24 h

Najszybciej i najkrócej działają **szybko działające analogi insuliny ludzkiej**. Szybkie wchłanianie pozwala na wstrzykiwanie tuż przed, podczas a nawet po posiłku, natomiast krótki czas działania umożliwia zmniejszenie liczby posiłków. **Analogi długo działające** dobrze naśladują podstawowe wydzielanie insuliny, co ułatwia prowadzenie intensywnej insulinoterapii.

W leczeniu cukrzycy typu 2, u osób starszych i mniej sprawnych, często stosowane są **mieszanki insulinowe** (insuliny złożone, dwufazowe). Wyróżnia się: mieszaniny szybko działającego analogu insuliny z zawieszoną protaminową tego analogu oraz mieszaniny krótko działających insulin z ludzką insuliną izofanową (**NPH** – ang. neutral protamin hagedorn) o pośrednim czasie działania.

Obecnie we wszystkich modelach insulinoterapii w leczeniu cukrzycy typu 2 zalecane jest równoczesne stosowanie metforminy (jeżeli nie jest przeciwwskazana). Wśród modeli insulinoterapii wyróżnia się insulinoterapię prostą, złożoną oraz intensywną insulinoterapię czynnościową. Coraz częściej są także stosowane osobiste pompy insulinowe.

Insulinoterapia prosta to skojarzone leczenie lekami doustnymi (zwykle metforminą) i insuliną podstawową (o przedłużonym okresie działania lub długo działającym analogiem), natomiast **insulinoterapia złożona** opiera się na stosowaniu mieszanek insulinowych i intensywnej insulinoterapii. Stosowanie mieszanek insulinowych jest podstawowym modelem insulinoterapii cukrzycy typu 2. W leczeniu cukrzycy typu 1 zaleca się **intensywną insulinoterapię** metodą wielokrotnych wstrzyknięć (insuliny o przedłużonym działaniu lub analog długo działający) w ciągu doby a także rozwinięcie tej metody- **intensywną insulinoterapię czynnościową**.

W leczeniu cukrzycy zarejestrowane są dwa **długo działające analogi insuliny: insulina glarginowa (Lantus®)** i insulina detemir. Występują one pod postacią przezroczystych roztworów. Analogi długo działające to preparaty, które utrzymują stałe stężenie w surowicy przez 20-24 godzin (nie stwierdza się wyraźnego szczytu aktywności) i odtwarzają podstawowe stężenie insuliny. Dzięki temu zmniejsza się ryzyko hipoglikemii i poprawia komfort życia. Badania kliniczne z udziałem chorych na cukrzycę typu 1 i 2 wykazały, że insulina glarginowa powoduje porównywalny z insuliną ludzką spadek poziomu HbA_{1c}. **Insulina glarginowa** jest wskazana w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.

Przebieg naturalny i rokowanie

Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży zwykle zaczyna się nagle, jej przebieg jest chwiejny ze skłonnością do glikemii (od hiperglikemii do śpiączki hipoglikemicznej). Pierwszymi dostrzeżonymi objawami bywają kwasica i śpiączka ketonowa. Celem leczenia jest jak najlepsze wyrównanie cukrzycy metodą intensywnej insulinoterapii. Przebieg choroby u pacjentów dorosłych nie jest tak dynamiczny jak u dzieci. Objawy narastają powoli, a choroba zwykle nie rozpoczyna się śpiączką ketonową, pomimo wyraźnych objawów

kwasicy ketonowej. Leczenie insuliną umożliwia dobrą kontrolę glikemii i zwykle powstrzymuje postęp przewlekłych powikłań cukrzycy.

Cukrzyca typu 2 charakteryzuje się dynamicznym przebiegiem postępującym od dominującej insulinooporności do wyczerpania możliwości wydzielniczych komórek β . Kiedy to nastąpi skuteczne jest wdrożenie (oprócz leków poprawiających insulino wrażliwość) także leków pobudzających wydzielanie insuliny. W przypadku nieskuteczności doustnych leków przeciwcukrzycowych wymagane jest leczenie insuliną. Niewyrównanie metabolizmu zagraża szybszym rozwojem przewlekłych powikłań.

Powikłania cukrzycy

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe.

Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę melczanową oraz hipoglikemię polekową. (Tabela 7)

Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Do powikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy. (Tabela 7)

Tabela 7. Definicje i charakterystyka ostrych oraz przewlekłych powikłań cukrzycowych

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
<p>Kwasica i śpiączka ketonowa – ostry zespół zaburzeń przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej oraz gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej, powstających w wyniku nagłego i znaczącego niedoboru insuliny. Charakterystyczną cechą jest obecność ciał ketonowych w surowicy i w moczu.</p>	<p>Powikłania oczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Retinopatia cukrzycowa – należy do grupy powikłań ocznych. W etiologii choroby podstawowe znaczenie mają hiperglikemia i nadciśnienie tętnicze. Klasyfikacja retinopatii cukrzycowej obejmuje: <ul style="list-style-type: none"> ▪ retinopatię nieproliferacyjną bez makulopatii, ▪ retinopatię nieproliferacyjną z makulopatią, ▪ retinopatię przedproliferacyjną (wewnątrzsiatkówkowe nieprawidłowości mikronaczyniowe, <i>intraretinal microvascular abnormalities</i> – IRMA), ▪ retinopatię proliferacyjną, ▪ retinopatię proliferacyjną z powikłaniami, ▪ retinopatię nieproliferacyjną <p>Retinopatię nieproliferacyjną charakteryzują: poszerzenie i zamykanie się włośniczek, mikrotętniaki, wybroczyny, zwyrodnienie siatkówki oraz nieprawidłowości naczyń żylnych i tętniczych. Najcięższą formą retinopatii nieproliferacyjnej jest stadium przedproliferacyjne, w którym rozwijają się IRMA. Retinopatia proliferacyjna cechuje się nowotworem naczyń, z których łatwo dochodzi do krowotoków oraz rozrostem tkanki włóknistej.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inne powikłania oczne – w tym: porażenie nerwów czaszkowych, zaburzenia refrakcji, zaćma oraz jaskra wtórna krowotoczna.
<p>Zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny – ostry zespół zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej oraz w mniejszym stopniu przemiany węglowodanowej, tłuszczowej, białkowej, spowodowany nagłym niedoborem insuliny, rozwijający się najczęściej u chorych na cukrzycę typu 2 z zachowanym resztkowym wydzielaniem insuliny, zwykle pod wpływem czynnika wywołującego. Charakteryzuje się znaczną hiperglikemią, zwiększoną osmolalnością osocza i znacznym odowodnieniem.</p>	<p>Nefropatia cukrzycowa (cukrzycowa choroba nerek) – to czynnościowe i strukturalne uszkodzenie nerek, rozwijające się w wyniku przewlekłej hiperglikemii.</p> <p>Rzowój nefropatii cukrzycowej zależy od czasu trwania cukrzycy, stopnia niewyrównania gospodarki węglowodanowej, towarzyszącego nadciśnienia tętniczego i czynników genetycznych. W następstwie działania czynników metabolicznych, hemodynamicznych oraz cytokin i mediatorów zapalenia dochodzi do zmian w błonie podstawowej prowadzących do zmniejszenia jej ładunku ujemnego i zwiększenia porów. Jednocześnie dochodzi do wzrostu ciśnienia wewnątrzkomórkowego wskutek hiperglikemii. Klinicznym objawem tych nieprawidłowości jest zwiększenie przesączania albuminy, początkowo w postaci mikroalbuminurii a następnie jawnego białkomoczu. Z upływem czasu dochodzi do skłiwienia kłębuszków, włóknienia tkanki śródmiąższowej</p>

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
	i rozwoju niewydolności nerek.
<p>Kwasica melczanowa – kwasica metaboliczna z dużą luką anionową i ze stężeniem kwasu mlekowego w surowicy >5 mmol/l, rozwijająca się wskutek nasilenia beztlenowej przemiany glukozy.</p>	<p>Neuropatia cukrzycowa – jest najczęstszym przewlekłym powikłaniem cukrzycy (w badaniu neurologicznym neuropatię wykrywa się u 50%, a w badaniu neurofizjologicznym u 90% chorych).</p> <p>W etiologii neuropatii cukrzycowej rolę odgrywają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynniki metaboliczne – hiperglikemia (aktywacja szlaku polioloowego, kinazy białkowej nieenzymatyczna glikacja białek), stres oksydacyjny, niedobór czynnika wzrostowego nerwów (NGF), jego receptora i innych czynników troficznych. • czynniki naczyniowe – zmiany reologiczne, miażdżyca, zmiany w naczyniach odżywczych nerwów. • czynniki genetyczne. <p>Największe znaczenie ma hiperglikemia, uruchamiająca pozostałe mechanizmy patogenetyczne.</p>
<p>Hipoglikemia polekowa – zmniejszenie glikemii <3,0 mmol/l (55 mg/dl), niezależnie od występowania objawów hipoglikemii, które mogą się pojawiać przy mniejszych wartościach glikemii (częściej w długotrwałej, dobrze wyrównanej cukrzycy typu 1) lub występować, gdy glikemia przekracza jeszcze 5,6 mmol/l (100 mg/dl), ale gwałtownie się zmniejszyła.</p> <p><u>Podział hipoglikemii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Łagodna – chory sam potrafi ją opanować, przyjmując dodatkowy pokarm, zjadając kostkę cukru lub wypijając słodzony płyn. • Umiarkowana – wymaga pomocy drugiej osoby, która poda dodatkowy pokarm, cukier prosty lub wstrzyknie glikagon. • Ciężka – z utratą przytomności, wymaga hospitalizacji. 	<p>Zespół stopy cukrzycowej – owrzodzenie lub destrukcja tkanek głębokich stopy u chorych na cukrzycę oraz występowanie zaburzeń neurologicznych i choroby naczyń obwodowych w kończynach dolnych o różnym stopniu zaawansowania.</p>
	<p>Powikłania makroangiopatyczne – chorych na cukrzycę typu 2 lub 1 z mikroalbuminurią traktuje się jako obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Cukrzyca znacznie przyspiesza rozwój miażdżycy i jest jej niezależnym czynnikiem ryzyka.</p> <p>W cukrzycy występuje wiele dodatkowych czynników sprzyjających rozwojowi miażdżycy. Czynniki te są przyczyną odrębności obrazu miażdżycy u chorych na cukrzycę, takich jak: rozwój miażdżycy u osób młodszych; zmiany w tętnicach o mniejszym kalibrze i bardziej rozsiane; wyrównanie ryzyka u obu płci; upośledzenie powstawania krążenia obocznego wskutek mikroangiopatii; zaburzenia reaktywności naczyń i adaptacji układu krążenia wskutek neuropatii wegetatywnej; bezbólowy przebieg zespołów miażdżycowych – choroby wieńcowej, choroby tętnic obwodowych; częstsze współistnienie nadciśnienia tętniczego i otyłości.</p> <p>Istotną rolę w rozwoju miażdżycy u osób z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej odgrywa insulinoporność oraz dyslipidemia aterogenna.</p>
	<p>Zmiany skórne – występują u 25-30% chorych na cukrzycę. Spowodowane są zaburzeniami metabolicznymi (glikacja, dyslipidemia) i naczyniowymi (mikroangiopatia) oraz neuropatią (zaburzenia potliwości, świąd, przeczulica).</p> <p><u>Postaci zmian skórnych:</u> zmiany zanikowe skóry, pęcherzyca cukrzycowa, tłuszczowate obumietanie skóry, rumieniec cukrzycowy, plamica cukrzycowa, cukrzycowa twardzina obrzękowa, zakażenia skóry, złogi lipidowe, rogowacenie ciemne.</p>
	<p>Zmiany stawowe – przyczynami zmian stawowych</p>

Ostre powikłania cukrzycy	Przewlekłe powikłania cukrzycy
	<p>w cukrzycy mogą być: nadmierna aktywność czynników wzrostowych i zwiększona przepuszczalność naczyń, a przede wszystkim glikacja kolagenu.</p> <p><u>Postaci zmian stawowych:</u> zespół ograniczonej ruchomości stawów (cheiroartropia), zespół cieśni nadgarstka, choroba Dupuytrena (przykurcz rozciągnięta dłoniowego), staw Charcota (neuroosteoartropatia).</p>
	<p>Zmiany kostne – u chorych na cukrzycę dominuje zmniejszenie masy kostnej (osteopenia, osteoporoza), ale zdarzają się też przerosty kostne (hiperostozy).</p> <p><u>Postaci zmian kostnych:</u> osteopenia i osteoporoza uogólniona, osteoporoza miejscowa.</p>
	<p>Zaburzenia psychologiczne i psychiczne – wpływ cukrzycy na stan psychiczny chorego zależy od jego wieku i ogólnego stanu zdrowia. Najczęściej występują: depresja i nerwica lękowa. Chorzy na cukrzycę z powodu nieuleczalnego charakteru choroby wymagają wsparcia psychospołecznego. Ważne w działaniach chorego jest poczucie wpływu na przebieg choroby, które jest silniejsze u osób wykształconych i umiejących sobie radzić w trudnych sytuacjach.</p>

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 8. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Lantus, insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, EAN 5909990617555. Lantus, insulinum glargine, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), EAN 5909990895717
Substancja czynna	Insulina glargine
Droga podania	Do wstrzykiwań podskórnych
Mechanizm działania	Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do wstrzykiwań produktu Lantus (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z którego uwalniane w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine umożliwiają utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku z przedłużonym czasem działania. Grupa farmakoterapeutyczna: „Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające”. Kod ATC: A10AE04.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	9 czerwiec 2000 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	9 czerwiec 2010 r.
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym	19 kwietnia 2012 Zmiana wskazań polegająca na rozszerzeniu populacji: „Leczenie cukrzycy u pacjentów dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia” zamiast „Leczenie dorosłych, młodzieży

wskazaniu	i dzieci od 6 roku życia z cukrzycą, gdy wymagane jest leczenie insuliną”.
Wnioskowane wskazanie	„Pacjenci z cukrzycą typu 2 [REDACTED] [REDACTED]” oraz „leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat”.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Produkt przeznaczony do stosowania raz na dobę o dowolnej, ale zawsze tej samej porze. Dawkowanie należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 lek można stosować również z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	„Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych”
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 10. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece, wydawany na receptę
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2 [REDACTED]

[REDACTED] oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat., należą (Tabela 11, Tabela 12):

- u pacjentów z T1DM – intensywna insulinoterapia, realizowana na dwa sposoby tj. za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć (MDI) lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej (CSII), w tym: NPH lub IDet (obie w schemacie MDI) oraz CSII.
- u pacjentów z T2DM (niezależnie od wieku) – w pierwszej kolejności insulina bazowa o przedłużonym działaniu (NPH, IDet) w połączeniu z OAD, w przypadku trudności z osiągnięciem normoglikemii mieszanki insulinowe (ludzkie lub analogowe). Następnie schemat intensywnej insulinoterapii złożonej z insuliny bazowej (NPH, IDet) oraz insuliny bolusowej (ludzkiej lub analogowej).

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w ww. wskazaniu, można wyróżnić (Tabela 13):

- Insulina detemir (Levemir) – refundowana we wskazaniu: T1DM u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej;
- Insulina NPH (w tym: Insulatard Penfill, Insuman Basal, Gensulin N, Gensulin R, Humulin N, Humulin R oraz Polhumin N i Polhumin R) – refundowana we wskazaniu: leczenie cukrzycy.
- Mieszanki insulinowe (w tym: Insuman Comb 25, Mixtard Penfill 30/40/50, Gensulin M30/M40/M50, Polhumin Mix-2/3/4/5, Humalog Mix25/50, Humulin M3 (30/70), NovoMix Penfill 30/50, NovoRapid Penfill) – refundowane we wskazaniu: leczenie cukrzycy.
- Pompy Insulinowe – zgodnie z zarządzeniami nr 106/2008/DSOZ oraz 67/2011/DSOZ Prezesa NFZ pompy insulinowe finansowane są dla chorych na cukrzycę do 26 roku życia. Według rozporządzenia MZ z dnia 29 sierpnia 2009 w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze refundacja na zestawy infuzyjne (wkłucia) do osobistych pomp insulinowych przysługuje chorym z T1DM dzieciom do 18 roku życia oraz kobietom ciężarnym zgodnie z zaleceniami lekarza. W dniu 24 stycznia 2011 roku ukazało się natomiast rozporządzenie Ministra Zdrowia dotyczące przedłużenia do 26 roku życia refundacji na zestawy infuzyjne (wkłucia) do osobistych pomp insulinowych. Podstawą refundacji jest zaświadczenie wydane przez odpowiedniego lekarza potwierdzone przez oddział wojewódzki NFZ. Pompy insulinowe dostępne w Polsce to: Medtronic (Paradigm 712, Paradigm 715, System Paradigm 722 REAL-Time, System Paradigm Veo), Roche (Accu-Chek Spirit, System Accu- Chek Combo, Paradigm VEO), Gluko Pharma (DANA Diabecare R.), Willcare (Willcare GX-1020, Diamesco BestLife, Spring).

