



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

**Wniosek o objęcie refundacją leku Levemir
(insulinum detemirum) we wskazaniu: pacjenci z
cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6
miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem
ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym
czasie**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-4350-2/2013

Data ukończenia: 19 lipiec 2013

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BDR - Retinopatia nieproliferacyjna

BIA – (ang. *biphasic human insulin analogue*) dwufazowy analog insuliny ludzkiej

BMI- wskaźnik masy ciała

CEA- analiza kosztów- efektywności

CHF - Zgon związany z niewydolnością zastoinową serca

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

CMA- analiza minimalizacji kosztów

CUA- analiza kosztów- użyteczności

DET – insulina detemir

DKK- korony duńskie

EMA – Europejska Agencja Leków

ESRD- Schyłkowa niewydolność nerek

FBG - stężenie glukozy we krwi na czczo

FDA - Agencja ds. Żywności i Leków

GLAR- insulina glargine

GRP- Znaczna proteinuria

HbA1c - hemoglobina glikowana (zawartość wyrażona jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny)

HDL-lipoproteiny o wysokiej gęstości

ICUR- inkrementalny współczynnik kosztów – użyteczności

IDet- insulina detemir

IGlar- insulin glargine

ILPS - zawiesina protaminowa insuliny lispro

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

LDL-lipoproteiny o niskiej gęstości

LY- Czas całkowitego przeżycia

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.)

MA- Mikroalbuminuria

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

MIX- mieszanki insuliny

NOK- korony norweskie

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NPH - insulina izofanowa

NYHA – (ang. New York Heart Assotiation) Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

OAD – doustne leki przeciw cukrzycowe

QALY- Lata życia skorygowane o jakość

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.)

PPP- perspektywa płatnika publicznego

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

PPP+P- perspektywa wspólna

PVD - Wystąpienie choroby naczyń obwodowych

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)

RB – (ang. relative benefit) korzyść względna

RCT – (ang. randomized controlled trial) badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną

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

RSS- instrument dzielenia ryzyka

SBP - ciśnienie skurczowe krwi

SD - odchylenie standardowe

SEK- korony szwedzkie

SMPG - stężenie glukozy w osoczu w ocenie chorego

SU - pochodne sulfonylomocznika

SVL- Utrata wzroku

T1DM – cukrzyca typu 1

T2DM- cukrzyca typu 2

T-CHOL- całkowity cholesterol

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

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

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o., ul. 17 Stycznia 45 B, 02-146 Warszawa, Polska

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o., ul. 17 Stycznia 45 B, 02-146 Warszawa, Polska, o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *Pfizer Polska Sp. z o.o. ul. Postępu 17B, 02-676 Warszawa, Polska*

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: *dane osobowe*

Podstawa prawna wyłączenia jawności: *art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust 1 oraz art. 23 ust 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).*

Organ dokonujący wyłączenia jawności: *Agencja Oceny Technologii Medycznych*

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: *osoba fizyczna.*

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
Przedmiot i historia wniosku	9
Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
Problem zdrowotny	10
Wnioskowana technologia medyczna	13
2.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.1.2. Status rejestracyjny	13
2.1.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	14
Alternatywne technologie medyczne	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	31
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	31
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	44
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy	44
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	44
3.3.1.2. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	45
3.3.1.3. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	53
3.3.1.4. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy	54
3.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	61
3.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	63
3.3.4. Ograniczenia analizy wg Wnioskodawcy	64
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	65
4. Ocena analizy ekonomicznej	66
Opublikowane analizy ekonomiczne	66
Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	69
Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	78
Ocena modelu wnioskodawcy	79
Wyniki analizy ekonomicznej	81
4.1.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	81
4.1.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	90
.....	90
.....	91
.....	92
4.1.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	92
.....	92

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

.....	94
.....	96
4.1.4. Obliczenia własne Agencji.....	100
Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej	100
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	101
Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	101
Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	103
Wyniki analizy wpływu na budżet	103
5.1.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	104
5.1.2. Obliczenia własne Agencji.....	109
Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet.....	109
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	109
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	109
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	110
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	111
9.1. Rekomendacje kliniczne	111
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	111
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	111
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	111
11. Opinie ekspertów.....	113
12. Kluczowe informacje i wnioski	114
13. Źródła.....	117
14. Załączniki	117
15. Spis tabel.....	118

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

MZ-PLR-460-16321-196/JM/13
15.05.2013 r.

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

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:

Levemir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN: 5909990005741

Wnioskowane wskazanie:

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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)

30%

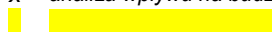
Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

 PLN

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

 inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub
co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Aptalis Pharma SAS (przed zmianą nazwy: Axcan Pharma SAS)

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Aptalis Pharma SAS (przed zmianą nazwy: Axcan Pharma SAS)

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych (komparatora):

ANPHARM- Gliclazidum Diaprel MR,

AVENTIS- Insulinum glulisinum Apidra

BAYER SCHERING PHARMA- Acarbosum Glucobay

BERLIN CHEMIE AG Metforminum Siofor

BIOFARM- Glimepiridum Diaril,

BIOTON- Glimepiridum Avaron, S Metforminum Avamina,

BLUEFISH PHARMACEUTICALS- Metforminum Metral,

GALENA- Glipizidum Glipizide BP, Metforminum Metformin

GENERICS- Gliclazidum Diagen,

GENEXO- Glimepiridum Glipid,

HEXAL- Glimepiridum GlimeHexal

ICN POLFA RZESZÓW- Gliclazidum Diazidan, Glimepiridum Glidiamid

KRKA- Gliclazidum Gliclada,

MERCK- Metforminum Glucophage,

MOLTENI- Gliclazidum Diabrezide,

NOVO NORDISK- Insulinum glargine Lantus, I

POLFA PABIANICE- Glimepiridum Pemidal,

POLFARMEX- Glimepiridum Glitoprel, Metforminum Metifor, Acarbosum Adeksa,

POLPHARMA S.A.- Glimepiridum Glibetic, Metforminum Formetic

SANDOZ- Metforminum Etfom

SANOFI AVENTIS DEUHLAND GMBH- Insulinum aspartum NovoMix 30 Penfill, ,

SANOFI AVENTIS- Glimepiridum AMARYL

SPECIFAR- Glimepiridum Symglic,

TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA- Metforminum Metformax

WORWAG NIEMCY- Metforminum Metfogamma

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

2. Problem decyzyjny

Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 maja 2013 r. znak MZ-PLR-460-16321-196/JM/13 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktów Levemir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN: 5909990005741 we wskazaniu: Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

1. [REDAKCYJNE] Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2, analiza ekonomiczna
1. [REDAKCYJNE] Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2, analiza kliniczna
2. [REDAKCYJNE]: Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2, analiza problemu decyzyjnego
3. [REDAKCYJNE]: Levemir® (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2, analiza wpływu na system ochrony zdrowia [REDAKCYJNE]

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego spełniały wymagania określone 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 (Dz.U. 2012 nr. 0 poz. 388).

W toku prac analitycznych wystąpiono do NFZ z prośbą o przekazanie informacji dotyczących populacji, znka pisma AOTM-DS-4350-2(11)/JP/2013. Otrzymano odpowiedź, znak pisma: NFZ/CF/DGL/2013/073/0197W/16634/TC. Wystąpiono również do Podmiotu o przekazanie informacji dotyczących tajemnicy przedsiębiorstwa, znak pisma: AOTM-DS-4350-2(21)/LB/2013. Otrzymano odpowiedx od Podmiotu w dniu 10.07.2013 r.

Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

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

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir Penfill®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> · zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych; · zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania <p>Uzasadnienie: 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 bezpieczeństwa i nie wymaga częstego</p>	

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

	<p>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.</p>	
Opinia Rady Konsultacyjnej w sprawie bezpieczeństwa stosowania insuliny detemi (Levemir Penfill®) z dnia 29 marca 2010 r.	Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska 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.	

Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Technologie alternatywne nie były przedmiotem oceny RP oraz Prezesa AOTM

Problem zdrowotny

Cukrzyca typu 2

Definicja

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 różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.¹

Klasyfikacja

- 1) Cukrzyca typu 1- spowodowana zniszczeniem komórek β trzustki przez proces immunologiczny lub idiopatyczny,
- 2) Cukrzyca typu 2- wynikająca z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, rozwijającego się w warunkach insulinooporności
- 3) Cukrzyca o znanej etiologii
- 4) Cukrzyca ciężowa

Epidemiologia

Cukrzyca jest chorobą społeczną (chorobowość ponad 1%). Przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie ponad 360 mln chorych. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, najbardziej w wieku 45-64 lat. Zjawisko jest to szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się, gdzie zwiększa się tendencja do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50%- cukrzyca nierozpoznana.²

Cukrzyca typu 2

Chorobowość w Polsce wynosi 1,6- 3,7% (w miastach jest większa), na świecie średnio 3,5%.³ Zapadalność (na 100 000 osób/rok) w Polsce szacuje się na ~200. Wiek zachorowania: na ogół ponad 30 rż., zapadalność zwiększa się z wiekiem do 70 rż., później się zmniejsza. Umieralność w Polsce ~15 na 100 000 osób (>75. rż.->120), 70% zgonów z powikłań sercowo- naczyniowych.

¹ WHO

² Szczekliki A., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011, Cukrzyca i zespół metaboliczny, Medycyna Praktyczna 2011

³ WHO

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Etiologia i patogeneza

W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 ważną rolę odgrywają: interakcja między czynnikami genetycznymi oraz różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulino oporność.

1. Uwarunkowania genetyczne

2. Czynniki środowiskowe:

-otyłość, zwłaszcza brzuszna - najistotniejszy środowiskowy czynnik ryzyka cukrzycy typu 2. Zagrożenie wystąpieniem choroby zwiększa się wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI) oraz stosunku obwodu talii i bioder (WHR) co jest spowodowane małą aktywnością fizyczną oraz innymi czynnikami.

Obraz kliniczny

Typowe objawy cukrzycy:

- wielomocz (poliuria)
- wzmożone pragnienie (polidypsja)
- osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glikozurii)

W przypadku cukrzycy typu 2 występuje otyłość (u 85% przypadków), zazwyczaj brzuszna.⁴

Rozpoznanie

Cukrzyca dość często przebiega bezobjawowo (nawet do 20%)⁵, ale również wtedy prowadzi do licznych powikłań, dlatego w celu rozpoznania przeprowadza się badania laboratoryjne.

Leczenie

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania kilku, a nawet wszystkich niżej wymienionych metod równocześnie. Należą do nich:

1. Edukacja terapeutyczna

2. Leczenie dietetyczne

3. Wysiłek fizyczny

4. Leczenie farmakologiczne

- doustnymi lekami hipoglikemizującymi
- lekami działającymi na układ inkretynowy
- insuliną

5. Zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo- naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej

6. Leczenie powikłań cukrzycy.

Postępowanie niefarmakologiczne jest tak samo ważne jak farmakologiczne.

Etapy leczenia cukrzycy typu 2

Etap 1. Monoterapia:

— modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, w rzadkich przypadkach, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta — z pochodną sulfonilomocznika;

— aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki;

^{4 4} Szczeklik A., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011, Cukrzyca i zespół metaboliczny, Medycyna Praktyczna 2011

⁵ Polskie badanie Screen- Pol

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

— w przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4 (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek;

— skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jej stosowania.

Etap 2. Terapia doustna skojarzona:

— opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1);

— opcja 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1.

Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednio przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.

Etap 3. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający), z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

Etap 4. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze⁶

Kryteria rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2:

— niedawno rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu):

- glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii;
- wtórna nieskuteczność leków doustnych (HbA1c $> 7\%$ mimo intensyfikacji terapii behawioralnej).

II. Wskazania do zmiany dotychczasowego sposobu leczenia hipoglikemizującego na leczenie skojarzone z insuliną w przypadku stwierdzenia niewyrównania glikemii:

— kilkakrotne potwierdzenie utrzymującego się stanu hiperglikemii;

oraz

— nieskuteczne próby skorygowania potencjalnie usuwalnych przyczyn hiperglikemii, takich jak:

- błędy dietetyczne,
- zbyt mała aktywność fizyczna,
- nieregularne przyjmowanie doustnych leków hipoglikemizujących (brak współpracy),
- infekcje,
- nieadekwatna dawka leków doustnych.

III. Wskazania do rozpoczęcia insulinoterapii, niezależnie od wartości glikemii:

— ciąża;

— cukrzyca typu LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*);

— cukrzyca związana z mukowiscydozą;

— życzenie pacjenta.

U pacjentów z cukrzycą LADA i nadwagą lub otyłością korzystne jest stosowanie metforminy w modelu skojarzonym z insulinoterapią.⁷

Rokowanie

Lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo- naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko nefropatii.⁸

⁶ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013 Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

⁷ Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013 Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego

⁸ Szczełkiewicz A., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011, Cukrzyca i zespół metaboliczny, Medycyna Praktyczna 2011

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Wnioskowana technologia medyczna

2.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Levemir; roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN: 5909990005741
Substancja czynna	Insulinum detemirum
Droga podania	Wstrzyknięcie podskórne w okolicę brzucha, udo, ramię, okolicę mięśnia naramiennego lub okolicę pośladkową
Mechanizm działania	Levemir jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa. Działanie produktu Levemir polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby. W porównaniu z insuliną NPH (Obojętna Protamina Hagedorna) profil działania produktu Levemir jest statystycznie istotnie mniej zmienny, a zatem bardziej przewidywalny, co potwierdzono porównując wewnątrzsobnicze współczynniki zmienności całkowitego i maksymalnego efektu farmakodynamicznego.

2.1.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna																		
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 1 czerwca 2004. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 kwietnia 2009																		
Wnioskowane wskazanie	Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie																		
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p>Levemir może być stosowany samodzielnie jako insulina bazowa (basal) lub w skojarzeniu z insuliną szybko działającą (bolus). Może także być stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi albo może być dodany do leczenia liraglutylem.</p> <p>W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i po dodaniu do leczenia liraglutylem, zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 10 j. lub 0,1-0,2 j./kg. Dawka produktu Levemir powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta.</p> <p>Na podstawie wyników badań, zalecany jest następujący schemat dostosowywania dawki dla dorosłych pacjentów z cukrzycą:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Średnie SMPG* przed śniadaniem</th> <th>Zmiana dawki produktu Levemir</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)</td> <td>+ 8.i.</td> </tr> <tr> <td>9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)</td> <td>+ 6.i.</td> </tr> <tr> <td>8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)</td> <td>+ 4.i.</td> </tr> <tr> <td>7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)</td> <td>+ 2.j.</td> </tr> <tr> <td>6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)</td> <td>+ 2.j.</td> </tr> <tr> <td colspan="2">W przypadku pojedynczego pomiaru SMPG</td> </tr> <tr> <td>3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)</td> <td>-2.j.</td> </tr> <tr> <td><3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)</td> <td>-H</td> </tr> </tbody> </table> <p>SMPG* - Self Monitored Plasma Glucose - samodzielny pomiar stężenia glukozy w osoczu. Jeżeli Levemir stosowany jest jako insulina bazowa w schemacie basal-bolus, powinien być podawany raz lub dwa razy na dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawkę produktu Levemir należy dostosowywać indywidualnie. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.</p>	Średnie SMPG* przed śniadaniem	Zmiana dawki produktu Levemir	> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8.i.	9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6.i.	8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4.i.	7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2.j.	6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2.j.	W przypadku pojedynczego pomiaru SMPG		3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	-2.j.	<3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	-H
Średnie SMPG* przed śniadaniem	Zmiana dawki produktu Levemir																		
> 10,0 mmol/l (180 mg/dl)	+ 8.i.																		
9,1-10,0 mmol/l (163-180 mg/dl)	+ 6.i.																		
8,1-9,0 mmol/l (145-162 mg/dl)	+ 4.i.																		
7,1-8,0 mmol/l (127-144 mg/dl)	+ 2.j.																		
6,1-7,0 mmol/l (109-126 mg/dl)	+ 2.j.																		
W przypadku pojedynczego pomiaru SMPG																			
3,1-4,0 mmol/l (56-72 mg/dl)	-2.j.																		
<3,1 mmol/l (< 56 mg/dl)	-H																		

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.1.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[redacted] PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	[redacted]
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
[redacted]	[redacted]

