



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Lantus (insulina glargine)
we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-22/2014

Data ukończenia: 29 sierpnia 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy – Sanofi-Aventis sp z.o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis sp z.o.o. 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.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis sp z.o.o

Dane zakreślone **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.

Wykaz skrótów

ACE – (ang. American College of Endocrinology) Amerykańskie Kolegium Endokrynologiczne
ADA – (ang. American Diabetes Association) Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne
AE/AEs – (ang. Adverse Event/s) Działanie/działania niepożądane
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
Bd – brak danych
BIAsp – (ang. Biphasic insulin aspart) Insulina dwufazowa aspart
BMI – (ang. Body mass index) Wskaźnik masy ciała
BSC – (ang. Best standard care) Najlepsza terapia podtrzymująca
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. Confidence Interval) przedział ufności
CSII – (ang. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion) Ciągły podskórny wlew insuliny
DTSQ – (ang. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) Skala do oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy
EASD – (ang. European Association for the Study of Diabetes) Europejskie Towarzystwo Badań nad Cukrzycą
EMA – (ang. European Medicines Agency) Europejska Agencja Leków
FBG – (ang. Fasting Blood Glucose) Poziom glukozy na czczo we krwi
FDA – (ang. Food and Drug Administration) Agencja ds. Żywności i Leków
FBG – (ang. Fasting Plasma Glucose) Poziom glukozy na czczo w surowicy
HbA1c – (ang. Glycated hemoglobin) Hemoglobina glikowana
HI – (ang. Human Insulin) Insulina ludzka
HR – (ang. Hazard Ratio) Hazard względny
IAsp – (ang. Insulin aspart) Insulina aspart
IDet – (ang. Insulin detemir) Insulina detemir
IDF – (ang. International Diabetes Federation) Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna
IGF – (ang. Impaired Fasting Glycaemia) Nieprawidłowa glikemia na czczo
IGlar – (ang. Insulin glargine) Insulina glargine
IGT – (ang. Impaired Glucose Tolerance) Nieprawidłowa tolerancja glukozy
IIT – (ang. Intensive Insulin Therapy) Intensywna insulinoterapia
ILis – (ang. Insulin lispro) Insulina lispro
INS – Insulina
ITT – (ang. Intention-To-Treat Analysis) Analiza zgodna z intencją leczenia
IVRS – (ang. Interactive voice response systems) Komputerowy lub telefoniczny interaktywny system głosowy
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAA – (ang. Long-acting Insulin Analogues) Długodziałający analog insuliny
LM – (ang. Insulin Lispro Mixture) Mieszanka insuliny Lispro
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.)
LYX – (ang. Lixysenatide) Liksysenatyd
MD – (ang. Mean Difference) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MDI – (ang. Multiple Daily Injection) Metoda wielokrotnych iniekcji insuliny
MET – (ang. Metformin) Metformina
MHRA – (ang. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) Brytyjska Agencja Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia
mITT – (ang. Modified Intention To Treat) Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia
MIX – (ang. Premixed insulin) Mieszanki insulinowe
Nb - Liczebność grupy badanej
ND – nie dotyczy
Nk - Liczebność grupy kontrolnej
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
NOS – (ang. The Newcastle-Ottawa Scale) Skala oceny badań obserwacyjnych z grupą kontrolną
NPH – (ang. Neutral Protamin Hagedom) Insulina ludzka o pośrednim czasie działania
NPL – (ang. insulin lispro protamine) Protaminowana insulina lispro
nRCT - (Non-randomized Controlled Trial) Badanie nierandomizowane
NS – Wynik nieistotny statystycznie
OAD – (ang. Oral Antidiabetic Drug) Doustny lek przeciwcukrzycowy
OB - Okres obserwacji
OGTT – (ang. Oral Glucose Tolerance Test) Test doustnego obciążenia glukozą
OI – Okres interwencji
p - Wartość p; miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α)
PP - (ang. Per Protocol) Analiza zgodna z protokołem

PPG – (ang. postprandial glucose) Glikemia poposiłkowa

PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

QOL – (ang. Quality of Life) Jakość życia

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

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

RD – (ang. Risk Difference) Bezwzględna różnica ryzyka

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. z 2014 r., poz. 4)

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 re-fundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r., poz. 388)

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

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

SD – (ang. Standard deviation) Odchylenie standardowe

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SU - (ang. Sulphonylurea) Pochodne sulfonilomocznika

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

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

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

TZD – (ang. Thiazolidinedione) Tiazolidinedion

URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych

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.)

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

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

WHR - (ang. Waist-hip ratio) Stosunek obwodu talii do obwodu bioder

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

ZHH – Zespół hiperglikemiczno-hipermolalny

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	35
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	35
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	35
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	52
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	54
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	55
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	83
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	89
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	94
4. Ocena analizy ekonomicznej	98
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	98
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	107
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	114
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	115
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	115
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	115
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	118
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	119
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	123
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	124
5. Ocena analizy wpływu na budżet	125
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	125

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	128
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	129
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	129
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	132
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	132
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	132
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	133
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	133
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	133
9.1. Rekomendacje kliniczne	133
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	134
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	135
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	136
11. Opinie ekspertów.....	140
12. Kluczowe informacje i wnioski	143
13. Źródła.....	148
14. Załączniki	155

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

04.07.2014, MZ-PLR-460-20367-47/SM/14

04.07.2014, MZ-PLR-460-20367-48/SM/14

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

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

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555;

Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717

Wnioskowane wskazanie: leczenie cukrzycy typu 2

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)

 - Lantus we wstrzykiwaczu SoloStar

 - Lantus do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Sanofi-Aventis Sp.z.o.o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa – przedstawiciel podmiotu odpowiedzialnego, którym jest Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Bruningstrasse 50 D-65926 Frankfurt Germany

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Bruningstrasse 50 D-65926 Frankfurt Germany

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Bruningstrasse 50 D-65926 Frankfurt Germany – Optisulin (insulina glargine)

http://dzienn.kmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2014/45/akt.pdf data dostępu 25.07.2014 r.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Insulina detemir:

1. Novo Nordisk A/S – Levemir, Levemir Penfill

Insulina glulizynowa:

1. Sanofi-Aventis – Apidra

Insulina NPH:

1. Bioton S.A. – Gensulin N

2. Lilly France S.A. – Humulin N, Humulin N Pen

3. Novo Nordisk A/S – Insulatard, Insulatard FlexPen, Insulatard InnoLet, Insulatard NovoLet, Insulatard Penfill, Protaphane, Protaphane FlexPen, Protaphane InnoLet, Protaphane NovoLet, Protaphane Penfill

4. Sanofi-Aventis – Insuman Basal

5. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. – Polhumin N

Mieszanki insulinowe:

1. Sanofi-Aventis - Insuman Comb 2

2. Novo Nordisk - Mixtard Penfill 30/40/50, NovoMix Penfill 30/50

3. Bioton S.A. - Gensulin M30/M40/M50

4. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" S.A. - Polhumin Mix-2/3/4/5

5. Eli Lilly - Humalog Mix25/50, Humulin M3 (30/70)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2, wpłynął do AOTM dnia 04 lipca 2014 r., pismami znak: MZ-PLR-460-20367-47/SM/14 i MZ-PLR-460-20367-48/SM/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego, Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 01 lipiec 2014;
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna, Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 01 lipiec 2014 wraz z aneksem;
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna, Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 01 lipiec 2014 wraz z aneksem;
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet, Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 01 lipiec 2014;
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna, Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 01 lipiec 2014.

W dniu 14.07.2014 r. pismami znak: MZ-PLR-460-20367-52/SM/14 i MZ-PLR-460-20367-52/SM/14 Ministerstwo Zdrowia przekazało Agencji zaktualizowane ww. analizy:

- [REDAKTOWANE] Analiza problemu decyzyjnego, Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2, HTA Consulting, wersja 0.99, Kraków, 09 lipiec 2014;
- [REDAKTOWANE] Analiza kliniczna, Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 09 lipiec 2014 wraz z aneksem;
- [REDAKTOWANE] Analiza ekonomiczna, Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 09 lipiec 2014 wraz z aneksem;
- [REDAKTOWANE] Analiza wpływu na budżet, Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 09 lipiec 2014;
- [REDAKTOWANE] Analiza racjonalizacyjna, Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 09 lipiec 2014.

Wnioskodawca poinformował, że analizy zaktualizowano w związku z opublikowaniem w ostatnich dniach nowych wyników badań klinicznych dla insuliny glargine. Aktualizacja obejmuje uwzględnienie nowych publikacji w zakresie skuteczności klinicznej insuliny glargine, co wpływa na wyniki analizy klinicznej, a tym samym powoduje konieczność aktualizacji pozostałych analiz bazujących na jej wynikach tj. analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet. Zaktualizowane wyniki analiz uwzględniono również w analizie racjonalizacyjnej oraz w dokumencie propozycji umowy dzielenia ryzyka.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowne uwagi pismem z dnia 21 lipca 2014 r., znak: AOTM-OT-4350-22(10)/TG/2014. Ministerstwo Zdrowia (MZ) pismem z dnia 25 lipca 2014 r., znak: MZ-PLR-460-21309-1/BR/14 poinformowało wnioskodawcę o zakresie niespełnianych przez analizy dołączone do wniosku wymagań minimalnych, wyznaczając jednocześnie termin ich uzupełniania na 14 dni od otrzymania pisma. Do tego czasu Minister Zdrowia zawiesił bieg procesu oceny wniosku. Poinformował również, że w przypadku upływu terminu uzupełnienia wniosku, postępowanie zostanie podjęte i procedowane w oparciu o zgromadzone dokumenty.

Dnia 31 lipca 2014 r. Agencja otrzymała od MZ, pismem z dnia 30 lipca 2014 r. znak: MZ-PLR-460-21309-2/BR/14, uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych, przekazane przez wnioskodawcę:

Cukrzyca typu 2

- [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego, Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 25 lipiec 2014;
- [REDACTED] Analiza kliniczna, Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 25 lipiec 2014 wraz z aneksem.

Aktualnie wnioskowane leki znajdują się w obwieszczeniu MZ z dnia 24 czerwca 2014 r. jako leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań lub przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, tj.: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO).

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

Produkt leczniczy Lantus stanowił już trzykrotnie przedmiot obrad Rady Przejrzystości (RP) lub Rady Konsultacyjnej (RK), m.in. we wnioskowanym wskazaniu (leczenie cukrzycy typu 2), jak i w węższym wskazaniu, obejmującym aktualnie refundowane wskazanie (pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat).

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

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RP nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Stanowisko RP nr 52/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.	Zalecenia: RP uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produkt leczniczy: Lantus (insulinum glargine), roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), (kod EAN: 5909990895717) oraz Lantus (insulinum glargine), roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, (kod EAN: 5909990617555) we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat, w ramach grupy limitowej „Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny”, z kategorią odpłatności limitu finansowania. Rada akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm podziału ryzyka. Uzasadnienie: Opublikowane w piśmiennictwie naukowym wyniki prób klinicznych sugerują, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których podawanie insuliny NPH skutkuje suboptymalną kontrolą glikemii (definiowaną jako HbA1c >8%), jej zamiana na podawanie produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine) prowadzi do poprawy kontroli glikemii przy zmniejszeniu zagrożenia epizodami hipoglikemii i z niewielką poprawą jakości życia.	Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz Lantus (insulinum glargine), 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c \geq 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowisk RP, uważa że długodziałające analogi insuliny, do których należy wnioskowany produkt leczniczy, utrzymują stałe stężenie w surowicy przez 20-24 godzin i odtwarzają podstawowe stężenie insuliny, istotnie przyczyniając się do zmniejszenia ryzyka hipoglikemii i poprawy komfortu życia. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku \leq 18 lat) w większości przypadków jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.
Opinia RK z dnia 29 marca 2010 r. w sprawie oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2	Zalecenia: RK (w związku z pismem: MZ-PL-460-8365-203/GB/09 z dnia 5.02.2010 r.), na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. Uzasadnienie: W związku z sugestiami, że insulina glargine może zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwory, stwierdzamy, że nie przedstawiono jednoznacznych danych na ten temat. Podmiot odpowiedzialny powinien zostać zobowiązany do ponownego przedstawienia analizy bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine za 2 lata. Swoją opinię Rada opiera o dane pochodzące z dostępnych badań pierwotnych, jak i stanowisk kluczowych agencji rejestracyjnych (stanowiska EMEA i FDA) oraz opinii ekspertów i towarzystw naukowych.	Nie dotyczy.
Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 08 grudnia 2008 r.	Zalecenia: RK rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: • zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych,	Nie dotyczy.

Cukrzyca typu 2

<ul style="list-style-type: none"> • zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania. <p>Uzasadnienie: Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny glargine (IGlar) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IGLar zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy.</p>	
---	--

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/SRP/U_7_88_130318_stanowisko_51_Lantus_wklady.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/SRP/U_7_89_130318_stanowisko_52_Lantus_wstrzykiwacze.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf

<http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/opinie/Opinia%20Lantus.pdf>

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_71_19_2008_insulina_glargine_Lantus.pdf

[data dostępu 25.07.2014 r.]

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas Agencja oceniła insulinę detemir i insulinę glulizynową w przedmiotowym wskazaniu.

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

Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
insulina detemir		
Stanowisko RP nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	<p>Zalecenia: RP uważa za nie zasadne refundowanie leku Levemir we wskazanym: pacjenci z cukrzycą typu II 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> <p>PR uważa za zasadne refundowanie leku Levemir u pacjentów z cukrzycą typu II, leczonych od co najmniej 6 miesięcy insuliną NPH, u których kontrola glikemii nie jest wystarczająca (HbA1c \geq 8%), z nawracającymi udokumentowanymi epizodami ciężkich hipoglikemii (w tym nocnych), w obrębie istniejącej grupy limitowej: Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny, proponowany poziom odpłatności ustalono na poziomie 30%. Proponowany instrument podziału ryzyka nie jest akceptowalny.</p> <p>Uzasadnienie: Levemir (insulina detemir) należy do grupy insuliny o zmodyfikowanych właściwościach farmakokinetycznych, zapewniających długotrwałe działanie i jest stosowana w celu uzyskania stałego poziomu insuliny w organizmie. Wyniki opublikowanych badań wskazują, że stosowanie insuliny detemir redukuje częstość występowania epizodów hipoglikemii (w tym nocnych) w porównaniu do insuliny NPH. Ponadto u pacjentów, u których barierą w uzyskaniu odpowiedniej kontroli glikemii przy pomocy insuliny NPH są epizody hipoglikemii, zastosowanie insuliny detemir pozwala na jej skuteczniejszą kontrolę</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł.x 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazanym: 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> <p>Prezes Agencji podziela stanowisko Rady Przejrzystości, że co najmniej jeden epizod ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowany w tym czasie powinien być udokumentowany i rozumiany, jako epizod ciężkiej hipoglikemii wynikającej z niewystarczającej kontroli glikemii insuliną NPH. Powyższe powinno dotyczyć wszystkich insuliny analogowych długodziałających.</p> <p>Prezes Agencji uważa ponadto, że refundowanie produktu leczniczego Levemir we wnioskowanej populacji powinno odbywać się z odpłatnością 30% dla pacjenta w ramach istniejącej grupy limitowej: 14.3: Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny.</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji proponowany instrument podziału ryzyka nie jest wystarczający.</p> <p>Uzasadnienie: opisano w stanowisku RP.</p>
Opinia RK z dnia 29.03.2010 r. w ocenie bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir (Levemir Penfill) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2	<p>Zalecenia: RK (w związku z pismem: MZ-PL-460-8365-203/GB/09 z dnia 5.02.2010 r.), na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska RK 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> <p>Uzasadnienie: W związku z sugestiami, że insulina detemir może zwiększać ryzyko zachorowania na raka, stwierdzamy, że nie przedstawiono żadnych istotnych danych na ten temat.</p>	Nie dotyczy.
Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	<p>Zalecenia: RK 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 twardej punktu końcowego; • 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 podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się</p>	Nie dotyczy.

Cukrzyca typu 2

	do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IDet zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania IDet w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2, w odniesieniu do twardych punktów końcowych.	
insulina glulizynowa		
Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	<p>Zalecenia: RK rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra®) 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 glulizynowej pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów. Natomiast działa ona szybciej i krócej. Istnieje także grupa chorych, u których inne preparaty nie są wystarczająco skuteczne, natomiast działa insulina glulizynowa. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania tej insuliny w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2, w odniesieniu do twardych punktów końcowych.</p>	Nie dotyczy.

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/111/SRP/U_21_367_130729_stanowisko_146_Levemir_cukrzyca.pdf

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/111/REK/RP_92_2013_Levemir.pdf

<http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/opinie/Opinia%20LEVEMIR%20Penfill.pdf>

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/stanowisko_rk_aotm_70_19_2008_insulina_detemir_Levemir_Penfill.pdf

http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_69_19_2008_insulina_glulizynowa_Apidra.pdf

[data dostępu 31.07.2014 r.]