Tabela 11. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz leczenie cukrzycy typu 1

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	
		T1DM	T2MD
Polska	PTD 2012	Jedynym sposobem leczenia (niezależnie od wieku) jest insulinoterapia: intensywna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (MDI) lub <ul style="list-style-type: none"> ciągły podskórny wlew przy użyciu osobistej pompy insulinowej (CSII). na rynku dostępne są preparaty ludzkich insulin (NPH oraz HI) a także analogi ludzkich insulin (LAA i RAA). 	<ul style="list-style-type: none"> Od chwili rozpoznania- leczenie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD)- lekiem z wyboru jest stosowana w monoterapii metformina. Gdy skuteczność monoterapii wyczerpuje się- leczenie skojarzone (terapia dwu- lub trójlekowa). Jeżeli nieskuteczne- wprowadzenie insulinoterapii. W początkowym etapie podaje się insulinę bazową o przedłużonym działaniu (ludzką lub analogi) w połączeniu z OAD, następnie do tego schematu dodawana jest insulina krótko działająca.
USA	ADA 2012	Rekomendowana terapia cukrzycy typu 1 polega na: <ul style="list-style-type: none"> zastosowaniu wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (MDI) lub osobistej pompy insulinowej (CSII), dopasowanie insuliny posiłkowej do spożycia węglowodanów, poziomu glukozy przed posiłkiem oraz spodziewanej aktywności fizycznej Dla wielu pacjentów (zwłaszcza z hipoglikemią) pomocne mogą być analogi insuliny.	Rekomendacje dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 obejmują: <ul style="list-style-type: none"> od czasu diagnozy- wprowadzenie leczenia metforminą (jeżeli nie jest przeciwwskazana) równoległe ze zmianą stylu życia , w przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2, u pacjentów z wyraźnymi objawami i/lub z podwyższonym poziomem glukozy we krwi, rozważyć należy terapię insuliną jeżeli monoterapia (przy podaniu maksymalnych dawek), nie pozwala na osiągnięcie / utrzymanie poziomu A1C przez 3-6 miesięcy, należy wprowadzić drugi OAD, lek z grupy antagonistów receptora GLP-1 lub insulinę.
USA	ADA/EASD 2012	---	Jeżeli nie ma przeciwwskazań, metformina jest optymalnym lekiem pierwszej linii. Następną opcją terapeutyczną jest dodanie do metforminy kombinacji 1-2 leków doustnych lub środków iniekcyjnych. Ostatecznie, wielu pacjentów może wymagać insulinoterapii lub insulinoterapii w połączeniu z innymi środkami do kontroli poziomu glukozy.
USA	IDF 2012	---	<ul style="list-style-type: none"> Pierwsza linia terapii- metformina (jeżeli nie ma dowodów na zaburzenia czynności nerek lub innych przeciwwskazań). Druga linia terapii- dodanie do metforminy (jeżeli była stosowana w pierwszej linii), leków z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 oraz tiazolidynodionu. Trzecia linia terapii- podanie insuliny lub wprowadzenie dodatkowego, trzeciego środka doustnego (lek z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4, tiazolidynodion lub lek z grupy antagonistów receptora GLP-1) Czwarta linia terapii- gdy zoptymalizowane leczenie środkami doustnymi oraz zmiany w stylu życia są niewystarczające aby utrzymać glukozę na odpowiednim poziomie. Należy rozpocząć leczenie insuliną. W trakcie insulinoterapii należy kontynuować przyjmowanie metforminy, inne doustne leki przeciwcukrzycowe również mogą być stosowane. Insulinoterapię rozpoczyna się od insuliny podstawowej (np. insulina NPH, insulina glargine lub insulina detemir) raz dziennie, lub insuliną premix (dwufazowa insulina) raz lub 2 razy dziennie.
USA	IDF/ISPA 2011 (dzieci i	<ul style="list-style-type: none"> Wskazane jest wprowadzenie leczenia insuliną u pacjentów z cukrzycą typu 1 U wielu dzieci i młodzieży, obserwuje się krótkotrwałe 	<ul style="list-style-type: none"> Insulina- konieczna w przypadku znacznej hipoglikemii oraz obecności ketozy (nawet przy braku kwasicy ketonowej), w celu ustabilizowania metabolizmu. Metformina- lek pierwszego wyboru (jeżeli metabolizm jest stabilny). Niepowodzenie

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	
		T1DM	T2MD
	młodość)	<p>zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę po rozpoczęciu leczenia. Częściowa remisja rozpoczyna się w ciągu kilku dni lub tygodni od momentu rozpoczęcia terapii insuliną. Kiedy dziecko z niej wychodzi wzrasta zapotrzebowanie na insulinę.</p> <ul style="list-style-type: none"> Egzogenna insulina jest jedyną formą terapii zastępczej dla dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. 	<p>leczenia metforminą w monoterapii w ciągu 3 miesięcy- potrzeba dodania insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi środkami.</p> <ul style="list-style-type: none"> W przypadku nieprawidłowej kontroli glikemii za pomocą środków doustnych, zadowalającą, nie związaną z posiłkiem terapię, stanowią długo działające analogi insuliny. Insuliny NPH również stosowane są w celu poprawy wartości glikemii. Leczenie metforminą należy kontynuować, w celu zwiększenia wrażliwości na insulinę.
Szkocja	SIGN 2010	<ul style="list-style-type: none"> Zintensyfikowany schemat leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1- insuliny ludzkie albo szybko działające analogi insuliny. Analogi insuliny podstawowej- zalecane u osób dorosłych z cukrzycą typu 1, którzy doświadczają ciężkiej lub nocnej hipoglikemii i którzy są leczeni wg schematu intensywnego leczenia insuliną. Pacjenci dorośli, którzy nie doświadczają ciężkiej lub nocnej hipoglikemii mogą korzystać z podstawowych analogów lub insuliny NPH. U dzieci i młodzieży mogą być stosowane zarówno analogi insuliny (szybko działające i podstawe), preparaty insuliny ludzkiej i NPH lub odpowiednie ich kombinacje 	<ul style="list-style-type: none"> W celu poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być stosowane inhibitory DPP-4. U pacjentów otyłych (BMI ≥ 30 kg/m²), przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznikiem można zastosować leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 (exenatide lub liraglutide). Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonilomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii. Antagoniści receptora GLP-1 zazwyczaj są dodawane jako trzeci lek, u pacjentów u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu glikemii w terapii dwulekowej (metformina + sulfonilomocznik), jako alternatywa do wprowadzenia terapii insuliną.
(Wielka Brytania)	NICE 2009 (2010)	---	<ul style="list-style-type: none"> Insulina- konieczna w przypadku znacznej hipoglikemii oraz obecności ketozy (nawet przy braku kwasicy ketonowej), w celu ustabilizowania metabolizmu. Należy rozpocząć leczenie metforminą u pacjentów z nadwagą i otyłością oraz u których poziom glukozy we krwi jest niewłaściwie kontrolowany przez styl życia (dieta, aktywność fizyczna) Leczenie metforminą może być także pierwszą linią terapii obniżającej poziom glukozy, u pacjentów bez nadwagi. Jeżeli poziom glukozy pozostaje nadal wysoki, należy dodać do leczenia inny doustny środek przeciwcukrzycowy (zazwyczaj sulfonilomocznik). Jeżeli poziom glukozy we krwi nie jest właściwie kontrolowany wskazane jest dodanie kolejnego doustnego środka przeciwcukrzycowego. Stosując terapię insuliną podstawową należy: <ul style="list-style-type: none"> - kontynuować leczenie metforminą i sulfonilomocznikiem - jeżeli występuje hipoglikemia- rozważyć podanie sulfonilomocznika. Insulinoterapię powinno się rozpocząć od insuliny NPH wstrzykiwanych w porze wieczornej lub 2 razy dziennie. Jako alternatywę należy rozważyć stosowanie długo działających analogów insuliny (IGlar, IDet).
Wielka Brytania	NICE 2004 (2009)	<ul style="list-style-type: none"> Dzieciom i młodzieży powinny być oferowane najbardziej odpowiednie dla nich preparaty insuliny (szybko działające analogi insuliny, krótko działające insuliny, insuliny o pośrednim 	---

Leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz leczenie cukrzycy typu 2

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	
		T1DM	T2MD
		<p>czasie działania insulin długo działające analogi insuliny lub dwufazowe insuliny) w zależności od ich indywidualnych potrzeb.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Młodzi ludzie powinni być leczeni w schemacie wielokrotnych iniekcji, które pomagają zoptymalizować kontrolę glikemii. • U chorych którzy nie osiągają zadowalającej kontroli glikemii zaleca się alternatywne leczenie insuliną (raz, dwa razy lub trzy razy dziennie mieszane schematy insuliny lub ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą pompy insulinowej). • Ciągły podskórny wlew insuliny (lub terapia za pomocą pompy insulinowej) jest zalecany jako opcja dla osób z cukrzycą typu 1, pod warunkiem że: <ul style="list-style-type: none"> - wielokrotne dawki insulinoterapii (w tym, stosowanie insuliny glargine) nie powiodło się - osoby otrzymujące leczenie są zaangażowane w leczenie i kompetentne w zakresie zastosowania skutecznej terapii. 	

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

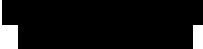
Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	Insulina NPH	Insulina NPH	Insulina NPH	Insulina NPH	W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego rekomenduje się równoważnie stosowanie insuliny NPH lub długo działającego analogu

Tabela 13. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu (Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r.) http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_leki_22022013.pdf (data dostępu: 28.02.2013)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Grupa limitowa	UCZ	CD	Limit	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j/ml	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	229,45	261,38	244,84	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku > 2 lat	30%	89,99
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwan, 100 j/ml	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	213,84	244,84	244,84	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia	30%	73,45
Insulinum glargine	Lantus, roztwór do wstrzykiwan, 100 j/ml	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	213,84	244,84	244,84	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia	30%	73,45

Leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz leczenie cukrzycy typu 2

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Grupa limitowa	UCZ	CD	Limit	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	109,19	98,57	Cukrzyca	ryczałt	14,62
Insulinum isophanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	103,61	98,57	Cukrzyca	ryczałt	9,04
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	56,73	70,35	65,71	Cukrzyca	ryczałt	7,84
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	56,73	70,35	65,71	Cukrzyca	ryczałt	7,84
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	82,78	100,54	98,57	Cukrzyca	ryczałt	5,97
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	82,78	100,54	98,57	Cukrzyca	ryczałt	5,97
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwan , 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Insuman Comb 25 , zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	103,61	98,57	Cukrzyca	ryczałt	9,04
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	109,19	98,57	Cukrzyca	ryczałt	14,62
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	109,19	98,57	Cukrzyca	ryczałt	14,62
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	109,19	98,57	Cukrzyca	ryczałt	14,62
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70) zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	56,73	70,35	65,71	Cukrzyca	ryczałt	7,84
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,92	98,57	98,57	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00

Leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz leczenie cukrzycy typu 2

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Grupa limitowa	UCZ	CD	Limit	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio+Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	115,35	135,06	98,57	Cukrzyca	ryczałt	40,49
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio+Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	115,35	135,06	98,57	Cukrzyca	ryczałt	40,49
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	82,78	100,54	98,57	Cukrzyca	ryczałt	5,97
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	117,77	137,63	98,57	Cukrzyca	ryczałt	43,06
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	117,77	137,63	98,57	Cukrzyca	ryczałt	43,06
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki – insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	117,77	137,63	98,57	Cukrzyca	ryczałt	43,06
Insulinum humanum	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwan we wstrzykiwaczu	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	80,46	98,08	98,08	Cukrzyca	ryczałt	4,00
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	90,94	109,19	98,57	Cukrzyca	ryczałt	14,62
Insulini injectio neutralis	Insulinum Maxirapid Wo-S Alto Depuratum TZF, roztwór do wstrzykiwan, 80 j.m/ml	14.2, Hormony trzustki - insuliny zwierzęce	34,73	44,83	44,83	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Insulini injectio neutralis	Insulinum Solutio Neutralis Wo-S Alto Depuratum TZF, roztwór do wstrzykiwan, 80 j.m/ml	14.2, Hormony trzustki - insuliny zwierzęce	34,73	44,83	44,83	Cukrzyca	ryczałt	3,2
Insulini injectio neutralis	Insuman Rapid , roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	85,68	103,61	98,57	Cukrzyca	ryczałt	9,04
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	117,77	137,63	98,57	Cukrzyca	ryczałt	43,06
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	117,77	137,63	98,57	Cukrzyca	ryczałt	43,06
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwan we wkładzie , 100 j/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	117,77	137,63	98,57	Cukrzyca	ryczałt	43,06
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwan, 100 j./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	108,15	127,43	98,57	Cukrzyca	ryczałt	32,86
Insulinum glulisinum	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m/ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	108,15	127,43	98,57	Cukrzyca	ryczałt	32,86
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwan, 100 j.m./ml	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	115,35	135,06	98,57	Cukrzyca	ryczałt	40,49

CD – cena detaliczna; UCZ – urzędowa cena zbytu;

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Wskazanie	Interwencja	Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
T1DM	IGlar	[REDACTED]	- zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej - stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. - finansowane w Polsce ze środków publicznych	- refundowane w ramach wykazu - duży udział w rynku - udowodniona skuteczność leków
		[REDACTED]		
		[REDACTED]		
T2DM	IGlar + OAD	[REDACTED]		
		[REDACTED]		
		[REDACTED]		
	IGlar + bolus ± OAD	[REDACTED]		
		[REDACTED]		
	IGlar + OAD ± bolus	[REDACTED]		
		[REDACTED]		

Wybór komparatorów przez wnioskodawcę ograniczył się do technologii lekowych. Rozważono cztery technologie – [REDACTED]

Wybór ww. technologii jako komparatorów uzasadniono ich potwierdzoną skutecznością kliniczną. Ponadto wybór uargumentowano faktem, iż ww. komparatory znajdują się na wykazie leków refundowanych oraz są stosowane w rzeczywistej praktyce klinicznej w Polsce. Ponadto ich aktualny udział w rynku jest duży.

3.1.3. Opis wybranych komparatorów

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

[Redacted text block]

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo IGlar w terapii T1DM i T2DM, w porównaniu z dowolnym komparatorem (w tym IDet, NPH, MIX), w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library, CRD. Oprócz ww. dowodów wtórnych przedstawionych przez wnioskodawcę nie odnaleziono dodatkowych opracowań.

Tabela 15. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2

Badanie	Porównanie	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wyniki i wnioski
T	T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
T	T	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Porównanie	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wyniki i wnioski
T	+			
T	+			
T	+			
-	+			

Badanie	Porównanie	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wyniki i wnioski

Badanie	Porównanie	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wyniki i wnioski
T				
-				
-				
T				

Badanie	Porównanie	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wyniki i wnioski
T				
-				
-				

Badanie	Porównanie	Metodyka	Oceniane punkty końcowe	Wyniki i wnioski
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

[Redacted text]

- [Redacted text]

Struktura zastosowanych kwerend była odpowiednia do przedstawionego we wniosku problemu decyzyjnego.

[Redacted text]

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez Wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniu 11 stycznia 2013 roku dla T1DM, a dla T2DM 14 stycznia 2013 roku. Nie zidentyfikowano badań, które powinny były, ale nie zostały włączone do przeglądu przez Wnioskodawcę. Dodatkowo dokonano aktualizacji przeszukania baz medycznych w dniu 28 lutego 2013 roku – zidentyfikowano jedno badanie pierwotne (*Meneghini 2013*) spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej. Z powodu braku dostępu do pełnego tekstu publikacji oraz niepełnych danych zamieszczonych w abstrakcie nie włączono wyników ww. badania do AWA.