3. Ocena analizy klinicznej

Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, 2012	<p>Leczenie cukrzycy typu 2 składa się z czterech etapów:</p> <p>I – obejmuje modyfikację stylu życia (redukcję masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30-45 min/d), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, u osób bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek β albo w przypadku nietolerancji metforminy – pochodne sulfonylomocznika (SU);</p> <p>II – to terapia doustna skojarzona, w której do metforminy można dodać pochodną sulfonylomocznika lub lek inkretynowy (inhibitor DPP-4 lub agonista receptora GLP-1) albo zastosować terapię trójlekową polegającą na dołączeniu do metforminy dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4 lub agonści receptora GLP-1;</p> <p>III – stanowi insulinoterapia prosta (przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długo działająca), z możliwością równoczesnego stosowania metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze; w DM2 kryteria wdrożenia insulinoterapii obejmują: o niedawno rozpoznaną cukrzycę (z możliwością powrotu do algorytmu dotychczasowego): glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) z współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii; o wtórną nieskuteczność leków doustnych (HbA1c $> 7\%$ mimo intensyfikacji terapii behawioralnej);</p> <p>IV – ostatni etap, polegający na insulinoterapii złożonej z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. Przejście do kolejnego etapu wyznacza stwierdzenie braku kontroli glikemii podczas leczenia schematami etapu niższego.⁹</p>
-	International Diabetes Federation, 2012	<p>W pierwszej linii leczenia rozważyć należy włączenie farmakoterapii doustnej metforminą. W przypadku występowania przeciwwskazań do jej zastosowania, alternatywnie można rozpocząć leczenie pochodnymi sulfonylomocznika lub inhibitory α-glukozydazy.</p> <p>Druga linia leczenia cukrzycy zakłada poszerzenie wcześniejszej farmakoterapii o lek z grupy pochodnych sulfonylomocznika, podjęcia leczenia metforminą (jeżeli do tej chwili jej nie wprowadzono). Podobnie jak w leczeniu I linii, alternatywę stanowią inhibitory α-glukozydazy, inhibitory DPP-4 oraz tiazolidynodiony.</p> <p>Dalszy brak skuteczności w odniesieniu do osiągniętych zawartości HbA1c stanowi wskazanie do wprowadzenia leczenia trzeciej linii, tj. terapii łączonej insuliną podstawową (bazalną) lub mieszkanką insulinową, lub też inhibitory α-glukozydazy, inhibitory DPP-4 albo tiazolidynodionami.</p> <p>W czwartej linii leczenia podstawową metodą staje się insulinoterapia, która prowadzona może być w postaci wstrzyknięć insuliny podstawowej lub mieszanek insuliny albo jako insulinoterapia intensywna (wstrzyknięcia insuliny podstawowej oraz dodatkowe dawki okołoposiłkowe).¹⁰</p>
Stany Zjednoczone	American College of Endocrinology, 2009	<p>U pacjentów z zawartością HbA1c pomiędzy 6,5% a 7,5% w pierwszej kolejności wskazane jest zastosowanie monoterapii jednym z leków doustnych (preferowana metformina, alternatywnie inhibitory DPP-4, agonści receptora GLP-1, tiazolidynodiony lub inhibitory α-glukozydazy). Jako leczenie drugiej linii w tej grupie chorych wskazana jest terapia podwójna, obejmująca następujące kombinacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> - metformina oraz agonści receptora GLP-1 lub inhibitor DPP-4 lub tiazolidynodion lub glinid lub pochodna sulfonylomocznika; - tiazolidynodion z agonistą receptora GLP-1 lub inhibitorem DPP-4; - metformina z kolesewelamem lub inhibitorem α-glukozydazy. <p>Dalsza modyfikacja leczenia to wprowadzenie terapii potrójnej, metforminą z analogiem receptora GLP-1 lub inhibitory DPP-4 w połączeniu z tiazolidynodionem, glinidem lub pochodną sulfonylomocznika.</p>

⁹Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

¹⁰International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes.

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

		<p>Brak adekwatnej kontroli glikemii w przypadku powyższego leczenia jest zdaniem ekspertów ACE wskazaniem do rozpoczęcia insulinoterapii bez lub z innymi lekami przeciwcukrzycowymi.</p> <p>W przypadku pacjentów z zawartością HbA1c w zakresie 7,6 do 9,0% leczenie od razu należy rozpocząć od terapii podwójnej: kombinacji metforminy z agonistami receptora GLP-1 lub inhibitorami DPP-4, tiazolidynodionami, glinidami albo pochodnymi sulfonilomocznika (ACE 2009). Dalsza suboptymalna kontrola glikemii po 2-3 miesiącach leczenia powinna skutkować intensyfikacją terapii do postaci potrójnej, obejmującej metforminę oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - agonistów receptora GLP-1 lub inhibitor DPP-4 z tiazolidynodionem, - agonistów receptora GLP-1 lub inhibitor DPP-4 z pochodnymi sulfonilomocznika, - tiazolidynodion z pochodnymi sulfonilomocznika. <p>Brak wystarczającej redukcji HbA1c u chorych stosujących potrójną terapię przeciwcukrzycową w postaci powyżej jest wskazaniem do rozpoczęcia insulinoterapii.</p> <p>Stwierdzenie wartości HbA1c $> 9,0\%$ u chorych w trakcie leczenia, niezależnie od jego postaci, jest wskazaniem do rozpoczęcia insulinoterapii. Podobnie w przypadku pacjentów bez wcześniejszego leczenia, ale z obecnością objawów. U chorych bez wcześniejszej terapii i bez objawów klinicznych w przypadku stwierdzenia zawartości HbA1c $> 9,0\%$ należy wprowadzić podwójną lub potrójną terapię obejmującą metforminę oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> - agonistów receptora GLP-1 lub inhibitory DPP-4 z/bez pochodnych sulfonilomocznika; - tiazolidynodiony z/bez pochodnych sulfonilomocznika; - agonistów receptora GLP-1 lub inhibitory DPP-4 z/bez tiazolidynodionów. <p>W rozumieniu ekspertów ACE insulinoterapia stosowana może być w jednym z 4 wariantów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - insuliny bazowej, LAA (glargine, detemir), w większości przypadków 1 \times dziennie; - mieszanek insulinowych, stosowanych na ogół w postaci 2 wstrzyknięć; - algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć (z ang. basal-bolus), w których obok LAA stosowane są szybko działające analogi insuliny; - wstrzyknięć okołopoślukowych insuliny, bez insuliny podstawowej.¹¹
Wie ka Brytania	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010	<p>Wytyczne SIGN podają metforminę jako lek pierwszego rzutu w leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów otyłych lub z nadwagą. Z kolei pochodne sulfonilomocznika należy stosować w pierwszej linii u pacjentów bez nadwagi, którzy mają przeciwwskazania lub nie tolerują przyjmowania metforminy.</p> <p>W leczeniu drugiej linii, gdy nie zostały osiągnięte docelowe wartości HbA1c, terapię należy poszerzyć o pochodne sulfonilomocznika lub tiazolidinediony (u pacjentów z ryzykiem hipoglikemii ale bez niewydolności serca) albo inhibitor DPP-4 (u pacjentów z ryzykiem hipoglikemii oraz przyrostem masy ciała).</p> <p>Dalszy brak skuteczności leczenia metforminą oraz pochodną sulfonilomocznika powinien skutkować:</p> <ul style="list-style-type: none"> - poszerzeniem farmakoterapii o tiazolidinediony lub inhibitory DPP-4 lub agonistów receptora GLP-1, - albo rozpoczęciem insulinoterapii w postaci wieczornego wstrzyknięcia insuliny NPH (opcja pierwszego rzutu) lub, u chorych narażonych na ryzyko hipoglikemii, wstrzyknięciem długo działającego analogu insuliny (LAA).¹²
Wie ka Brytania	National Institute for Health and Clinical Excellence, 2009	<p>W przypadku braku adekwatnej kontroli glikemii przy pomocy modyfikacji diety oraz zmniejszenia masy ciała, u pacjentów z nadwagą lub otyłością, wskazane jest rozpoczęcie doustnej farmakoterapii metforminą. Podobnie w przypadkach pacjentów z prawidłową masą ciała, przy braku kontroli glikemii należy rozważyć podjęcie leczenia metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika.</p> <p>Jako alternatywę dla pochodnych sulfonilomocznika, u pacjentów nie tolerujących takiego leczenia, z przeciwwskazaniami do ich stosowania lub</p>

¹¹ Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algo-rithm for glycemic control.