Dodatkowo w Agencji oceniono też inne leki przeciwcukrzycowe w ocenianym wskazaniu lub wskazaniach mieszczących się we wnioskowanym, to jest:

- wildagliptynę (Galvus) w dwu- i trzylekowej terapii doustnej w leczeniu cukrzycy typu 2, którą w 2013 r. zarówno RP, jak i Prezes Agencji rekomendowali do objęcia refundacją, a w 2010 r. RK uznała za zasadne zakwalifikowanie niniejszego leku w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego;
- wildagliptyna/metforminy chlorowodorek (Eucreas) w leczeniu cukrzycy typu 2 (w leczeniu dorosłych pacjentów, u których nie uzyskano wystarczającej kontroli glikemii, mimo stosowania doustnie maksymalnych tolerowanych dawek metforminy w monoterapii lub u pacjentów leczonych wildagliptyną w skojarzeniu i metforminą, w postaci oddzielnych tabletek; w skojarzeniu z sulfonilomocznikiem (np. w trzylekowej terapii skojarzonej), jako terapia dodana do diety i wysiłku fizycznego, u pacjentów niewystarczająco kontrolowanych za pomocą metforminy i sulfonilomocznika), którą w 2013 r. zarówno RP, jak i Prezes Agencji rekomendowali do objęcia refundacją, a w 2010 r. RK uznała za zasadne zakwalifikowanie niniejszego leku w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego;
- dapagliflozynę (Forxiga) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz współistniejącą otyłością i nadciśnieniem tętniczym, w skojarzeniu z metforminą, jeśli monoterapia metforminą wraz z dietą i wysiłkiem fizycznym nie zapewnia odpowiedniej kontroli glikemii, którą w 2013 r. zarówno RP, jak i Prezes Agencji nie rekomendowali do objęcia refundacją;
- linagliptynę (Trajenta) w leczeniu cukrzycy typu 2 w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów (w monoterapii, u pacjentów u których kontrola glikemii uzyskana wyłącznie za pomocą diety i ćwiczeń fizycznych jest niewystarczająca i dla których metformina (MET) jest nieodpowiednia z powodu nietolerancji lub przeciwwskazana z powodu niewydolności nerek; w terapii skojarzonej z MET, kiedy stosowanie wyłącznie MET w połączeniu z dietą i ćwiczeniami fizycznymi nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii; w terapii skojarzonej z sulfonilomocznikiem i MET, kiedy stosowanie terapii dwulekowej z zastosowaniem tych leków w połączeniu z dietą i ćwiczeniami nie wystarcza do uzyskania odpowiedniej kontroli glikemii), którą w 2012 r. RP uznała za niezasadną do zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego;
- liraglutydynę (Victoza) we wskazaniu: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu leczenia terapią skojarzoną metforminy i pochodnej sulfonilomocznika, z określonym poziomem HbA1c ≥ 8% potwierdzonym w dwóch pomiarach w okresie 12 miesięcy oraz z BMI ≥ 35 kg/m², którą w 2013 r. zarówno RP, jak i Prezes Agencji rekomendowali do objęcia refundacją, a w 2010 r. RK uznała za zasadne zakwalifikowanie niniejszego leku w leczeniu cukrzycy typu 2 jako świadczenia gwarantowanego;
- saksagliptynę (Onglyza) w leczeniu cukrzycy typu 2, dla której w 2010 r. RK uznała, za zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego oraz w 2014 r. RP oraz Prezes Agencji uznali za zasadne finansowanie jako składnika w dwu- i trójlekowej terapii doustnej cukrzycy typu 2.
- sitagliptynę (Xelevia) w leczeniu cukrzycy typu 2, w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonilomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy

Cukrzyca typu 2

dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowane tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, dla której w 2010 r. RK uznała, że jest zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego;

- sitagliptynę (Januvia) w leczeniu cukrzycy typu 2 w skojarzeniu z metforminą (dwuskładnikowa terapia doustna) oraz metforminą i sulfonylomocznikiem (trójskładnikowa terapia doustna), w przypadku gdy dieta i ćwiczenia fizyczne oraz stosowanie tych leków nie wystarczają do odpowiedniej kontroli glikemii, dla której w 2010 r. RK uznała, że jest zasadne zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, natomiast w 2009 r. RK rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych niniejszego leku w leczeniu cukrzycy typu 2. W 2014 r. zarówno RP jak i Prezes Agencji opowiedzieli się za finansowaniem Januvi w: 1) leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy w monoterapii nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu $HbA1c > 7\%$ ($> 8\%$ w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat) oraz u których stosowanie inhibitorów DPP-4 jest preferowane w stosunku do zastosowania pochodnej sulfonylomocznika z powodu: otyłości przy $BMI > 35$ kg/m^2 lub wysokiego ryzyka hipoglikemii potwierdzonego udokumentowanym w ciągu 12 miesięcy epizodem ciężkiego niedocukrzenia wymagającym interwencji w warunkach szpitalnych; 2) leczeniu cukrzycy typu 2 u pacjentów, u których zastosowanie metforminy i sulfonylomocznika łącznie nie pozwala osiągnąć odpowiedniej kontroli glikemii w zakresie poziomu $HbA1c > 7\%$ ($> 8\%$ w przypadku chorych w wieku > 70 lat z wieloletnią cukrzycą > 20 lat).
- ekstenatyd (Bydureon) w leczeniu dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2, po niepowodzeniu terapii skojarzonej metforminy i pochodnej sulfonylomocznika z poziomem $HbA1c \geq 8\%$ oraz $BMI \geq 35$ kg/m^2 , którą w 2014 r. zarówno RP, jak i Prezes Agencji rekomendowali do objęcia refundacją;
- ekstenatyd (Byetta) w leczeniu cukrzycy typu 2, którą w 2010 r. RK rekomendowała do objęcia refundacją, natomiast w 2009 r. RK rekomendowała jej niefinansowanie ze środków publicznych.

Źródła:

http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/SRP/U_33_522_131104_stanowisko_233_Galvus_28tab_bazowe.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/SRP/U_33_523_131104_stanowisko_234_Galvus_56tab.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/254/REK/RP_157_2013_galvus.pdf
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R15-2010-wildagliptyna%20%28Galvus%29/Stanowisko_RK_AOTM_24_9_2010_wildagliptyna_Galvus.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/253/SRP/U_35_537_stanowisko_240_Ecreas_EAN_bazowe_5909990082698.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/253/REK/RP_162_2013_Eucreas.pdf
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R35-2010-Eucreas/Stanowisko_RK_AOTM_47_14_2010_wildagliptyna_Eucreas.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/144/SRP/U_25_432_130826_stanowisko_176_Forxiga_cukrzyca.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/144/REK/RP_110_2013_Forxiga.pdf
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-12-2012-Trajenta/Stanowisko_12_2012.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/218/SRP/U_28_467_130923_stanowisko_201_Victoza%28cukrzyca%29.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/218/REK/RP_129_2013_Victoza.pdf
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13a-2010-liranqlutyd-Victoza/Stanowisko_%20RK_AOTM_20_6_2010_liranqlutyd_Victoza.pdf
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R13b-2010-saksagliptyna%20%28Onglyza%29/Stanowisko_RK_AOTM_23_8_2010_saksagliptyna_Onglyza.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/120/REK/RP_175_2014_Onglyza.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/120/SRP/U_27_450_140728_stanowisko_224_Onglyza.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/125/SRP/U_27_451_140728_stanowisko_225_Januvia.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/125/REK/RP_176_2014_Januvia.pdf
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R37-2010-Xelevia%20%28sitagliptin%29/Stanowisko_RK_AOTM_49_14_2010_sitagliptyn_Xelevia.pdf
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2010/R36-2010-sitagliptin%20%28Januvia%29/Stanowisko_RK_AOTM_48_14_2010_sitagliptyn_Januvia.pdf
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/Stanowisko_rk_aotm_11_03_2009_sitagliptyn_Januvia.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/033/SRP/U_14_208_140422_stanowisko_123_Bydureon_w_ref.pdf
http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/033/REK/RP_108_2014_Bydureon.pdf
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/Stanowisko_RK_AOTM_11_4_2010_eksenatyd_Byetta.pdf
http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/Stanowisko_RK_AOTM_32_10_2009_eksenatyd_Byetta.pdf

[data dostępu 31.07.2014 r.]

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej

Cukrzyca typu 2 - ICD-10 E11 (cukrzyca insulinoniezależna).

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych, których wspólną charakterystyczną cechą kliniczną jest podwyższone stężenie glukozy we krwi. W cukrzycy typu 2 stwierdza się upośledzenie działania insuliny i brak dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu.

W cukrzycy typu 2, inaczej niż w cukrzycy typu 1, przez wiele lat przed pojawieniem się objawów utrzymują się podwyższone stężenia glukozy. Mimo braku objawów klinicznych podwyższone stężenie glukozy zwiększa ryzyko późnych powikłań cukrzycy [Moczulski 2010]

Epidemiologia

Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO). Zapadalność (na 100 000 osób / rok) w Polsce szacuje się na ok. 200. Wiek zachorowania: na ogół >30 rż, zapadalność zwiększa się z wiekiem do 70 rż, później się zmniejsza. Umieralność w Polsce ok. 15 / 100 000 osób (>75 rż - >120), 70% zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych [Szczeklik 2013].

Etiologia i patogeneza

W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 zasadniczą rolę odgrywają 2 zjawiska: interakcja między czynnikami genetycznymi (dziedziczeniem monogenowym lub wielogenowym) a czynnikami środowiska (m. in. otyłość, zwłaszcza brzuszna oraz mała aktywność fizyczna) oraz różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność [Szczeklik 2013]

Obraz kliniczny

Objawy podmiotowe są zróżnicowane i nieswoiste, zależne od typu cukrzycy i dynamiki jej przebiegu. Ponad połowa przypadków cukrzycy typu 2 przebiega bezobjawowo. Klasyczne objawy cukrzycy widoczne są dopiero przy znacznie podwyższonym stężeniu glukozy we krwi. [Szczeklik 2013]

Cukrzyca typu 2 początkowo jest bezobjawowa. Objawy pojawiają się w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi i mogą wystąpić dopiero po kilku latach. Do klasycznych objawów cukrzycy typu 2 zalicza się: osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu oraz nadmierne pragnienie. Początkowym objawem może być także utrata ostrości wzroku, bóle nóg oraz świąd skóry, często umiejscowiony w okolicy zewnętrznych narządów moczowo-płciowych. U osób bez objawów klinicznych, jednak z czynnikami ryzyka cukrzycy wskazana jest diagnostyka w kierunku cukrzycy typu 2 [Moczulski 2010].

Leczenie i cele leczenia

Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Leczenie niefarmakologiczne

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

Wskazaniem do rozpoczęcia farmakoterapii w cukrzycy jest brak wyrównania metabolicznego po leczeniu behawioralnym (dieta, aktywność fizyczna, zaprzestanie palenia tytoniu). [Moczulski 2010]

Leczenie farmakologiczne

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

Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:

- leki hipoglikemizujące:
 - pochodne sulfonilomocznika (PSM/SUL) – gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd, gliburyd
 - pochodne meglitynidu (glinidy) – repaglinid, nateglinid
- leki antyhiperglikemiczne:
 - pochodne biguanidu – metformina
 - leki hamujące α -glukozydazę – akarboza
 - inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane gliptynami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkretyn) – sitagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna. Do grupy inkretyn należą także agoniści GLP-1 – eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd
 - tiazolidynodiony (TZD) zwane glitazonami, które są agonistami receptorów jądrowych PPAR- γ – pioglitazon, rozyglitazon
 - leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2), odpowiedzialny za wychwyt glukozy z moczem pierwotnego, tzw. flozyny – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna [Szczeklik 2013]

Przebieg naturalny i rokowanie

Początkowo przebiega bezobjawowo. Objawy pojawiają się dopiero po kilku latach, w następstwie wzrastającego stężenia glukozy we krwi. Klasyczne objawy to: osłabienie, spadek masy ciała, zwiększone oddawanie moczu i nadmierne pragnienie. Początkowym objawem może być również utrata ostrości wzroku oraz bóle nóg. U niektórych chorych, jako pierwszy pojawia się świąd skóry, często zlokalizowany w okolicy zewnętrznych narządów moczowo-płciowych.

Cukrzyca typu 2 jest choroba postępująca. Wcześnie rozpoznana, łatwo się leczy za pomocą diety i leków doustnych. Po kilku latach konieczne jest jednak podawanie insuliny. Z czasem dochodzi do zwiększonego zapotrzebowania na insulinę, co znacznie utrudnia skuteczne leczenie [Moczulski 2010].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych [wg ChPL Lantus]

Nazwy, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	<ul style="list-style-type: none"> Lantus, roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717; Lantus, roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555
Substancja czynna	Insulina glargine
Droga podania	Podskórnice
Mechanizm działania	Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę białek i nasila syntezę białek.

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanych produktów leczniczych [wg ChPL Lantus].

Procedura rejestracyjna	centralna
Podmiot odpowiedzialny	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	<ol style="list-style-type: none"> Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 czerwiec 2000. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 czerwiec 2010. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 czerwiec 2000. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 czerwiec 2010.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie cukrzycy typu 2.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Produkt przeznaczony jest do stosowania raz na dobę o dowolnej, ale zawsze o tej samej porze. Dawkowanie produktu Lantus (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 2 lek można stosować również w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Moc produktu jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do produktu Lantus i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny. Jeden ml zawiera 100 jednostek insuliny glargine (co odpowiada 3,64 mg). Każdy wstrzykiwacz/wkład zawiera 3 ml roztworu do wstrzykiwań, co odpowiada 300 jednostkom.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i starszych.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (chlorek cynku, meta-krezol, glicerol, kwas solny, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań)
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Lantus został zarejestrowany przez FDA w dniu 20 kwietnia 2000 r. do kontroli glikemii w przebiegu cukrzycy typu 1 u dzieci i dorosłych oraz w przebiegu cukrzycy typu 2 u dorosłych [ulotka FDA]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Lantus, roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 - [redacted] Lantus, roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 - [redacted]
-------------------------	---

Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Istniejąca - 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 5 sierpnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2. Wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 5 lat oraz publikacji w języku angielskim lub polskim.

Przeszukano następujące źródła danych:

- Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
- Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov>];
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, PTD [<http://www.cukrzyca.info.pl/>];
- International Diabetes Federation, IDF [<http://www.idf.org/>];
- American Diabetes Association, ADA [<http://www.diabetes.org/>];
- European Association for the Study of Diabetes, EASD [<http://www.easd.org/>].

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych odnaleziono 6 dokumentów opublikowanych przez polskie i zagraniczne organizacje, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu cukrzycy typu 2. Szczegóły zamieszczono w Tabeli 6.

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 należą:

- metformina (MET) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną.
- pochodne sulfonilomocznika (PSM/SUL) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy
- insuliny bazalne w monoterapii:
 - średnio długo działające insuliny – insulina izofanowa (NPH)
 - długim czasie działania (insulina glargine, insulina detemir)
- leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT-2) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną
- leki inkretynowe:
 - inhibitor peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną
 - agoniści peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy
- leki hamujące α -glukozydazę (α G) – akarboza (ACAR) – w monoterapii (jeżeli chory nie może otrzymywać innego OAD) lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy
- agoniści receptorów jądrowych PPAR- γ – tiazolidynodiony (TZD): pioglitazon – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy.

Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu – leczenie cukrzycy typu 2.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTD, 2014	<p>Etap 1. Monoterapia: — modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, w rzadkich przypadkach, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta — z pochodną sulfonilomocznika; — w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4 lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2), lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-g nie należy stosować u osób z niewydolnością serca;</p> <p>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), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g; — 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, agonisty receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-g. Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednio przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.</p> <p>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.</p> <p>Etap 4. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g.</p> <p>Algorytm insulinoterapii 1. Insulina o przedłużonym działaniu (izofanowa — NPH, analog długodziałający) w jednym wstrzyknięciu: — w wypadku hiperglikemii porannej — wieczorem; — w wypadku normoglikemii na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia — rano (do rozważenia wielokrotne wstrzyknięcia insuliny krótkodziałającej). 2. Leki doustne i leki inkretynowe można stosować w średniej dawce dobowej u osób leczonych insuliną: — w przypadku współistnienia otyłości należy zalecić terapię skojarzoną składającą się z połączenia insuliny z metforminą lub z inhibitorami α-glukozydazy, lub z lekiem inkretynowym posiadającym stosowną rejestrację, lub z inhibitorem SGLT-2; — w wypadku prawidłowej masy ciała można rozważyć jej skojarzenie z pochodnymi sulfonilomocznika. 3. W przypadku zapotrzebowania na insulinę > 40 j. na dobę można rozważyć podanie w 2 dawkach insuliny o przedłużonym działaniu lub mieszanek; można także rozważyć stopniowe dołączenie do insuliny o przedłużonym działaniu (podawanej 1 lub 2 × dziennie) wstrzyknięć insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego do 1–3 posiłków. Wskazane jest rozważenie odstawienia leków stymulujących wydzielanie insuliny.</p>
USA	ADA, 2014	<ul style="list-style-type: none"> • metformina (jeśli nie jest przeciwwskazana i jest tolerowana) stanowi lek z wyboru w T2DM • w przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2, u pacjentów z wyraźnymi objawami i/lub z podwyższonym poziomem glukozy we krwi, rozważyć należy terapię insuliną z/bez dodatkowych leków • jeżeli monoterapia nieinsulinowa (przy podaniu maksymalnych dawek), nie pozwala na osiągnięcie / utrzymanie właściwego poziomu A1C przez 3-6 miesięcy, należy wprowadzić drugi OAD, lek z grupy antagonistów receptora GLP-1 lub insulinę • Wskutek progresywnej natury cukrzycy typu 2, ostatecznie insulinoterapia jest zazwyczaj wskazana dla wielu pacjentów z T2DM
USA/Europa	ADA/EASD, 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli nie ma przeciwwskazań, metformina jest optymalnym lekiem pierwszej linii. • Następną opcją terapeutyczną jest dodanie do metforminy kombinacji 1-2 leków doustnych lub środków iniekcyjnych. • Ostatecznie, wielu pacjentów może wymagać insulinoterapii lub insulinoterapii w połączeniu z innymi środkami do kontroli poziomu glukozy.
Świat	IDF, 2012	<ul style="list-style-type: none"> • I linia terapii - metformina (jeżeli nie ma dowodów na zaburzenia czynności nerek lub innych przeciwwskazań). • II linia terapii - dodanie do metforminy (jeżeli była stosowana w pierwszej linii), leków z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 oraz tiazolidynodionu. • III linia terapii - podanie insuliny lub wprowadzenie dodatkowego, trzeciego środka doustnego (lek z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4, tiazolidynodion lub lek z grupy antagonistów receptora GLP-1) • IV linia terapii - gdy zoptymalizowane leczenie środkami doustnymi oraz zmiany w stylu życia są niewystarczające aby utrzymać glukozę na odpowiednim poziomie. Należy rozpocząć leczenie insuliną. W trakcie insulinoterapii należy kontynuować przyjmowanie metforminy, inne doustne leki przeciw cukrzycowe również mogą być stosowane. • Insulinoterapię rozpoczyna się od insuliny podstawowej (np. insulina NPH, insulina glargine lub insulina detemir) raz dziennie, lub insuliną premix (dwufazowa insulina)

		raz lub 2 razy dziennie.
Świat	IDF/ISPAD 2011	<ul style="list-style-type: none"> Insulina - konieczna w przypadku znacznej hipoglikemii oraz obecności ketozy (nawet przy braku kwasicy ketonowej), w celu ustabilizowania metabolizmu. Metformina- lek pierwszego wyboru (jeżeli metabolizm jest stabilny). Niepowodzenie leczenia metforminą w monoterapii w ciągu 3 miesięcy- potrzeba dodania insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi środkami. W przypadku nieprawidłowej kontroli glikemii za pomocą środków doustnych, zadowalającą, nie związaną z posiłkiem terapię, stanowią długo działające analogi insuliny. Insuliny NPH również stosowane są w celu poprawy wartości glikemii. Leczenie metforminą należy kontynuować, w celu zwiększenia wrażliwości na insulinę.
Szkocja	SIGN, 2010	<ul style="list-style-type: none"> W celu poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być stosowane inhibitory DPP-4. U pacjentów otyłych (BMI \geq 30 kg/m²), przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznikiem można zastosować leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 (exenatide lub liraglutide). Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonilomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii. Antagoniści receptora GLP-1 zazwyczaj są dodawane jako trzeci lek, u pacjentów u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu glikemii w terapii dwulekowej (metformina + sulfonilomocznik), jako alternatywa do wprowadzenia terapii insuliną.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu - leczenie cukrzycy typu 2, 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
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek	„Insulinoterapia w typie 2 jest prowadzona za pomocą preparatów insuliny ludzkiej”	„Glargina zastąpić może stosowanie innych preparatów insuliny w pełni w chwili obecnej refundowanych „	„Insuliny ludzkie”	„Insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia chorych na cukrzycę typu 2 z nieskutecznością leków doustnych. Glargina ma przewagę nad insulinami ludzkimi w postaci mniejszego ryzyka hipoglikemii i zapewnia bardziej stabilny przebieg glikemii z lepszym wyrównaniem metabolicznym”	„Wg zaleceń PTD i towarzyszących międzynarodowych insulinoterapia jest jedyną metodą leczenia hipoglikemizującego przy nieskuteczności leków doustnych a w wybranych sytuacjach klinicznych jest zalecana już przy nieskuteczności terapii metforminą „
	„Leczenie hiperglikemii u chorych na T2DM jest ustalone na podstawie konsensusu ADA/EASD oraz w dużej mierze potwierdzone przez stanowisko PTD. Rekomendacje PTD dotyczące leczenia postępowania u chorych na cukrzycę typu 2. Diabetologia Kliniczna 2014,3, supl. A”	<ul style="list-style-type: none"> Doustne leki hipoglikemizujące + insulina bazowa NPH Insulina NPH + insulina NPH Insulina krótko działająca lub analog krótko działający + insulina NPH Mieszanki insulinowe 	„Leczenie nefarmakologiczne (dieta + wysiłek fizyczny) + metformina”	„Odpowiedź na tak sformułowane pytanie jest trudna, wręcz niemożliwa. Wobec obowiązującej zasady indywidualizacji terapii opartej głównie o charakterystykę chorego można jedynie stwierdzić, że dobra kontrola glikemii, niezależnie od stosowanej technologii leczenia, zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycy i poprawia komfort życia pacjenta”	„Pełny opis postępowania terapeutycznego u chorych na T2DM znajduje się w kolejnych, zaktualizowanych Zaleceniach Klinicznych dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę typu 2. Diabetologia Kliniczna 2014,3, Supl A. W większości przypadków leczenie T2DM rozpoczyna się od leczenia nefarmakologicznego plus doustny lek przeciwcukrzycowy, z reguły o ile nie ma przeciwwskazań – metformina. Jeżeli uwzględniono by proponowane, niezwykle szerokie wskazanie (Lantus w leczeniu T2DM) to ten etap zostanie pominięty przez wielu lekarzy.”