Tabela 16. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla T1DM

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[Redacted]	[Redacted]	Zgodne z wnioskiem
Interwencja	[Redacted]	I	Zgodne z wnioskiem
Komparatory	[Redacted]	[Redacted]	Brak
Punkty końcowe	[Redacted]	I	Brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	[REDACTED]		
Typ badań	[REDACTED]	[REDACTED]	Brak
Inne kryteria	[REDACTED]	I	Brak

Tabela 17. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla T2DM

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[REDACTED]	[REDACTED]	Zgodne z wnioskiem. Według wnioskodawcy: [REDACTED]
Interwencja	[REDACTED]	I	Zgodne z wnioskiem
Komparatory	[REDACTED]	[REDACTED]	Brak
Punkty końcowe	[REDACTED]	I	Brak

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	[REDACTED]		
Typ badań	[REDACTED]	[REDACTED]	Brak
Inne kryteria	[REDACTED]	I	Brak

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Charakterystyka badań klinicznych dla T1DM

[Redacted text block]

Charakterystyka badań klinicznych dla T2DM

[Redacted text block]

Charakterystyka badań klinicznych oceniających efektywność rzeczywistą IGlar w T1DM i T2DM

[Redacted text block]

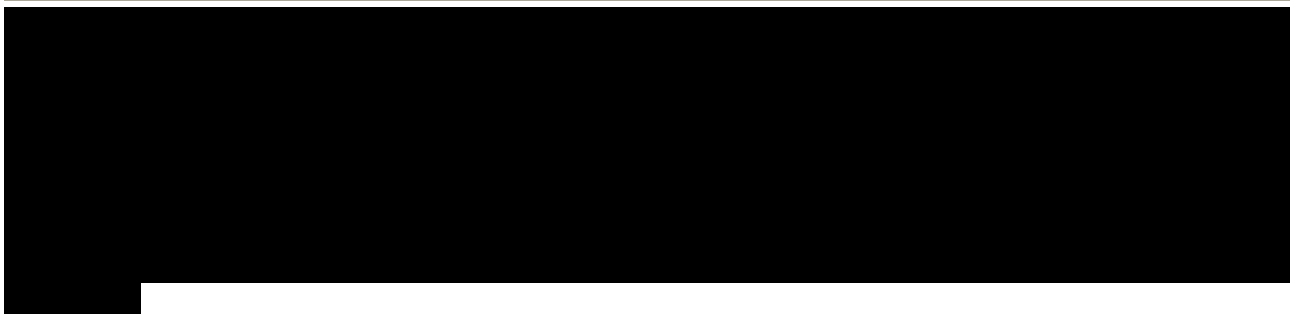


Tabela 18. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
CHARAKTERYSTYKA RCT OCENIAJĄCYCH SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO PREPARATU LANTUS W POPULACJI PACJENTÓW Z T1DM				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CHARAKTERYSTYKA RCT OCENIAJĄCYCH SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO PREPARATU LANTUS W POPULACJI PACJENTÓW Z T2DM				
[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
G				
G				
F				

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
E				
G				

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
F				
E				

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
G	R	R		
G	R	R		
G	R	R		
G	R	R		

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
G	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
G	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
F	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
F	F	F	F	F
F	F	F	F	F
E	F	F	F	F
F	F	F	F	F

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
F	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
G	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
G	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
G	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
G	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
CHARAKTERYSTYKA non-RCT OCENIAJĄCYCH SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO PREPARATU LANTUS W POPULACJI PACJENTÓW Z T2DM				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
CHARAKTERYSTYKA BADANIA OCENIAJĄCEGO EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTĄ IGLAR W T1DM				
CHARAKTERYSTYKA BADAŃ OCENIAJĄCYCH EFEKTYWNOŚĆ RZECZYWISTĄ IGLAR W T2DM				

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 19. Definicje punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Punkt końcowy					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Definicje punktów końcowych dla T1DM						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Definicje punktów końcowych dla T2DM						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Punkt końcowy					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Punkt końcowy					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Punkt końcowy					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Badanie	Punkt końcowy					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Badanie	Punkt końcowy					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 20. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali
Skale oceniające jakość życia	
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Skala do oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy	
[REDACTED]	[REDACTED]

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

Jakość badań klinicznych dla T1DM

[REDACTED]

Jakość badań klinicznych dla T2DM

[REDACTED]

[REDACTED]

Wśród ograniczeń jakości badań włączonych do analizy autorzy dostarczonej analizy wymienili:

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza wyników badań dla T1DM

[Redacted text block]

Synteza wyników badań dla T2DM

[Redacted text block]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności klinicznej

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

IGLAR W TERAPII CUKRZYCY TYPU 1 W POPULACJI DZIECI OD 2 DO 6 LAT

[Redacted text block]

Tabela 21. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar [Redacted]

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

Tabela 22. Podsumowanie wyników analizy skuteczności dla porównania IGlar [Redacted]

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

IGLAR W TERAPII CUKRZYCY TYPU 2 W POPULACJI OGÓLNEJ

IGlar w terapii dodanej do OAD

IGlar + OAD [Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 23. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar +OAD

Kryterium	Leczenie	Skala	Wynik		Znaczenie		Skala
			Wartość	Skala	Skala	Wartość	
Wzrost	IGLar +OAD	cm	1	1	1	1	1
			2	2	2	2	2
			3	3	3	3	3
Ciężar ciała	IGLar +OAD	kg	1	1	1	1	1
			2	2	2	2	2
			3	3	3	3	3
Ciężar ciała	IGLar +OAD	kg	1	1	1	1	1
			2	2	2	2	2
			3	3	3	3	3
			4	4	4	4	4
			5	5	5	5	5
			6	6	6	6	6
			7	7	7	7	7
			8	8	8	8	8
			9	9	9	9	9
			10	10	10	10	10
Ciężar ciała	IGLar +OAD	kg	1	1	1	1	1
			2	2	2	2	2
			3	3	3	3	3
			4	4	4	4	4
Ciężar ciała	IGLar +OAD	kg	1	1	1	1	1
			2	2	2	2	2
			3	3	3	3	3
			4	4	4	4	4
Ciężar ciała	IGLar +OAD	kg	1	1	1	1	1
			2	2	2	2	2
Ciężar ciała	IGLar +OAD	kg	1	1	1	1	1
			2	2	2	2	2
			3	3	3	3	3
			4	4	4	4	4

Leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz leczenie cukrzycy typu 2

IGlar + OAD [REDACTED]

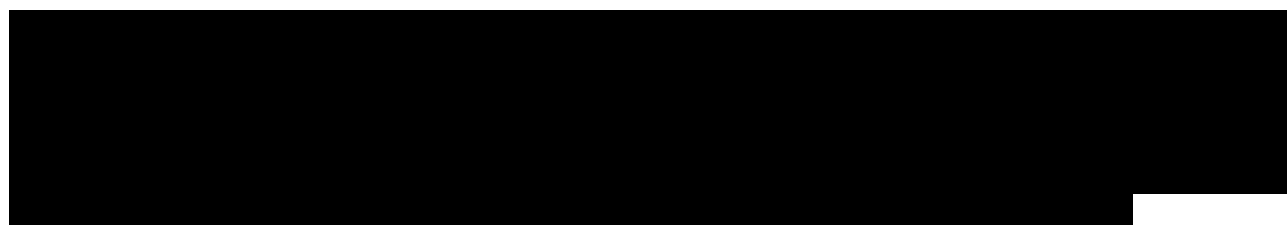


Tabela 24. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD [REDACTED]

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

*Wynik, średnia (±SD) **w przypadku metaanalizy podano wynik testu heterogeniczności (TH)

IGlar + OAD [REDACTED]

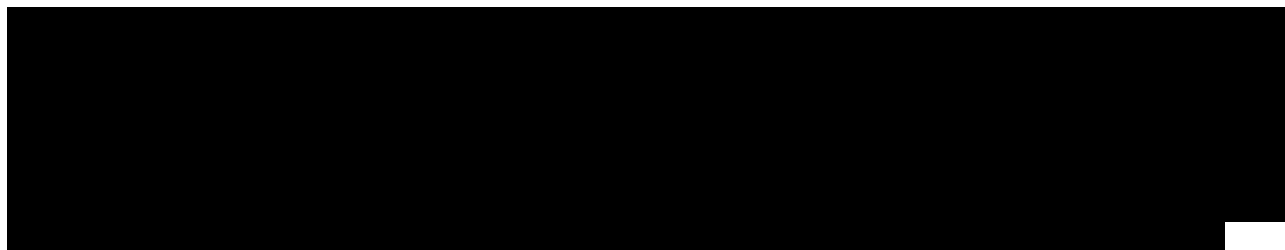


Tabela 25. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD [REDACTED]

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

IGlar w terapii dodanej do insuliny posiłkowej

IGlar + bolus ± OAD



Tabela 27. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD

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

IGlar + bolus ± OAD

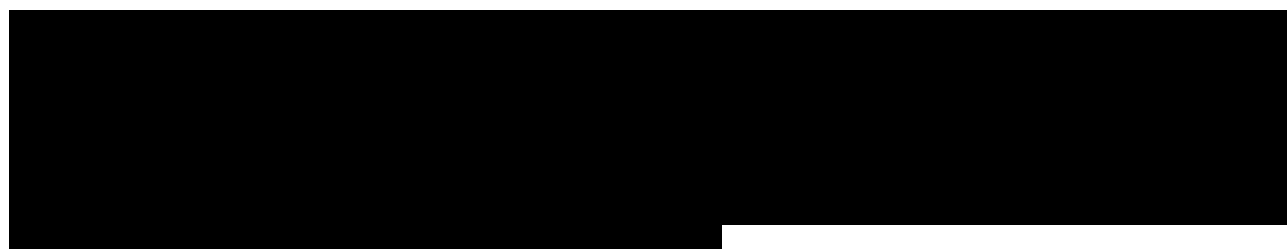


Tabela 28. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + bolus ± OAD

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

Leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz leczenie cukrzycy typu 2

№	Imię i nazwisko	Wiek	IGlar	IGlar + bolus	IGlar + bolus ± OAD	IGlar + bolus ± OAD
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

IGlar + bolus ± OAD [REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 29. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + bolus ± OAD [REDACTED]

№	Imię i nazwisko	Wiek	IGlar	IGlar + bolus	IGlar + bolus ± OAD	IGlar + bolus ± OAD
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

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

IGlar w terapii dodanej do OAD z/bez insuliny posiłkowej

IGlar + OAD ± bolus [REDACTED]



Tabela 30. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGlar + OAD ± bolus [REDACTED]

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

Lp	Nazwa badania	Rodzaj badania	Leczenie		Wynik	Ocena
			IGlar	Porównanie		
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
3	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wyniki non-RCT

[Redacted content]

Tabela 31. Wyniki badań non-RCT analizy klinicznej dla porównania IGLar [Redacted]

Lp	Nazwa badania	Rodzaj badania	Leczenie	Leczenie		Wynik	Ocena
				IGlar	Porównanie		
1	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
2		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
3		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
4		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
5	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
6		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
7		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
8		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
9		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	

Leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz leczenie cukrzycy typu 2

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 32. Podsumowanie wyników badań nRCT

3.3.3. Wyniki analizy skuteczności rzeczywistej

IGlar w terapii T1DM

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 33. Wyniki analizy skuteczności rzeczywistej dla porównania IGlar

IGlar w terapii T2DM

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	+	[Redacted]				[Redacted]			
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			

[Redacted text block]

Tabela 35. Wyniki analizy skuteczności rzeczywistej IGLar w T2DM. [Redacted]

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

* średnia (SD); ** FPG; #mediana

[Redacted text block]

Tabela 36. Wyniki analizy skuteczności rzeczywistej IGlar w T2DM. [Redacted]

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

3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla IGlar w terapii T1DM

[Redacted text block]

Tabela 37. Porównanie IGlar [Redacted]

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

[Redacted text block]

Tabela 38. Porównanie IGlar [Redacted]

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

[Redacted text block]

Tabela 39. Porównanie IGlar [Redacted]

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

IS – istotne statystycznie; NS – nieistotne statystycznie; ND – nie dotyczy

[Redacted text]

Tabela 40. Porównanie IGlar

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

[Redacted text]

Tabela 41. Podsumowanie analizy ilościowej dla porównania IGlar,

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

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla IGlar w terapii T2DM

IGlar w terapii dodanej do OAD

IGlar + OAD

[Redacted text]

Tabela 42. Porównanie IGlar + OAD

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

** Obliczenia AOTM na podstawie programu

Review Manager 5.1.



Tabela 43. Porównanie IGLar + OAD

IGlar + OAD [redacted]

[redacted]

Tabela 44. Porównania IGLar + OAD [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 45. Porównanie IGLar + OAD [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

IGlar + OAD [redacted]

[redacted]

Tabela 46. Porównanie IGLar + OAD [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

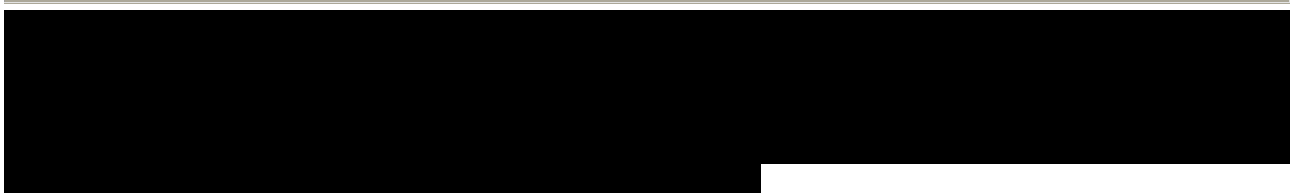


Tabela 47. Porównanie IGlar + OAD [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

IGlar + OAD [redacted]



Tabela 48. Porównanie IGlar + OAD [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Tabela 49. Porównanie IGlar + OAD [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text block]

Tabela 50. Podsumowanie analizy bezpieczeństwa dla IGlar w terapii dodanej do OAD

IGlar w terapii dodanej do insuliny posiłkowej

IGlar + bolus ± OAD [Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 51. Porównanie IGlar + bolus ± OAD [Redacted]

[Redacted]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

Tabela 52. Porównanie IGlar + bolus ± OAD

Table with 8 columns and multiple rows of data, including a header row with blue shading and several rows of numerical data.

IGlar + bolus ± OAD

Tabela 53. Porównanie IGlar + bolus ± OAD

Table with 8 columns and multiple rows of data, including a header row with blue shading and several rows of numerical data.

Tabela 54. Porównanie IGlar + bolus ± OAD

Table with 8 columns and multiple rows of data, including a header row with blue shading and several rows of numerical data.

IGlar + bolus ± OAD

Tabela 55. Porównanie IGLar + bolus ± OAD

Tabela 56. Porównanie IGLar + bolus ± OAD

Tabela 57. Podsumowanie wyników metaanaliz dla porównania IGLar w terapii dodanej do bolusa

IGlar w terapii dodanej do OAD z/bez insuliny posiłkowej

IGlar + OAD ± bolus

[Redacted text block]

Tabela 58. Porównanie IGlar + OAD ± bolus

Tabela 59. Porównanie IGlar + OAD ± bolus

[Redacted text block]

Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości

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

Wyniki analiz w podgrupach przeprowadzonych w ramach RCT

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

Tabela 61. Porównanie schematów leczenia dla subpopulacji pacjentów wyodrębnionych w badaniach RCT

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

Wyniki badań nRCT

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

Tabela 62. [Redacted]

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

Tabela 63. [Redacted]

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

Tabela 64. Porównanie występowania działań niepożądanych [dni/pacjenta] IGlar [Redacted] w badaniach nRCT

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

Tabela 65. Podsumowanie wyników badań nRCT IGlar [Redacted]

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

Tabela 66. Porównanie występowania [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 67. Średnia częstość występowania [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 68. Porównanie występowania działań niepożądanych [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 69. Podsumowanie wyników badań nRCT typu [REDACTED]

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

3.3.5. Bezpieczeństwo w oparciu o analizę efektywności rzeczywistej

Insulina glargine w terapii T1DM

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Insulina glargine w terapii T2DM

[Redacted text block]

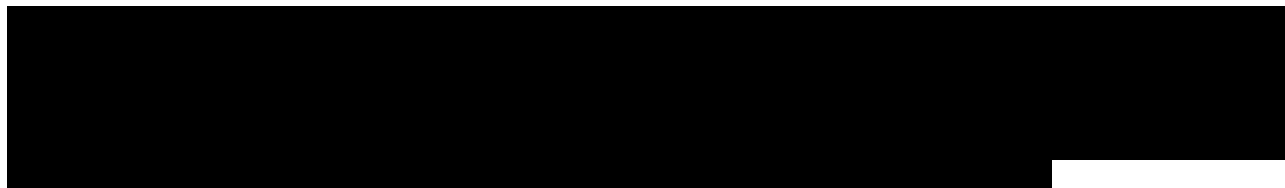


Tabela 71. Działania niepożądane w badaniach oceniających rzeczywistą skuteczność IGLar w T2DM



Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Lantus®

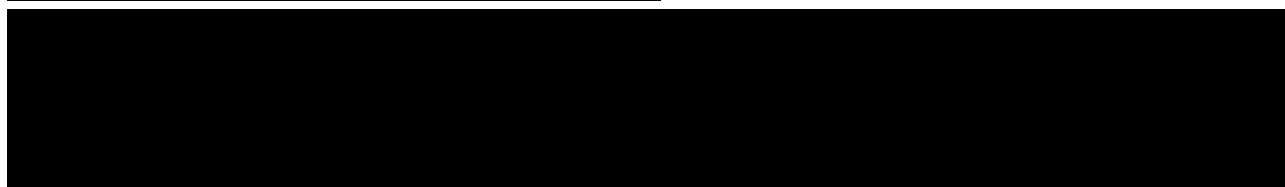
Najczęściej występującym działaniem niepożądanym jest hipoglikemia. Może ona wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia (zwłaszcza nawracająca) może prowadzić do ciężkich uszkodzeń neurologicznych, natomiast długotrwała hipoglikemia może stanowić zagrożenie życia.