¹² Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

		<p>narażonych na podwyższone ryzyko hipoglikemii, wytyczne NICE podają inhibitory DPP-4 oraz tiazolidinediony (NICE GC 87). Trzecią linię leczenia, przy niewystarczającej kontroli glikemii w trakcie leczenia metforminą z pochodnymi sulfonilomocznika, stanowią analogi receptora GLP-1. Wdrożenie insulinoterapii u pacjentów z nieprawidłowymi zawartościami HbA1c ($\geq 7,5\%$), pomimo stosowanego wcześniej leczenia hipoglikemizującego, uzależnione jest od zgody chorego. Insulinoterapię należy rozpocząć od ludzkiej insuliny NPH, stosowanej w jednym lub dwóch wstrzyknięciach w ciągu doby. Stosowanie długo działających analogów insuliny (LAA) stanowi alternatywę w wyselekcjonowanych przypadkach pacjentów: - wymagających pomocy przy podawaniu insuliny, u których zastosowanie LAA zmniejsza liczbę wstrzyknięć do jednego na dobę, lub - u których nawracające, objawowe hipoglikemie stanowią ograniczenie codziennej aktywności, lub bez stosowania LAA pacjent wymagał będzie dwukrotnych wstrzyknięć insuliny NPH w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, - chory nie jest w stanie stosować wstrzykiwaczy insuliny NPH.¹³</p>
--	--	--

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym 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
Konsultant Krajowy	Leczenie cukrzycy typu 1- 150 000 chorych; Insulinoterapia cukrzycy typu 2- 350 000 chorych)	Insulina NPH	Insulina NPH	Insulina NPH	Insulina NPH
Konsultant Wojewódzki	Insulina NPH; mieszanki insulinowe zawierające insulinę NPH	Insulina NPH; mieszanki insulinowe zawierające insulinę NPH	Insulina NPH	Długodziałające analogi insulinowe (levemir); do terapii intensywnej insulina basal-bolus (spadek liczby hipoglikemii, wysoka skuteczność terapii)	Brak danych

¹³ CG87 Type 2 diabetes - newer agents (a partial update of CG66): NICE guideline.

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

<p>Ekspert [REDACTED]</p>	<p>Insulinoterapia metodą „basal-bolus” - wielokrotne (4-5 iniekcji insuliny poprzedzone samokontrolą)</p>	<p>U części pacjentów z typem 2 cukrzycy, leczonych metodą „basal-bolus” lub terapią skojarzoną insulina NPH zastępowana zostanie długodziałającym analogiem insuliny</p>	<p>Nie można udzielić na to pytanie precyzyjnej odpowiedzi. W zakresie kosztów bezpośrednich i pośrednich zachodzą bowiem istotne różnice.</p>	<p>Z danych literaturowych i doświadczeń własnych wiadomo, że skuteczność terapii cukrzycy typu 2 zależy od etapu choroby i obecności powikłań. Najskuteczniejszą insulinoterapią jest metoda „basal-bolus” ponieważ najbardziej odpowiada fizjologii działania insuliny.</p>	<p>Zastosowanie odpowiedniej metody leczenia cukrzycy typu 2 uzależnione jest od wielu czynników obiektywnych (wiek, czas trwania cukrzycy, obecność powikłań, a także od motywacji i edukacji pacjenta). W rekomendacjach PTD - rozdz. 4 pkt. 3 „...we współczesnej diabetologii obowiązuje zasada daleko posuniętej indywidualizacji celów i intensyfikacji leczenia” Rozdz. 10 - Praktyczny algorytm farmakoterapii - insulinoterapia znajduje się na 3 i 4 etapie leczenia.</p>
<p>Ekspert [REDACTED]</p>	<ul style="list-style-type: none"> •bardzo duża część chorych na cukrzycę typu 2 nie wie o swojej chorobie - brak diagnozy ze względu na skąpo objawowy przebieg; •część chorych na cukrzycę typu 2, o ile są zdiagnozowani wcześniej, może podlegać tzw. terapii <i>behawioralnej</i>, co oznacza ściśle kontrolowanie diety i stosowanie wysiłku fizycznego w sposób stały (niewątpliwie najtaniej! zawsze wskazane, ale nie zawsze skuteczne, gdy opóźnione rozpoznanie choroby); •większość pacjentów z cukrzycą typu 2 jest leczona lekami doustnymi; •część pacjentów stosuje leczenie mieszane: leki doustne + insuliny ludzkie, w tym NPH; •1 lub 2 x dziennie podawana insulina NPH łącznie z terapią <i>behawioralną</i>; •część przyjmuje mieszanki insulinowe klasyczne oparte o insulinę ludzką krótko działającą + insulinę NPH w jednym preparacie farmakologicznym; •część pacjentów, grupa niewielka ze względu na koszt, rozpoczyna insulinoterapię lub zmienia ją na 1-2 x dziennie Levemir + terapia behawioralna; •część przyjmuje mieszanki oparte o szybko 	<p>Można spodziewać się, że insulinoterapie oparte o klasyczne insuliny ludzkie będą zastępowane przez terapie oparte o analogi insulin z szybkim (zastępują insuliny krótko działające) lub wydłużonym (zastępują insuliny NPH) czasem działania.</p>	<p>-</p>	<p>Długodziałające analogi insulinowe (levemir); do terapii intensywnej insulina basal-bolus (spadek liczby hipoglikemii, wysoka skuteczność terapii)</p>	<p>Wytyczne polskie w trakcie opracowywania</p>

Levemir (insulinum detemirum)

AOTM-DS-4350-2/2013

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

	działający analog insuliny + ten sam analog zaabsorbowany na protaminie (wersja korzystniejsza od mieszanek insulin klasycznych);				
--	--	--	--	--	--

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w cukrzycy typu 2.

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowa nia	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia biorcy
Acarbosum	Adeksa, tabl. , 100 mg	30 tabl.	5909990893423	17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	10,44	14,78	14,78	Cukrzyca	30%	4,43
	Glucobay 100, tabl. , 100 mg	30 tabl.	5909990285518		13,93	18,49	14,78			8,14
	Glucobay 50, tabl. , 50 mg	30 tabl.	5909990285419		11,02	13,84	7,39			8,67
	Glucobay 50, tabl. , 50 mg	90 tabl.	5909990335541		32,94	39,74	22,17			24,22
Gliclazidum	Diabrezide, tabl. , 80 mg	40 tabl.	5909990359912	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	11,02	13,64	6,42	ryczałt		10,42
	Diagen, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990795093		14,53	18,12	9,63			11,69
	Diaprel MR, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909990443017		27	31,34	9,63			24,91
	Diaprel MR, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909990774746		21,6	25,62	9,63			19,19
	Diazidan, tabl. powl., 80 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	5909990911127		14,58	18,17	9,63			11,74
	Gliclada, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (4 blist.po 15szt.)	5909990647224		19,12	22,99	9,63			16,56
	Gliclada, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990647231		22,39	27,45	14,45			17,8
	Gliclada, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100		14,53	18,12	9,63			11,69
	Gliclada, tabl. o zmodyf kowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991056131		29,05	35,25	19,26			22,39
	Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990828340		14,36	17,94	9,63			11,51

Levemir (insulinum detemirum)

AOTM-DS-4350-2/2013

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Glimepiridum	AMARYL 4, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909997070414	16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	13,86	19,15	19,15	ryczałt	6,4
	Amaryl 1, tabl. , 1 mg	30 tabl.	5909990744817		4,61	6,37	4,82		4,75
	Amaryl 2, tabl. , 2 mg	30 tabl.	5909990744916		8,08	11,28	9,63		4,85
	Amaryl 3, tabl. , 3 mg	30 tabl.	5909990745012		13,74	18,28	14,45		8,63
	Amaryl 4, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909990745111		13,96	19,26	19,26		6,4
	Amaryl 4, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909997076775		13,94	19,24	19,24		6,4
	Avaron, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674893		13,93	19,23	19,23		6,4
	Avaron, tabl. , 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674909		10,15	14,48	14,45		4,83
	Avaron, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674947		6,75	9,88	9,63		3,45
	Avaron, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674954		3,35	5,03	4,82		3,41
	Avaron, tabl. , 1 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090715		3,97	5,69	4,82		4,07
	Avaron, tabl. , 2 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090814		8,09	11,29	9,63		4,86
	Avaron, tabl. , 3 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090913		12,32	16,78	14,45		7,13
	Avaron, tabl. , 4 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991091019		16,72	22,18	19,26		9,32
	Diaril, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566082		4,89	6,67	4,82		5,05
	Diaril, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566105		8,91	12,16	9,63		5,73
	Diaril, tabl. , 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566129		12,74	17,22	14,45		7,57
	Diaril, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566143		16,56	22,01	19,26		9,15
	Glibetic 1 mg, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097615		3,97	5,69	4,82		4,07