					Wpłyne to na gwałtowny wzrost kosztów leczenia”
	<p>„Cukrzyca typu 2 [Narodowy Rejestr Chorych na Cukrzycę w Polsce, Witek 2012]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dieta i zwiększenie wysiłku fizycznego. (2,4% pacjentów) • Doustne leki przeciwcukrzycowe (metformina, pochodne sulfonilomoczn ka, inhibitory α-glukozydazy, glitazoni, glinidy) w monoterapii lub terapii skojarzonej. (42% pacjentów) • Terapia łączona z zastosowaniem doustnych leków przeciwcukrzycowych i insuliny. (55% pacjentów) • Insulinoterapia konwencjonalna z użyciem mieszanek insuliny ludzkiej lub mieszanek analogowych. (56% pacjentów spośród leczonych insuliną) • Intensywna insulinoterapia (metoda wielokrotnych wstrzyknięć) z zastosowaniem insuliny bazalnej (insulina NPH, analogi długodziałające) i insuliny doposiłkowej (insuliny i analogi szybko działające). (30% pacjentów spośród leczonych insuliną)” 	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w modelu terapii łączonej za pomocą leków doustnych oraz insuliny NPH. • Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w modelu funkcjonalnej terapii łączonej za pomocą leków doustnych oraz insuliny detemir. • Leczenie pacjentów z cukrzycą typu 2 w modelu funkcjonalnej intensywnej insulinoterapii za pomocą insuliny NPH. • Insulinoterapia konwencjonalna z użyciem mieszanek insuliny ludzkiej lub mieszanek analogowych” 	„Zastosowanie insuliny NPH”	„Najskuteczniejszą technologią we wskazaniu podanym na początku formularza rozumianą jako terapia, gdzie miernikiem efektywności jest uzyskanie docelowego profilu gl kemii (odsetka HbA1c) bez hipogl kemii jest terapia łączona za pomocą leków doustnych oraz insuliny Lantus.”	<p>„Zgodnie z Zaleceniami PTD 2014:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Terapia łączona z zastosowaniem leków doustnych i długodziałającego analogu insuliny. • Terapia łączona z zastosowaniem leków doustnych i insuliny podstawowej (NPH). • Funkcjonalna intensywna insulinoterapia z zastosowaniem insuliny NPH. • Insulinoterapia konwencjonalna z zastosowaniem mieszanek insuliny ludzkiej lub analogowych”

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu. Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata świadczeniobiorcy
14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej						
Wskazanie objęte refundacją: Cukrzyca						
Poziom odpłatności: ryczałt						
Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum						
Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915613	85,68	102,71	97,68	9,03
Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990238323	89,68	106,92	97,68	13,24
Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990347124	90,94	108,24	97,68	14,56
Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348121	90,94	108,24	97,68	14,56
Polhuman Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022921	80,46	97,23	97,23	4
Polhuman Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023027	80,46	97,23	97,23	4
Polhuman Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023126	80,46	97,23	97,23	4
Polhuman Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023324	80,46	97,23	97,23	4
Insulini injectio neutralis						
Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990237920	84,55	101,53	97,68	7,85
Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990914715	85,68	102,71	97,68	9,03
Insulinum aspartum						

Cukrzyca typu 2

NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990879915	117,77	136,41	97,68	42,73
NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	5909990614981	117,77	136,41	97,68	42,73
NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990451814	117,77	136,41	97,68	42,73
Insulinum glulisinum						
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990008483	72,1	85,87	65,12	23,95
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	5909990008575	108,15	126,31	97,68	32,63
Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.a 3 ml	5909990617197	108,15	126,31	97,68	32,63
Insulinum humanum						
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990853014	53,95	66,81	65,12	4,89
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853113	80,89	97,68	97,68	4
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853311	80,89	97,68	97,68	4
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853519	80,89	97,68	97,68	4
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990852314	53,95	66,81	65,12	4,89
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852413	80,89	97,68	97,68	4
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. po 10 ml	5909990852017	53,95	66,81	65,12	4,89
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852116	80,89	97,68	97,68	4
Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246014	82,78	99,67	97,68	5,99
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246717	82,78	99,67	97,68	5,99
Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990247011	82,78	99,67	97,68	5,99
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	97,23	97,23	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	97,23	97,23	4
Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672363	80,46	97,23	97,23	4
Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022525	80,46	97,23	97,23	4
Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022822	80,46	97,23	97,23	4
Insulinum isophanum						
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348923	85,88	102,92	97,68	9,24
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915019	85,68	102,71	97,68	9,03
Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis						
Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455010	115,35	133,87	97,68	40,19
Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455614	115,35	133,87	97,68	40,19
Insulinum lisprum, injectio neutralis						
Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990692422	115,35	133,87	97,68	40,19
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny						
Poziom odpłatności: 30%						
Insulinum detemirum						

Cukrzyca typu 2

Wskazanie objęte refundacją: Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)						
Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3ml (Penfil)	5909990005741	219,91	249,02	242,64	79,17
Insulinum glargine						
Wskazanie objęte refundacją: Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)						
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990617555	213,84	242,64	242,64	72,79
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	5909990895717	213,84	242,64	242,64	72,79
15.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metforminą						
Wskazanie: cukrzyca (część leków refundowana również we wskazaniach pozarejestacyjnych: Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników)						
Poziom odpłatności: ryczałt						
Metforminum						
Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379	2,86	4,2	4,19	3,21
Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386	5,72	8,3	8,3	3,2
Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393	4,47	6,72	6,72	3,2
Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409	9,72	13,75	13,75	3,2
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423	5,5	8,08	8,08	3,2
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 kaps. (6 blist.po 10)	5909990765430	11,44	15,91	15,91	3,2
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141	5,72	8,3	8,3	3,2
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172	8,42	12,05	12,05	3,2
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257	7,99	11,93	11,93	3,2
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271	12,96	18,17	18,17	4,08
Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943	3,4	4,77	4,19	3,78
Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950	6,8	9,44	8,39	4,25
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974	5,78	8,37	8,37	3,2
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981	11,88	16,37	16,37	3,2
Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001	4,75	7,02	7,02	3,2
Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025	9,5	13,52	13,52	3,2
Glucophage, tabl. powł., 850 mg	blister 60 sztuk	5909990789306	9,91	13,95	13,95	3,2
Glucophage 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248	5,99	8,59	8,39	3,4
Glucophage 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909990789276	4,03	5,43	4,19	4,44
Glucophage 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909990789290	5,8	8,12	7,13	4,19
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429	13,26	15,72	6,29	12,63
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	blister 60 sztuk	5909990213436	27,22	31,78	12,58	22,4
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751	9,15	10,81	4,19	9,82

Cukrzyca typu 2

Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	blister 60 sztuk	5909990624768	18,14	21,35	8,39	16,16
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	5909990864461	36,29	42	16,78	28,42
Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl.	5909990654598	5,4	7,97	7,97	3,2
Metfogamma 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909991033019	3,02	4,38	4,19	3,39
Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909991032913	4	6,23	6,23	3,2
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990053056	5,72	8,3	8,3	3,2
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	5909990933181	11,44	15,91	15,91	3,2
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	3,43	4,8	4,19	3,81
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 tabl.	5909990935253	5,72	8,3	8,3	3,2
Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	5,29	7,58	7,13	3,65
Metformax 850, tabl., 850 mg	60 tabl.	5909990935260	9,72	13,75	13,75	3,2
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112	7,88	9,47	4,19	8,48
Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705474	2,27	3,58	3,58	3,2
Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705726	3,35	5,55	5,55	3,2
Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705894	4,27	6,78	6,78	3,2
Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990462018	2,81	4,15	4,15	3,2
Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990928019	4,75	7,02	7,02	3,2
Metifor, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115	2,81	4,15	4,15	3,2
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990220984	5,71	8,3	8,3	3,2
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991	11,43	15,9	15,9	3,2
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004	17,14	23,1	23,1	4,8
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 tabl. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028	22,85	30,09	30,09	6,4
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	4013054024331	8,58	12,21	12,21	3,2
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909990457212	3,24	4,6	4,19	3,61
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl.	5909990457229	5,71	8,3	8,3	3,2
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909990457236	11,44	15,91	15,91	3,2
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	4013054024348	14,58	19,87	19,87	4,08
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909990457311	4,86	7,13	7,13	3,2
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	5909990457328	9,72	13,75	13,75	3,2
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 tabl.	5909990457335	19,44	25,97	25,97	5,44
16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika						
Wskazanie objęte refundacją: Cukrzyca						
Poziom odpłatności: ryczałt						
Gliclazidum						
Diabrezide, tabl., 80 mg	40 tabl.	5909990359912	10,91	13,12	5,49	10,83
Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990795093	14,53	17,63	8,23	12,6
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909990443017	22,68	26,18	8,23	21,15

Cukrzyca typu 2

Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909990774746	21,55	25	8,23	19,97
Diazidan, tabl. powl., 80 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	5909990911127	14,36	17,45	8,23	12,42
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990647224	14,53	17,63	8,23	12,6
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990647231	21,79	26,2	12,35	18,65
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100	14,53	17,63	8,23	12,6
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991056131	29,05	34,49	16,46	24,43
Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990828340	14,36	17,45	8,23	12,42
Glimepiridum						
Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990744817	4,61	6,09	4,12	5,17
Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990744916	8,08	10,85	8,23	5,82
Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990745012	13,74	17,74	12,35	10,19
Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990745111	11,88	16,46	16,46	6,4
Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909997070414	12,96	17,6	16,46	7,54
Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674893	13,93	18,62	16,46	8,56
Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674909	10,15	13,97	12,35	6,42
Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674947	6,75	9,45	8,23	4,42
Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674954	3,35	4,77	4,12	3,85
Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090715	3,35	4,77	4,12	3,85
Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090814	6,75	9,45	8,23	4,42
Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090913	10,15	13,97	12,35	6,42
Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991091019	13,93	18,62	16,46	8,56
Diaril, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566082	4,32	5,79	4,12	4,87
Diaril, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566105	7,56	10,31	8,23	5,28
Diaril, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566129	9,94	13,75	12,35	6,2
Diaril, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566143	13,82	18,51	16,46	8,45
Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097615	3,89	5,33	4,12	4,41
Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097516	7,86	10,62	8,23	5,59
Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097417	11,56	15,45	12,35	7,9
Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097318	13,82	18,51	16,46	8,45
Glidiamid, tabl. powl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430536	3,56	4,99	4,12	4,07
Glidiamid, tabl. powl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430543	6,91	9,63	8,23	4,6
Glidiamid, tabl. powl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430550	11,34	15,22	12,35	7,67
Glidiamid, tabl. powl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430567	13,93	18,62	16,46	8,56
GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337453	3,24	4,65	4,12	3,73
GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337521	6,75	9,45	8,23	4,42
GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338078	10,31	14,14	12,35	6,59

Cukrzyca typu 2

GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338146	13,93	18,62	16,46	8,56
GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338207	21,6	27,92	24,69	12,83
Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566	2,16	3,52	3,52	3,2
Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501	2,97	5,49	5,49	3,2
Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570	4,32	7,85	7,85	4,8
Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648	5,94	10,23	10,23	6,4
Glipid, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420179	3,49	4,91	4,12	3,99
Glipid, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420186	5,7	8,36	8,23	3,33
Glipid, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420193	7,68	11,37	11,37	4,8
Glipid, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420209	12,95	17,59	16,46	7,53
Glitoprel, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990085903	3,13	4,54	4,12	3,62
Glitoprel, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990085927	6,42	9,11	8,23	4,08
Glitoprel, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990085934	9,61	13,4	12,35	5,85
Glitoprel, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990085941	12,84	17,47	16,46	7,41
Pemidal, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990570553	3,46	4,88	4,12	3,96
Pemidal, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990570577	6,91	9,63	8,23	4,6
Pemidal, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990570591	10,37	14,2	12,35	6,65
Pemidal, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990570614	13,82	18,51	16,46	8,45
Symglic, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570348	3,13	4,54	4,12	3,62
Symglic, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570355	5,78	8,44	8,23	3,41
Symglic, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570362	7,78	11,47	11,47	4,8
Symglic, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570379	20,81	27,09	24,69	12
Symglic, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573196	10,8	15,33	15,33	6,4
Glipizidum						
Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990791712	5,4	6,92	4,12	6
17.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza						
Wskazanie objęte refundacją: Cukrzyca						
Poziom odpłatności: 30%						
Acarbosum						
Adeksa, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990893386	5,21	7,57	7,2	2,53
Adeksa, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990893423	10,23	14,39	14,39	4,32
Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990285518	13,5	17,83	14,39	7,76
Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990285419	10,97	13,63	7,2	8,59
Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 tabl.	5909990335541	32,94	39,31	21,59	24,2

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla insuliny glargine w leczeniu cukrzycy typu 2 w analizie wnioskodawcy wskazano: insulinę ludzką dodaną do OAD (NPH+OAD) lub insuliny posiłkowej (NPH+bolus), insulinę detemir dodaną do OAD (IDet+OAD) lub insuliny posiłkowej (IDet+bolus) oraz mieszanki ludzkich insulin lub analogów ludzkich insulin (MIX). Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 9.

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<ul style="list-style-type: none"> • Insulina ludzka dodana do OAD (NPH + OAD) lub insuliny posiłkowej (NPH + bolus) • Insulina Detemir dodana do OAD (IDet + OAD) lub insuliny posiłkowej (IDet + bolus) • Mieszanki ludzkich insulin lub analogów ludzkich insulin (MIX) 	<p>Dobór zgodny z wytycznymi praktyki klinicznej (w T2DM zalecane są różne schematy insulinoterapii w zależności od indywidualnego zapotrzebowania). Wszystkie te opcje terapeutyczne są aktualnie dostępne oraz objęte refundacją ze środków publicznych</p>	<p>Brak uwag</p>

W opinii Agencji komparatory zostały dobrane prawidłowo. Jako komparatory wnioskodawca wybrał interwencje, które mogą zostać (całkowicie lub częściowo) zastąpione przez wnioskowaną technologię, a ich dobór odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną leku Lantus w leczeniu cukrzycy typu 2.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Bazzano 2008	<p>Cel: określenie bezpieczeństwa i efektywności NPH oraz IGLar</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (1966-2007), EMBASE (1974-2007), CENTRAL (bd), referencje odnalezionych pozycji</p>	<p>Populacja: T2DM</p> <p>Interwencja: IGLar</p> <p>Komparatory: NPH</p> <p>Punkty końcowe: FPG, zmiana masy ciała, HbA_{1c}</p> <p>Metodyka: RCT, w których okres obserwacji wynosił ≥ 4 tyg.</p>	<p>Włączone badania: 12 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: Różnica w FPG, HbA_{1c} i zmiany masy ciała pomiędzy leczeniem IGLar a NPH wynosi odpowiednio 0,21 mmol/l (-0,02-0,45), 0,08 % (-0,04-0,21) i -0,33 kg (-0,61-(-0,06)), gdzie liczby ujemne oznaczają przewagę NPH a dodatnie przewagę IGLar.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do zmniejszenia poziomu glukozy pomiędzy IGLar a NPH. Terapii IGLar towarzyszyło istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka hipoglikemii, natomiast terapii NPH zmniejszenie ryzyka przyrostu masy ciała.</p>
Clissold 2007	<p>Cel: ocena dowodów stosowania insuliny glargine w cukrzycy typu 1 i 2</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (1966-2007), doniesienia konferencyjne prezentowane na EASD w 2006 r.</p>	<p>Populacja: T1DM oraz T2DM</p> <p>Interwencja: IGLar</p> <p>Komparatory: NPH, MIX, OAD</p> <p>Punkty końcowe: FPG lub FBG, HbA_{1c}, dawka insuliny, częstość hipoglikemii</p> <p>Metodyka: RCT przeprowadzone na N>200, metaanalizy, duże badania obserwacyjne</p>	<p>Włączone badania: 7 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: Przy stosowaniu IGLar hipoglikemia występowała u 54,2 % badanych, a przy NPH u 61,2 % badanych (p=0,0006)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie IGLar związane jest z mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii niż w przypadku NPH przy co najmniej porównywalnej kontroli glikemii, dzięki czemu może się przyczynić do przełamania bariery przed rozpoczęciem insulinoterapii.</p>
Dailey 2010	<p>Cel: porównanie dawki i wpływu insuliny glargine i insuliny detemir na wagę i HbA_{1c}</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (I 2000-XII 2008)</p>	<p>Populacja: T2DM, z/bez wcześniejszej insulinoterapii</p> <p>Interwencja: IGLar</p> <p>Komparatory: IDet</p> <p>Punkty końcowe: HbA_{1c}, zmiana masy ciała lub BMI, czas do włączenia OAD, dawka insuliny</p> <p>Metodyka: RCT, w których okres obserwacji wynosił ≥ 20 tyg.</p>	<p>Włączone badania: 22 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: U pacjentów leczonych IGLar stwierdzono średnio większy przyrost masy ciała niż w chorych u których stosowano IDet (2,5 kg vs 1,7 kg)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Stwierdzono istotnie statystycznie większy przyrost masy ciała u pacjentów stosujących IGLar w porównaniu z pacjentami stosującymi IDet, przy czym nie obserwowano znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do przyrostu masy ciała w przeliczeniu na 1-procentową redukcję HbA_{1c}. Do osiągnięcia porównywalnej redukcji HbA_{1c} konieczne było stosowanie wyższych dawek IDet.</p>
Fakhoury 2008	<p>Cel: porównanie insulin glargine i detemir w kontekście przyrostu masy ciała, epizodów hipoglikemii oraz wskaźnika HbA_{1c}</p> <p>Synteza wyników: ilościowa (porównanie bezpośrednie/pośrednie)</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, Cochrane Library (do III 2007)</p>	<p>Populacja: T2DM niedostatecznie kontrolowana OAD, bez wcześniejszej insulinoterapii</p> <p>Interwencja: IGLar</p> <p>Komparatory: IDet</p> <p>Punkty końcowe: FPG, PPG, epizody hipoglikemii, HbA_{1c}</p> <p>Metodyka: RCT, o schemacie równoległym opublikowane w języku angielskim, w których okres obserwacji wynosił ≥ 20 tyg.</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: IDet wykazuje istotną statystycznie przewagę nad IGLar w odniesieniu do przyrostu masy ciała (95 % CI -2,15,-0,29 kg; p=0,01) oraz epizodów hipoglikemii (95 % CI 0,28, 0,98; p=0,044)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: IDet wykazuje istotną statystycznie przewagę nad IGLar w odniesieniu do przyrostu masy ciała oraz epizodów hipoglikemii, przy czym nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do utrzymania prawidłowego poziomu HbA_{1c}</p>