Do działań niepożądanych występujących często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zalicza się lipohypertrofię oraz odczyny w miejscu wstrzyknięcia. Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) występuje lipoatrofia, rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) pojawiają się reakcje alergiczne, zaburzenia widzenia, retinopatia oraz obrzęki natomiast bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) obserwuje się zaburzenia smaku i bóle mięśniowe.

Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) w większości przypadków jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych. Niemniej jednak, raporty na temat działań niepożądanych po wprowadzeniu leku do obrotu, zawierają informacje o częstszym występowaniu zmian w miejscu wstrzyknięcia (ból, odczyn w miejscu wstrzyknięcia) i zmian skóry (pokrzywka, wysypka) u dzieci i młodzieży (≤ 18 lat) w porównaniu z dorosłymi. Brak wyników badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Lantus® u dzieci poniżej 2 r. ż.

3.3.6. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Poszerzona analiza bezpieczeństwa Wnioskodawcy



[Redacted text block]

Badania pierwotne

[Redacted text block]

Tabela 72. Wyniki pierwotnych prób klinicznych – terapia IGlar [Redacted]

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

[Redacted text block]

Tabela 74. Zestawienie najnowszych badań oceniających wpływ IGlar [Redacted]

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

Powikłania cukrzycy

[Redacted text block]

Tabela 75. [Redacted] w trakcie terapii IGlar

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

[Redacted text block]

Tabela 76. [Redacted] w trakcie terapii IGLar

Dane ze stron FDA, MHRA, EMA i URPL

[Redacted text block]

[Redacted]

Dane z okresowych raportów o bezpieczeństwie produktu leczniczego

[Redacted]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

„Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności insuliny glargine (IGlar) w populacji dzieci w wieku 2–6 lat z cukrzycą typu 1 (T1DM) oraz w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (T2DM) [Redacted]

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów – porównanie IGlar vs [Redacted] w populacji T1DM.

Analizy kosztów-użyteczności – w ramach analizy przeprowadzono następujące porównania terapii [Redacted] w populacji T2DM na podstawie badań randomizowanych (RCT):

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Na podstawie wyników analizy klinicznej ([REDACTED]

Analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) dla T2DM i jednokierunkową analizę wrażliwości dla T1DM i T2DM.

Tabela 77. Kluczowe parametry modelu CORE wnioskodawcy

Parametr	Wartość	Źródło
T1DM*		
Średnia masa ciała	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
T2DM		
BMI	[REDACTED]	[REDACTED]
Masa ciała	[REDACTED]	[REDACTED]
Całkowita dawka dobową [IU]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Średni czas trwania T2DM	[REDACTED]	[REDACTED]
HbA1c	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Śmiertelność	[REDACTED]	[REDACTED]
Użyteczność stanów zdrowia		
Użyteczność bazowa – cukrzyca bez powikłań	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Walidacja modelu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

” [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

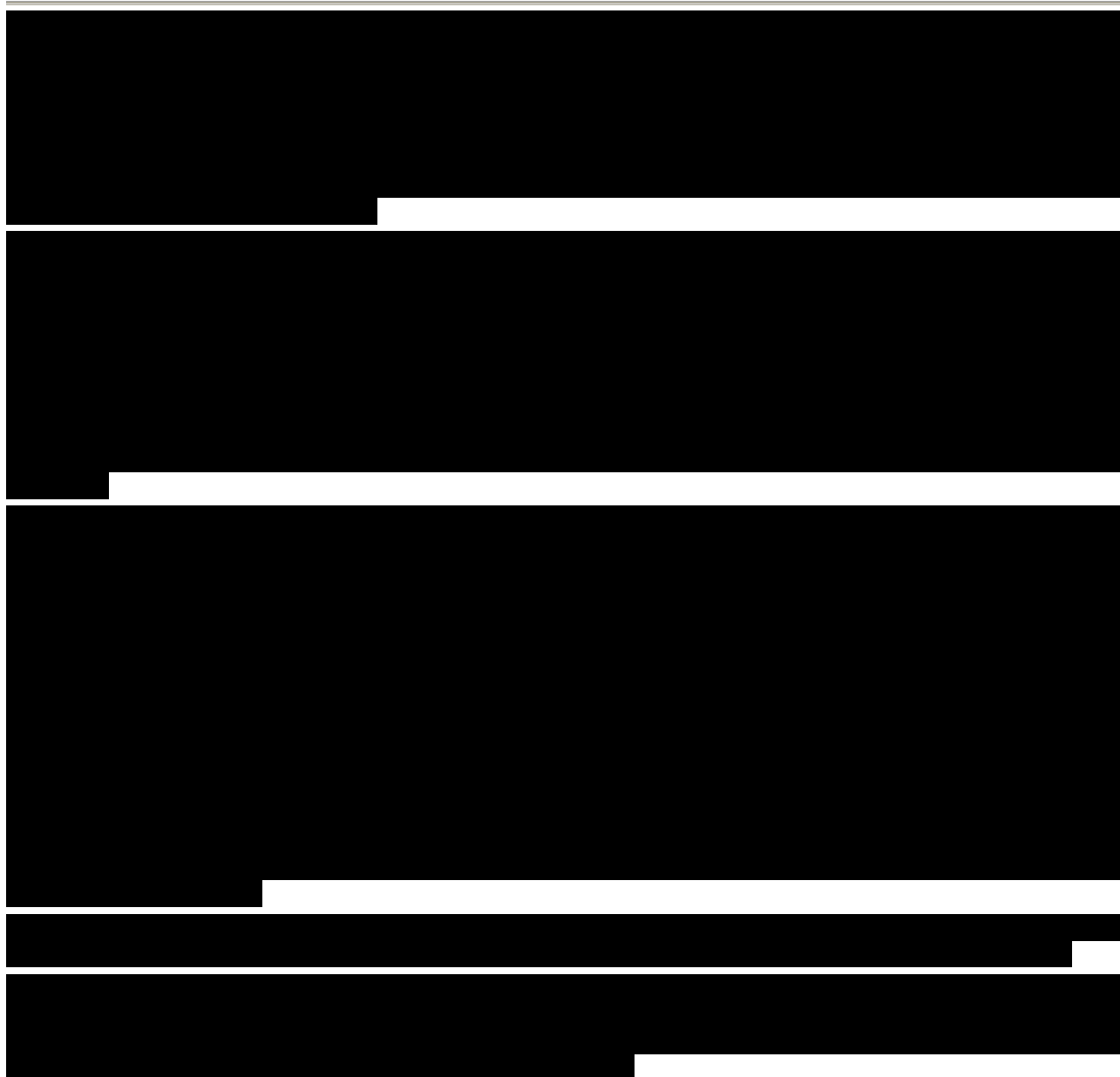
[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna **spełnia zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań**, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

Tabela 78. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	

Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	W analizie klinicznej wykazano różnice, które posłużyły do modelowania
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	T1DM – roczny horyzont – został uzasadniony; T2DM – dożywotni horyzont;
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

Walidację modelu przeprowadzono sprawdzając zgodność wartości wejściowych w kalkulatorze i [REDACTED] z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy oraz sprawdzając, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

Zestawienie wyników aktualnej analizy ekonomicznej przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny z wynikami analizy ekonomicznej dla preparatu Lantus przeprowadzonej w 2008 roku [REDACTED]

[REDACTED] nie jest możliwe ze względu na zbyt duże rozbieżności w przyjętych założeniach (limit finansowania, horyzont analizy, technika analityczna, efekt kliniczny).

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

T2DM - ograniczenia

Koszt z perspektywy NFZ / koszt insulinoterapii

W modelu [REDACTED] koszty insulinoterapii wprowadzone zostały tylko i wyłącznie z perspektywy NFZ + pacjent, mimo, że:

- wyniki modelu są przedstawiane z perspektywy NFZ i NFZ + pacjent [REDACTED] wartości dla insulinoterapii z perspektywy NFZ i NFZ + pacjent są takie same;

- w analizie ekonomicznej w Rozdziale 3.72 „Koszty Insulinoterapii (T2DM)”, w tabelach 64 – 68 (str. 104 – 105) koszt insulinoterapii został przedstawiony z dwóch perspektyw NFZ i NFZ + pacjent.

W modelu [REDACTED] w kosztach insulinoterapii nie wyszczególniono kosztów zastosowania samych insulin (oddzielnie bazalnej i bolus) i OAD, związku z czym nie było możliwości zweryfikowania wartości przedstawionych w pliku [REDACTED] → kolumna „Udział kosztów IGlara w KC”, tym samym nie było możliwości sprawdzenia poprawności obliczeń dla cen progowych.

Różnice w dawce insuliny IDet

[REDACTED]

[REDACTED]

Nieprawidłowe dane wejściowe

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Nieistotne statystycznie parametry

Do modelu [REDACTED] wprowadzono nieistotne statystycznie wartości dla porównań:

[REDACTED] IGlar + OAD vs [REDACTED] w przypadku następujących punktów końcowych [REDACTED]

[REDACTED] IGlar + OAD vs [REDACTED] w przypadku następujących punktów końcowych [REDACTED]

[REDACTED] IGlar + OAD vs [REDACTED] w przypadku następujących punktów końcowych [REDACTED]

[REDACTED] IGlar + OAD vs [REDACTED] w przypadku następujących punktów końcowych [REDACTED]

- [REDACTED] IGlar + bolus + OAD vs [REDACTED] w przypadku następujących punktów końcowych [REDACTED]

- [REDACTED] IGlar + bolus + OAD vs [REDACTED] w przypadku następujących punktów końcowych [REDACTED]

[REDACTED] IGlar + bolus + OAD vs [REDACTED] w przypadku następujących punktów końcowych [REDACTED]

Przyjęcie wartości nieistotnych statystycznie w modelu deterministycznym wydaje się nie uzasadnione, związku z czym interpretację wyników analizy podstawowej należy przeprowadzać łącznie z probabilistyczną analizą wrażliwości.

Ceny progowe/ badania obserwacyjne

[REDACTED]

Wyniki analizy ekonomicznej w oparciu o badania obserwacyjne, należy interpretować z dużą ostrożnością ze względu na wykorzystanie badań nierandomizowanych i opublikowanych w formie abstraktów konferencyjnych.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki dla T1DM

Tabela 79. Zestawienie kosztów dla porównania IGLar vs [REDACTED] w rocznym horyzoncie czasowym – T1DM (dla pacjenta o średniej masie ciała [REDACTED]).

Kategoria kosztów [pln]	IGlar	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: NFZ				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 80. Wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania IGLar vs [REDACTED] w rocznym horyzoncie czasowym – T1DM (dla pacjenta o średniej masie ciała [REDACTED]).

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Różnica wyników zdrowotnych	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: NFZ			
Różnica kosztów [pln]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent			
Różnica kosztów [pln]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki dla T2DM

Tabela 81. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania IGLar + OAD vs [REDACTED] w dożywotnim horyzoncie czasowym na podstawie badań randomizowanych/ badania obserwacyjnego ([REDACTED]).

Efekty zdrowotne	IGlar + OAD	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Na podstawie badań randomizowanych					
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Na podstawie badania obserwacyjnego					
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 82. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania IGlar + bolus + OAD vs [REDACTED] w dożywotnim horyzoncie czasowym na podstawie badań randomizowanych/ badania obserwacyjnego ([REDACTED]).

Efekty zdrowotne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Na podstawie badań randomizowanych				
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Na podstawie badania obserwacyjnego				
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczba lat życia (LY)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 83. Zestawienie kosztów dla porównania IGlar + OAD vs [REDACTED]

Kategoria kosztów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Na podstawie badań randomizowanych					
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: NFZ [PLN]					
Koszt insulinoaterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent [PLN]					
Koszt insulinoaterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Na podstawie badania obserwacyjnego					
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: NFZ [PLN]					
Koszt insulinoaterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent [PLN]					
Koszt insulinoaterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 84. Zestawienie kosztów dla porównania IGlar + bolus + OAD vs [REDACTED]

Kategoria kosztów	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Na podstawie badań randomizowanych					
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: NFZ [PLN]					
Koszt insulinoaterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent [PLN]					
Koszt insulinoaterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Na podstawie badania obserwacyjnego					
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: NFZ [PLN]					
Koszt insulinoaterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent [PLN]					
Koszt insulinoaterapii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pozostałe koszty*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty łączne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 85. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania IGLar + OAD vs ██████████

Parametr	██████████	██████████	██████████	██████████
Na podstawie badań randomizowanych				
Różnica wyników zdrowotnych QALY/LYG	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: NFZ				
Różnica kosztów [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR[PLN/QALY] ICER [PLN/LYG]	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent				
Różnica kosztów [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████
ICUR[PLN/QALY] ICER [PLN/LYG]	██████████	██████████	██████████	██████████
Na podstawie badania obserwacyjnego ██████████				
Różnica wyników zdrowotnych QALY/LYG	██████████			
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: NFZ				
Różnica kosztów [PLN]	██████████			
ICUR[PLN/QALY] ICER [PLN/LYG]	██████████			
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent				
Różnica kosztów [PLN]	██████████			
ICUR[PLN/QALY] ICER [PLN/LYG]	██████████			

Tabela 86. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania IGLar + bolus + OAD vs ██████████

Parametr	██████████	██████████	██████████
Na podstawie badań randomizowanych			
Różnica wyników zdrowotnych QALY/LYG	██████████	██████████	██████████
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: NFZ [PLN]			

Parametr			
Różnica kosztów [PLN]			
ICUR [PLN/QALY] ICER [PLN/LYG]			
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent [PLN]			
Różnica kosztów [PLN]			
ICUR [PLN/QALY] ICER [PLN/LYG]			
Na podstawie badania obserwacyjnego			
Różnica wyników zdrowotnych QALY/LYG			
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych: NFZ [PLN]			
Różnica kosztów [PLN]			
ICUR [PLN/QALY] ICER [PLN/LYG]			
Perspektywa wspólna: NFZ + pacjent [PLN]			
Różnica kosztów [PLN]			
ICUR [PLN/QALY] ICER [PLN/LYG]			

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wyniki analizy progowej dla T1DM

Tabela 87. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Lantus stosowanego w populacji pacjentów z T1DM w wieku 2-6 lat (zgodnie z art. 13 ust 3 ustawy o refundacji).

Schemat	Cena progowa NFZ+pacjent [PLN]			
	Cena detaliczna	Cena hurtowa	Urzędowa cena zbytu	Cena zbytu netto
IGlar+bolus				
IGlar+bolus				

Obliczając cenę progową wyznaczono wartości CER dla wszystkich porównywanych terapii.

Wyniki analizy progowej dla T2DM**Tabela 88. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Lantus stosowanego w populacji pacjentów z T2DM (zgodnie z art. 12 ust 13 ustawy o refundacji).**

Porównanie	Wariant dawkowania	Cena detaliczna brutto	Cena zbytu netto	Cena detaliczna brutto	Cena zbytu netto
		NFZ [pln]		NFZ+pacjenci [pln]	

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy**Analiza wrażliwości T1DM**

Analiza wrażliwości T2DM**Tabela 89. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy z perspektywy NFZ**

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [PLN/(QALY)]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]

Leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz leczenie cukrzycy typu 2

█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

Tabela 90. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy z perspektywa NFZ + pacjent █

Zmieniony parametr	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [PLN/(QALY)]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [zł/opakowanie]
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 91. Probabilistyczna analiza wrażliwości dla T2DM uwzględniająca [Redacted]

Porównanie	% wyników znajdujących się poniżej progu opłacalności	
	[Redacted]	[Redacted]
Perspektywa NFZ (perspektywa NFZ + pacjent)		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Tabela 92. Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Lantus stosowanego w populacji pacjentów z T2DM na podstawie badań obserwacyjnych [REDACTED] (zgodnie z art. 13 ust 3 ustawy o refundacji).

Schemat	Cena progowa NFZ+pacjent [pln]			
	Cena detaliczna	Cena hurtowa	Urzędowa cena zbytu	Cena zbytu netto
IGlar + bolus + OAD vs [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
IGlar + OAD vs [REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

Nie aktualizowano danych kosztowych w modelu ekonomicznym ze względu na niewielkie różnice w cenach leków między aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków...) a obwieszczeniem MZ z dnia 26 października 2012 (które posłużyło jako źródło danych kosztowych w modelu CORE). Zmianie uległa urzędowa marża hurtowa, w 2012 wynosiła 7%, natomiast w 2013 wynosi 6%.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

T1DM

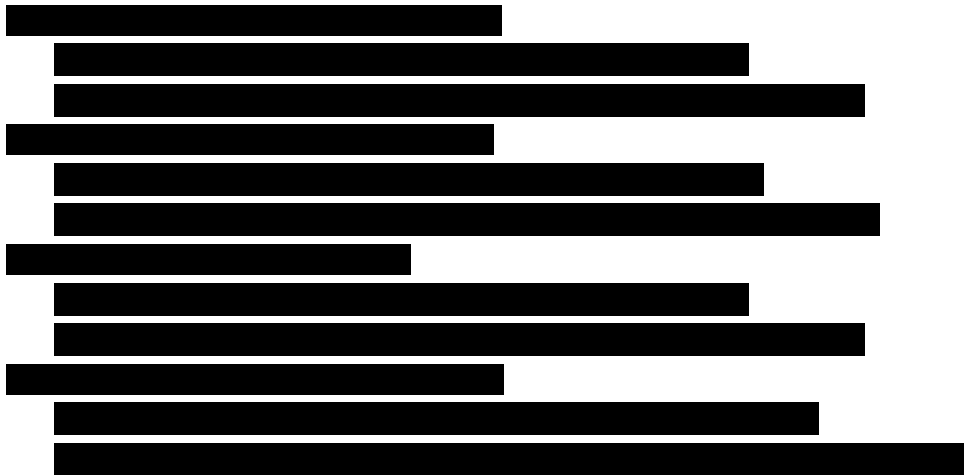
Analiza minimalizacji kosztów została wykonana w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania terapii: **IGlar + bolus vs [REDACTED]** w populacji pacjentów z **cukrzycą typu 1 w wieku 2-6 lat**.