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Glibetic 2 mg, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097516	8,09	11,29	9,63	4,86
Glibetic 3 mg, tabl. , 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097417	11,88	16,31	14,45	6,66
Glibetic 4 mg, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097318	13,96	19,26	19,26	6,4
Glidiamid, tabl. powl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430536	3,56	5,25	4,82	3,63
Glidiamid, tabl. powl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430543	7,88	11,07	9,63	4,64
Glidiamid, tabl. powl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430550	12,2	16,65	14,45	7
Glidiamid, tabl. powl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430567	16,2	21,63	19,26	8,77
GlimeHexal 1, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337453	3,4	5,08	4,82	3,46
GlimeHexal 2, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337521	7,51	10,68	9,63	4,25
GlimeHexal 3, tabl. , 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338078	11,56	15,97	14,45	6,32
GlimeHexal 4, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338146	15,93	21,35	19,26	8,49
GlimeHexal 6, tabl. , 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338207	23,87	31,13	28,89	11,84
Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566	2,16	3,77	3,77	3,2
Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501	2,97	5,87	5,87	3,2
Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570	4,32	8,3	8,3	4,8
Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648	5,94	10,76	10,76	6,4
Glipid, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420179	3,52	5,21	4,82	3,59
Glipid, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420186	5,79	8,86	8,86	3,2
Glipid, tabl. , 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420193	7,78	11,97	11,97	4,8

Levemir (insulinum detemirum)

AOTM-DS-4350-2/2013

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

	Glipid, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420209		13,15	18,4	18,4		6,4
	Glitoprel, tabl. , 1 mg	30 tabl.	5909990085903		3,13	4,8	4,8		3,2
	Glitoprel, tabl. , 2 mg	30 tabl.	5909990085927		6,43	9,53	9,53		3,2
	Glitoprel, tabl. , 3 mg	30 tabl.	5909990085934		9,67	13,97	13,97		4,8
	Glitoprel, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909990085941		12,91	18,14	18,14		6,4
	Pemidal, tabl. , 1 mg	30 tabl.	5909990570553		3,46	5,15	4,82		3,53
	Pemidal, tabl. , 2 mg	30 tabl.	5909990570577		6,91	10,04	9,63		3,61
	Pemidal, tabl. , 3 mg	30 tabl.	5909990570591		10,37	14,71	14,45		5,06
	Pemidal, tabl. , 4 mg	30 tabl.	5909990570614		13,82	19,1	19,1		6,4
	Symglic, tabl. , 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570348		3,21	4,88	4,82		3,26
	Symglic, tabl. , 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570355		7,21	10,36	9,63		3,93
	Symglic, tabl. , 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570362		11,24	15,63	14,45		5,98
	Symglic, tabl. , 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570379		22,14	29,3	28,89		10,01
	Symglic, tabl. , 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573196		12,96	18,2	18,2		6,4
Glipizidum	Glipizide BP, tabl. , 5 mg	30 tabl.	5909990791712	16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	5,4	7,21	4,82	ryczałt	5,59
Glucagonum	GlucaGen 1 mg HypoKit, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	1 fiol. (+1 rozp.)	5909990693313	85.0, Hormony trzuski - glukagon	51,82	64,92	64,92	ryczałt	3,2
Insulini c. zinco suspensio compositum	Insulinum Lente Wo-S Alto Depuratum TZF, zawiesina do wstrzykiwań, 80 j.m/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990339815	14.2, Hormony trzuski - insuliny zwierzęce	34,73	44,83	44,83	ryczałt	3,2
Insulini iniectio neutralis + Insulinum	Insuman Comb 25 , zawiesina do wstrzykiwań, 100	5 wkł.a 3 ml	5909990915613	14.1, Hormony trzuski - insuliny ludzkie i analogi insulín	85,68	103,61	98,57	ryczałt	9,04

Levemir (insulinum detemirum)

AOTM-DS-4350-2/2013

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

isophanum	j.m/ml			ludzkich					
	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990238323		90,94	109,19	98,57		14,62
	Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990347124		90,94	109,19	98,57		14,62
	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m/ml	5 x 3 ml	5909990348121		90,94	109,19	98,57		14,62
	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022921		80,46	98,08	98,08		4
	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023027		80,46	98,08	98,08		4
	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023126		80,46	98,08	98,08		4
	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023324		80,46	98,08	98,08		4
Insulini injectio neutralis	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990237920	14.1, Hormony trzuski - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich	90,94	109,19	98,57	ryczałt	14,62
	Insulinum Maxirapid Wo-S Alto Depuratum TZF, roztwór do wstrzykiwań, 80 j.m/ml	1 fiol. po 10 ml	5909990292219	14.2, Hormony trzuski - insuliny zwierzęce	34,73	44,83	44,83		3,2
	Insulinum Solutio Neutralis Wo-S Alto Depuratum TZF, roztwór do wstrzykiwań, 80	1 fiol. po 10 ml	5909990292318		34,73	44,83	44,83		3,2

Levemir (insulinum detemirum)

AOTM-DS-4350-2/2013

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

	j.m/ml								
	Insuman Rapid , roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990914715	14.1, Hormony trzuski - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	85,68	103,61	98,57		9,04
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990879915	14.1, Hormony trzuski - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	117,77	137,63	98,57	ryczałt	43,06
	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	5909990614981		117,77	137,63	98,57		43,06
	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990451814		117,77	137,63	98,57		43,06
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	5909990008575	14.1, Hormony trzuski - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	108,15	127,43	98,57	ryczałt	32,86
	Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wstrz.a 3 ml	5909990617197		108,15	127,43	98,57		32,86
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990853014	14.1, Hormony trzuski - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	56,73	70,35	65,71	ryczałt	7,84
	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853113		80,92	98,57	98,57		4
	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853311		80,92	98,57	98,57		4
	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853519		80,92	98,57	98,57		4
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100	1 fiol.a 10 ml	5909990852314		56,73	70,35	65,71		7,84

Levemir (insulinum detemirum)

AOTM-DS-4350-2/2013

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

	j.m./ml								
	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852413		80,92	98,57	98,57		4
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. po 10 ml	5909990852017		56,73	70,35	65,71		7,84
	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852116		80,92	98,57	98,57		4
	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246014		82,78	100,54	98,57		5,97
	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246717		82,78	100,54	98,57		5,97
	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990247011		82,78	100,54	98,57		5,97
	Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672448		80,46	98,08	98,08		4
	Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672585		80,46	98,08	98,08		4
	Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672363		80,46	98,08	98,08		4

Levemir (insulinum detemirum)

AOTM-DS-4350-2/2013

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

	wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml											
	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022525		80,46	98,08	98,08				4	
	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022822		80,46	98,08	98,08				4	
Insulinum isophanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348923	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	90,94	109,19	98,57	ryczałt		14,62		
	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915019		85,68	103,61	98,57					9,04
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455010	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	135,06	98,57	ryczałt		40,49		
	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455614		115,35	135,06	98,57					40,49
Insulinum lisprum, injectio neutralis	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990692422	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	115,35	135,06	98,57	ryczałt		40,49		
Metforminum	Avamina, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379	15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	3,11	4,52	4,19	ryczałt		3,53		
	Avamina, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386		5,72	8,38	8,38					3,2
	Avamina, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393		4,47	6,79	6,79					3,2
	Avamina, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409		9,77	13,92	13,92					3,2
	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423		5,5	8,15	8,15					3,2
	Avamina, tabl. powl., 1000 mg	60 kaps. (6 blist.po 10)	5909990765430		11,56	16,17	16,17					3,2