Fonseca 2010	<p>Cel: określenie czy mierzalne charakterystyki kliniczne przed rozpoczęciem podawania insuliny mogą powodować różnice w kontroli glikemii pomiędzy opcjami</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (bd)</p>	<p>Populacja: T2DM, dotychczas nie stosowano insulinoterapii</p> <p>Interwencja: BIAsp 30, IGlar./IDet, NPH+OGLDs</p> <p>Komparatory: nie dotyczy</p> <p>Punkty końcowe: FPG, PPG, epizody hipoglikemii, HbA_{1c}</p> <p>Metodyka: nie określono typu badań</p>	<p>Włączone badania: 6</p> <p>Kluczowe wyniki: LAA (IGlar/IDet) jest lepszym wyborem w przypadku młodych pacjentów z niższą glikemią nocną. LAA zostało zidentyfikowane jako predyktor dla FPG, BMI (p=0,011) i glikemii po śniadaniu (p=0,042).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: MIX w porównaniu z LAA umożliwiają osiągnięcie korzystniejszego efektu w odniesieniu do docelowych wartości HbA_{1c} u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z wysokim poziomem glikemii przed snem, podczas gdy LAA umożliwiają osiągnięcie korzystniejszego efektu w odniesieniu do docelowych wartości FPG u pacjentów z niskim BMI oraz wysokim poziomem glikemii po śniadaniu.</p>
Gough 2007	<p>Cel: przegląd insulin ludzkich i analogów insulinowych</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: badania identyfikowane na podstawie opracowania Plank 2005 oraz MEDLINE (2005), EASD, ADA (2003-2005), strony producentów leków</p>	<p>Populacja: T1DM, T2DM</p> <p>Interwencja: RAA/LAA</p> <p>Komparatory: HI (mieszanki)/NPH MIX, HI</p> <p>Punkty końcowe: HbA_{1c}, FPG, PPG, epizody hipoglikemii, zmiana masy ciała,</p> <p>Metodyka: RCT, w których okres obserwacji wynosił ≥ 12 tyg., a grupa badana i kontrolna liczyła ≥ 50 pacjentów</p>	<p>Włączone badania: 21 badań</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Mieszanki RAA charakteryzują się lepszą kontrolą PPG niż mieszanki HI. LAA istotnie statystycznie redukują ryzyko epizodów hipoglikemii w porównaniu z NPH.</p>
Halimi 2005	<p>Cel: przegląd aktualnych danych na temat efektywności BIAsp 30 w porównaniu z innymi strategiami leczenia w cukrzycy typu 2</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (II 2005), referencje odnalezionych pozycji, abstrakty konferencyjne (np. ADA, EASD), bazy danych autorów opracowania, dane producentów leków (Novo Nordisk)</p>	<p>Populacja: T2DM</p> <p>Interwencja: BIAsp 30</p> <p>Komparatory: OADs, BHI 30, NPH, IGlar</p> <p>Punkty końcowe: PPG, profil glikemii, HbA_{1c}</p> <p>Metodyka: nie określono typu badań</p>	<p>Włączone badania: 21 badań</p> <p>Kluczowe wyniki: U pacjentów rozpoczynających leczenie insuliną w 28 tygodniu terapii, średni HbA_{1c} w grupie wylosowanej do leczenia BIAsp 30 był niższy niż u pacjentów leczonych IGlar (6,91 % vs 7,4 %, P<0,01). W przypadku terapii BIAsp 30 większy odsetek pacjentów niż w przypadku leczenia IGlar osiągnął poziom HbA_{1c} poniżej 7 % (66 % vs 40 %, P<0,001).</p> <p>Średni przyrost wagi był niższy w przypadku pacjentów leczonych IGlar w porównaniu do BIAsp 30 (3,5 vs 5,4).</p> <p>Pacjenci leczeni IGlar mieli mniej mniejszych epizodów hipoglikemii niż pacjenci leczeni BIAsp 30 (16 % vs 43 %).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: BIAsp 30 (BID) redukuje poziom PPG w stopniu większym niż pozostałe oceniane preparaty w tym również IGlar. Stosowanie BIAsp nawet raz/dobę pozwala na osiągnięcie docelowych wartości glikemii o stopniu i przy profilu bezpieczeństwa, których nie zapewniają inne preparaty.</p>
Horvath 2007	<p>Cel: ocena efektów długoterminowej terapii LAA (IGlar i IDet) w porównaniu do NPH u pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p>	<p>Populacja: T2DM</p> <p>Interwencja: LAA (IGlar/IDet)</p> <p>Komparatory: NPH</p> <p>Punkty końcowe: epizody hipoglikemii, HbA_{1c}, śmiertelność (ogółem/związana z chorobą/z przyczyn sercowo-naczyniowych),</p>	<p>Włączone badania: 8 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: Kontrola metaboliczna, mierzona stężeniem hemoglobiny glikowanej A1c jako zastępczy punkt końcowy, oraz negatywne skutki nie różniły się w istotny sposób między sposobami leczenia. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w stopie ciężkich hipoglikemii, lecz stopa objawowych, ogólnych i nocnych hipoglikemii</p>

	<p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, CRD (DARE, NHSEED, HTA), referencje odnalezionych pozycji, ClinicalTrials.gov, ClinicalStudyResults.org., EMA, FDA, dane producentów leków (bd)</p>	<p>jakość życia, AEs, powikłania cukrzycy: niewydolność nerek, amputacje, ślepota lub pogorszenie retinopatii</p> <p>Metodyka: RCT, o schemacie równoległym lub skrzyżowanym, w których okres obserwacji wynosił ≥ 4 tyg.</p>	<p>była istotnie statystycznie niższa u pacjentów leczonych insuliną glargine lub detemir.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Obserwowano niewielkie korzystne dla pacjenta efekty zdrowotne po zastosowaniu LAA w odniesieniu do objawowych i nocnych epizodów hipoglikemii. Do chwili potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa LAA zalecana jest ostrożność w stosowaniu tych preparatów.</p>																
llag 2007	<p>Cel: przetestowanie dodania insuliny bazalnej lub mieszanki insulinowej do OAD w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: OVID, MEDLINE, EMBASE (1995-2007), ADA, EASD (2005-2006)</p>	<p>Populacja: T2DM</p> <p>Interwencja: IGlar+lispro</p> <p>Komparatory: MIX</p> <p>Punkty końcowe: przyrost masy ciała, dawka insuliny, FPG, PPG, epizody hipoglikemii, HbA_{1c}</p> <p>Metodyka: RCT, w których okres obserwacji wynosił ≥ 4 tyg.</p>	<p>Włączone badania: 8 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>HbA_{1c}</th> <th>IGlar+lispro (SD)</th> <th>MIX</th> <th>p-value</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Początek</td> <td>9,17 (1,17)</td> <td>9,31 (1,18)</td> <td>0,11</td> </tr> <tr> <td>Zmiana</td> <td>-1,93 (1,38)</td> <td>-1,76 (1,42)</td> <td>0,1</td> </tr> <tr> <td>Zakończenie</td> <td>7,49 (1,02)</td> <td>7,66 (1,09)</td> <td>0,1</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: Terapia przy zastosowaniu insuliny bazalnej zapewnia gorszą kontrolę glikemii w porównaniu z mieszankami insuliny u pacjentów z T2DM. Mieszanki insuliny są skuteczną opcją w inicjowaniu i intensyfikacji insulinoterapii u pacjentów z T2DM.</p>	HbA _{1c}	IGlar+lispro (SD)	MIX	p-value	Początek	9,17 (1,17)	9,31 (1,18)	0,11	Zmiana	-1,93 (1,38)	-1,76 (1,42)	0,1	Zakończenie	7,49 (1,02)	7,66 (1,09)	0,1
HbA _{1c}	IGlar+lispro (SD)	MIX	p-value																
Początek	9,17 (1,17)	9,31 (1,18)	0,11																
Zmiana	-1,93 (1,38)	-1,76 (1,42)	0,1																
Zakończenie	7,49 (1,02)	7,66 (1,09)	0,1																
Jensen 2010	<p>Cel: ocena zmian klinicznych powiązanych z kontrolą metaboliczną podczas długoterminowej terapii średnio i długo działającymi analogami insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, Web of Science (do 2009)</p>	<p>Populacja: T2DM</p> <p>Interwencja: IGlar, IDet, NPH</p> <p>Komparatory: nie dotyczy</p> <p>Punkty końcowe: dawka insuliny, epizody hipoglikemii, zmiana masy ciała, HbA_{1c}</p> <p>Metodyka: RCT, w których okres obserwacji wynosił ≥ 20 tyg.</p>	<p>Włączone badania: 13 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: W badaniach porównujących insuliny glargine i detemir, zmiana masy ciała po zażywaniu insuliny glargine wynosiła 3,8-3,9 kg, a w przypadku insuliny detemir 2,8-3 kg. Różnica przyrostu masy ciała była w obu badaniach istotna statystycznie.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wyniki analizy potwierdziły korzystny efekt IGlar i IDet w odniesieniu do epizodów hipoglikemii. IDet zmniejsza ryzyko przyrostu masy ciała, jednakże do osiągnięcia zbliżonych wartości HbA_{1c} (w porównaniu z pozostałymi preparatami) konieczne są wyższe dawki leku. Skuteczność dostępnych preparatów insulinowych jest zróżnicowana, podobnie jak wielkość dawek potrzebnych do osiągnięcia zbliżonych wartości HbA_{1c}, dlatego też dawkę preparatu wskazano, jako istotny czynnik mający wpływ na wybór właściwej terapii.</p>																
Levien 2002	<p>Cel: przegląd farmakologii, farmakokinetyki, wytycznych dawkowania, efektów ubocznych, interakcji z innymi lekami i efektywności klinicznej insuliny glargine</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p>	<p>Populacja: T1DM, T2DM</p> <p>Interwencja: IGlar</p> <p>Komparatory: NPH</p> <p>Punkty końcowe: FPG, FBG, HbA_{1c}, epizody hipoglikemii, dawka insuliny, przyrost masy</p>	<p>Włączone badania: 8 badań</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: IGlar charakteryzuje się porównywalną lub mniejszą częstością epizodów hipoglikemii w porównaniu z NPH oraz mniejszą częstością nocnych epizodów hipoglikemii w porównaniu z NPH, raportowaną w niektórych badaniach.</p>																

	<p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (1966-VII 2001), Web o Science (1995-VII 2001), ADA, ChPL</p>	<p>ciała, AEs</p> <p>Metodyka: badanie pierwotne i wtórne, opisy przypadków dotyczące rzadkich AEs</p>	
Mullins 2007	<p>Cel: porównanie częstości hipoglikemii przy stosowaniu insuliny glargine lub NPH</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE, BIOSIS (V 2004)</p>	<p>Populacja: T1DM, T2DM</p> <p>Interwencja: IGLar</p> <p>Komparatory: NPH</p> <p>Punkty końcowe: epizody hipoglikemii</p> <p>Metodyka: RCT, uwzględniające dane w postaci <i>patient-level</i></p>	<p>Włączone badania: 11 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: W połączonych analizach badań dotyczących cukrzycy typu 1 i 2, nieskorygowana wskaźnik hipoglikemii był niższy dla glargine niż dla NPH: 6,1 % niższy dla wszystkich objawowych hipoglikemii, 21,6 % niższy dla potwierdzonych hipoglikemii i 23,9 % niższy dla ciężkich hipoglikemii (we wszystkich przypadkach $p < 0,05$)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Wykazano, iż częstość epizodów hipoglikemii, obliczona bez dostosowania, wydaje się niedoszacowywać rzeczywistej różnicy pomiędzy IGLar a NPH. Pomimo to w większości przeprowadzonych analiz obserwowano istotną statystycznie przewagę IGLar nad NPH w tym zakresie. Przeprowadzona analiza z dostosowaniem do poziomu HbA_{1c} na końcu badania, wykazała większe (niż w przypadku analizy bez dostosowania) względne zmniejszenie ryzyka u pacjentów stosujących IGLar w porównaniu z pacjentami stosującymi NPH. Największy efekt związany ze stosowaniem IGLar obserwowano w badaniach fazy IV.</p>
Monami 2008	<p>Cel: porównanie LAA z NPH w cukrzycy typu 2</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (II 2008)</p>	<p>Populacja: T2DM</p> <p>Interwencja: LAA (IGlar/IDet)</p> <p>Komparatory: NPH</p> <p>Punkty końcowe: HbA_{1c}, BMI, epizody hipoglikemii</p> <p>Metodyka: RCT, w których okres obserwacji wynosił ≥ 12 tyg.</p>	<p>Włączone badania: 14 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: W przypadku obu analogów zostało zmniejszone ryzyko nocnych i objawowych hipoglikemii (OR:0,46 [0,38-0,55] i 0,69 [0,6-0,8], w obu przypadkach $p < 0,01$)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: LAA wykazują porównywalną do NPH skuteczność w odniesieniu do kontroli glikemii oraz w porównaniu z NPH redukują ryzyko wystąpienia nocnych i objawowych epizodów hipoglikemii. Stosowanie IDet wiąże się z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka przyrostu masy ciała w porównaniu do NPH.</p>
Pollock 2011	<p>Cel: ocena efektywności inicjowania terapii insulinowej insuliną glargine lub insuliną detemir w cukrzycy typu 2</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, ClinicalStudyResults.org., National Institute for Health Research Health Technology Assessment (HTA) program (do XI 2009)</p>	<p>Populacja: T2DM</p> <p>Interwencja: IGLar</p> <p>Komparatory: NPH, OAD</p> <p>Punkty końcowe: HbA_{1c}, dawka insuliny, zmiana masy ciała, epizody hipoglikemiczne</p> <p>Metodyka: Badania opisujące rutynową praktykę („<i>Real world</i>” reports)</p>	<p>Włączone badania: 13 badań opisujących rutynową praktykę</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Stosowanie LAA (IGlar i IDet) w rutynowej praktyce wiązało się z redukcją HbA_{1c} o wartości zależnej od rodzaju wcześniejszej terapii. Zmiana terapii na LAA związana była z mniejszą redukcją przyrostu masy ciała niż opisywano to we wcześniejszych doniesieniach literaturowych. Częstość występowania epizodów hipoglikemii w trakcie terapii LAA była niższa u pacjentów rozpoczynających insulinoterapię oraz porównywalna do częstości raportowanej u pacjentów stosujących terapię LAA z bolusem.</p>
Pontioli 2012	<p>Cel: ocena efektów różnych schematów i analogów insuliny</p>	<p>Populacja: T2DM</p> <p>Interwencja: IGLar</p>	<p>Włączone badania: 67 badań</p> <p>Kluczowe wyniki: Ostateczna HbA_{1c}, zmiana HbA_{1c}, hipoglikemia, nocna hipoglikemia i ciężka hipoglikemia były związane z</p>

	<p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library (do VI 2010), referencje odnalezionych publikacji, doniesienia konferencyjne</p>	<p>Komparatory: NPH</p> <p>Punkty końcowe: HbA_{1c}, epizody hipoglikemii, FBG</p> <p>Metodyka: RCT, opublikowane w języku angielskim w postaci pełnych tekstów, o schemacie równoległym lub skrzyżowanym, w których okres obserwacji wynosił 12-52 tyg.</p>	<p>intensywnością leczenia. Ostateczny wskaźnik HbA_{1c} był wyższy w schematach bazalnych niż dwa razy na dobę lub posiłkowych, i dwa razy dziennie niż w schematach posiłkowych, z przeciwstawnymi wynikami dotyczącymi hipoglikemii. W ramach schematów bazalnych, detemir i glargine były podobne do insuliny NPH, jeśli chodzi o HbA_{1c}, z mniejszą liczbą hipoglikemii i nocnych hipoglikemii; w przypadku posiłkowych schematów, nowe analogi były bardziej skuteczne niż zwykła insulina, jeśli chodzi o wskaźnik HbA_{1c}, a wywoływały mniej hipoglikemii. Efekt glargine na wskaźnik HbA_{1c} i hipoglikemii zmniejszał się ze wzrostem liczby wstrzyknięć insuliny.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: LAA (IGlar i IDet) w porównaniu z NPH charakteryzują się porównywalną skutecznością w odniesieniu do HbA_{1c} oraz mniejszą częstością epizodów hipoglikemii, w tym także epizodów nocnych. Efekt IGlar w odniesieniu do HbA_{1c} oraz epizodów hipoglikemii wraz ze wzrostem liczby iniekcji ulegał zniesieniu.</p>
Rolla 2005	<p>Cel: przegląd danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa <i>premixed insulin analogues</i> w porównaniu z <i>human insulin 70/30</i> lub insulinami bazalnymi i dyskusja nad ich użyciem w leczeniu cukrzycy typu 2</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (V 2005, ADA, IDF, EASD (2003; 2004)</p>	<p>Populacja: T2DM</p> <p>Interwencja: MIX</p> <p>Komparatory: HI, insuliny bazalne (m.in. IGlar)</p> <p>Punkty końcowe: FPG, PPG, epizody hipoglikemii, HbA_{1c}</p> <p>Metodyka: RCT</p>	<p>Włączone badania: bd</p> <p>Kluczowe wyniki: Mieszanki insulinowe pozwalają dostarczyć zarówno insulinę bazalną, jak i posiłkową w 1 wstrzyknięciu i są wygodniejsze niż mieszanki HI. Składnik o szybkim działaniu jest absorbowany i oczyszczany szybciej, pozwalając w ten sposób na administrowanie czasem posiłku i zapewnienie lepszej kontroli glikemii po posiłku. Mimo, że istnieje zwiększone ryzyko łagodnej hipoglikemii, 3 porównawcze, randomizowane próby pokazały, że pacjenci używający mieszanek analogowych dwa razy dziennie mają większą szansę osiągnięcia celu wartości glikozylowanej hemoglobiny (HbA_{1c}) w porównaniu z tymi, którzy używają tylko insuliny glargine raz na dobę.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: MIX wykazują zbliżony do fizjologicznego profil działania. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy MIX a HI (70/30) w odniesieniu do HbA_{1c} oraz epizodów hipoglikemii, natomiast w porównaniu do IGlar wykazano wyższe ryzyko epizodów hipoglikemii. Pacjenci stosujący MIX 2 razy na dobę mają większe prawdopodobieństwo uzyskania docelowych wartości HbA_{1c} niż pacjenci stosujący IGlar raz na dobę. Konieczne są dalsze badania potwierdzające uzyskane wyniki w praktyce klinicznej.</p>
Qayyum 2008	<p>Cel: podsumowanie angielskojęzycznej literatury na temat efektywności i bezpieczeństwa mieszanek insulinowych w porównaniu do innych leków przeciwcukrzycowych u dorosłych z cukrzycą typu 2</p> <p>Synteza wyników: ilościowa, jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, CENTRAL, nieopublikowane dokumenty FDA i EMA, dane od producentów leków, artykuły opublikowane w 13</p>	<p>Populacja: T2DM, osoby dorosłe</p> <p>Interwencja: MIX</p> <p>Komparatory: LAA / HI (mieszanka) / inne insuliny /inne leki niebędące insuliną</p> <p>Punkty końcowe: śmiertelność (ogółem/ z przyczyn sercowo-naczyniowych), chorobowość (powikładnia sercowo-naczyniowe), HbA_{1c}, epizody hipoglikemii, FBG, PPG, przyrost masy ciała</p> <p>Metodyka: RCT, nRCT z grupą kontrolną, bez</p>	<p>Włączone badania: 43 RCT, 2 nRCT</p> <p>Kluczowe wyniki: Dowody z badań klinicznych były niejednoznaczne dla wyników klinicznych, takich jak śmiertelność. W związku z tym, ocena koncentruje się na pośrednich efektach. Mieszanki analogów insuliny były podobne do mieszanek HI w kontekście zmniejszania poziomu glukozy na czczo, poziomu stężenia hemoglobiny A_{1c} oraz częstości występowania hipoglikemii, ale są bardziej skuteczne w zmniejszaniu poziomu glukozy po posiłku (średnia różnica, -1,1 mmol / L; 95% CI, -1,4 do -0,7 mmol / L [-19,2 mg / dL; 95% CI, -25,9 do -12,5 mg / dL]). W porównaniu z długo działającymi analogami insuliny, mieszanki analogów insuliny były lepsze w kontekście zmniejszania stężenia glukozy po posiłku (średnia różnica, 1,5 mmol / l; CI, -1,9 do -</p>