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

T2DM – IGlAr + OAD

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania terapii: **IGlar + OAD vs [REDACTED]** w populacji pacjentów z **cukrzycą typu 2**.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano (w oparciu o wyniki badań randomizowanych), że **uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość** wyniku zastosowania **schematu IGlAr + OAD** w porównaniu z:



W analizie kosztów-użyteczności wykazano (w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego [REDACTED]), że **uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość** wyniku zastosowania schematu **IGlar + OAD** w porównaniu z [REDACTED] [REDACTED]



T2DM – IGlAr + bolus + OAD

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania terapii: **IGlar + bolus + OAD vs [REDACTED]** w populacji pacjentów z **cukrzycą typu 2**.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano (w oparciu o wyniki badań randomizowanych), że **uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość** wyniku zastosowania schematu **IGlar + bolus + OAD** w porównaniu z:



W analizie kosztów-użyteczności wykazano (w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego [REDACTED] że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu IGlar + bolus + OAD w porównaniu [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w zdefiniowanej populacji docelowej.

Populacja i wielkość sprzedaży

[REDACTED]

Populacja T2DM

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Populacja T1DM

[Redacted text block]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki.

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, począwszy od 1 lipca 2013 roku (zakładanego momentu rozpoczęcia finansowania LAA ze środków publicznych w populacji docelowej).

Kluczowe założenia

[Redacted text block]

Przedstawiono również wydatki inkrementalne, tj. różnicę w wydatkach płatnika publicznego między scenariuszem prognozowanym a aktualnym.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Rozpowszechnienie insuliny Lantus w populacji docelowej w zakresie pacjentów z T2DM oszacowano na podstawie danych

[Redacted text block]

[Redacted text block]

W analizie wyróżniono [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]

- o insulina glargine (IGlar),

[Redacted]

Przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości. [Redacted]

[Redacted]

Do parametrów badanych w ramach analizy wrażliwości należały:

[Redacted]

Koszty

[Redacted]

Koszty insulinoterapii określono na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 roku. Zestawienie cen jednostkowych refundowanych preparatów insulin przedstawiono w analizie ekonomicznej.

[Redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted]



5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 93. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	Tak	brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	Tak	brak

Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Tak	brak
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Tak	<p>Wyniki zaprezentowanej analizy wrażliwości potwierdzają dużą wrażliwość wyników na ten parametr. Wariant minimalny odnosi się do udziału LLA wśród pacjentów z TD2M z populacji docelowej na poziomie [REDACTED] natomiast maksymalny na poziomie [REDACTED]</p> <p>Scenariusz, w którym [REDACTED] pacjentów obecnie stosujących LAA zostanie objętych refundacją stałby się wariantem maksymalnym analizy [REDACTED] natomiast gdy ten parametr wynosiłby [REDACTED] byłby to również scenariusz maksymalny [REDACTED]</p>
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Tak	brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	Tak	Według prognozy podmiotu odpowiedzialnego na 2013 ilość pacjentów z T1DM i T2DM stosujących [REDACTED] wynosi [REDACTED], natomiast zgodnie z danymi NFZ za 2012, liczba pacjentów stosujących [REDACTED] wynosiła 197 581
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Tak	brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	Nie	brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	Tak	brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	Tak	brak



5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 94. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	██████████
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	██████████ ██████████ ██████████
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	████████████████████ ████████████████████ ████████████████████

Jako ilość pacjentów, u których może być stosowany wnioskowany lek podano [redacted]
 [redacted] Źródłem tego oszacowania są [redacted]

W ramach AWA oszacowano ten parametr na podstawie ilości osób chorych na T1DM powyżej 2 r.ż. lub T2DM (dane NFZ) oraz odsetka pacjentów z cukrzycą w Polsce poddawanych insulinoterapii (wyznaczony przez Wnioskodawcę) co dało [redacted] potencjalnych pacjentów, u których może być zastosowana wnioskowana technologia.

Dodatkowo w ramach AWA oszacowano ilość pacjentów, u których może być stosowany wnioskowany lek na podstawie rozpowszechnienia LAA w całym rynku insulin w pierwszych trzech latach od wprowadzenia refundacji na Litwie oraz w Estonii (dane przedstawione przez Wnioskodawcę), czyli krajów o zbliżonym PKB do Polski oraz oszacowanej w sposób opisany powyżej ilości pacjentów u których może być zastosowana wnioskowana technologia. Takie oszacowanie dało [redacted] pacjentów na LAA, odpowiednio w pierwszych trzech latach od rozpoczęcia refundacji [redacted]

Należy podkreślić, że ilość pacjentów u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego/pozytywnego rozpatrzenia wniosku została podana tylko dla populacji wskazanej w wniosku refundacyjnym – wobec czego nie uwzględnia 33 768 pacjentów, którzy aktualnie stosują refundowane LAA (dane NFZ).

Scenariusz istniejący

[redacted]

Tabela 95. Wyniki analizy wpływu na budżet: [redacted]

[redacted]	T	[redacted]	T
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Scenariusz nowy

[redacted]

[Redacted content]

Tabela 96. Wyniki analizy wpływu na budżet:

[Redacted header row]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted sub-header row]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 97. Wyniki analizy wpływu na budżet:

[Redacted header row]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted sub-header row]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

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

[Redacted text block]

Tabela 98. Wyniki analizy wpływu na budżet:

[Redacted text block]

	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted section header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted section header]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 99. Wyniki analizy wpływu na budżet:

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

Wydatki inkrementalne (scenariusz istniejący vs scenariusze skrajne)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w zdefiniowanej populacji docelowej.

[Redacted content]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted content]

[Redacted text block]

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Założenia analizy racjonalizacyjnej

[Redacted text block]

Tabela 101. Wartość refundacji preparatu Lantus [Redacted]

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

[Redacted text block]

Tabela 102. Wydatki inkrementalne płatnika publicznego [Redacted]

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

[Redacted text block]

Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Tabela 103. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

8.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 104. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku	
		T1DM	T2MD
PTD (Polska) 2012	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę	Jedynym sposobem leczenia (niezależnie od wieku) jest insulinoterapia. Zalecanym modelem jest intensywna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (MDI) lub ciągłego podskórnego wlewu przy użyciu osobistej pompy insulinowej (CSII). Schemata MDI polega na wielokrotnym podawaniu insulin krótkodziałających w połączeniu z insuliną bazową o przedłużonym działaniu. Na rynku dostępne są preparaty ludzkich insulin (NPH oraz HI) a także analogi ludzkich insulin (LAA i RAA).	Od chwili rozpoznania wskazane jest rozpoczęcie leczenia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) - lekiem z wyboru jest stosowana w monoterapii metformina. Gdy skuteczność monoterapii wyczerpuje się należy wprowadzić leczenie skojarzone (terapia dwu- lub trójlekowa). Jeżeli okazuje się ono nieskuteczne zaleca się wprowadzenie insulinoterapii. W początkowym etapie insulinoterapii podaje się insulinę bazową o przedłużonym działaniu (ludzką lub analogi) w połączeniu z OAD, a następnie do tego schematu dodawana jest insulina krótko działająca.
ADA (USA) 2012	Standardy opieki medycznej w cukrzycy	Rekomendowana terapia cukrzycy typu 1 polega na: <ul style="list-style-type: none"> • zastosowaniu wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (MDI) lub osobistej pompy insulinowej (CSII), • dopasowanie insuliny posiłkowej do spożycia węglowodanów, poziomu glukozy przed posiłkiem oraz spodziewanej aktywności fizycznej. Dla wielu pacjentów (zwłaszcza	Rekomendacje dotyczące leczenia cukrzycy typu 2 obejmują: <ul style="list-style-type: none"> • od czasu diagnozy wskazane jest wprowadzenie leczenia metforminą (jeżeli nie jest przeciwwskazana) równoległe ze zmianą stylu życia , • w przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2, u pacjentów z wyraźnymi objawami i/lub z podwyższonym poziomem glukozy we krwi, rozważyć należy terapię insuliną

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku	
		T1DM	T2MD
		z hipoglikemią) pomocne mogą być analogi insuliny	<ul style="list-style-type: none"> jeżeli monoterapia (przy podaniu maksymalnych dawek), nie pozwala na osiągnięcie / utrzymanie poziomu A1C przez 3-6 miesięcy, należy wprowadzić drugi OAD, lek z grupy antagonistów receptora GLP-1 lub insulinę.
ADA/EASD (USA) 2012	Leczenie cukrzycy typu 2	---	Jeżeli nie ma przeciwwskazań, metformina jest optymalnym lekiem pierwszej linii. Następną opcją terapeutyczną jest dodanie do metforminy kombinacji 1-2 leków doustnych lub środków iniekcyjnych. Ostatecznie, wielu pacjentów może wymagać insulinoterapii lub insulinoterapii w połączeniu z innymi środkami do kontroli poziomu glukozy.
IDF (USA) 2012	Ogólnościatowe wytyczne do leczenia cukrzycy typu 2	---	<ul style="list-style-type: none"> W leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 pierwszą linię terapii stanowi metformina (jeżeli nie ma dowodów na zaburzenia czynności nerek lub innych przeciwwskazań). Gdy poziom glukozy jest wysoki, w celu wywołania szybkiej odpowiedzi można zastosować sulfonilomocznik albo inhibitory alfa-glukozydazy. Środki te mogą być stosowane w leczeniu wstępnym, gdy nie można podać metforminy. Druga linia terapii polega na dodaniu metforminy (jeżeli nie była stosowana w pierwszej linii), leków z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 oraz tiazolidynodionu. Trzecia linia terapii rozpoczyna się podaniem insuliny lub wprowadzeniem dodatkowego, trzeciego środka doustnego, którym może być lek z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4, tiazolidynodion lub lek z grupy antagonistów receptora GLP-1. Czwartą linię terapii wprowadza się, gdy zoptymalizowane leczenie środkami doustnymi oraz zmiany w stylu życia są niewystarczające aby utrzymać glukozę na odpowiednim poziomie. Na tym etapie należy rozpocząć leczenie insuliną. W trakcie insulinoterapii należy kontynuować przyjmowanie metforminy, inne doustne leki przeciw cukrzycowe również mogą być stosowane. Insulinoterapię rozpoczyna się od insuliny podstawowej (np. insulina NPH, insulina glargine lub insulina detemir) raz dziennie, lub insuliną premix (dwufazowa insulina) raz lub 2 razy dziennie.
IDF/ISPAD (USA) 2011	Wytyczne do leczenia cukrzycy u dzieci i młodzieży	<ul style="list-style-type: none"> Nie ma interwencji które mogłyby opóźnić lub zapobiegać pojawieniu się cukrzycy typu 1. Dzieci z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1 muszą być pod opieką ośrodków z największym doświadczeniem. Wskazane jest wprowadzenie leczenia insuliną u tych pacjentów. U wielu dzieci i młodzieży, obserwuje się krótkotrwałe zmniejszenie zapotrzebowania na insulinę po rozpoczęciu leczenia. 	<ul style="list-style-type: none"> Insulina może być konieczna w przypadku znacznej hipoglikemii oraz obecności ketozy (nawet przy braku kwasicy ketonowej), w celu ustabilizowania metabolizmu. Metformina jest lekiem pierwszym wyboru (jeżeli metabolizm jest stabilny). Ma ona podobną skuteczność w redukcji sulfonilomocznika HbA1c, bez ryzyka hipoglikemii. Niepowodzenie leczenia metforminą w monoterapii w ciągu 3 miesięcy wskazuje na potrzebę dodania insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku	
		T1DM	T2MD
		<ul style="list-style-type: none"> • Częściowa remisja rozpoczyna się w ciągu kilku dni lub tygodni od momentu rozpoczęcia terapii insuliną. Kiedy dziecko wychodzi z tej wzrasta zapotrzebowanie na insulinę. • Obecnie, egzogenna insulina jest jedyną formą terapii zastępczej dla dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. 	<p>środkami.</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku nieprawidłowej kontroli glikemii za pomocą środków doustnych, zadowalającą, nie związaną z posiłkiem terapię, stanowią długo działające analogi insuliny (utrzymują bezszczytowe podstawowe stężenie insuliny). • Insuliny NPH również stosowane są w celu poprawy wartości glikemii. • Leczenie metforminą należy kontynuować, w celu zwiększenia wrażliwości na insulinę. • Tiazolidynodiony nie są zalecane w połączeniu z insuliną powodu zwiększonego ryzyka zatrzymywania płynów.
SIGN (Szkocja) 2010	Leczenie cukrzycy. Narodowe wytyczne kliniczne.	<ul style="list-style-type: none"> • Zintensyfikowany schemat leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 powinien obejmować albo insuliny ludzkie albo szybko działające analogi insuliny. • Analogi insuliny podstawowej są zalecane u osób dorosłych z cukrzycą typu 1, którzy doświadczają ciężkiej lub nocnej hipoglikemii i którzy są leczeni wg schematu intensywnego leczenia insuliną. • Pacjenci dorośli, którzy nie doświadczają ciężkiej lub nocnej hipoglikemii mogą korzystać z podstawowych analogów lub insuliny NPH. • U dzieci i młodzieży mogą być stosowane zarówno analogi insuliny (szybko działające i podstawowe), preparaty insuliny ludzkiej i NPH lub odpowiednie ich kombinacje 	<ul style="list-style-type: none"> • W celu poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być stosowane inhibitory DPP-4. • U pacjentów otyłych (BMI \geq 30 kg/m²), przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznik można zastosować leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 (exenatide lub liraglutide). • Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonilomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii. • Antagoniści receptora GLP-1 zazwyczaj są dodawane jako trzeci lek, u pacjentów u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu glikemii w terapii dwulekowej (metformina + sulfonilomocznik), jako alternatywa do wprowadzenia terapii insuliną.
NICE (Wielka Brytania) 2009 (2011)	Cukrzyca typu 1 diagnoza i leczenie u dzieci i ludzki młodych	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie pacjentów z cukrzycą typu 1 zależne jest od insuliny • Dzieciom i młodzieży powinny być oferowane najbardziej odpowiednie dla nich preparaty insuliny (szybko działające analogi insuliny, krótko działające insuliny, insuliny o pośrednim czasie działania, długo działające analogi insuliny lub dwufazowe insuliny) w zależności od ich indywidualnych potrzeb • Młodzi ludzie powinni być leczeni w schemacie wielokrotnych iniekcji, które pomagają zoptymalizować kontrolę glikemii. • Schemat wielokrotnych iniekcji powinien być jedynie częścią pakietu opieki, która obejmuje kształcenie dietetyczne, instrukcje podawania insuliny, monitorowanie poziomu glukozy i in. • Młodym ludziom, którzy nie osiągają zadowalającej kontroli glikemii w schemacie iniekcji wielokrotnych powinno się oferować alternatywne leczenie insuliną (raz, dwa razy lub trzy razy dziennie mieszane schematy insuliny lub ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą pompy insulinowej) • Ciągły podskórny wlew insuliny (lub terapia za pomocą pompy insulinowej) 	---