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Etform 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141	6,16	8,85	8,38	3,67
Etform 500, tabl. powl., 500 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172	8,42	12,16	12,16	3,2
Etform 850, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257	7,99	12,03	12,03	3,2
Etform 850, tabl. powl., 850 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271	12,96	18,33	18,33	4,08
Formetic, tabl. powl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943	3,43	4,85	4,19	3,86
Formetic, tabl. powl., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950	6,87	9,6	8,38	4,42
Formetic, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974	5,78	8,45	8,38	3,27
Formetic, tabl. powl., 1000 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981	11,88	16,52	16,52	3,2
Formetic, tabl. powl., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001	4,75	7,09	7,09	3,2
Formetic, tabl. powl., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025	9,61	13,76	13,76	3,2
Glucophage, tabl. powl., 850 mg	blister 60 sztuk	5909990789306	9,91	14,06	14,06	3,2
Glucophage 1000, tabl. powl., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248	6,36	9,06	8,38	3,88
Glucophage 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909990789276	4,05	5,5	4,19	4,51
Glucophage 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5909990789290	5,83	8,22	7,12	4,3
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429	14,04	16,7	6,29	13,61
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	blister 60 sztuk	5909990213436	27,22	32,07	12,57	22,7
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751	10,31	12,14	4,19	11,15
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	blister 60 sztuk	5909990624768	18,14	21,55	8,38	16,37

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	5909990864461		36,29	42,39	16,76		28,83
Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl.	5909990654598		5,4	8,04	8,04		3,2
Metfogamma 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909991033019		3,02	4,41	4,19		3,42
Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909991032913		4	6,29	6,29		3,2
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990053056		5,72	8,38	8,38		3,2
Metformax 500, tabl. , 500 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990126316		3,43	4,85	4,19		3,86
Metformax 850, tabl. , 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990450718		5,4	7,77	7,12		3,85
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990652112		9,07	10,83	4,19		9,84
Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705474		2,48	3,85	3,85		3,2
Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705726		3,56	5,81	5,81		3,2
Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705894		4,48	7,07	7,07		3,2
Metformin Galena, tabl. , 500 mg	30 tabl.	5909990462018		2,81	4,19	4,19		3,2
Metformin Galena, tabl. , 850 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990928019		4,75	7,09	7,09		3,2
Metifor, tabl. , 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115		2,81	4,19	4,19		3,2
Metral, tabl. , 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991090319		2,81	4,19	4,19		3,2
Metral, tabl. , 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991090418		3,89	6,16	6,16		3,2
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990220984		6,16	8,85	8,38		3,67
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991		12,73	17,41	16,76		3,85
Siofor 1000, tabl.	90 tabl. (6	5909990221004		19,09	25,37	25,14		5,03

Levemir (insulinum detemirum)

AOTM-DS-4350-2/2013

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

	powl., 1000 mg	blist.po 15 szt.)							
	Siofor 1000, tabl. powl., 1000 mg	120 tabl. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028		25,46	33,12	33,12		6,4
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	30 tabl.	5909990457212		3,35	4,77	4,19		3,78
	Siofor 500, tabl. powl., 500 mg	60 tabl.	5909990457229		6,87	9,6	8,38		4,42
	Siofor 850, tabl. powl., 850 mg	30 tabl.	5909990457311		5,18	7,53	7,12		3,61

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
[redacted]	[redacted]	Wybór zasadny.
[redacted]		
[redacted]		

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną insuliny detemir

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub
co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Levemir (insulinum detemirum)

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Nie stwierdzono błędów przy konstruowaniu strategii wyszukiwania, strategia przeprowadzona została w sposób właściwy i zgodny z wymaganiami AOTM oraz była adekwatna do przedmiotu analizy.

Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych (wymienione poniżej).

Nie wykryto błędów w hasłach kwerend, słowa kluczowe zostały prawidłowo dobrane. Nie stwierdzono niespójności w opisie wnioskodawcy, wskazujące na błędy w procesie wyszukiwania lub niezgodność opisu z faktycznym przebiegiem wyszukiwania. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez 2 niezależnie działające osoby. Nie odnaleziono odstępstw od przyjętych kryteriów włączenia/wykluczenia.

W ramach analizy weryfikacyjnej raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny przeprowadzono własne wyszukiwanie, które potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych po dacie złożenia wniosku.



Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja			brak

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Interwencja			brak
Komparatory			brak
Punkty końcowe			brak
Typ badań			brak
Inne kryteria			brak

3.3.1.2. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub
co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c ≥8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

			<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
[Redacted]			
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Tabela 12. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
[redacted]	[redacted]	-
[redacted]	[redacted]	-
[redacted]	[redacted]	-
[redacted]	[redacted]	-

3.3.1.3. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

3.3.1.4. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy



Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		DET	komparator				RR (95% CI)	NNT (95% CI)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c ≥8% i/lub
co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności.

Punkt końcowy	Badanie	DET		komparator		MD (95% CI)	MD (95% CI)
		Wartość końcowa (SD) [%]	Średnia zmiana (SD)	Wartość końcowa (SD) [%]	Średnia zmiana (SD)		

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c ≥8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

3.3.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c ≥8% i/lub
co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

3.3.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

3.3.4. Ograniczenia analizy wg Wnioskodawcy



Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[Redacted text block]

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[Redacted text block]

4. Ocena analizy ekonomicznej

Opublikowane analizy ekonomiczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[Redacted content]

Tabela 15 [Redacted]

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

[redacted]

Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Levemir® (insulina detemir) w warunkach polskich w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 [redacted]

Technika analityczna

[redacted]

Porównywane interwencje

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[Redacted text block]

Perspektywa

[Redacted text block]

Horyzont czasowy

[Redacted text block]

Dyskontowanie

[Redacted text block]

Koszty

[Redacted text block]

Model

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[Redacted text block]

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Dane dotyczące skuteczności

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tabela 16 Zestawienie badań RCT, wykorzystanych jako źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Użyteczności stanu zdrowia

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 17 Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie



Walidacja modelu



Koszty terapii z udziałem insuliny detemir

Tabela 18. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Levemir

Parametr	Warunki objęcia refundacją
Kategoria dostępności refundacyjnej	[Redacted]
Poziom odpłatności	[Redacted]
Grupa limitowa	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]



Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[Redacted text]

Tabela 19 Cena preparatu Levemir®

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

[Redacted text]

Tabela 20 Schemat współpłacenia za preparaty długo działających analogów insuliny

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

[Redacted text]

Analiza wrażliwości

[Redacted text]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text block]

- [Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 21. 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	

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	
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)

Ocena modelu wnioskodawcy

Agencja przeprowadziła walidację zewnętrzną modelu poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu. Wartości wejściowe kalkulatora zgadzają się z wartościami znajdującymi się w analizie wnioskodawcy, jak również wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami. Kluczowe założenia przyjęte w modelu wnioskodawcy są prawidłowe.

Nie stwierdzono błędów w kluczowych założeniach modelu dotyczących różnicy efektu klinicznego, użyteczności stanów zdrowia i kosztów w kontekście ich zasadności, aktualności, wiarygodności i zasadności wyboru. Nie stwierdza się uchybień w zakresie wyszukiwania przeprowadzonego przez wnioskodawcę.



Tabela 22. [Redacted]

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

Wyniki analizy ekonomicznej

4.1.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

--	--	--	--	--	--	--	--	--

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

4.1.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

Tabela 35 [Redacted]

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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 36 [REDACTED]

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c ≥8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

[redacted]

[redacted]

Tabela 37 [redacted]

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

[redacted]

4.1.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

Tabela 38 [redacted]

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c ≥8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Table with 10 columns and 18 rows of redacted data.

[Redacted text block]

Tabela 41 [Redacted]

Table with 10 columns and 2 rows of redacted data.

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 42 [REDACTED]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[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 43 [redacted]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c ≥8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[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 44 [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
------------	------------	------------	------------

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[Redacted text block]

Tabela 45 [Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 46 [Redacted]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[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 Wyniki analizy minimalizacji kosztów

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

[REDACTED]

4.1.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Przedmiotem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności zastosowania produktu leczniczego Levemir w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 z nieodpowiednią kontrolą glikemii (definiowaną jako HbA1c $\geq 8\%$) pomimo stosowania ludzkiej insuliny izofanowej (NPH) od co najmniej 6 miesięcy i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. Porównywane interwencje stanowiły: [REDACTED]

[REDACTED]. Przeprowadzono analizę kosztów–konsekwencji oraz kosztów–użyteczności z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta.

W wyniku analizy podstawowej [REDACTED]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie



5. Ocena analizy wpływu na budżet

Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia było określenie prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Levemir® (insulina detemir) do stosowania tego leku u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.