	<p>czasopismach medycznych referencje odnalezionych pozycji, ClinicalTrials.gov, ClinicalStudyResults.org.</p>	<p>względem na okres obserwacji oraz wielkość próby, opublikowane w języku angielskim, w schemacie równoległym lub skrzyżowanym</p>	<p>1,2 mmol / l [-27,9 mg / dL; CI, -34,3 do -21,5 mg / dL]) i poziomu hemoglobiny A1c (średnia różnica, -0,39% [CI, -0,50% do -0,28%]), ale były gorsze w zmniejszaniu poziomu glukozy na czczo (średnia różnica, 0,7 mmola / L, CI, od 0,3 do 1,0 mmol / L [12,0 mg / dL; CI, 6,0 do 18,1 mg / dL]) i wiązały się z większą częstością występowania hipoglikemii. W porównaniu z nieinsulinowymi środkami przeciwcukrzycowymi, mieszanki analogów insulinowych są skuteczniejsze w zmniejszaniu poziomów glukozy na czczo (średnia różnica -1,1 mmol / L; CI, od -1,7 do -0,6 mmol / L [-20,5 mg / dL; CI -29,9 do -11,2 mg / dL]) poziomu glukozy po posiłku (średnia różnica -2,1 mmol / L; CI, od -3,4 do -0,8 mmol / L [-37,4 mg / dL; CI -61,0 do -13,7 mg / dL]), i poziomu hemoglobiny A1c (średnia różnica, -0,49% [CI, od -0,86% do -0,12%]), lecz były związane z większą częstością występowania hipoglikemii.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Mieszanki analogów insuliny zapewniają porównywalną do mieszanek HI kontrolę glikemii oraz wykazują pod tym względem przewagę nad LAA oraz lekami niebędącymi insuliną.</p>
Singh 2009b	<p>Cel: porównanie efektów analogów insulinowych z konwencjonalnymi insulinami w leczeniu cukrzycy typu 1, 2 oraz ciążyowej</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (1966-2007), MEDLINE In Process and Other Non-Indexed Citations, MEDLINE daily-update, EMBASE (1980-IV 2007), BIOSIS Previews (1989-2007), Cochrane L brary (Issue 3, 2007); "szara literatura", dane producentów leków</p>	<p>Populacja: T1DM, T2DM, cukrzyca ciążowa</p> <p>Interwencja: LAA (IGlar, IDet)</p> <p>Komparatory: NPH</p> <p>Punkty końcowe: HbA_{1c}, epizody hipoglikemii, jakość życia, satysfakcja pacjentów, powikłania cukrzycy (w tym zgon), AEs, dodatkowe punkty końcowe oceniane w poprzednich publikacjach: FPG, poziom glukozy 2h po posiłku, przyrost masy ciała, poziom cholesterolu, ciśnienie krwi</p> <p>Metodyka: RCT, opublikowane w języku angielskim</p>	<p>Włączone badania: 49 RCT (LAA)</p> <p>Kluczowe wyniki: Różnice między długo działającymi analogami insuliny a insuliną NPH pod względem wskaźnika hemoglobiny A1c były minimalne wśród dorosłych z cukrzycą typu 2 (średnia ważona różnic dla insuliny glargine: -0,05%, 95% CI: -0,13% do 0,04%; dla insuliny detemir: 0,13%, 95% CI: 0,03% do 0,22%)</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: LAA wykazują względną przewagę nad standardowymi insulinami w odniesieniu do kontroli glikemii oraz redukcji ryzyka epizodów hipoglikemii. Konieczne są dalsze badania o wysokiej jakości metodologicznej potwierdzające ich wpływ na redukcję ryzyka powikłań cukrzycy.</p>
Swinnen 2011	<p>Cel: określenie czy glargine jest nie gorsza niż detemir w kontekście częstości pacjentów, którzy osiągają A1C < 7 % bez objawowej hipoglikemii ≤ 3,1 mmol/l</p> <p>Synteza wyników: ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (I 2011), EMBASE (I 2011), The Cochrane Library (X 2010), ClinicalStudyResults.org, ClinicalTrials.gov, Controlled-Trials.com., ADA, EASD (2000-2009)</p>	<p>Populacja: T2DM</p> <p>Interwencja: IGlar, IDet</p> <p>Komparatory: nie dotyczy</p> <p>Punkty końcowe: Kontrola glikemii (HbA_{1c}, FBG, odsetek pacjentów, którzy uzyskali docelowy poziom HbA_{1c} z/bez epizodów hipoglikemii, Epizody hipoglikemii, Dawka insuliny, Reakcje w miejscu podania, Przyrost masy ciała, Jakość życia, Śmiertelność, Wahania poziomu glikemii na czczo, Dobowe wahania profilu glikemii, Koszty</p> <p>Metodyka: RCT, w których okres obserwacji wynosił ≥ 12 tyg.</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: Kontrola glikemii, mierzona glikozylowaną hemoglobiny A1c (HbA_{1c}) i HbA_{1c} równym lub mniejszym niż 7%, z lub bez hipoglikemii, nie różniły się istotnie statystycznie w obu grupach. Wyniki nie wykazały istotnych różnic w ogólnej, nocnej i ciężkiej hipoglikemii w obu grupach.</p> <p>Insulina detemir wiązała się z mniejszym przyrostem masy ciała. Leczenie insuliną glargine powodowało niższe stężenie insuliny podstawowej i niższa liczba reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Nie było istotnych różnic w zmienności FPG lub glikemii w profilach 24 godzinnych pomiędzy grupami. Nie można było wyciągnąć wniosków na temat jakości życia, kosztów lub śmiertelności. Tyko w jednym badaniu podano wyniki dotyczące jakości życia powiązanej ze zdrowiem ochrony zdrowia i nie stwierdzono w nim istotnych różnic pomiędzy grupami.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Nie wykazano istotnych statystycznie</p>

			różnic pomiędzy IDet i IGLar w odniesieniu do skuteczności i bezpieczeństwa. W celu osiągnięcia właściwej kontroli glikemicznej IDet podawano częściej, tj. 2razy na dobę w wyższych dawkach, natomiast IGLar podawano raz na dobę. Terapii IDet towarzyszył mniejszy przyrost masy ciała, podczas gdy terapii IGLar mniejsza częstość występowania reakcji w miejscu podania.
Thisted 2006	<p>Cel: prezentacja informacji na temat insuliny glargine</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, Web of Science (BD)</p>	<p>Populacja: T1DM, T2DM, populacja pediatryczna</p> <p>Interwencja: IGLar</p> <p>Komparatory: NPH, MIX</p> <p>Punkty końcowe: HbA_{1c}, epizody hipoglikemii, jakość życia</p> <p>Metodyka: RCT, nRCT</p>	<p>Włączone badania: BD</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Zarówno badania RCT jak i nRCT wykazały, że IGLar stosowany raz na dobę, jako insulina bazalna u pacjentów z T2DM charakteryzuje się porównywalną do NPH skutecznością w odniesieniu do kontroli glikemii oraz mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii. Mieszanki insulinowe (z Asp i z Lis) zapewniają w porównaniu z IGLar lepszą kontrolę glikemii, przy czym IGLar charakteryzuje się mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii. Dodatkowo, u pacjentów stosujących IGLar, obserwowano poprawę jakości życia.</p>
Wang 2003	<p>Cel: pomoc w odnalezieniu miejsca w leczeniu insuliny glargine</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE, EMBASE (1966-X 2002), PREMEDLINE (do XI 2002), referencje odnalezionych</p>	<p>Populacja: T1DM, T2DM</p> <p>Interwencja: IGLar</p> <p>Komparatory: NPH</p> <p>Punkty końcowe: HbA_{1c}, FPG, FBG, dawka insuliny, epizody hipoglikemii, jakość życia, AEs</p> <p>Metodyka: Badania (≥100 pacjentów) opublikowane w języku angielskim</p>	<p>Włączone badania: 14 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: Stosowanie IGLar w porównaniu z NPH wiązało się obniżeniem poziomu FPG, FBG oraz istotną statystycznie redukcją częstości nocnych epizodów hipoglikemii u pacjentów z T2DM. Wnioski z badań różniły się w odniesieniu do przyrostu masy ciała oraz epizodów hipoglikemii.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: IGLar podawana raz na dobę wykazuje stały w czasie (w trakcie 24h) profil działania bez wyraźnego szczytu. IGLar wykazuje porównywalną do NPH skuteczność, związaną z redukcją HbA_{1c}. Ponadto wskazano, że stosowanie IGLar w porównaniu z NPH wiązało się obniżeniem poziomu FPG, FBG oraz istotną statystycznie redukcją częstości nocnych epizodów hipoglikemii u pacjentów z T2DM.</p>
Esposito 2012	<p>Cel: porównanie efektów działania ILPS w stosunku do insuliny glargine i detemir</p> <p>Synteza wyników: ilościowa, jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (do 02.2012), EMBASE (do 02.2012) The Cochrane Library (do 02.2012), CINAHL (do 02.2012)</p>	<p>Populacja: T2DM</p> <p>Interwencja: ILPS</p> <p>Komparatory: IGLar, IDet</p> <p>Punkty końcowe: HbA_{1c}, FPG, FBG, epizody hipoglikemii, dawka insuliny, zmiana masy ciała</p> <p>Metodyka: Badania RCT ≥ 12 tygodni</p>	<p>Włączone badania: 4 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: Nie było różnicy w ogólnej liczbie hipoglikemii, ale znacznie więcej nocnych hipoglikemii zdarzało się przy stosowaniu ILPS w porównaniu do insuliny porównawczych (średnia różnica 0,099 wydarzenia / pacjenta / 30 dni [95% CI 0.03-0.17]).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między długą działającymi analogami insuliny (IGlar/IDet) a protaminowaną insuliną lispro w kontekście osiągnięcia kontroli glikemii. Odnotowano natomiast częstsze epizody hipoglikemii nocnej wśród pacjentów leczonych insuliną lispro w porównaniu do IGLar/IDet.</p>
Rys 2014	<p>Cel: porównanie kontroli glikemii i wybranych wyników klinicznych u chorych na cukrzycę typu 2 niewystarczająco kontrolowanych OAD, których leczenie zostało zintensyfikowane przez dodanie BiAsp 30 lub insuliny glargine</p>	<p>Populacja: T2DM</p> <p>Interwencja: OAD+BiAsp 30</p> <p>Komparatory: OAD+IGlar</p> <p>Punkty końcowe: HbA_{1c}, FPG, PG, epizody hipoglikemii, zmiana masy ciała, bezpieczeństwo (działania niepożądane, utrata</p>	<p>Włączone badania: 5 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: Synteza ilościowa wykazała że BiAsp 30 obniżył poziom HbA_{1c} skuteczniej niż IGLar (95% CI): - 0,21% (- 0,35% - - 0,08%).</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: BiAsp podawana w skojarzeniu z OAD prowadzi do lepszej kontroli glikemii w porównaniu z insuliną IGLar u pacjentów z T2DM, przy czym BiAsp podawana według schematu <i>bid</i></p>

	<p>Synteza wyników: ilościowa, jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (03.2013), EMBASE (03.2013), The Cochrane Library (03.2013)</p>	<p>z badania)</p> <p>Metodyka: badania RCT</p>	<p>proceed do znamiennego wzrostu masy ciała w porównaniu do terapii IGLar. Nie zauważono istotnych statystycznie różnic pod względem częstości występowania epizodów hipoglikemii, przy czym BIAsp w porównaniu do IGLar w znamienno statystycznie sposób zwiększał ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem.</p>															
Cai 2013	<p>Cel: rekomendacja indeksu GSCI w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa schematów leczenia insuliną</p> <p>Synteza wyników: jakościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE (1966-12.2012), EMBASE (1974-12.2012), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (1966-12.2012)</p>	<p>Populacja: T2DM, > 18 lat</p> <p>Interwencja: długo działająca insulina bazalna, NPH, MIX, doustne leki przeciwcukrzycowe, insulina w bolusie</p> <p>Komparatory: nie dotyczy</p> <p>Punkty końcowe: Indeks bezpiecznej kontroli glikemii (GSCI, ang. <i>Glucose Safety Control Index</i>) obliczony w oparciu o HbA_{1c} oraz epizody hipoglikemii</p> <p>Metodyka: badania randomizowane, opublikowane w języku angielskim, z ≥ 12 tygodniowym okresem obserwacji</p>	<p>Włączone badania: 50 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Porównanie</th> <th>GSCI_{%A1c>1}</th> <th>GSCI_{ΔA1c>1}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Długo działająca insulina bazalna/NPH</td> <td>100 %</td> <td>94,44 %</td> </tr> <tr> <td>Mieszanki insulinowe/doustne leki przeciwcukrzycowe w skojarzeniu z insuliną bazalną</td> <td>45,5 %</td> <td>38,9 %</td> </tr> <tr> <td>Mieszanki insulinowe/doustne leki przeciwcukrzycowe</td> <td>100 %</td> <td>50 %</td> </tr> <tr> <td>Mieszanki insulinowe/skojarzona terapia insuliną bazalną i insuliną w bolusie</td> <td>37,5 %</td> <td>50 %</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów przeglądu: Długo działające analogi insuliny (IGlar/IDet) są skuteczniejsze pod względem osiągnięcia GSCI w porównaniu z insuliną NPH. Doustne leki przeciwcukrzycowe w skojarzeniu z bazalną insuliną są skuteczniejsze pod względem osiągnięcia GSCI w porównaniu z mieszankami insulinowymi. Monoterapia lekami nie insulinowymi jest porównywalna do terapii mieszankami insulinowymi, natomiast terapia insuliną bazalną w skojarzeniu z insuliną posiłkową jest skuteczniejsza niż terapia mieszankami insulinowymi pod względem osiągnięcia GSCI.</p>	Porównanie	GSCI _{%A1c>1}	GSCI _{ΔA1c>1}	Długo działająca insulina bazalna/NPH	100 %	94,44 %	Mieszanki insulinowe/doustne leki przeciwcukrzycowe w skojarzeniu z insuliną bazalną	45,5 %	38,9 %	Mieszanki insulinowe/doustne leki przeciwcukrzycowe	100 %	50 %	Mieszanki insulinowe/skojarzona terapia insuliną bazalną i insuliną w bolusie	37,5 %	50 %
Porównanie	GSCI _{%A1c>1}	GSCI _{ΔA1c>1}																
Długo działająca insulina bazalna/NPH	100 %	94,44 %																
Mieszanki insulinowe/doustne leki przeciwcukrzycowe w skojarzeniu z insuliną bazalną	45,5 %	38,9 %																
Mieszanki insulinowe/doustne leki przeciwcukrzycowe	100 %	50 %																
Mieszanki insulinowe/skojarzona terapia insuliną bazalną i insuliną w bolusie	37,5 %	50 %																
Bi 2012	<p>Cel: porównanie efektywności i bezpieczeństwa schematów leczenia opartych na LAA w stosunku do innych preparatów u pacjentów z cukrzycą typu 2, nieleczonych wcześniej insuliną, u których leczenie OAD zawiodło</p> <p>Synteza wyników: jakościowa, ilościowa</p>	<p>Populacja: pacjenci z T2DM oraz z nieprawidłową kontrolą glikemii pomimo terapii OAD</p> <p>Interwencja: LAA</p> <p>Komparatory: NPH, insuliny krótkodziałające, GLP-1, dwufazowe analogi insuliny</p>	<p>Włączone badania: 22 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: Długodziałające insuliny nie miały istotnej statystycznie przewagi w zakresie zmniejszania poziomu hemoglobiny A1C w porównaniu do insuliny krótkodziałających, NPH oraz GLP-1. W porównaniu z insuliną krótkodziałającą, insulina miała podobne wyniki pod względem epizodów hipoglikemii, a wyższość w mniejszym</p>															

	<p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: MEDLINE(1980- 03.2010), EMBASE (1980-03.2010), Cochrane Central Register of Controlled Trials (1980-03.2010)</p>	<p>Punkty końcowe: HbA_{1c}, FPG, PG, zmiana masy ciała, zmiana dawki insuliny, bezpieczeństwo (działania niepożądane, utrata z badania, epizody hipoglikemii ciężkich i nocnych)</p> <p>Metodyka: badania randomizowane, opublikowane w języku angielskim, z ≥ 12 tygodniowym okresem obserwacji</p>	<p>przyroście masy ciała była niespójna. W porównaniu do dwufazowych analogów insuliny, długodziałające analogi insuliny wiązały się z mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii i mniejszym przyrostem wagi. W porównaniu insuliną NPH, długodziałające analogi insuliny wiązały się z mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii oraz nocnej hipoglikemii. W porównaniu do analogów GLP-1, długodziałające analogi insuliny wiązały się z mniejszą liczbą powiązanych z leczeniem działań niepożądanych, lecz z większym przyrostem masy.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Rozpoczęcie insulinoaterapii długo działającymi analogami (IGlar/ IDet) u pacjentów nieosiągających kontroli glikemii jest porównywalne pod względem skuteczności i bezpieczeństwa do terapii z zastosowaniem szybko działających analogów lub insuliny NPH, i analogami GLP-1. Terapia IGlar/IDet charakteryzuje się nieznacznie gorszą skutecznością pod względem osiągnięcia kontroli glikemii i nieznacznie lepszym profilem bezpieczeństwa od terapii insulinami dwufazowymi. Nie są to jednak różnice istotne klinicznie.</p>
Zhuang 2013	<p>Cel: oszacowanie efektów terapeutycznych i bezpieczeństwa insuliny glargine i insuliny detemir w leczeniu cukrzycy typu 2</p> <p>Synteza wyników: jakościowa, ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: PubMed, EMBASE, Cochrane Library</p>	<p>Populacja: dorośli pacjenci z T2DM</p> <p>Interwencja: IGlar, IDet</p> <p>Komparatory: nie dotyczy</p> <p>Punkty końcowe: HbA_{1c}, FBG, zmiana masy ciała, bezpieczeństwo (epizody hipoglikemii, dobowy dawka insuliny)</p> <p>Metodyka: badania randomizowane porównujące terapie IGlar z IDet</p>	<p>Włączone badania: 3 RCT</p> <p>Kluczowe wyniki: Zarówno insulina glargine jak i insulina detemir mogą efektywnie kontrolować poziom glukozy u pacjentów z cukrzycą typu 2.</p> <p>Wnioski autorów przeglądu: Insulina detemir nie wykazuje wyższą skuteczność w kontroli glikemii w porównaniu do insuliny IGlar. IDet zamiennie statystycznie redukuje masę ciała w porównaniu do IGlar.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych wnioskodawca przeprowadził przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych dotyczących interwencji oraz populacji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie stosowano żadnych automatycznych filtrów. Strategia wyszukiwania obejmowała wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania.

Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Nie stosowano także zawężeń odnośnie do metodologii badań (w analizie klinicznej uwzględniano badania randomizowane, jak również nierandomizowane). Zrezygnowano z wprowadzania do strategii wyszukiwania słów kluczowych odnoszących się do komparatorów.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk, następnie poprawność przeprowadzonego wyszukiwania została potwierdzona przez drugiego analityka.

W celu identyfikacji publikacji, przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia pierwotnych i/lub wtórnych badań klinicznych: MEDLINE (przez PubMed), EMBASE, Biomed Central (przez PubMed), The Cochrane Library (CENTRAL), rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, ISRCTN), Centre for Reviews and Dissemination, strony wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, MHRA), strony towarzystw i organizacji zajmujących się problematyką cukrzycy (ADA, EASD) oraz strony producentów leków (Sanofi Aventis, Novo Nordisk, Eli Lilly, Polski Bioton).

Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 19 lutego 2014 roku. W trakcie ostatniej aktualizacji przeszukania, dokonanej w dniu 30 czerwca 2014 roku zidentyfikowano nowe dowody naukowe, które następnie zostały uwzględnione w niniejszej analizie.

W opinii analityka Agencji, strategia wyszukiwania została zaprojektowana prawidłowo, analityk nie wykrył błędów obniżających czułość zastosowanej strategii.

Dnia 15.07.2014r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne i aktualizujące w oparciu o strategię wnioskodawcy (w przypadku bazy Cochrane pominięto słowa kluczowe opisujące wskazanie). W wyniku wyszukiwania, Agencja zidentyfikowała 3 dodatkowe badania, które w opinii analityka powinny zostać włączone do analizy klinicznej. Ostatecznie wnioskodawca nie włączył ich, przedstawiając stosowne uzasadnienie.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Populację docelową stanowią pacjenci z T2DM wymagający insulinoterapii	<ul style="list-style-type: none"> przeprowadzone wyłącznie na populacji azjatyckiej, dotyczące pacjentów z T1DM lub populacji mieszanych pod względem typu cukrzycy, o ile nie przedstawiono wyników z uwzględnieniem podziału na grupy 	Brak uwag
Interwencja	IGlar w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych lub do insuliny posiłkowej: <ul style="list-style-type: none"> IGlar + OAD IGlar + bolus 	Nie zdefiniowano	Brak uwag
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Insulina ludzka (NPH) w terapii dodanej do OAD i/lub insuliny posiłkowej Insulina detemir (IDet) w terapii dodanej do OAD i/lub insuliny posiłkowej Mieszanki insuliny lub analogów insuliny ludzkiej (MIX) stosowane w monoterapii lub terapii dodanej do OAD 	inne niż zdefiniowane komparatory	Prawidłowo dobrane, zgodnie z aktualną praktyką kliniczną
Punkty	<ul style="list-style-type: none"> Kontrola glikemii: 	Nie zdefiniowano	Prawidłowo

końcowe	<ul style="list-style-type: none"> - HbA1c po ≥ 12 tyg. leczenia (redukcja stężenia, osiągnięcie docelowych wartości) - Glikemia na czczo (redukcja FPG/FBG, osiągnięcie wartości docelowych) • Końcowa dawka dobową insuliny • Przyrost masy ciała • Jakość życia (dowolną skalą) i satysfakcja z leczenia (wg DTSQ) • Epizody hipoglikemii: ogółem, objawowe, ciężkie i nocne • Działania niepożądane <ul style="list-style-type: none"> - AEs: ogółem, prowadzące do utraty zbadania, związane z leczeniem, reakcje w miejscu podania leku - SAEs: ogółem oraz: zgony i nowotwory. 		dobrane, zgodne z celem leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • badania RCT bezpośrednio porównujące IGLar względem komparatorów, w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych pod warunkiem, że przedstawiono w nich dane z fazy przed pierwszą zmianą terapii. • badania, w których grupę kontrolną stanowiła insulina NPL o właściwościach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych nieróżniących się od insuliny NPH. • badania obserwacyjne jednoramienne, oceniające IGLar względem terapii stosowanej przed włączeniem do badania (badania przed/po), obejmujące co najmniej 200 pacjentów leczonych IGLar 	<p>badania randomizowane o krótkich okresach obserwacji (<12 tyg.).</p> <p>niesystematyczne opracowania wtórne danych pierwotnych</p>	Włączono badania umożliwiające ocenę zarówno skuteczności klinicznej jak i ocenę skuteczności praktycznej
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim • badania przeprowadzone u ludzi • randomizowane badania kliniczne opublikowane w postaci pełnych tekstów 	porównujące komparatory pomiędzy sobą	Brak uwag

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy skuteczności klinicznej wnioskodawcy włączono **35 badań RCT** (pacjenci nieleczeni dotąd insulinami oraz 21 badań obserwacyjnych, w których populację stanowili chorzy poddani uprzednio insulinoterapii.

Tabela 12) porównujących:

IGlar vs NPH

- w terapii dodanej do OAD (11 badań, 14 publikacji): Arakaki 2013 (2 publikacje), Hsia 2011 (1 publikacja), Forst 2010 (1 publikacja), Esposito 2008 (1 publikacja), Eliaschewitz 2006 (1 publikacja), Fritsche 2003 (1 publikacja), Yki-Järvinen 2006 (2 publikacje), Riddle 2003 (1 publikacja), Massi-Benedetti 2003 (2 publikacje), Strojek 2010 (1 publikacja), Home 2014 (1 publikacja).
- w terapii dodanej do insuliny posiłkowej (2 badania, 4 publikacje): Koivisto 2011 (2 publikacje), Rosenstock 2001 (2 publikacje).
- w terapii dodanej do OAD z/bez insuliny posiłkowej (1 badanie, 3 publikacje)¹: Rosenstock 2009 (3 publikacje).

IGlar vs MIX

- w terapii dodanej do OAD (8 badań, 29 publikacji):
 - IGLar + OAD vs MIX: Al-Shaikh 2006 (1 publikacja), Janka 2005 (2 publikacje), Sichel 2007 (1 publikacja)
 - IGLar + OAD vs MIX + OAD: DURABLE 1 (13 publikacji), Kann 2006 (1 publikacja), Raskin 2005 (5 publikacji), Robbins 2007 (3 publikacje), Strojek 2009 (3 publikacje).
- w terapii dodanej do insuliny posiłkowej (8 badań, 19 publikacji): Bowering 2012 (1 publikacja), DURABLE 2 (2 publikacje), GINGER (3 publikacje), Giugliano 2014 (1 publikacja), Jain 2010 (3 publikacje), Riddle 2013 (2 publikacje), Rosenstock 2008 (5 publikacji), Tinahones 2014 (2 publikacje).

IGlar vs IDet

- w terapii dodanej do OAD (3 badania, 8 publikacji): Meneghini 2013 (1 publikacja), Rosenstock 2008 (2 publikacje), Swinnen 2009 (5 publikacji).
- w terapii dodanej do insuliny posiłkowej (2 badania, 3 publikacje): Hollander 2008 (2 publikacje), Raskin 2009 (1 publikacja).

¹Ze względu na odmienny charakter badania oceniającego to porównanie (różny od pozostałych badań okres obserwacji oraz schemat lekowy) wyniki tego badania analizowano oddzielnie.

Do analizy skuteczności praktycznej włączono także **42 badania nRCT** opisane w 54 publikacjach (Tabela 13 i Tabela 14). Łącznie zidentyfikowano 21 badań obserwacyjnych w których populację docelową stanowili

pacjenci nieleczeni dotąd insulinami oraz 21 badań obserwacyjnych, w których populację stanowili chorzy poddani uprzednio insulinoterapii.

Tabela 12. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – badania RCT

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Porównanie: IGlar + OAD vs NPH + OAD				
Arakaki 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 2. tyg. skringingu + 24 tyg. leczenia 	<ul style="list-style-type: none"> • IGlar przed snem + OAD w dawce sprzed badania w kombinacji z eksenatydem (N=168) • NPH przed snem + OAD w dawce sprzed badania w kombinacji z eksenatydem (N=171) <p>Dawka OAD była stała przez cały okres leczenia, dawka insuliny była miareczkowana przez okres pierwszych 8 tyg. badania przy zastosowaniu zdefiniowanej formy miareczkowania w celu uzyskania optymalnego poziomu glikemii na czczo (4,1-5,5 mmol/L dla IGlar i 4,4-5,5 mmol/L dla NPH)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek \leq 75 lat; 2) BMI \leq 45 kg/m²; 3) T2DM; 4) nieskuteczna kontrola glikemii za pomocą OADs (poziom HbA1C \geq 7,0% i \leq 10,0% 5) wcześniejsza terapia eksenatydem 10 μg 2x/d w kombinacji z metforminą (1500-2500 mg/d) z/bez sulfonilomocznikiem (co najmniej połowa dawki maksymalnej) lub pioglitazonem (30-45 mg/d) przez co najmniej 3 mies.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) terapia insuliną w okresie 2 lat przed badaniem; 2) istotne klinicznie zaburzenia hematologiczne, onkologiczne, nerkowe, sercowe lub związane z układem pokarmowym; 3) więcej niż jeden epizod ciężkiej hipoglikemii w okresie 6 miesięcy przed badaniem; 4) przyjmowanie leków przeciwcukrzycowych (innych niż będących przedmiotem badania) lub obniżających masę ciała; 5) stosowanie kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> zmiana stężenia HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> docelowe końcowe stężenie HbA1c (\leq7% i \leq6,5%); końcowa dawka dobową insuliny; zmiany masy ciała</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody nocnej, łagodnej, umiarkowanej, potwierdzonej, ciężkiej hipoglikemii; działania niepożądane</p>
Hsia 2011 <u>Źródło finansowania:</u> NIH	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non- equivalency • Jednoośrodkowe • Trzyramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 2 tyg. fazy runin +24 tyg. leczenia 	<ol style="list-style-type: none"> 1. IGlar rano + OADs w dawce sprzed badania (N=25) 2. IGlar wieczorem + OADs w dawce sprzed badania (N=30) 3. NPH + OADs w dawce sprzed badania (N=30) <p>Dawka insuliny była miareczkowana przez 8 tyg. rozpoczynając od dawki 10 U wśród pacjentów bez nadwagi i 16 U wśród pacjentów z nadwagą, aż do osiągnięcia glikemii na czczo \leq 120mg/dL</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek: 18 – 75 lat; 2) T2DM trwająca \geq 1 rok; 3) HbA1c 7,5% - 12,0% pomimo \geq 3 mies. terapii maksymalnymi dawkami tolerowanymi OADs w skojarzeniu (metformina, pochodne sulfonilomocznika i/lub tiazolidynodiony lub inne); 4) BMI 20 – 40 kg/m²; 5) brak wcześniejszej terapii insuliną za wyjątkiem kobiet w ciąży stosujących insulinę przez <1 tydz. podczas hospitalizacji)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) podejrzenie lub T1DM; 2) zaawansowana retinopatia proliferacyjna; 3) zawód wymagający zmian nocnych lub wpływający na nieregularne spożywanie posiłków; 4) ciąża lub karmienie piersią; 5) zaburzenia czynności wątroby, nerek lub stany zdrowotne mające wpływ na kontrolę glikemii</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> zmiana stężenia HbA1c na końcu badania</p> <p><u>II-rzędowe:</u> docelowe HbA1c (\leq7,0%); zmiana glikemii we krwi na czczo; satysfakcja pacjenta z leczenia; dobowy profil glikemii; zmiana masy ciała</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem, nocnej i ciężkiej; działania niepożądane</p>
Forst 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: bd • Jednoośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 12 tyg. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. IGlar przed snem + OAD w dawce sprzed badania w terapii kombinacyjnej (pochodne sulfonilomocznika z metforminą) (N=14) 2. NPH przed snem + OAD w dawce sprzed badania w terapii kombinacyjnej (pochodne sulfonilomocznika z metforminą) (N=14) <p>Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie wcześniej zdefiniowanym rozkładem w celu osiągnięcia FBG \leq 100 mg/dL (\leq 5,56 mmol/L).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) T2DM; 2) brak wcześniejszej terapii insuliną; 3) terapia pochodnymi sulfonilomocznika w kombinacji z metforminą przez co najmniej 3 miesiące; 4) HbA1c 6,5 - 8,5%; 5) stężenie proinsuliny o nieuszkodzonym łańcuchu: 7 -20 pmol/L)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) wcześniejsza terapia insuliną; agonistami γ-receptorów aktywowanym proliferatorami peroksydomów, glinidami lub inhibitorami glikozydazy w okresie 4 tygodni przed skringiem;</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> stężenie proinsuliny o nieuszkodzonym łańcuchu po posiłku</p> <p><u>II-rzędowe:</u> zmiana stężenia HbA1c; zmiana glikemii we krwi; końcowa dawka dobową insuliny</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem; działania niepożądane</p>

Cukrzyca typu 2

<p>Esposito 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Second University of Naples</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-equivalency • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 4. tyg. fazy runin + 36 tyg. leczenia) 	<p>1.IGlar przed snem + OAD w dawce sprzed badania (z wyłączeniem sulfonilomocznika) (N=55)</p> <p>2.NPL przed snem + OAD w dawce sprzed badania (z wyłączeniem sulfonilomocznika) (N=55)</p> <p>Dawka początkowa IGLar i NPH wynosiła 10 IU/dzień i była mierzona co tydzień celu osiągnięcia FBG ≤ 100 mg/dL ($\leq 5,56$ mmol/L).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) T2DM trwająca >2 lata; 2) wiek:30 – 70; 3) terapia stabilnymi dawkami metforminy lub pochodnymi sulfonilomocznika przez ≥ 3 mies.; 3) BMI: <40 kg/m²; 4) HbA1C 7,5% - 10,5%; 5) glukemii na czczo: $\geq 6,7$ mmol/l (≥ 120 mg/dl)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) wcześniejsze leczenie insuliną, innymi lekami przeciw cukrzycowymi lub trójlekową terapią doustną w poprzednich 6 mies.; 3) terapia lekiem będącym w fazie badań klinicznych w poprzednich 3 mies.; 4) retinopatia zagrażająca utratą wzroku; 5) stosowanie leków wpływających na kontrolę glikemii (glikokortykosteroidy, leki wpływające na utratę masy ciała); 5) nieświadomość hipoglikemii lub nawracająca poważna hipoglikemia; 6) przewidywane zmiany w terapii współtowarzyszącej wpływające na kontrolę glikemii; 7) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe: ≥ 180 mmHg; rozkurczowe: ≥ 105 mmHg); 8) jakkolwiek choroba somatyczna lub psychiczna mogąca przyczynić się do niskiego adherence stosowania insuliny; 9) obecność przeciwciał przeciwko dekarboksylazie kwasu glutaminowego lub poziom peptydu C <0,76 ng/l; 10) nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych (wzrost aktywności enzymów wątrobowych >3 GGN, poziom kreatyniny >123,8 μmol/l) 11) uzależnienia od leków w wywiadzie; 12) niskie adherence do samodzielnej kontroli glukemii; 13) ciąża lub karmienie piersią;</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> poziom HbA1c na końcu badania</p> <p><u>II-rzędowe:</u> docelowe końcowe stężenie HbA1c $\leq 7\%$; glukemia w osoczu na czczo</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem, objawowej, nocnej i ciężkiej; działania niepożądane</p>
<p>Eliaschewitz 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Equivalence. Superiority przy potwierdzeniu equivalence • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 4. tyg. fazy runin + 24 tyg. leczenia) 	<p>1.IGlar przed snem + OAD: glimepiryd (4 mg/dobę) (N=231)</p> <p>2.NPH przed snem + OAD: glimepiryd (4 mg/dobę) (N=250)</p> <p>Dawka OAD była stała przez cały okres leczenia, dawka insuliny była mierzona przez okres pierwszych 6 tyg. przy zastosowaniu zdefiniowanej formy mierzona lub określonej przez badaczy w celu osiągnięcia glikemii na czczo ≤ 100 mg/dL ($\leq 5,5$ mmol/L).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) wiek ≤ 75 lat, 2) BMI ≤ 35 kg/m²; 3) T2DM; 4) nieskuteczna kontrola glukemii za pomocą OADs (poziom HbA1C $\geq 7,5\%$ i $\leq 10,5\%$; poziom glikemii na czczo ≥ 100 mg/dL [$\geq 5,5$ mmol/L]); 5) wcześniejsza terapia OADs (pochodne sulfonilomocznika, włączając glimepiryd, lub kombinację sulfonilomocznika z innymi OADs takimi jak metformina lub akarboza) przez co najmniej 6 miesięcy. Wcześniejsze dawki sulfonilomocznika musiały być równoważne co najmniej do 3 mg glimepirydu; 6) pacjenci zdolni i chętni do przyjmowania terapii przeciw cukrzycowej i samodzielnego kontrolowania poziomu glukozy we krwi w warunkach domowych.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) terapia insuliną w okresie 3 miesięcy przed badaniem; 2) ciąża lub laktacja; 3) prawdopodobieństwo leczenia lekami niedopuszczonych w protokole badania (włączając nieselektywne β-blokery i kortykosteroidy o działaniu ogólnoustrojowym); 4) pacjenci włączeni do wcześniejszych badań dotyczących insuliny glargine; 5) pacjenci otrzymujący badany lek w okresie 3 miesięcy przed badaniem; 6) nadużywanie alkoholu w wywiadzie; 7) u kobiet w wieku rozrodczym brak stosowania antykoncepcji</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> zmiana stężenia HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> odpowiedź na leczenie; zmiana glukemii we krwi na czczo; satysfakcja pacjenta z leczenia; końcowa dawka dobowo insuliny</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody nocnej, łagodnej, umiarkowanej, potwierdzonej, ciężkiej hipoglikemii; działania niepożądane</p>