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku	
		T1DM	T2MD
		<p>jest zalecany jako opcja dla osób z cukrzycą typu 1, pod warunkiem że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wielokrotne dawki insulinoterapii (w tym, stosowanie insuliny glargine) nie powiodło się - osoby otrzymujące leczenie są zaangażowane w leczenie i kompetentne w zakresie zastosowania skutecznej terapii. <ul style="list-style-type: none"> • Nie zaleca się stosowania u dzieci i młodzieży akazbozy ani sulfonylomocznika ponieważ połączeniu z insuliną mogą one zwiększać ryzyko wystąpienia hipoglikemii • Metforminą w połączeniu z insuliną może być stosowana tylko w badaniach klinicznych ponieważ skuteczność tego leczenia skojarzonego jest niepewna 	
NICE (Wielka Brytania) 2004 (2010)	Leczenie cukrzycy typu 2	---	<ul style="list-style-type: none"> • Należy rozpocząć leczenie metforminą u pacjentów z nadwagą i otyłością oraz u których poziom glukozy we krwi jest niewłaściwie kontrolowany przez styl życia (dieta, aktywność fizyczna) • Leczenie metforminą może być także pierwszą linią terapii obniżającej poziom glukozy, u pacjentów bez nadwagi. • Jeżeli poziom glukozy pozostaje nadal wysoki, należy dodać do leczenia inny doustny środek przeciwcukrzycowy (zazwyczaj sulfonylomocznik). • Należy rozważyć podanie sulfonylomocznika jako leku pierwszej linii, gdy: <ul style="list-style-type: none"> - pacjent nie ma nadwagi - pacjent nie toleruje metforminy - jest potrzebna szybka odpowiedź ze względu na objawy hiperglikemii. • Jeżeli poziom glukozy we krwi nie jest właściwie kontrolowany wskazane jest dodanie innego doustnego środka przeciwcukrzycowego (DPP-4 tiazolidnionid) • W niektórych przypadkach wskazane jest także stosowanie GLP-1 • Należy przeanalizować zyski i ryzyko wprowadzenia insulinoterapii gdy: <ul style="list-style-type: none"> - kontrola poziomu glikemii we krwi jest nieprawidłowa • Stosując terapię insuliną podstawową należy: <ul style="list-style-type: none"> - kontynuować leczenie metforminą i sulfonylomocznikem - jeżeli występuje hipoglikemia- rozważyć podanie sulfonylomocznika. • Insulinoterapię powinno się rozpocząć od insulin NPH wstrzykiwanych w porze wieczornej lub 2 razy dziennie. • Jako alternatywę należy rozważyć stosowanie długo działających analogów insuliny (IGlar, IDet)

8.2. Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji refundacyjnych (HAS 2009 Ontario 2009, SMC 2008, CADTH 2006, PBAC 2006, NICE 2002 (2005)). Autorzy rekomendacji HAS i PBAC rekomendują refundowanie leku Lantus w zarejestrowanych wskazaniach i dawkach. Szkocka organizacja SMC rekomenduje redukowanie leku Lantus do stosowania w ograniczonym dostępie. Natomiast CADTH podtrzymuje negatywną rekomendację

dla insuliny galgrine we wskazaniu: leczenie pacjentów powyżej 17 r.ż. z cukrzycą typu 1 lub 2, którzy do kontroli glikemii potrzebują podstawowych długo działających insulin. Zgodnie z rekomendacją Ontario 2009, stosowanie insuliny glargine w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2 również nie jest zalecane, chyba że cena preparatu Lantus zostanie znacznie obniżona. Rekomendacja NICE, w odniesieniu do leczenia cukrzycy typu 1 insuliną glardine jest pozytywna, natomiast w odniesieniu do cukrzycy typu 2, NICE nie rekomenduje IGLar do rutynowego stosowania.

Tabela 105. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
<p>HAS (Francja) 2009</p>	<p>Wniosek o przedłużenie włączenia na listę leków refundowane preparatu LANTUS 100 j/ml, roztwór do iniekcji w fiolkach i wstrzykiwaczach</p>	<p><u>Rada Przejrzystości (Transparency Committee) zaleca podtrzymanie włączenia na listę leków refundowanych preparatu Lantus (insulina glargine) w zarejestrowanych wskazaniach i dawkach.</u></p> <p>Lek LANTUS 100 j/ml stosuje się w ramach leczenia objawowego.</p> <p>Lantus jest lekiem pierwszej linii w leczeniu cukrzycy typu 1 i lekiem 2 linii w leczeniu cukrzycy typu 2.</p> <p><u>Znaczenie leku LANTUS w leczeniu cukrzycy typu 1</u></p> <p>Zdaniem ekspertów, dostępność wolnodziałających analogów insuliny (insulina glargine i insulina detemir), stosowanych w schemacie insulina bazalna-bolus (zwłaszcza w połączeniu z szybko działającymi analogami insuliny) świadczy o znaczącym postępie w leczeniu cukrzycy typu 1.</p> <p>Lantus nie jest wskazany dla dzieci poniżej 6 roku życia. Dla dzieci rekomendowane są zazwyczaj dwie iniekcje insulin dziennie.</p> <p><u>Znaczenie leku LANTUS w leczeniu cukrzycy typu 2</u></p> <p>Rekomendowane leczenie pierwszego rzutu obejmuje dodanie pojedynczej iniekcji insuliny, wykonywanej w trakcie wycofywania się z podwójnej terapii doustnej. Powinny to być insuliny o pośrednim czasie działania (NPH) oraz wolnodziałające analogi insuliny (insulina glargine / detemir).</p> <p>W przypadku niepowodzenia terapii, należy wprowadzić bardziej intensywny schemat leczenia insuliną (2-4 iniekcje dziennie). Na tym etapie podawanie metforminy może być kontynuowane, aby ograniczyć przyrost wagi (jeżeli jest ona tolerowana i nie jest przeciwwskazana)</p> <p>Jeżeli poziom glukozy, nawet po podwójnej i potrójnej terapii doustnej nadal nie jest odpowiednio kontrolowany, wskazane jest podanie insuliny. Lantus może być przepisywany jako alternatywa dla insuliny NPH oraz wstrzykiwanej BYETTA (dla pacjentów z nadwagą).</p>
<p>Ontario (Kanada) 2009</p>	<p>Zastosowanie Insuliny glargine (Lantus®) 10mL vial, 3mL kardridże w leczeniu cukrzycy</p>	<p><u>Komitet oceny leków (CED) nie zaleca umieszczenia preparatu Lantus w Receptariuszu, chyba że jego cena ulegnie znacznemu obniżeniu.</u></p> <p>Zdaniem CED, nie ma przekonujących dowodów, że insulina glargine (Lantus) jest lepsza od NPH, w odniesieniu do kontroli stężenia glukozy we krwi oraz występowanie epizodów hipoglikemii rozpatrywanych łącznie (mniejszy koszt alternatywny).</p>
<p>SMC (Szkocja) 2008</p>	<p>Lantus® SoloStar® w ograniczonym dostępie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i powyżej w leczeniu cukrzycy, kiedy wymagane jest leczenie insuliną.</p>	<p><u>SMC rekomenduje lek Lantus® SoloStar® (insulin glargine 100 j/ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu) do stosowania w ograniczonym dostępie u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat i powyżej w leczeniu cukrzycy, kiedy wymagane jest leczenie insuliną.</u></p> <p>Stosowanie insuliny glargine powinno być ukierunkowane na pacjentów z cukrzycą typu 1, którzy są zagrożeni lub doświadczają z niedopuszczalną częstością / nasileniem, nocnej hipoglikemii i którzy próbują osiągnąć lepszą kontrolę hipoglikemii za pomocą insuliny.</p> <p>Insulina glargine może być także stosowana jako terapia insulinowa raz dziennie u pacjentów którzy wymagają profesjonalnej pomocy medycznej przy wykonywaniu wstrzyknięć .</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 stosowanie IGLar powinno być ograniczone do pacjentów cierpiących na nawracające epizody hipoglikemii lub potrzebujących pomocy przy wykonywaniu iniekcji.</p>
<p>CADTH (Kanada) 2006</p>	<p>Lantus® Leczenie pacjentów powyżej 17 r.ż. z cukrzycą typu 1 lub 2, którzy do kontroli glikemii potrzebują podstawowych długo działających</p>	<p><u>The Canada Expert Drug Advisory Committee (CEDAC) podtrzymuje negatywną rekomendację dla insuliny galgrine we wskazaniu: leczenie pacjentów powyżej 17 r.ż. z cukrzycą typu 1 lub 2, którzy do kontroli glikemii potrzebują podstawowych długo działających insulin.</u></p> <p>Badania kliniczne nie wykazały istotnej statystycznie ani klinicznie różnicy w poziomie HbA1c pomiędzy grupami przyjmującymi insulinę glargine a pacjentami leczonymi insulinami NPH (cukrzyca typu 1 i 2).</p> <p>Koszt insuliny glargine wynosi 5,50\$ za 100 jednostek, natomiast koszt NPH – 1,67 \$</p>

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
	insulin.	Komisja jest świadoma, że istnieją badania RCTs w których insulina glargine w porównaniu z NPH może być skuteczniejsza w redukcji epizodów hipoglikemicznych, jednak nie uzasadnia to, zawyżenia przez Podmiot Odpowiedzialny kosztów za QALY. (CEDAC) uważa, że aby uzasadnić refundację należałoby znacząco obniżyć cenę insuliny glargine.
PBAC (Australia) 2006	Lantus®, Levemir® w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych i dzieci oraz cukrzycy typu 2 u dorosłych u których do kontroli hiperglikemii wymagane jest stosowanie insuliny.	<u>PBAC zaleca umieszczenie leku Lantus na liście PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych i dzieci (raz dziennie, podskórnie) oraz cukrzycy typu 2 u dorosłych u których do kontroli hiperglikemii wymagane jest stosowanie insuliny.</u> Insulina glargine ma podobną skuteczność do insuliny NPH, jednak charakteryzuje się mniejszą toksycznością. Komisja podkreśla, że na podstawie dostępnych dowodów naukowych, redukcja zdarzeń hipoglikemicznych podczas terapii insuliną glargine jest w najlepszym wypadku bardzo mała, brak jest także badań potwierdzających długofalowe korzyści z tej terapii. Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności dla insuliny glargine i insuliny NPH jest na akceptowalnym poziomie, ale jest także wysoce niepewny. Na podstawie jednego z 24 scenariuszy analizy wynosi on > 200,000 \$ na rok dla obu typów cukrzycy. Wprowadzenie na listę obu leków będzie kosztowało ok. 145 mln \$ w latach 2006-07 oraz 2009 -2010. Pacjent dopłaci do każdej wypełnionej recepty 4,70 \$ (osoby posiadające ulgi) oraz 29,50 \$ (bez ulgi).. Każda recepta zapewniała 6 miesięczną terapię, tak więc roczne koszty dla pacjenta wyniosą od 9,40 \$ do 59\$.
NICE (Wielka Brytania) 2002 (2005)	Wytyczne w sprawie stosowania długo działających analogów insuliny w leczeniu cukrzycy - insulina glargine	Insulina glargine jest rekomendowana w leczeniu cukrzycy typu 1. Nie jest natomiast rekomendowana do rutynowego stosowania u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wymagają leczenia insuliną. W tej grupie pacjentów, IGLar może być stosowana u pacjentów, którzy dodatkowo spełniają następujące kryteria: <ul style="list-style-type: none"> • Wymagają pomocy od opiekunów lub profesjonalistów opieki medycznej, w wykonywaniu iniekcji insuliny. • Ich tryb życia jest znacząco ograniczony przez nawracające, nieprzyjemne epizody hipoglikemii. • Istnieje potrzeba wstrzyknięcia podstawowych insuliny w połączeniu z doustnymi środkami przeciwcukrzycowymi (dwa razy dziennie).

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 106. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące preparatu Lantus (insulinum glargine) we wskazaniu: leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz leczenie cukrzycy typu 1 – podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Typ cukrzycy	Rekomendacja			Uwagi	
				Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTD 2012	1	+			Insulinoterapia (preparaty ludzkich insuliny –NPH i HI a także analogi ludzkich insuliny- LAA i RAA)	
			2	+			W początkowym etapie insulinoterapii- insulina bazowa o przedłużonym działaniu (ludzką lub analogi) z OAD	
	USA	ADA 2012	1	+			Dla pacjentów z hipoglikemią- analogi insuliny	
			2	+			Wprowadzenie insuliny, gdy leki OAD i GLP-1 nie działają	
		ADA/EASD 2012	2	+			Insulinoterapia	
		IDF 2012	2	+			Insulinoterapię rozpoczyna się od insuliny podstawowej (np. insulina glargine)	
	Szkocja	SIGN 2010	1	+			Insulinoterapia	
			2	+			W przypadku nieprawidłowej kontroli glukozy- długo działające analogi insuliny	
	Wielka Brytania	NICE 2009 (2011)	NICE	1	+			U dzieci i młodzieży- analogi insuliny
				2	+			Insulinoterapia
			1	+			Dzieci i młodzież- długo działające analogi insuliny	
			2	+			Długo działające analogi insuliny - IGLar	

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Typ cukrzycy	Rekomendacja			Uwagi
				Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
		2004 (2010)					
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS 2009	1	+			Podtrzymanie włączenia na listę leków refundowanych preparatu Lantus (insulina glargine) w zarejestrowanych wskazaniach i dawkach.
			2	+			
	Kanada	Ontario 2009	1			+	Rekomendacja negatywna, chyba że cena ulegnie znacznemu obniżeniu. Nie ma przekonujących dowodów, że insulina glargine (Lantus) jest lepsza od NPH.
			2			+	
	Szkocja	SMC 2008	1		+		Ukierunkowane na pacjentów którzy są zagrożeni lub doświadczają z niedopuszczalną częstością/ nasileniem, nocnej hipoglikemii i którzy próbują osiągnąć lepszą kontrolę hipoglikemii za pomocą insuliny. Dtosowanie IGlar- ograniczone do pacjentów cierpiących na nawracające epizody hipoglikemii lub potrzebujących pomocy przy wykonywaniu iniekcji.
			2		+		
	Kanada	CADTH 2006	1			+	IGlar we wskazaniu: leczenie pacjentów powyżej 17 r.ż. z cukrzycą typu 1 lub 2, którzy do kontroli glikemii potrzebują podstawowych długo działających insulin.
			2			+	
	Australia	PBAC 2006	1	+			-
			2	+			-
	Wielka Brytania	NICE 2002 (2005)	1	+			-
			2		+		IGlar nie rekomendowana do rutynowego stosowania Tylko u pacjentów, którzy spełniają dodatkowe kryteria

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 107. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
■	■	■	■
■	■	■	■

Kraj	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kraj	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kraj	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kraj	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)

Źródło: Wniosek o objęcie refundacją leku Lantus (insulinum glargine).



10. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 108. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Lantus (insulinum glargine) we wskazaniu leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	Lantus poprawia efekty leczenia w zakresie podanym we wnioski tj. zmniejsza ryzyko hipoglikemii, zwłaszcza nocnych (Evidence based) oraz w wybranych przypadkach poprawia wyrównanie metaboliczne poprzez stabilizację profilu insulinemii	Nie znajduję argumentów przeciw w podanym wskazaniu; ew kwestia ceny lecz to może zostać zniwelowane poprzez odpowiednie ustawienie limitu refundacyjnego i współpłatność chorego	Lek powinien być refundowany

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine), roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717; 100 j/ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2

[REDAKOWANE], oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 04.01.2013 r., pismo znak: MZ-PLR-460-14222-7/JA/13, dotyczyło przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją wnioskowanego produktu leczniczego.

Problem zdrowotny

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych, których wspólną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. Może być ono spowodowane niedostatecznym wydzielaniem insuliny lub upośledzeniem działania insuliny. Konsekwencją tego jest zaburzony metabolizm węglowodanów, białek, tłuszczów a także zwiększone stężenie glukozy we krwi.

U większość chorych rozpoznana zostaje cukrzyca typu 1 (T1DM) lub 2 (T2DM), inne typy występują rzadziej. W cukrzycy typu 1 stwierdza się upośledzeniem wydzielania insuliny, natomiast typ 2 charakteryzuje się upośledzeniem wydzielania insuliny i brakiem dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością wielu narządów, szczególnie oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych. Najczęściej spotykane powikłania cukrzycy dzieli się na dwie grupy – ostre i przewlekłe. Do ostrych powikłań cukrzycy zalicza się: kwasicę i śpiączkę ketonową, zespół hiperglikemiczno-hiperosmolalny, kwasicę mleczanową oraz hipoglikemię polekową. Przewlekłe powikłania cukrzycy dzieli się na powikłania mikro- i makro- angiopatyczne. Dopowikłań mikroangiopatycznych zalicza się: powikłania oczne, powikłania nerkowe oraz neuropatię cukrzycową. Powikłania makroangiopatyczne związane są głównie z przyspieszonym rozwojem miażdżycy.

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 1 niezbędne jest stosowanie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć w modelu intensywnej insulinoterapii. Natomiast w cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). W celu obniżenia podwyższonych wartości glikemii stosuje się: doustne leki przeciwcukrzycowe – hipoglikemizujące (OAD), leki działające na układ inkretynowy, insulinę. Wśród insulin ludzkich i ich analogów wyróżnia się: analogi insulin szybko działające (aspart, glulizyna, lispro), insuliny krótko działające (neutralna), insuliny o pośrednim czasie działania (izofanowa – NPH), analogi insulin długo działające (detemir – IDet, glargine – IGlar). Stosowane są także (szczególnie w T2DM, u osób starszych i mniej sprawnych) mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe). Wyróżnia się: mieszanki szybko działającego analogu insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu oraz mieszanki krótko działających insulin z NPH.

Alternatywne technologie medyczne

Lantus (insulinum glargine) – grupa farmakoterapeutyczna: „Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające”. Kod ATC: A10AE04 jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do wstrzykiwań produktu Lantus (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z którego uwalniane w sposób ciągły małe ilości insuliny glargine umożliwiają utrzymanie na stałym poziomie przewidywalnego stężenia leku z przedłużonym czasem działania.