Populacja i wielkość sprzedaży



Perspektywa



Horyzont czasowy



Kluczowe założenia

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

[Redacted]

Scenariusz nowy

[Redacted]

Koszty

[Redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

brak

Ograniczenia wg analityków AOTM

W opinii analityków AOTM wskazana przez Podmiot Odpowiedzialny populacja została niedoszacowana:

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

a)

[Redacted]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

b)

Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 48. 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	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
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	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE DOTYCZY	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

5.1.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

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

Koszt rozpatrywanego preparatu

Cenę jednostkową produktu Levemir®, z uwzględnieniem wysokości marży hurtowej obowiązującej w [redacted] przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50 Cena jednostkowa preparatu Levemir

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

Cena zbytu netto w latach [redacted]

Tabela 51 [redacted]

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

[redacted]

[redacted]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

Wyniki analizy

Tabela 52

	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne	Zmiana wydatków
2014 r.				

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

[redacted]

[redacted]

Tabela 54

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[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 55

	Scenariusz nowy	Scenariusz aktualny	Wydatki inkrementalne	Zmiana wydatków
2014				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2015				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2016				

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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

[redacted]

[redacted]

Wariant podstawowy zakładający refundację insuliny

Tabela 56

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[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 57

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

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



Tabela 58

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[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 59

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



ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

5.1.2. Obliczenia własne Agencji

Zawartość analizy sprawdzona pod względem merytorycznym oraz poprawności danych wprowadzonych do modelu. Nie przeprowadzono własnych obliczeń.

Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analiza dotyczyła określenia prawdopodobnych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia) w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Levemir® (insulina detemir) we wskazaniu: u pacjentów z cukrzycą typu 2, leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.

Według analizy dostarczonej przez Podmiot Odpowiedzialny wydatki związane z rozszerzeniem wskazań refundacyjnych produktu Levemir będą kształtować się następująco:

[Redacted content]

W analizie podmiot [Redacted] Istnieje prawdopodobieństwo iż do takich [Redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

Tabela 60 Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia.

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

[Redacted text block]

Tabela 61

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

[Redacted text block]

Tabela 62. Wyniki analizy racjonalizacyjnej.

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

[Redacted text block]

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 63. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
AWSMG (Wielka Brytania) 2012	Finansowanie Levemiru w cukrzycy dla dzieci w wieku 2-5 lat	Insulina detemir (Levemir) jest zalecana jako jedna z opcji terapeutycznych w ramach NHS Walia w leczeniu cukrzycy u dzieci w wieku 2-5 lat.
HAS (Francja), 2012	Rozszerzenie wskazań dla Levemiru o leczenie cukrzycy u dzieci w wieku 2- 5 lat.	Na podstawie dostępnych danych Rada Przejrzystości wnioskuje o finansowanie Levemiru w populacji chorych na cukrzycę dzieci w wieku 2-5 lat. Rekomendację wydano na podstawie przeglądu badań klinicznych.
SIGN (Wielka Brytania) 2012	Finansowanie Levemiru	Insulina detemir (Levemir) została przyjęta do ograniczonego stosowania w NHS Szkocja u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 lat. Ograniczenie SMC: u pacjentów niezdolnych do osiągnięcia dobrego wyrównania glikemii za pomocą ustalonych insulin.
CADTH (Kanada), 2009	Finansowanie Levemiru	CADTH nie rekomenduje finansowania Levemiru w proponowanej cenie (7,32 \$/ml) ze względu na dużą różnicę w cenie względem insuliny izofanowej.
PBAC (Australia), 2007	Finansowanie Levemiru	PBAC rekomenduje poszerzenie refundacji Levemiru do wszystkich jego wskazań rejestracyjnych. Rekomendacja została przyjęta na podstawie analizy minimalizacji kosztów z insuliną glargine.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 64. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Levemiru - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje refundacyjne	Wielka Brytania	AWSMG / 2012	+			Dotyczy leczenia cukrzycy u dzieci w wieku 2-5 lat
	Francja	HAS / 2012	+			Dotyczy leczenia cukrzycy u dzieci w wieku 2-5 lat
	Wielka Brytania	SIGN / 2012	+			U pacjentów niezdolnych do osiągnięcia dobrego wyrównania glikemii za pomocą ustalonych insulin
	Kanada	CADTH / 2009			+	
	Australia	PBAC / 2007	+			

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub

co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

	<p>insulinoterapii u części chorych z typem 2 cukrzycy. Zasadniczym wskazaniem do jego stosowania są nocne hipoglikemie oraz hiperglikemia o brzasku. Zwiększanie dawki klasycznej insuliny NPH w takich przypadkach grozi nasileniem nocnych hipoglikemii stanowiących stan zagrożenia życia. Hipoglikemia indukować może głębokie zaburzenia ze strony CUN a zwłaszcza zaburzenia rytmu serca z migotaniem komór włącznie.</p>		<p>w przebiegu cukrzycy typu 2. Powoduje to konieczność stosowania wielolekowej terapii nakierowanej nie tylko na zwalczanie hiperglikemii, lecz również nadciśnienia tętniczego zaburzeń gospodarki lipidowej czy choroby niedokrwiennej serca. Terapii wymagają również powikłania nerkowe lub neuropatyczne. Koszt skutecznej terapii jest więc niezwykle kosztowny dla przeciętnej osoby z cukrzycą w starszym wieku.</p> <p><u>Uwagi:</u> Mam wątpliwości dotyczące rekomendacji jednego epizodu ciężkiej lub nocnej hipoglikemii jako wskazania dla refundacji detemiru. Może to być np. następstwem błędów dietetycznych. Proponowałabym zwiększyć ich liczbę do trzech powtarzających się w krótkim odstępie czasu.</p>
<p>Ekspert</p>	<p>Insulina Levemir ma korzystniejszą farmakokinetykę w porównaniu do insuliny NPH, gdyż cechuje ją równoległe do zwiększanej dawki leku, podnoszone stężenie w całej rozciągłości działania (bez niekorzystnego wynoszenia aktywności w jakimś przedziale), a jednocześnie następuje wydłużenie aktywnego działania tej insuliny. Pozwala to bezpiecznie operować dawkowaniem, aby uzyskać efekt w czasie odległym o np. kilkanaście godzin, bez ryzyka wcześniejszej hipoglikemii.</p> <p>Wspomniane ułatwienie w dostępności Levemiru dla wątroby i mózgu ma ważne znaczenie dla czynności tych narządów, dla ograniczania glukoneogenezy, dla prewencji zjawiska brzasku, dla równowagi lipidowej w organizmie, a wreszcie efekty mózgowie insuliny (promocja tzw. plastyczności synaps) mogą okazać się korzystne w opóźnianiu patologii typu alzheimerowskiego.</p> <p>Są też dane ukazujące, że subtelne dobieranie dawek insuliny o przedłużonym działaniu, co właśnie ułatwiają właściwości Levemiru, pozwala także ograniczyć wzrost masy ciała pacjentów. Efekt nadwagi/otyłości nie zależy wyłącznie od insuliny, ale terapia Levemirem pozwala też ograniczać jej nadmierne dawkowanie i tym samym nie pogłębia skłonności do tycia i równocześnie nie pogłębia insulinooporności - kluczowej dla cukrzycy typu 2.</p>	<p>Brak</p>	<p>Insulina lepsza: LEVEMIR vs. NPH może lepiej zrealizować cel terapeutyczny, ograniczając dalsze wydatki na leczenie tej grupy pacjentów.</p> <p>Terapia insulinami z grupy NPH też pociąga koszty ze środków publicznych, czyli należy rozpatrywać różnicę (nie wartość bezwzględną) między kosztem NPH a Levemiru dla ich zestawienia z poprawą leczenia i ograniczeniem kosztów dalszych u tych chorych. Pacjent, który będzie przyjmował Levemir odstąpi w tym czasie od terapii insulinami NPH (to jest zamian, a nie proste dodanie wydatku publicznego).</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 15 maja 2013 r. znak MZ-PLR-460-16321-196/JM/13 dotyczy przygotowania na zasadzie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktów Levemir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN: 5909990005741

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

we wskazaniu: Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie.

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego spełniały wymagania określone 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 (Dz.U. 2012 nr. 0 poz. 388).

W toku prac analitycznych wystąpiono do NFZ z prośbą o przekazanie informacji dotyczących populacji, znka pisma AOTM-DS-4350-2(11)/JP/2013. Otrzymano odpowiedź, znak pisma: NFZ/CF/DGL/2013/073/0197W/16634/TC. Wystąpiono również do Podmiotu o przekazanie informacji dotyczących tajemnicy przedsiębiorstwa, znak pisma: AOTM-DS-4350-2(21)/LB/2013. Otrzymano odpowiedz od Podmiotu w dniu 10.07.2013 r.