Cukrzyca typu 2

<p>Fritsche 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Equivalence • Wieloośrodkowe • Trzyramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 4. tyg. fazy runin + 24 tyg. leczenia) 	<p>IGlar rano + OAD sprzed badania odstawione. Pacjenci otrzymywali glimepiryd (3 mg/dobę) (N=236)</p> <p>IGlar przed snem + OADs sprzed badania odstawione. Pacjenci otrzymywali glimepiryd (3 mg/dobę) (N=227)</p> <p>NPH przed snem + OADs sprzed badania odstawione. Pacjenci otrzymywali glimepiryd (3 mg/dobę) (N=232)</p> <p>Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie wcześniej zdefiniowanym rozkładem w celu osiągnięcia FBG ≤ 100 mg/dL (≤5,56 mmol/L).</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) T2DM; 2) wiek ≤ 75 lat; 3) BMI ≤ 35 kg/m²; 4) wcześniejsza doustna terapia z zastosowaniem sulfonilomocznika w monoterapii lub w połączeniu z metforminą lub akarbozą; 5) glikemia na czczo 6,7 mmol/L lub więcej (≥ 120 mg/dL); 6) HbA1C ≥ 7,5% i ≤ 10,5%.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) ciąża lub laktacja; 2) leczenie z zastosowaniem insuliny lub jakichkolwiek badanych leków w okresie 3 miesięcy poprzedzających badanie; 3) występowanie jakichkolwiek klinicznie istotnych chorób somatycznych lub psychicznych</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> zmiana stężenia HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> docelowe HbA1c (≤7,5%); zmiana glikemii we krwi na czczo; średni dobowy profil glikemii; docelowe FPG; zmiana masy ciała; końcowa dawka dobową insuliny</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem, objawowej, nocnej i ciężkiej; działania niepożądane</p>
<p>Yki-Järvinen 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non- equivalency • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 4 tyg. fazy runin + 36 tyg. leczenia. 	<p>IGlar przed snem + OADs w dawce sprzed badania (metformina) (N=61)</p> <p>NPH przed snem + OADs w dawce sprzed badania (metformina) (N=49)</p> <p>Początkowa wieczorna dawka obu insulin wynosiła 10 IU dla wszystkich pacjentów, którzy przyjmowali metforminę w monoterapii i 20 IU w przypadku pacjentów stosujących przed badaniem metforminę i pochodne sulfonilomocznika</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) T2DM słabo kontrolowana (HbA1C 8,0% lub więcej), za pomocą OADs; 2) wiek 35-75 lat; 3) terapia stałą dawką sulfonilomocznika i metforminy (≥ 1,5 g) lub tylko metforminą, przez okres co najmniej 3 miesięcy, 4 tygodnie przed włączeniem do badania; 3) BMI 20-40 kg/m²; 4) HbA1C ≥ 8%; 5) średni poziom glikemii na czczo ≥ 7 mmol/L; 6) stężenie peptydu C na czczo ≥ 0,33 nmol/L.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) stosowanie innych doustnych leków przeciwcukrzycowych; 2) wcześniejsze stosowanie insuliny; 3) pozytywny wynik testu na obecność przeciwciała GAD; 4) kwasica ketonowa w wywiadzie; 5) postępowanie niezgodne z zaleceniami dotyczące badania glikemii na czczo i jeden dzienny profil w czasie pierwszych 2 tygodni okresu wprowadzania; 6) nieprawidłowe wyniki laboratoryjne, włączając enzymy wątrobowe, przewyższające trzykrotnie górną granicę normy i stężenie kreatyniny ≥ 120 μmol/l (≥ 1,4 mg/dl); 7) obecne lub przeszłe nadużywanie alkoholu lub narkotyków; 8) praca na nocnej zmianie; 9) ciąża; 10) stosowanie badanych leków w okresie 2 miesięcy przed badaniem; 11) przyjmowanie leków, mających wpływ na kontrolę cukru; 12) klinicznie istotne poważne choroby, inne niż cukrzyca, które mogłyby zaburzać realizację protokołu badania lub utrudniać interpretację wyników; 13) stan zdrowia pacjenta uniemożliwiający zrozumienie natury, zakresu i możliwych konsekwencji badania; 14) pacjenci z retinopatią cukrzycową wymagający leczenia chirurgicznego (laser lub inna metoda) w okresie 3 miesięcy przed lub w czasie trwania badania.</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> Zmiana stężenia HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> glikemia w osoczu na czczo; przyrost masy ciała; końcowa dawka dobową insuliny, parametry biochemiczne</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem, objawowej i ciężkiej; działania niepożądane</p>
<p>Riddle 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non- equivalency • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia 	<p>IGlar przed snem + OADs w dawce sprzed badania (N=367)</p> <p>NPH przed snem + OADs w dawce sprzed badania (N=389)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) T2DM trwająca ≥ 2 lata, 2) wcześniejsza terapia stałą dawką jednego lub dwóch OADs (sulfonilomocznik, metformina, pioglitazon, rosiglitazon) przez okres ≥ 3 miesiące; 2) wiek 30-70 lat; 3) BMI 26-40 kg/m²; 4) HbA1C 7,5-10,5%; 4) poziom glikemii na czczo ≥ 140 mg/dL (≥7,8</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> docelowe końcowe stężenie HbA1c ≤7%</p> <p><u>II-rzędowe:</u> glikemia w osoczu na czczo; zmiana stężenia HbA1c, średni dobowy profil glikemii; zmiana masy ciała; końcowa dawka</p>

	<ul style="list-style-type: none"> Okres obserwacji: 4 tyg. fazy runin + 24 tyg. leczenia. 	<p>Początkowa dawka obu insulin wynosiła 10IU, dawki były miareczkowane co tydzień zgodnie z poziomem BG, badany codziennie przez samego pacjenta. Dawki były miareczkowane do momentu, gdy FBG wynosił ≤ 100 mg/dl ($\leq 5,6$ mmol/l).</p>	<p>mmol/L).</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) wcześniejsze stosowanie insuliny za wyjątkiem cukrzycy ciąży lub przez okres < 1 tydzień; 2) stosowanie inhibitorów α-glukozydazy lub szybko działających leków wzmagających wydzielanie insuliny, stosowanie innych leków kontrolujących glikemię (włączając ogólnoustrojowe glikokortykoidy, nioselektywne β-blokery, leki powodujące spadek masy ciała; 3) kwasica ketonowa w wywiadzie lub osobiste zgłaszanie braku zdolności do rozpoznawania hipoglikemii; 4) ALAT lub ASPAT ponad dwukrotnie powyżej górnej granicy normy; 5) stężenie kreatyniny $\geq 1,5$ mg/dL dla mężczyzn, $\geq 1,4$ mg/dL dla kobiet; 6) nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie; 7) niezdolność podjęcia świadomej zgody; 8) pozytywny wynik badania na obecność przeciwciała GAD; 9) obecność w surowicy na czczo peptydu C.</p>	<p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem, nocnej i ciężkiej; działania niepożądane</p>
<p>Massi Benedetti 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Grant naukowy</p>	<ul style="list-style-type: none"> RCT Typ hipotezy: Non-equivalency Wieloośrodkowe Dwuramienne Brak zaślepienia Okres obserwacji: 56 (4 tyg. skringingu + 52 tyg. leczenia) 	<p>IGlar przed snem + OADs w dawce sprzed badania w terapii kombinacyjnej lub monoterapii (N=289)</p> <p>NPH przed snem + OADs w dawce sprzed badania w terapii kombinacyjnej lub monoterapii (N=281)</p> <p>Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie z poziomem FBG, kontrolowanym przez pacjenta. Optymalna dawka była osiągana w momencie, gdy FBG wynosiła 6,66 mmol/L (120 mg/dL) przez okres 2-4 dni z brakiem hipoglikemii nocnej. Początkowa dawka insuliny obliczana była na podstawie BMI oraz FBG.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) T2DM trwająca przynajmniej 3 lat; 2) wcześniejsza terapia OADs lub insuliną w kombinacji z sulfonilomocznikiem; 3) wiek 34-80 lat; 4) BMI < 40 kg/m²; 5) HbA1c 7,5-12%; 6) kobiety mogące być potencjalnie w ciąży stosujące odpowiednią metodę antykoncepcyjną; 7) zdolność i chęć do samokontroli poziomu glukozy we krwi, przy pomocy glukometru w domu.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) ciąża; 2) leczenie insuliną w ostatnich 4 tygodniach przed skringiem; 3) retinopatia cukrzycowa z chirurgicznym leczeniem 3 miesiące przed rozpoczęciem badania lub wymagająca leczenia w okresie 3 miesięcy przed badaniem; 4) prawdopodobieństwo stosowania leków w trakcie trwania badania, zakazanych w protokole badania; 5) praca na zmianie nocnej; 6) przyjmowanie któregoś z badanych leków w ostatnich dwóch miesiącach przed badaniem; 7) klinicznie istotne sercowo-naczyniowe, wątrobowe, neurologiczne, endokrynologiczne lub inne poważne ogólnoustrojowe schorzenia, które mogłyby zaburzać realizację protokołu badania lub utrudniać interpretację wyników; 8) nadużywanie alkoholu lub narkotyków w wywiadzie; 9) osłabione funkcjonowanie wątroby, nerek; 10) kwasica ketonowa w wywiadzie; 11) stan zdrowia pacjenta uniemożliwiający zrozumienie natury, zakresu i możliwych konsekwencji badania; 12) dowody na brak postawy współpracy; 13) brak możliwości uczestniczenia w wizytach.</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> zmiana stężenia HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> dobowy profil glikemii (FBG, FPG i inne); docelowa kontrola glikemii, zmiana masy ciała; końcowa dawka dobowy insuliny</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii objawowej, ciężkiej oraz nocnej; działania niepożądane</p>
<p>Strojek 2010</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly</p>	<ul style="list-style-type: none"> RCT Typ hipotezy: Non-inferiority, superiority Wieloośrodkowe 	<p>IGlar (przed snem)+ OADs w dawce sprzed badania (N=229)</p> <p>NPL (przed kolacją) + OADs w dawce sprzed badania (N=229)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) pacjenci nieleczeni insuliną; 2) wiek: ≥ 18 lat; 3) cukrzyca typu 2 trwająca ≥ 1 roku; 4) HbA1c $\geq 7,5\%$ i $\leq 10\%$; 5) stosowanie ≥ 2 OADs; 6) BMI: 25 – 45 kg/m²</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>I-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> średni poziom glikemii, docelowy poziom HbA1c $< 7\%$ lub $\leq 6,5\%$, średni dobowy profil glikemii, zmiana masy ciała, średnia dawka</p>

Cukrzyca typu 2

	<ul style="list-style-type: none"> Dwuramienne Brak zaślepienia Okres obserwacji: 24 tyg. 	Pacjenci stosujący, rosiglitazon na ≥ 2 tyg. przed randomizacją musieli rozpocząć stosowanie innego dodatkowego OADs i przerwać terapię rosiglitazonem. Jeśli dawka pioglitazonu przekraczała dawkę wskazaną w kombinacji z insuliną, zredukowano ją do dawki początkowej. W okresie pierwszych 4 tyg. ustalano dawkę insuliny. W okresie od 5 – 12 tyg. dodano 2 dawkę ILips jeśli występowały epizody nocnej hipoglikemii przed osiągnięciem docelowej glikemii, docelowa glikemii została osiągnięta ale przedposiłkowy poziom glukozy >7 mmol/l lub przy występowaniu epizodów hipoglikemii przy osiągniętej docelowej glikemii.	1) istotna klinicznie choroba nerek, wątroby lub serca; 2) stosowanie akarbozy, miglitolu, pramlinitidu, eksantynidu, repaglinidu lub nateglinidu na 3 mies., przed skринingiem	insuliny. <u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; działania niepożądane
Home 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis	<ul style="list-style-type: none"> RCT Typ hipotezy: Superiority Wieloośrodkowe Dwuramienne Brak zaślepienia Okres obserwacji: 2 tyg. fazy runin +36 tyg. leczenia +1 tydz. followup 	IGlar wieczorem + OADs: glimepiryd (≤ 2 mg) i metformina w dawce sprzed badania (N=352) NPH wieczorem + OADs: glimepiryd (≤ 2 mg) i metformina w dawce sprzed badania (N=349) Początkowa dawka obu insulin wynosiła 0,2U/kg. Dawka insuliny była miarczkowana zgodnie z poziomem FPG oraz nocnym pomiarem PG. Optymalna dawka była osiągana w momencie, gdy FPG w pomiarze porannym i nocnym zawierało się w przedziale 4,4–5,5 mmol/l.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) T2DM trwająca >1 rok; 2) brak wcześniejszej terapii insuliną; 3) wiek:30–70; 4) BMI: <40 kg/m ² ; 5) HbA1C 7% -10,5%; 6) wcześniejsza terapia OADs (metforminą ≥ 1000 mg/dzień, sulfonilomocznikiem, glinidami lub inhibitorami alfa-glukozydazy) w stabilnych dawkach przez okres ≥ 3 mies. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) ciąża (także planowana); 2) stosowanie inkretyn lub monoterapii tiazolidynionem w okresie ≥ 3 miesięcy przed skринingiem; 3) aktywna choroba oczu, wątroby nerek, neurologiczna, endokrynologiczna lub układu sercowo-naczyniowego oraz inne poważne choroby.	<u>I-rzędowe:</u> zmiana stężenia HbA1c na końcu badania <u>II-rzędowe:</u> dobowy profil glikemii (FPG, SMPG,) docelowe HbA1c ($<7\%$ i $< 6,5\%$); końcowa dawka dobowa insuliny; zmiana masy ciała; satysfakcja pacjenta z leczenia; <u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii objawowej, dziennej, nocnej i ciężkiej; działania niepożądane
Porównanie: IGlar + OAD vs MIX				
Al-Shaikh 2006 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	<ul style="list-style-type: none"> RCT Typ hipotezy: Non-equivalence Jednośrodkowe Dwuramienne Brak zaślepienia Okres obserwacji: 24 tyg. 	IGlar + OADs + OADs w dawce sprzed badania (N=111) IMT 30/70 (przed śniadaniem i kolacją) (N=110) Początkowa dawka IGlar 14 IU/dobę; dawka ustalana tygodniowo, zależnie od poziomów FBG, początkowa dawka IGlar 1 IU/kg	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) cukrzyca typu 2 (zgodnie z kryteriami ADA); 2) nieprawidłowa kontrola glikemii podczas terapii OADs (maksymalne dawki metforminy i SU) przez co najmniej 3 miesiące; 3) poziom HbA1C $>8\%$; 4) FBG >140 mg/dl <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) przewlekła choroba nerek; 2) ciężkie choroby serca; 3) wiek >70 lat	<u>Skuteczność:</u> poziom glikemii na czczo, poposiłkowy poziom glukozy, stężenie HbA1c, zmiana poziomu HbA1c, zmiana masy ciała
Janka 2005 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis	<ul style="list-style-type: none"> RCT Typ hipotezy: Non-equivalence Wieloośrodkowe Dwuramienne Brak zaślepienia Okres obserwacji: 1-4 tyg. skринingu + 24 tyg. leczenia 	IGlar (rano)+ OADs + OADs: glimperyamid w dawce 3 lub 4 g, metformina w dawce sprzed badania (N=177) IMT 30/70 (przed śniadaniem i kolacją) (N=187) Badania poprzedzone od 1 do 4 tygodniowym okresem skринingu. Terapia pochodnymi sulfonilomocznika została zastąpiona glimperyamidem	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) cukrzyca typu 2 od przynajmniej 1 roku; 2) wiek 35-75 lat; 3) leczenie metforminą i SU przez co najmniej 1 miesiąc przed badaniem; 4) BMI <35 kg/m ² ; 5) poziom HbA1C od 7,5% do 10,5%; 6) poziom FPG ≥ 120 mg/dl <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) dodatkowe przyjmowanie środków obniżających poziom glukozy we krwi; 2) wcześniejsze stosowanie insuliny >3 dni; 3) kwasica ketonowa w wywiadzie	<u>I-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c <u>II-rzędowe:</u> średni dobowy profil glikemii, w tym FBG, stężenie HbA1c, średni poziom glikemii, docelowy poziom HbA1c $\leq 7\%$ z/bz epizodów nocnej hipoglikemii, docelowa glikemia na czczo, zmiana masy ciała, średnia dawka insuliny <u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; epizody hipoglikemii objawowej; działania

Cukrzyca typu 2

				niepożądane
Schiel 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-equivalence • Jednośrodkowe • Trzyramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 4 tyg. fazy run in + 16 tyg. leczenia 	IGlar (przed śniadaniem)+ OADs: glimperyamid w dawce 3 mg) (N=17) IGlar (przed śniadaniem) + OADs glimperyamid w dawce 3 mg). + metformian w dawce zwiększanej w trakcie badania (N=18) IMT 75/25 lub 70/30 (N=17) Badanie poprzedzone 4-tygodniowym okresem wprowadzenia. Dawka glimepirydu (3 mg) stała w czasie badania; metformina początkowo w dawce 850 mg/dobę, w trakcie badania zwiększana. Dawka insuliny zwiększana do osiągnięcia FBG <5,5 mmol/l.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) cukrzyca typu 2 od co najmniej 5 lat; 2) nieprawidłowa kontrola glukemii (HbA1C ≥ 8%; FBG ≥ 6,6 mmol/l); 3) terapia mieszaną insuliny ludzkiej (25/75 lub 30/70); 4) insulinoterapia nie dłużej niż od 5 lat; 5) BMI > 27 kg/m ² i ≤ 35 kg/m ² ; 6) poziom peptydu C na czczo ≥ 0,2 nmol/l <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) nieprawidłowa czynność nerek i wątroby; 2) ciąża; 3) stan psychiczny uniemożliwiający pacjentowi zrozumienie celu i możliwych konsekwencji badania; 4) dowody na brak współpracy ze strony pacjenta lub niezdolność do stawiania się na wizyty w okresie obserwacji.	<u>Skuteczność:</u> zmiana poziomu HbA1c, poziom glikemii we krwi na czczo, zmiana masy ciała, końcowa dawka dobowo insuliny, satysfakcja z leczenia, parametry diagnostyczne czynności wątroby, nerek <u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; działania niepożądane
Porównanie: IGLar + OAD vs MIX + OAD				
DURABLE 1 <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wielośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 30 mies.(24 tyg. ustalania dawki insuliny + 24 mies. leczenia) 	IGlar + OADs w dawce sprzed badania (N=1046) ILis 75/25 + OADs w dawce sprzed badania (N=1045) Po etapie miareczkowania insuliny, do etapu leczenia włączano pacjentów, którzy uzyskali HbA1c ≤ 7,5%. Pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedniej kontroli glikemii po 6 mies. (HbA1c > 7,0%) włączano do badania towarzyszącego.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) cukrzyca typu 2; 2) wiek: 30-80; 3) pacjenci nieleczeni insuliną; 4) HbA1C > 7% podczas terapii ≥ OADs (minimum 1500 mg/dobę metforminy, połowa dawki maksymalnej pochodnej sulfonilomocznika, 30 mg/dobę pioglitazonu lub 4 mg/dobę rozyglitazonu) trwającej 3 mies. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) długookresowe leczenie insuliną; 2) stosowanie leków antyhiperglikemicznych; 3) BMI > 45 kg/m ² ; 4) przebyta niedawno poważna hipoglikemia w wywiadzie; 5) współtowarzyszące choroby układu krwiotwórczego, nowotworowe, nerek, serca, wątroby lub układu pokarmowego; 6) stosowanie sterydów ogólnoustrojowo; 7) ciąża lub karmienie piersią	<u>I-rzędowe:</u> docelowy poziom HbA1c <u>II-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c, docelowy poziom HbA1c < 7% i ≤ 6,5, średni dobowy profil glikemii, zmiana masy ciała <u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; działania niepożądane
Kann 2006 <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wielośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 2 tyg. skringingu • + 26 tyg. leczenia 	IGlar (pora przyjmowania zgodnie z preferencją pacjenta) + OADs w dawce sprzed badania (N=127) BIAsp 30/70 + OADs w dawce sprzed badania (N=128) Badanie poprzedzone 2-tygodniowym okresem skringingu, w czasie którego pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię OADs. Pacjenci w grupie IGLar, którzy wcześniej nie przyjmowali glimepirydu, (a w grupie mieszanek metforminy) rozpoczynali stosowanie leku równocześnie z insulinoterapią. Początkowa dawka BIAsp wynosiła 0,1 IU/kg, a w IGLar 0,2 IU/kg.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) cukrzyca typu 2 od przynajmniej 6 miesięcy; 2) HbA1C > 7% i ≤ 12%; 3) BMI ≤ 40; 3) nie leczenia insuliną dłużej niż 7 dni w ciągu 6 ostatnich miesięcy; 4) obecna terapia metforminą (≥ 2g/dobę) lub pochodnymi sulfonilomocznika w dawce nie mniejszej niż połowa dawki maksymalnej (lub kombinacją obydwu) <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) uzależnienie od alkoholu lub leków w wywiadzie; 2) nieprawidłowa funkcja nerek lub wątroby; 3) schorzenia sercowo-naczyniowe; 4) przyjmowanie leków, które mają wpływ na regulację glukozy; 5) ciąża (także planowana) lub karmienie piersią	<u>I-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c <u>II-rzędowe:</u> średni dobowy profil glikemii, poziom glukozy w osoczu na czczo, zmiana masy ciała <u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; epizody hipoglikemii objawowej; działania niepożądane
Raskin 2005 <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-equivalence • Wielośrodkowe 	IGlar (przed snem) + OADs: metformina w dawce 1500– 2550 mg/dzień; pioglitazon w dawce sprzed badania (N=116)	1) cukrzyca typu 2; 2) wiek 18-75 lat; 3) BMI ≤ 40 kg/m ² ; 4) masa ciała < 125 kg; 5) poziom HbA1C ≥ 8%; 6) leczenie metforminą (w monoterapii lub w kombinacji z innym lekiem) przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem)	<u>I-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c <u>II-rzędowe:</u> docelowy poziom HbA1c (< 7,0% lub ≤ 6,5%), poziom i zmiana glukozy w osoczu na czczo (80-110