Preparat Lantus znajduje się na Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i wydawany jest z 30% odpłatnością we wskazaniu: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia.

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w wnioskowanym wskazaniu należą:

- u pacjentów z T1DM – intensywna insulinoterapia, realizowana na dwa sposoby tj. za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć (MDI) lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny z wykorzystaniem osobistej pompy insulinowej (CSII), w tym: NPH lub IDet (obie w schemacie MDI) oraz CSII.
- u pacjentów z T2DM – najpierw insulina bazowa o przedłużonym działaniu (NPH, IDet) w połączeniu z OAD, w przypadku trudności z osiągnięciem normoglikemii mieszanki insulinowe (ludzkie lub analogowe). Następnie schemat intensywnej insulinoterapii złożonej z insuliny bazowej (NPH, IDet) oraz insuliny bolusowej (ludzkiej lub analogowej).

Wśród leków znajdujących się w wykazie leków refundowanych, stosowanych obecnie w Polsce w T1DM i T2DM, można wyróżnić:

- Insulina detemir (Levemir) – we wskazaniu: T1DM u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej;
- Insulina NPH (Insulatard Penfill, Insuman Basal, Gensulin N, Gensulin R, Humulin N, Humulin R oraz Polhumin N i Polhumin R) – we wskazaniu: leczenie cukrzycy.

Leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz leczenie cukrzycy typu 2

- Mieszanki insulinowe (Insuman Comb 25, Mixtard Penfill 30/40/50, Gensulin M30/M40/M50, Polhumin Mix-2/3/4/5, Humalog Mix25/50, Humulin M3 (30/70), NovoMix Penfill 30/50, NovoRapid Penfill) – we wskazaniu: leczenie cukrzycy.

Skuteczność kliniczna

IGlar w terapii cukrzycy typu 1 w populacji dzieci od 2 do 6 lat

[Redacted text block]

IGlar w terapii cukrzycy typu 2 w populacji ogólnej

[Redacted text block]

Kluczowe wyniki przedstawiono poniżej.

IGlar w terapii dodanej do OAD

[Redacted text block]

IGlar w terapii dodanej do insuliny posiłkowej

IGlar w terapii dodanej do OAD z/bez insuliny posiłkowej

Wyniki non-RCT

Skuteczność praktyczna

IGlar w terapii cukrzycy typu 1 w populacji dzieci od 2 do 6 lat

IGlar w terapii cukrzycy typu 2

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

T1DM

Analiza minimalizacji kosztów została wykonana w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania terapii: IGLar + bolus vs [Redacted] w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 w wieku 2-6 lat.

[Redacted text block]

[REDACTED]

T2DM – IGlAr + OAD

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania terapii: IGlAr + OAD [REDACTED] w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano (w oparciu o wyniki badań randomizowanych), że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu IGlAr + OAD w porównaniu z:

[REDACTED]

W analizie kosztów-użyteczności wykazano (w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego [REDACTED]), że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu IGlAr + OAD w porównaniu z:

[REDACTED]

T2DM – IGlAr + bolus + OAD

Analiza kosztów-użyteczności została wykonana w dożywotnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent) dla porównania terapii: IGlAr + bolus + OAD vs [REDACTED] w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

W analizie kosztów-użyteczności wykazano (w oparciu o wyniki badań randomizowanych), że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu IGlAr + bolus + OAD w porównaniu z:

[REDACTED]

W analizie kosztów-użyteczności wykazano (w oparciu o wyniki badania obserwacyjnego [REDACTED]), że uzyskanie dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniku zastosowania schematu IGlAr + bolus + OAD w porównaniu z:

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w zdefiniowanej populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania IGLar w cukrzycy typu I i II w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych i 5 rekomendacji refundacyjnych. Wszystkie rekomendacje kliniczne były pozytywne (PTD 2012, ADA 2012, ADA/EASD 2012, IDF 2012, IDF/ISPAD 2011, SIGN 2010, NICE 2009 (2011), NICE 2004 (2010)), natomiast spośród rekomendacji refundacyjnych 2 były pozytywne (HAS 2009, PBAC 2006), 1 pozytywna z ograniczeniami (SMC 2008), 1 negatywna (CADTH 2006) oraz 1 pozytywna w odniesieniu do cukrzycy typu 1 i pozytywna z ograniczeniami w odniesieniu do cukrzycy typu 2 (NICE 2002 (2005)).

12. Źródła

Piśmiennictwo

1. Ahmann A, Jiang H, Martin SA. A Comparison of Prandial Premixed (ILPS/Lispro) vs Basal Bolus (Glargine/Lispro) Insulin Therapy in Obese Patients with Type 2 Diabetes (T2D). Abstrakt konferencyjny ADA. 2008.
2. Ahmann A, Jiang H, Martin SA. Hypoglycemia Rates with Titration of Prandial Premixed (ILPS/Lispro) or Basal Bolus (Glargine/Lispro) Insulin Therapy in Patients with Type 2 Diabetes (T2D). Abstrakt konferencyjny ADA. 2008.
3. Al-Shaikh AR. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice - daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. Pakistan Journal of Medical Sciences. 2006; 22(1):14–17.
4. Bowering K, Reed VA, Felicio J, et al. A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral antihyperglycaemic medication: results of the PARADIGM study. Diabet.Med. 2012; 29(1464-5491 (Electronic)):e263–e272.
5. Brod M, Cobden D, Lammert M, et al. Examining correlates of treatment satisfaction for injectable insulin in type 2 diabetes: lessons learned from a clinical trial comparing biphasic and basal analogues. Health and quality of life outcomes. 2007; 5:8.
6. Brod M, Lammert M, Raskin P. Comparison of treatment satisfaction of twice-daily BIAsp 70/30 with oncedaily insulin glargine in patients with type 2 diabetes [abstract]. Diabetes. 2005; 54(1):A114.
7. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH, et al. DURAbility of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009; 32(1935-5548 (Electronic)):1007–1013.
8. Buse JB, Wolffenbuttel BH, Herman WH, et al. The DURAbility of Basal versus Lispro mix 75/25 insulin. Efficacy (DURABLE) trial: comparing the durability of lispro mix 75/25 and glargine. Diabetes Care. 2011; 34(1935-5548 (Electronic)):249–255.
9. Charakterystyka produktu leczniczego (Humalog Mix 25) mieszanka insulinowa. http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000088/WC500050332.pdf (04.02.2013).
10. Charakterystyka produktu leczniczego (Humulin). http://leki.urpl.gov.pl/files/HumulinN_R_M3.pdf (04.02.2013).
11. Charakterystyka produktu leczniczego (Insulatard Penfill) NPH. http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000441/WC500033307.pdf (04.02.2013).
12. Charakterystyka Produktu Leczniczego (Insulin Human Winthrop Comb 15) mieszanki insulinowe. http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000761/WC500033441.pdf (04.02.2013).
13. Charakterystyka produktu leczniczego (NocoMix 30 Penfill) mieszanki insulinowe. http://www.emea.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000308/WC500029441.pdf (04.02.2013).
14. Colon G, Jiang H, Martin SA. Efficacy and Safety of Prandial Premixed (ILPS/Lispro) vs Basal Bolus (Glargine/Lispro) Insulin Therapy in Hispanic and African American Patients with Type 2 Diabetes (T2D). Abstrakt konferencyjny ADA. 2008.
15. Colon G, Jiang H, Martin SA. Efficacy and Safety of Prandial Premixed (ILPS/Lispro) vs. Basal Bolus (Glargine/Lispro) Insulin Therapy in Hispanic and African American Patients with Type 2 Diabetes (T2D). Poster. 2008.
16. Currie CJ. The longest ever randomised controlled trial of insulin glargine: study design and HbA(1c) findings. Diabetologia. 2009; 52(1432-0428 (Electronic)):2234–2235.
17. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, et al. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. The Journal of pediatrics. 2004; 145(3):380–384.
18. Dungan KM, Buse JB, Herman WH, et al. Potential for use of 1,5-anhydroglucitol when initiating insulin therapy in people with type 2 diabetes and suboptimal control with oral antidiabetic drugs. Diabetes Res.Clin Pract. 2012; 96(1872-8227 (Electronic)):e66–e69.
19. Eliaschewitz FG, Calvo C, Valbuena H, et al. Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. Archives of medical research. 2006; 37(4):495–501.

21. EMA. Assessment report: Lantus. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000284/WC500130938.pdf.
22. Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. *Annals of internal medicine*. 2008; 149(8):531–539.
23. Fahrback J, Jacober S, Jiang H, et al. 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*. 2008; 2(1932-2968 (Electronic)):831–838.
24. Fonseca V, Bell DS, Berger S, et al. A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. *The American journal of the medical sciences*. 2004; 328(5):274–280.
25. Forst T, Larbig M, Hohberg C, et al. Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial beta-cell protection in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2010; 12(5):437–441.
26. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, et al. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes care*. 2005; 28(6):1277–1281.
27. Franek E, Kalra S, Smahelova A, et al. One daily initiation with biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral druga-a randomized controlled trial. *Diabetologia*. 2009; 52(1):550.
28. Fritsche A, Larbig M, Bohler S, et al. Superior efficacy of a basal-bolus regimen with insulins glargine (GLAR) and glulisine (GLU) vs a twice-daily pre-mixed insulin (PREMIX) regimen in type 2 diabetes (T2D) patients - Results of the GINGER subanalysis. *Diabetes*. 2009; 58.
29. Fritsche A, Larbig M, Haring HU. A basal-bolus regimen of insulin glargine and insulin glulisine results in a lower rate of hypoglycaemia relative to endpoint HbA1c versus twicedaily premixed insulin in type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2010; 53:S232.
30. Fritsche A, Larbig M, Owens D, et al. Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. *Diabetes Obes.Metab*. 2010; 12(1463-1326 (Electronic)):115–123.
31. Fritsche A, Schweitzer MA, Häring H-U. Glimpiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Annals of internal medicine*. 2003; 138(12):952–959.
32. Giugliano D, Cleall S, Pontiroli AE, et al. Randomised open-label trial of insulin lispro suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients. *Diabetologia*. 2011; 54(Suppl1):421–422.
34. [REDACTED]
35. Herman WH, Buse JB, Arakaki RF, et al. Concomitant oral antihyperglycemic agent use and associated treatment outcomes after initiation of insulin therapy. *Endocrine Practice*. 2011; 17(1934-2403 (Electronic)):563–567.
36. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, et al. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clinical therapeutics*. 2008; 30(11):1976–1987.
37. Holleman F, Wang EC, Bolli GB. Detemir is associated with higher insulin dose compared to insulin glargine across a wide BMI-Range. *Diabetes*. 2011; 60(1):A287.
38. Hsia SH. Insulin glargine compared to NPH among insulin-naïve, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes research and clinical practice*. 2011; 91(3):293–299.
39. Ilag L, Mao X, Campbell M, et al. Expectations and experiences with insulin therapy in the prandial-basal insulin regimens to improve mealtime glycaemia in type 2 diabetes study. *Canadian Journal of Diabetes*. 2009; 33(3):295.
40. Ilag LL, Mao X. Prandial-basal insulin regimens to improve mealtime glycaemia in type 2 diabetes: comparison of two approaches in starting and intensifying insulin. *Diabetologia*. 2009; 52(S1):S379–S380.

41. Insulina ludzka, insulina izofanowa (opis profesjonalny): Lekarze pacjentom - aktualne informacje o lekach. http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=405 (04.02.2013).
42. Jain SM, Mao X, Escalante-Pulido M, et al. Prandial-basal insulin regimens plus oral antihyperglycaemic agents to improve mealtime glycaemia: initiate and progressively advance insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Obes.Metab.* 2010; 12(1463-1326 (Electronic)):967–975.
43. Janka HU, Plewe G, Busch K. Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2007; 55(2):182–188.
44. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes care.* 2005; 28(2):254–259.
45. Jovanovic L, Peters A, Jiang H, et al. Durability of glycaemic control with insulin lispro mix 25 vs glargine for older patients with type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2011; 54:S428.
46. Kann PH, Wascher T, Zackova V, et al. Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin Aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes: official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association.* 2006; 114(9):527–532.
47. Koivisto V, Cleall S, Pontiroli AE, et al. Comparison of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients: a prospective randomized open-label trial. *Diabetes Obes.Metab.* 2011; 13(1463-1326 (Electronic)):1149–1157.
48. Lee LJ, Fahrback JL, Nelson LM, et al. Effects of insulin initiation on patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the durable trial. *Diabetes Res.Clin Pract.* 2010; 89(1872-8227 (Electronic)):157–166.
49. Marks JB. How do detemir and glargine compare when added to oral agents in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus? *Nature clinical practice. Endocrinology & metabolism.* 2008; 4(9):490–491.
50. Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, et al. A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et métabolisme.* 2003; 35(3):189–196.
51. Miser WF, Arakaki R, Jiang H, et al. Randomized, open-label, parallel-group evaluations of basal-bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs: a noninferiority intensification substudy of the DURABLE trial. *Clin Ther.* 2010; 32(1879-114X (Electronic)):896–908.
52. Moczulski D. red. *Wielka Interna: Diabetologia.* Medical Tribune Polska 2010.
53. Moses AC, Raskin P, Khutoryansky N. Does serum 1,5-anhydroglucitol establish a relationship between improvements in HbA1c and postprandial glucose excursions? Supportive evidence utilizing the differential effects between biphasic insulin aspart 30 and insulin glargine. *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association.* 2008; 25(2):200–205.
54. Nabhan ZM, Kreher NC, Greene DM, et al. A randomized prospective study of insulin pump vs. insulin injection therapy in very young children with type 1 diabetes: 12-month glycemic, BMI, and neurocognitive outcomes. *Pediatric diabetes.* 2009; 10(3):202–208.
55. Opipari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes.* 2007; 8(6):377–383.
56. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes care.* 2005; 28(2):260–265.
57. Raskin P, Gylvin T, Weng W, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews.* 2009; 25(6):542–548.
58. Raskin PR, Hollander PA, Lewin A, et al. Basal insulin or premix analogue therapy in type 2 diabetes patients. *European journal of internal medicine.* 2007; 18(1):56–62.
59. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes care.* 2003; 26(11):3080–3086.
60. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, et al. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther.* 2007; 29(0149-2918 (Print)):2349–2364.
61. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A. Thrice-daily lispro mid mixture plus metformin improved glycemic control better than glargine plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2006; 55(1):A132.

62. Robbins DC, Beisswenger PJ, Moses R. Comparison of insulin lispro mid mix plus metformin with glargine plus metformin on HbA1c and blood glucose profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2006; 49(1):603–604.
63. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, et al. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care*. 2008; 31(1935-5548 (Electronic)):20–25.
64. Rosenstock J, Davies M, Home PD, et al. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51(3):408–416.
65. Rosenstock J, Fonseca V, Dain MP, et al. Estimating number-needed-to-treat to avoid hypoglycaemic episodes in people with type 2 diabetes: A post-hoc analysis of a prospective randomized controlled trial comparing once-daily insulin glargine with twice-daily NPH insulin. *Canadian Journal of Diabetes*. 2009; 33(3):185–186.
66. Rosenstock J, Fonseca V, McGill JB, et al. Similar progression of diabetic retinopathy with insulin glargine and neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in patients with type 2 diabetes: a long-term, randomised, open-label study. *Diabetologia*. 2009; 52(9):1778–1788.
67. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes care*. 2001; 24(4):631–636.
68. Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 10 lutego 2010 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze. http://g.ekspert.infor.pl/p/ dane/akty_pdf/DZU/2010/31/166.pdf#zoom=90.
69. Rozporządzenie ministra zdrowia z dnia 24 stycznia 2011 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/rozp_zaopa_26012011.pdf.
70. Schiel R, Muller UA. Efficacy and treatment satisfaction of once-daily insulin glargine plus one or two oral antidiabetic agents versus continuing premixed human insulin in patients with type 2 diabetes previously on long-term conventional insulin therapy: the Switch pilot study. *Exp.Clin Endocrinol.Diabetes*. 2007; 115(0947-7349 (Print)):627–633.
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
75. Strojek K, bebakar W, Khutsoane DT, et al. Once-daily initiation with NovoMix(registered trademark) 30 (BIAsp 30) vs insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: A randomized controlled trial. *Diabetes*. 2009; 58.
76. Strojek K, BEBAKAR WMW, KHUTSOANE DT, et al. Once-Daily Initiation with NovoMix® 30 (BIAsp 30) vs Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Oral Drugs: A Randomized Controlled Trial. Abstrakt konferencyjny ADA.
77. Strojek K, Shi C, Carey MA, et al. Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. *Diabetes Obes.Metab*. 2010; 12(1463-1326 (Electronic)):916–922.
78. Strojek K. *Diabetologia*. Termedia 2008.
79. Swinnen S, Holleman F. Re: trial comparing insulin detemir with insulin glargine. *Clin Ther*. 2009; 31(0149- 2918 (Print)):1124–1125.
80. Swinnen SG, Dain M-P, Aronson R, et al. A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes care*. 2010; 33(6):1176–1178.
81. Swinnen SG, Hajos T, Holleman F, et al. The impact of starting insulin glargine versus insulin detemir on quality of life (QOL) and treatment satisfaction (TS) in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs (OGLDS). Abstrakt konferencyjny. 2009;A412.