Problem zdrowotny

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 różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.¹⁵

Alternatywne technologie medyczne

Modyfikacja stylu życia; terapia doustna skojarzona, insulinoterapia prosta; insulinoterapia złożona

Skuteczność kliniczna

[Redacted content]

Bezpieczeństwo stosowania

[Redacted content]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W wyniku analizy podstawowej [Redacted content]

[Redacted content]

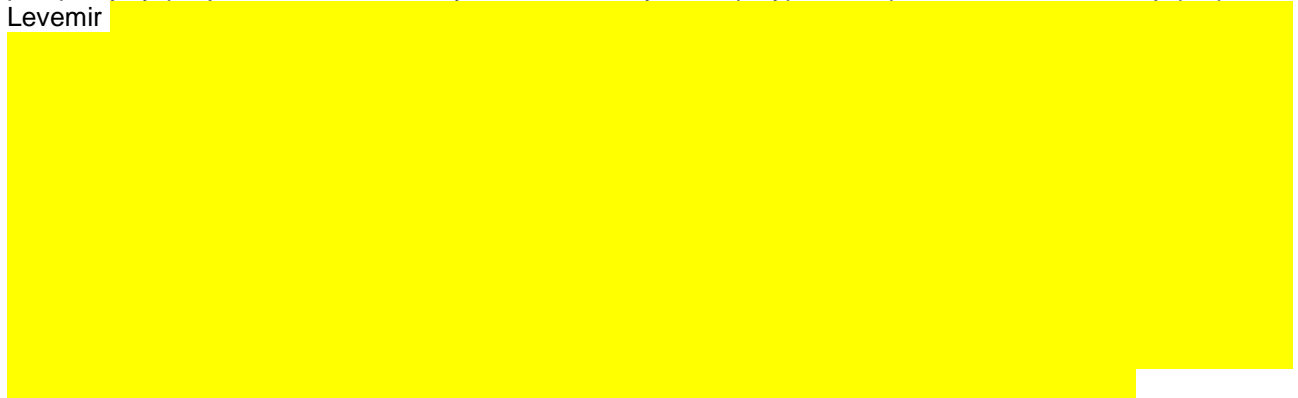
¹⁵ WHO

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie



Wpływ na budżet płatnika publicznego

Finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Levemir proponowane jest w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*. Przyjęto, że preparat Levemir będzie dostępny [redacted]. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ) oraz z perspektywy pacjenta w 3-letnim horyzoncie czasowym. W przypadku wprowadzenia refundacji preparatu Levemir [redacted]



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zgłoszono uwag.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne (z których 2 dotyczyły leczenia cukrzycy u dzieci w wieku 2-5 lat) i jedną rekomendację negatywną.

Uwagi dodatkowe

Brak.

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

13. Źródła

Piśmiennictwo

ACE_2009	Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algo-rithm for glycemc control. <i>Endocr Pract.</i> 2009;15(6):540–59.
IDF_2012	International Diabetes Federation. Global guideline for type 2 diabetes. dostępne online pod adresem: http://www.idf.org/global-guideline-type-2-diabetes-2012 .
NICE_2009	CG87 Type 2 diabetes - newer agents (a partial update of CG66): NICE guideline. Dostępne online pod adresem: http://guidance.nice.org.uk/CG87/NICEGuidance/pdf/English
SPTD_2012	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. dostęp przez: www.dk.viamedica.pl
SIGN_2010	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. Dostępne online pod adresem: http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf
AWSMG_2012	Final Appraisal Recommendation Insulin detemir (Levemir®) 100 U/ml solution for injection. Advice No: 3912 – November 2012 dostępne online pod adresem: http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Insulin%20detemir%20%28Levemir%29%20FAR.pdf
CADTH_2009	CEDAC Final Recommendation. Insulin detemir resubmission #2. Type 1 or type 2 Diabetes Mellitus in Adults. August 12, 2009. dostępne online pod adresem: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Levemir_Resubmission_Adults_August_20-2009.pdf
HAS_2012	Commission de la Transparence. Avis 20 juin 2012. LEVEMIR PENFILL 100 UI/ml, solution injectable. dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/levemir_penfill_flexpen_innolet_20062012_avis_ct11896.pdf
PBAC_2007	Public Summary Document Insulin detemir, cartridge 3mL, prefilled device 3 mL, prefilled syringe 3 mL, 100 U/mL, Levemir® Date of PBAC Consideration: No-venber 2007. dostępne online pod adresem: http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/7D2A047CC30BC130CA2573F700142032/\$File/Insulin%20detemir%20INNOLET%20Novo%20Nordisk%207.6%20PSD%20Nov%2007%20FINAL.pdf
SIGN_2012	Insulin glargine (Lantus®) Summary of RecommendationNo. 11/02. dostępne online pod adresem: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Insuline_Glargine_FINAL.pdf
PTD_2013	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013 Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego
Szczeklik A.	Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011, Cukrzyca i zespół metaboliczny , Medycyna Praktyczna 2011

Korespondencja

1.	Korespondencja z NFZ: AOTM-DS-4350-2(11)-JP/2013, NFZ/CF/DGL/2013/073/0197W/16634/TC
2.	Korespondencja z MZ: MZ-PLR-460-16321-196/JM/13
3.	Korespondencja z firmą Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.: AOTM-DS-4350-2(21)ŁB/2013
4.	Opinia Konsultanta Krajowego z dnia 01.06.2013 r.
5.	Opinia Konsultanta Wojewódzkiego z dnia 01.06.2013 r.
6.	Opinia Eksperta [redacted] z dnia 24.06.2013 r.
7.	Opinia Eksperta [redacted] z dnia 18.06.2013 r.

14. Załączniki

Zal. 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego insulina detemir (Levemir)

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

- Zal. 2. [redacted] Levemir (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza problemu decyzyjnego, Kraków 2013
- Zal. 3. [redacted] Levemir (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza kliniczna, Kraków 2013
- Zal. 4. [redacted] Levemir (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza ekonomiczna, Kraków 2013
- Zal. 5. [redacted] Levemir (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia [redacted], Kraków 2013

15. Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia	9
Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych	13
Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	13
Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	14
Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2.....	15
Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu Leczenie dorosłych pacjentów z bólem neuropatycznym spowodowanym procesem nowotworowym w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych	17
Tabela 7. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w cukrzycy typu 2.	20
Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru	31
Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną insuliny detemir.....	32
Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	44
Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	46
Tabela 12. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	53
Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności.....	54
Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności.....	58
Tabela 15. [redacted]	67
Tabela 16. Zestawienie badań RCT, wykorzystanych jako źródło danych klinicznych w modelu ekonomicznym	73
Tabela 17. Użyteczności stanów zdrowia przyjęte w modelu	74
Tabela 18. Wnioskowane warunki objęcia refundacją preparatu Levemir	76
Tabela 19. Cena preparatu Levemir®.....	77
Tabela 6. Schemat współpłacenia za preparaty długo działających analogów insuliny	77
Tabela 21. Ocena metodyki analizy ekonomicznej	78
Tabela 22. [redacted]	79
[redacted]	81
[redacted]	82
[redacted]	83
[redacted]	83
[redacted]	84
[redacted]	85
[redacted]	86
[redacted]	86

Pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie

	87
	88
	89
	90
Tabela 35	90
Tabela 36	91
Tabela 37	92
Tabela 38	92
Tabela 39	93
Tabela 40	94
Tabela 41	95
Tabela 42	96
Tabela 43	97
Tabela 44	98
Tabela 45	99
Tabela 46	99
Tabela 47 Wyniki analizy minimalizacji kosztów	100
Tabela 48. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet	103
Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej	104
Tabela 50 Cena jednostkowa preparatu Levemir	104
Tabela 51	104
Tabela 52	105
	105
Tabela 54	106
Tabela 55	106
Tabela 56	107
Tabela 57	107
Tabela 58	108
Tabela 59	108
Tabela 60 Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	110
Tabela 61	110
Tabela 62. Wyniki analizy racjonalizacyjnej	110
Tabela 63. Rekomendacje refundacyjne	111
Tabela 64. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Levemiru - podsumowanie	111
Tabela 65. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA	111
Tabela 66. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Levemir (insulinum detemirum) we wskazani: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA1c $\geq 8\%$ i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie	113