82. Swinnen SGH, Dain MP, Aronson R, et al. Once daily insulin glargine requires a significantly lower dose than insulin detemir twice daily to achieve good glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing oral therapy. *Diabetologia*. 52(1):380.
83. Swinnen SGHA, Snoek FJ, Dain M-P, et al. Rationale, design, and baseline data of the insulin glargine (Lantus) versus insulin detemir (Levemir) Treat-To-Target (L2T3) study: A multinational, randomized noninferiority trial of basal insulin initiation in type 2 diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2009; 11(11):739–743.
84. Szczeklik A red. *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2012. Medycyna Praktyczna 2012.*
86. [REDACTED]
87. Thalange N, Bereket A, Larsen J, et al. Treatment with insulin detemir or NPH insulin in children aged 2-5 yr with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric diabetes*. 2011; 12(7):632–641.
88. Varewijck AJ, Janssen JA, Vahatalo M, et al. Addition of insulin glargine or NPH insulin to metformin monotherapy in poorly controlled type 2 diabetic patients decreases IGF-I bioactivity similarly. *Diabetologia*. 2012; 55(1432-0428 (Electronic)):1186–1194.
89. Wolffenbittel BH, Klaff LJ, Bhushan R, et al. Initiating insulin therapy in elderly patients with Type 2 diabetes: efficacy and safety of lispro mix 25 vs. basal insulin combined with oral glucose-lowering agents. *Diabet.Med*. 2009; 26(1464-5491 (Electronic)):1147–1155.
90. Wolffenbittel BHR, Buse J, Herman WH, et al. The DURABLE trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 25 vs insulin glargine added to oral antihyperglycaemic agents (OOHAs) in patients with type 2 diabetes (T2D). *Abstrakt konferencyjny EASD*. 2008.
91. Wolffenbittel BHR, Buse JB, Herman WH, et al. The DURABLE Trial: comparing durability of lispro mix 25 vs glargine. *Abstrakt konferencyjny EASD*. 2010.
92. Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *HOE 901/3002 Study Group. Diabetes care*. 2000; 23(8):1130–1136.
93. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia*. 2006; 49(3):442–451.
94. Zarządzenie Nr 106/2008/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 listopada 2008 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. <http://www.nfz.gov.pl/new/drukuj.php?artnr=3545&czartnr=0&drukuj=1>.
95. Zarządzenie Nr 67/2011/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie. <http://www.nfz.gov.pl/new/drukuj.php?artnr=4632&czartnr=0&drukuj=1>.

13. Załączniki

Zal. 1. Wyniki wyszukiwania w bazach informacji medycznej dla T1DM

Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2013.01.11.)

#68	Add	Search ((#67) OR #66) OR #65	509
#67	Add	Search (#50) AND #64	<u>502</u>
#66	Add	Search (#50) AND #59	<u>25</u>
#65	Add	Search (#50) AND #55	<u>19</u>
#64	Add	Search (#60) OR #63	<u>1839667</u>
#63	Add	Search (#62) AND #61	<u>1798493</u>
#62	Add	Search (study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])	<u>6833355</u>
#61	Add	Search (control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])	<u>3308234</u>
#60	Add	Search ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled	<u>495774</u>

Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial")		
#59	Add Search ((#56) OR #57) OR #58	<u>54485</u>
#58	Add Search metaanalysis[Title/Abstract]	<u>940</u>
#57	Add Search Meta-Analysis[Title/Abstract]	<u>40589</u>
#56	Add Search "Meta-Analysis" [Publication Type]	<u>36384</u>
#55	Add Search (#54) AND #53	<u>58276</u>
#54	Add Search systematic[Title/Abstract]	<u>141721</u>
#53	Add Search (#51) OR #52	<u>2086124</u>
#52	Add Search Review[Title/Abstract]	<u>807246</u>
#51	Add Search "Review" [Publication Type]	<u>1735347</u>
#50	Add Search (#49) AND #37	<u>1166</u>
#49	Add Search (#11) AND #48	<u>25248</u>
#48	Add Search (((((((#38) OR #39) OR #40) OR #41) OR #42) OR #43) OR #44) OR #45) OR #46) OR #47	<u>2352248</u>
#47	Add Search "prepubertal children"	<u>1942</u>
#46	Add Search (toddler OR toddlers)	<u>5180</u>
#45	Add Search (baby OR babies)	<u>948303</u>
#44	Add Search (boy OR boys OR girl OR girls)	<u>155618</u>
#43	Add Search (youngster OR youngsters)	<u>2007</u>
#42	Add Search (kid OR kids)	<u>5087</u>
#41	Add Search (infant OR infants)	<u>960562</u>
#40	Add Search (pediatric OR paediatric)	<u>460311</u>
#39	Add Search (preschool OR preschooler OR preschoolers)	<u>707943</u>
#38	Add Search (children OR child)	<u>1771042</u>
#37	Add Search ((#21) OR #32) OR #36	<u>25289</u>
#36	Add Search ((#35) OR #34) OR #33	<u>19087</u>
#35	Add Search CSII	<u>897</u>
#34	Add Search (insulin AND infusion)	<u>18115</u>
#33	Add Search (insulin AND pump)	<u>2527</u>
#32	Add Search (((((((#22) OR #23) OR #24) OR #25) OR #26) OR #27) OR #28) OR #29) OR #30) OR #31	<u>608</u>
#31	Add Search basal insulin detemir	<u>437</u>
#30	Add Search NN304	<u>437</u>
#29	Add Search NN-304	<u>438</u>
#28	Add Search NN 304	<u>438</u>
#27	Add Search tetradecanoyl-Lys(B29)-des-Ala(B30)-insulin	<u>0</u>
#26	Add Search 12C-Lys(B29)-DB30I	<u>0</u>
#25	Add Search Levemir	<u>446</u>
#24	Add Search IDet	<u>116</u>
#23	Add Search insulin detemir	<u>437</u>
#22	Add Search detemir	<u>503</u>
#21	Add Search (((((((#12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #20	<u>6343</u>

#20	Add	Search ((long-acting OR long acting) AND (analog OR analogs OR analogue OR analogues))	5942
#19	Add	Search HOE901	11
#18	Add	Search HOE-901	1373
#17	Add	Search HOE 901	1373
#16	Add	Search A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin	1371
#15	Add	Search Lantus	1383
#14	Add	Search IGlar	26
#13	Add	Search insulin glargine	1371
#12	Add	Search glargine	1371
#11	Add	Search (#10) OR #9	175920
#10	Add	Search ((type 1 DM) OR (type I DM) OR (IDDM))	64293
#9	Add	Search (#7) AND #8	173991
#8	Add	Search ((type 1) OR (type I) OR (insulin-dependent))	1462924
#7	Add	Search (((#6) OR #5) OR #4) OR #3	444978
#6	Add	Search diabetic	175712
#5	Add	Search diabetes	422664
#4	Add	Search diabetes mellitus	323081
#3	Add	Search "Diabetes Mellitus"[Mesh]	288097

Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie EMBASE (przez OVID) (data dostępu: 2013.01.11.)

1	exp diabetes mellitus/	443430
2	diabetes mellitus.af.	424981
3	diabetes.af.	520350
4	diabetic.af.	196605
5	1 or 2 or 3 or 4	561549
6	(type 1 or type I or insulin-dependent).af.	376477
7	5 and 6	184225
8	(type 1 DM or type I DM or IDDM).af.	8084
9	7 or 8	184641
10	glargine.af.	5260
11	insulin glargine.af.	4965
12	IGlar.af.	79
13	Lantus.af.	1162
14	A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin.af.	0
15	HOE 901.af.	69
16	HOE-901.af.	69
17	HOE901.af.	9
18	(long-acting or long acting).af.	19144
19	(analog or analogs or analogue or analogues).af.	237879
20	18 and 19	3040
21	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 20	7717
22	detemir.af.	2095
23	insulin detemir.af.	1972

24	IDet.af.	247
25	Levemir.af.	575
26	"12C-Lys(B29)-DB30I".af.	0
27	"tetradecanoyl-Lys(B29)-des-Ala(B30)-insulin".af.	0
28	NN 304.af.	38
29	NN-304.af.	38
30	NN304.af.	15
31	basal insulin detemir.af.	20
32	22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31	2264
33	(insulin and pump).af.	5078
34	(insulin and infusion).af.	18476
35	CSII.af.	1340
36	33 or 34 or 35	21624
37	21 or 32 or 36	29008
38	(children or child).af.	1382412
39	(preschool or preschooler or preschoolers).af.	297568
40	(pediatric or paediatric).af.	402374
41	(infant or infants).af.	450160
42	(kid or kids).af.	5694
43	(youngster or youngsters).af.	2005
44	(boy or boys or girl or girls).af.	160582
45	(baby or babies).af.	55706
46	(toddler or toddlers).af.	6162
47	prepubertal children.af.	2070
48	38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43 or 44 or 45 or 46 or 47	1718077
49	9 and 48	22220
50	37 and 49	1828
51	limit 50 to clinical trial	318
52	limit 50 to randomized controlled trial	137
53	limit 50 to meta analysis	33
54	51 or 52 or 53	363

Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w [Cochrane Library](#) ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2013.01.11.)

#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	13841
#2	diabetes mellitus (Word variations have been searched)	16613
#3	diabetes (Word variations have been searched)	23624
#4	diabetic (Word variations have been searched)	13330
#5	#1 or #2 or #3 or #4	28280
#6	type 1 or type I or insulin-dependent (Word variations have been searched)	56088
#7	#5 and #6	14345
#8	type 1 DM or type I DM or IDDM (Word variations have been searched)	1903
#9	#7 or #8	15025
#10	glargine (Word variations have been searched)	377
#11	insulin glargine (Word variations have been searched)	376
#12	IGlar (Word variations have been searched)	5

#13	Lantus (Word variations have been searched)	37
#14	A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin (Word variations have been searched)	0
#15	HOE 901 (Word variations have been searched)	13
#16	HOE-901 (Word variations have been searched)	13
#17	HOE901 (Word variations have been searched)	8
#18	long-acting or long acting (Word variations have been searched)	6960
#19	analog or analogs or analogue or analogues (Word variations have been searched)	47395
#20	#18 and #19	1998
#21	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #20	2107
#22	detemir (Word variations have been searched)	124
#23	insulin detemir (Word variations have been searched)	124
#24	IDet (Word variations have been searched)	30
#25	Levemir (Word variations have been searched)	8
#26	12C-Lys (B29) -DB30I (Word variations have been searched)	0
#27	tetradecanoyl-Lys (B29) -des-Ala (B30) -insulin (Word variations have been searched)	0
#28	NN 304 (Word variations have been searched)	7
#29	NN-304 (Word variations have been searched)	3
#30	NN304 (Word variations have been searched)	6
#31	basal insulin detemir (Word variations have been searched)	76
#32	#22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31	150
#33	insulin and pump (Word variations have been searched)	422
#34	insulin and infusion (Word variations have been searched)	2960
#35	CSII (Word variations have been searched)	238
#36	#33 or #34 or #35	3056
#37	#21 or #32 or #36	5082
#38	children or child (Word variations have been searched)	76262
#39	preschool or preschooler or preschoolers (Word variations have been searched)	24073
#40	pediatric or paediatric (Word variations have been searched)	20947
#41	infant or infants (Word variations have been searched)	31778
#42	kid or kids (Word variations have been searched)	260
#43	youngster or youngsters (Word variations have been searched)	89
#44	boy or boys or girl or girls (Word variations have been searched)	4407
#45	baby or babies (Word variations have been searched)	3660
#46	toddler or toddlers (Word variations have been searched)	590
#47	prepubertal children (Word variations have been searched)	470
#48	#38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47	89343
#49	#9 and #48	2317
#50	#49 and #37	383

Zal. 2. Wyniki wyszukiwania w bazach medycznych dla T2DM

Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie PubMed (data dostępu: 2013.01.14.)

#42	Add	Search ((#41) OR #40) OR #39	831
#41	Add	Search (#24) AND #38	816
#40	Add	Search (#24) AND #33	49
#39	Add	Search (#24) AND #29	35
#38	Add	Search (#34) OR #37	1840178
#37	Add	Search (#36) AND #35	1799003
#36	Add	Search (study* OR trial* OR trail* OR experiment*[Title/Abstract])	6835116
#35	Add	Search (control OR random* OR blind* OR mask*[Title/Abstract])	3308987
#34	Add	Search ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Controlled Clinical Trial")	495848
#33	Add	Search ((#32) OR #31) OR #30	54510
#32	Add	Search metaanalysis[Title/Abstract]	940
#31	Add	Search Meta-Analysis[Title/Abstract]	40613
#30	Add	Search "Meta-Analysis" [Publication Type]	36397
#29	Add	Search (#28) AND #27	58312
#28	Add	Search systematic[Title/Abstract]	141781
#27	Add	Search (#25) OR #26	2086497
#26	Add	Search Review[Title/Abstract]	807542
#25	Add	Search "Review" [Publication Type]	1735518
#24	Add	Search (#11) AND #23	1385
#23	Add	Search ((((((#12) OR #13) OR #14) OR #15) OR #16) OR #17) OR #18) OR #19) OR #22	6344
#22	Add	Search (#21) AND #20	5942
#21	Add	Search (analog OR analogs OR analogue OR analogues)	684316
#20	Add	Search (long-acting OR long acting)	25058
#19	Add	Search HOE901	11
#18	Add	Search HOE-901	1374
#17	Add	Search HOE 901	1374
#16	Add	Search A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin	1372
#15	Add	Search Lantus	1384
#14	Add	Search IGlar	26
#13	Add	Search insulin glargine	1372
#12	Add	Search glargine	1372
#11	Add	Search (#10) OR #9	135036
#10	Add	Search (type 2 DM OR type II DM OR NIDDM)	82761
#9	Add	Search (#7) AND #8	133490
#8	Add	Search (type 2 OR type II OR non-insulin-dependent)	819802
#7	Add	Search (((#6) OR #5) OR #4) OR #3	445089
#6	Add	Search diabetic	175752
#5	Add	Search diabetes	422770

#4	Add Search diabetes mellitus	323181
#3	Add Search "Diabetes Mellitus"[Mesh]	288170

Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w bazie [EMBASE](#) (przez OVID) (data dostępu: 2013.01.14.)

1	exp diabetes mellitus/	443430
2	diabetes mellitus.af.	424981
3	diabetes.af.	520350
4	diabetic.af.	196605
5	1 or 2 or 3 or 4	561549
6	(type 2 or type II or non-insulin-dependent).af.	252457
7	5 and 6	146803
8	(type 2 DM or type II DM or NIDDM).af.	10276
9	7 or 8	147431
10	glargine.af.	5260
11	insulin glargine.af.	4965
12	IGlar.af.	79
13	Lantus.af.	1162
14	A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin.af.	0
15	HOE 901.af.	69
16	HOE-901.af.	69
17	HOE901.af.	9
18	(long-acting or long acting).af.	19144
19	(analog or analogs or analogue or analogues).af.	237879
20	18 and 19	3040
21	10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 20	7717
22	9 and 21	3445
23	limit 22 to clinical trial	1130
24	limit 22 to randomized controlled trial	372
25	limit 22 to meta analysis	139
26	23 or 24 or 25	1286

Wyszukiwanie badań efektywności klinicznej i analiz ekonomicznych: kwerenda w [Cochrane Library](#) ID Search Hits Edit Delete (data dostępu: 2013.01.14.)

#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus] explode all trees	13841
#2	diabetes mellitus (Word variations have been searched)	16613
#3	diabetes (Word variations have been searched)	23624
#4	diabetic (Word variations have been searched)	13330
#5	#1 or #2 or #3 or #4	28280
#6	type 2 or type II or non-insulin-dependent (Word variations have been searched)	53261
#7	#5 and #6	14997
#8	type 2 DM or type II DM or NIDDM (Word variations have been searched)	2346
#9	#7 or #8	15685
#10	glargine (Word variations have been searched)	377

Leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz leczenie cukrzycy typu 2

#11	insulin glargine (Word variations have been searched)	376
#12	IGlar (Word variations have been searched)	5
#13	Lantus (Word variations have been searched)	37
#14	A21-Gly-B31-Arg-B32-Arg-insulin (Word variations have been searched)	0
#15	HOE 901 (Word variations have been searched)	13
#16	HOE-901 (Word variations have been searched)	13
#17	HOE901 (Word variations have been searched)	8
#18	long-acting or long acting (Word variations have been searched)	6960
#19	analog or analogs or analogue or analogues (Word variations have been searched)	47395
#20	#18 and #19	1998
#21	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #20	2107
#22	#9 and #21	660