Cukrzyca typu 2

	<ul style="list-style-type: none"> • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 4 tyg. fazy run-in + 28 tyg. leczenia 	<p>BIAsp 70/30 (przed śniadaniem i kolacją) OADs: metformina w dawce 1500– 2550 mg/dzień; pioglitazon w dawce sprzed badania (N=17)</p> <p>Przed badaniem 4-tygodniowy okres wprowadzenia (terapia metforminą)</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) ciąża; 2) karmienie piersią; 3) kobiety niestosujące antykoncepcji</p>	<p>mg/dl), docelowy poziom glukozy w osoczu na czczo, średni dobowy profil glikemii, zmiana masy ciała, końcowa dawka dobowo insuliny</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; działania niepożądane</p>
<p>Robbins 2007</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Superiority • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 6±2 tyg. fazy run-in + 24 tyg. leczenia 	<p>IGlar + OADs w dawce sprzed badania, metformiana w dawce 1000 – 2000 mg/dobę (N=158)</p> <p>BI Lis50/50 (przed śniadaniem i kolacją) + OADs w dawce sprzed badania, metformiana w dawce 1000 – 2000 mg/dobę (N=157)</p> <p>Przed badaniem: 6-tygodniowy okres wprowadzenia; Pacjentów informowano o tym jaka jest prawidłowa dla nich dieta i ćwiczenia, jak rozpoznać hipoglikemię i jak monitorować glikemię we krwi. Pacjenci niestosujący OADs przed badaniem rozpoczęli stosowanie metforminy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) cukrzyca typu 2 (zgodnie z kryteriami WHO); 2) wiek 35-75 lat; 3) poziom HbA1C 6,5%-11%; klinicznie akceptowalny poziom cholesterolu LDL (wg decyzji badacza z danego ośrodka); 4) terapia metforminą lub pochodnymi sulfonilomocznika; 5) nie więcej niż 2 dawki insuliny dziennie przez ostatnie 3 miesiące</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) stosowanie pompy insulinowej; 2) trzy lub więcej iniekcji insuliny dziennie lub całkowita dawka dobowo insuliny ponad >2 IU/kg; ; 3) zmiana typu lub dawki leków modyfikujących poziom lipidów; 4) stosowanie glitazonów w okresie 3 miesięcy przed badaniem; 5) poziom triglicerydów na czczo >4,5 mmol/l 6) kreatynina w osoczu > 134 μmol/L (mężczyźni) lub >109 μmol/L (kobiety); 7) choroby wątroby; 8) ciąża</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> stężenie HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> docelowy poziom HbA1c ≤7% lub ≤6,5%, średni dobowy profil glikemii, w tym FBG, dobowo zmienność glikemii (M-value), zmiana masy ciała, średnia dawka insuliny</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; działania niepożądane</p>
<p>Strojek 2009</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority, Superiority • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 4 tyg. fazy run-in + 26 tyg. leczenia 	<p>IGlar (przed snem) + OADs: metformina i glimeperymid (N=238)</p> <p>BIAsp 30 + OADs: metformina i glimeperymid (N=231)</p> <p>Badanie poprzedzone było 4 tyg., okresem run-in, kiedy to ustalano dawkę metforminy i glimepirydu. Leczenie BIAsp 30 rozpoczęto w dawce 12 U podawanej raz dziennie przed kolacją, natomiast IGlar podawano w takiej samej dawce przed snem. Miareczkowanie przeprowadzono raz w tygodniu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) cukrzyca typ 2; 2) pacjenci nieleczeni insuliną; 3) wiek: ≥18 lat; 4) HbA1c >7,0% oraz ≤11,0%; 5) BMI: ≤40 kg/m²; 6) terapia ≤3 OADs na 6 mies. przed rozpoczęciem badania (w tym stosowanie metforminy lub leków wpływających na sekrecję insuliny co najmniej w połowie maksymalnej dawki na ≥2 mies. przed badaniem, przy czym randomizacji podlegał pacjent przyjmujący stabilne dawki OADs na tydzień przed randomizacją, poziom glikemii wynosił ≥6,0 mmol/L przez 3 kolejne dni oraz ≥1 poposiłkowa glikemia wynosiła ≥8 mmol/L</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) znana lub podejrzana alergia na leki stosowane w badaniu; 2) leczenie tiazydiodionami w ciągu ostatnich 5 mies.; 3) stwierdzona nieświadomość hipoglikemii lub nawracające epizody poważnej hipoglikemii w ostatnich 6 mies. 4) poważna choroba mięśnia sercowego, nerek lub nieprawidłowe wyniki parametrów hematologicznych lub biochemicznych lub jakiegokolwiek stan zdrowia oraz przyjmowanie leków mogących zakłócić przebieg badania; 5) planowanie ciąży, ciąża lub karmienie piersią</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> stężenie HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> docelowy poziom HbA1c <7% lub ≤6,5%, redukcja HbA1c o >1%, HbA1c <7,0% bez epizodów hipoglikemii, średni dobowy profil glikemii, zmiana masy ciała, średnia dawka insuliny, satysfakcja z leczenia</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; epizody hipoglikemii objawowej; działania niepożądane; parametry diagnostyczne określające ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych</p>
Porównanie: IGlar + OAD vs IDet + OAD				
<p>Meneghini 2013</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wieloośrodkowe • Dwuramienne 	<p>IGlar przed snem + OAD w dawce sprzed badania (N=227)</p> <p>IDet przed snem + OAD w dawce sprzed badania</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) wiek ≥18 lat; 2) T2DM ≥6 mies. przed włączeniem do badania; 3) terapia metforminą w stałej dawce (≥1500mg) lub w skojarzeniu z drugim OAD w maksymalnej tolerowalnej</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> zmiana FPG, odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c ≤7 lub ≤6,5% w 26 tygodniu</p>

Cukrzyca typu 2

	<ul style="list-style-type: none"> • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 26 tyg. 	<p>(N=226)</p> <p>Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie wcześniej zdefiniowanym algorytmem w celu osiągnięcia glikemii w osoczu na czczo ≤ 5 mmol/l.</p> <p>Dodatkowe OAD (poza metforminą) były odstawiane przed rozpoczęciem badania.</p>	<p>dawce (min 1000 mg) przez ≥ 3 mies.; 4) HbA1c 7–9%; 5) BMI ≤ 35 kg/m²</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) terapia GLP-1 w przeciągu ostatnich 3 mies.; 2) przewidywana zmiana terapii, która może wpływać na metabolizm glukozy; 3) współistniejące choroby, które wykluczają uczestnictwo; 4) ciąża/planowana ciąża lub karmienie piersią</p>	<p>oraz odsetek pacjentów, u których dodatkowo nie wystąpiły epizody hipoglikemii objawowej, 9-punktowy profil SMPG, zmiana wagi i BMI.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem, objawowej, ciężkiej, nocnej; działania niepożądane</p>
<p>Rosenstock 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wieloośrodkowe • Dwuramiennie • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 52 tyg. 	<p>IGlar przed snem + OAD w dawce sprzed badania (N=291)</p> <p>IDet przed snem (\pmrano)+ OAD w dawce sprzed badania (N=291)</p> <p>Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie wcześniej zdefiniowanym algorytmem w celu osiągnięcia glikemii w osoczu na czczo ≤ 6 mmol/l</p> <p>Pacjentom z grupy IDet podawano 2 dawki insuliny jeśli poziom glukozy przed kolacją wynosił >7 mmol/L, ale tylko w sytuacji gdy glikemia przed śniadaniem wynosiła <7 mmol/l lub nocna hipoglikemia uniemożliwiała osiągnięcie odpowiedniej glikemii</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) wiek: ≥ 18 lat; 2) TDM2 trwająca ≥ 12 mies.; 3) brak wcześniejszej terapii insuliną; 4) BMI: ≤ 40 kg/m²; 5) HbA1c: 7,5 - 10%; 6) terapia 1 – 2 OADs przez ≥ 4 mies. w dawce równej co najmniej połowie maksymalnej zalecanej</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) terapia pochodnymi tiazolidynodion; 2) terapia ≥ 2 OADs w ostatnich 6 mies. 3) nieświadomość hipoglikemii; 4) zaburzenia stanu zdrowia mogące wpływać na przebieg badania; 5) ciąża, 6) HbA1c $>11\%$ po 12 tyg. uczestnictwa w badaniu; 7) przyjmowanie leków mogących wpływać na metabolizm glukozy</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> poziom HbA1c na końcu badania</p> <p><u>II-rzędowe:</u> glikemia w osoczu na czczo; docelowe HbA1c ($\leq 7,0\%$ lub bez hipoglikemii; zmiana masy ciała; końcowa dawka dobowy insuliny, dobowy profil glikemii</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem, ciężkiej, nocnej; działania niepożądane</p>
<p>Swinnen 2005</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wieloośrodkowe • Dwuramiennie • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 24-28 (1-4 tyg. skringingu; 24 tyg. leczenia) 	<p>IGlar przed snem + OAD w dawce sprzed badania (N=478)</p> <p>IDet przed snem i rano + OAD w dawce sprzed badania (N=486)</p> <p>Początkowa dawka dobowy insuliny wynosiła 0,2 U/kg. Pacjenci z grupy IGLar zostali zwiększali dawkę o 2 U co 2 dni do uzyskania glikemii <100 mg/dl. Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie ze zdefiniowanym algorytmem. W przypadku hipoglikemii dozwolone było zmniejszenie dawki o 2-4 U. Stosowanie pochodnych tiazolidynodion zostało przerwane po randomizacji. Stosowanie innych niż metformina OADs, szybko działającej insuliny i kortykosteroidów było zabronione.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) wiek: 40-75 lat; 2) TDM2 trwająca ≥ 12 mies.; 3) brak wcześniejszej terapii insuliną; 4) HbA1c: $\geq 7,0$–$\leq 10,5\%$; 5) terapia stabilnymi dawkami OADs (w tym metforminą w dawce 1g/dobę) ≥ 3 mies. przed randomizacją 6) BMI: ≤ 40 kg/m²; 6) zdolność i chęć do samodzielnego monitorowania poziomu glukozy i prowadzenia dzienniczka pacjenta</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) terapia agonistami receptora dla GLP- 1 lub inh bitorami dipeptydylopeptydazy IV; 2) aktywna retinopatia proliferacyjna; 3) zaburzenia czynności nerek lub wątroby; 4) ciąża</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> docelowe HbA1c ($\leq 7,0\%$) bez hipoglikemii</p> <p><u>II-rzędowe:</u> poziom HbA1c na końcu badania; glikemia w osoczu na czczo; dobowy profil glikemii; jakość życia i satysfakcja z leczenia; parametry biochemiczne; zmiana masy ciała; końcowa dawka dobowy insuliny</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem, ciężkie, nocnej</p>
Porównanie: IGLar + bolus \pm OAD vs NPH + bolus \pm OAD				
<p>Koivisto 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wieloośrodkowe • Dwuramiennie • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 24 tyg. 	<p>IGlar (przed snem)+ OADs metformina w dawce sprzed badania + ILis jako bolus (N=187)</p> <p>NPL (przed snem)+ OADs metformina w dawce sprzed badania + ILis jako bolus (N=187)</p> <p>Jeden pacjent zrandomizowany do NPH otrzymywał IGLar</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) cukrzyca typu 2; 2) wiek ≥ 18 lat; 3) terapia OADs i insuliną przez ≥ 3 mies. przed badaniem; 4) terapia stabilnymi dawkami >2 OADs przez 6 tyg. przed pierwszą wizytą; metforminą (≥ 1500 mg/dzień), pochodnymi sulfonilomoczn ka, repaglinidami, nateglinidami lub inhibitorami dipeptydylopeptydazy 4 (podawane w co najmniej połowie dawki zalecanej), tiazolidynodionami (≥ 30 mg/dzień pioglitazonu lub ≥ 4 mg/dzień rosiglitazonu); 5) HbA1c 7,5 –</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> stężenie HbA1c, docelowy poziom HbA1c $\leq 6,5$, $<7,0$ i $<7,5\%$, dobowy profil glikemii, zmiana masy ciała, średnia dawka insuliny</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej;</p>

Cukrzyca typu 2

		Insulina bazalna była podawana w pojedynczej dawce przed snem. Dozwolone były modyfikacje dawkowania ze względu na bezpieczeństwo pacjentów, ale bez zmiany liczby wstrzyknięć na dzień. Stosowanie innych niż metformina OADs zostało zaprzestane	11,0%; 6) BMI: 25-45 kg/m ² <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) stosowanie innych niż wymienione w kryteriach włączenia leków antyhiperglikemicznych w ostatnich 3 mies.; 2) epizod poważnej hipoglikemii w ostatnich 6 mies.; 3) nieświadomość hipoglikemii; 4) hospitalizacja lub wizyta ambulatoryjna z powodu słabej kontroli glikemii w ostatnich 6 mies.	działania niepożądane
Rosenstock 2001 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-equivalency • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 29 – 32 (1 - 4 tyg.skriningu + 28 tyg. leczenia) 	<p>IGlar przed snem + HI jako bolus (stosowany u 63% pacjentów) (N=259)</p> <p>NPH przed snem ± rano + HI jako bolus (stosowany u 63% pacjentów) (N=259)</p> <p>Pacjenci, którzy przed badaniem stosowali NPH ≥2 razy dziennie, podczas badania otrzymywali 2 dawki NPH. Pacjenci kontynuowali stosowanie bolusów w dawkach takich jak przed badaniem. Dawki IGLar i NPH były miareczkowane na podstawie glikemii na czczo.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 2) T2DM; 2) wiek: 40 – 80 lat; 3) terapia insuliną od ≥3 mies.; 4) HbA1c 7 - 12%; 5) BMI <40 kg/m²;</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) istotne zaburzenia czynności wątroby i nerek; 2) terapia OADs w ciągu 3 mies. przed rozpoczęciem badania</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> Zmiana stężenia HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> dobowy profil glikemii, w tym FPG; Końcowa dawka dobową insuliny, zmiana masy ciała</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i ciężkiej, nocnej; działania niepożądane</p>
Porównanie: IGLar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD				
Bowering 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 48 tyg. 	<p>IGlar (przed snem) + OADs pochodne sulfonilomocznika w dawce sprzed badania + ILis jako bolus (N=212)</p> <p>ILis 75/25 (przed kolacją) + OADs pochodne sulfonilomocznika w dawce sprzed badania + ILis jako bolus (N=211)</p> <p>Terapię rozpoczynano od 1 dawki na dobę, a następnie zwiększano do 3. Terapię rozpoczynano od 10 U ILis/25 podawanej przed kolacją i również 10 U IGLar podawanej przed snem. Leczenia pioglitazonem przerywano na 2 tygodnie przed randomizacją w krajach, gdzie jego stosowanie w terapii skojarzonej było przeciwwskazane.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) cukrzyca typu 2; 2) wiek: 30-80 lat; 3) HbA1c ≥53 mmol/mol oraz <97 mmol/mol podczas terapii OADs; 4) brak terapii insuliną od ≥3 mies.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) stosowanie leków antyhiperglikemicznych (z wyjątkiem metforminy, pioglitazonu lub pochodnych sulfonilomocznika); 2) BMI ≥35 kg/m²; 3) niewydolność serca klasy III/IV, zaburzenia czynności nerek lub aktywna choroba wątroby; 4) ≥1 epizod poważnej hipoglikemii w ciągu 24 tyg. przed rozpoczęciem badania</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> docelowy poziom HbA1c <7% i ≤6,5, poposiłkowy poziom glikemii, średni dobowy profil glikemii, profil lipidowy, zmiana masy ciała, końcowa dawka dobową insuliny, jakość życia.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; działania niepożądane</p>
DURABLE 2 <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 24 tyg. 	<p>IGlar+ OADs w dawce sprzed badania z wyjątkiem pochodnych sulfonilomocznika+ ILis jako bolus (N=370)</p> <p>LM 75/25 i 50/50 + OADs w dawce sprzed badania z wyjątkiem pochodnych sulfonilomocznika+ ILis jako bolus (N=374)</p> <p>W tej fazie badanie zaprzestano stosowania LM 75/25 i 50/50 pochodne sulfonilomocznika.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) pacjenci z badania DURABLE, którzy ukończyli 6 mies. etap leczenia ale poziom HbA1c wynosił >7,0%</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> docelowy poziom HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c, docelowy poziom HbA1c <7% i ≤7,0, zmiana masy ciała, średnia dawka insuliny</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; ciężkie działania niepożądane</p>
GINGER <u>Źródło finansowania:</u>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Superiority 	<p>IGlar (przed snem) + OADs w dawce sprzed badania + Insulina glulizowana jako bolus (N=153)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> 1) cukrzyca typu 2 od ≥ 5 lat; 2) terapia mieszkanką insuliny ludzkiej (70/30 lub 75/25) z lub bez metforminy ≥3 mies. przed</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> docelowy poziom HbA1c ≤7,0 lub ≤6,5%, dobowy profil</p>

Cukrzyca typu 2

Sanofi-Aventis	<ul style="list-style-type: none"> • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 8 tyg. fazy run-in + 52 tyg. leczenia 	NPH/IReg lub NPH/aspart (rano i przed snem) + OADs w dawce sprzed badania + Insulina glulizowana jako bolus (N=157) W okresie run-in period pacjenci przyjmujący NPH/RI 70/30 lub 75/25 kontynuowali leczenie lub zmieniono terapię na odpowiednio na NPH/RI 70/30; pacjenci stosujący NPH z lispro lub aspart otrzymali NPH/aspart 70/30. W okresie pierwszych 8 tygodni leczenia (treatment period) również miareczkowana była dawka insuliny.	skriningiem ; 3) HbA1c: 7,5 – 11% przed skriningiem i randomizacją <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) BMI >38 kg/m ² ; 2) ≥2 epizody poważnej hipoglikemii w ciągu ostatnich 3 mies.; 3) hospitalizacja z powodu słabej kontroli glikemii ≤3 mies. przed randomizacją; 4) zaburzenia czynności wątroby lub nerek; 5) retinopatia proliferacyjna 6 mies. przed skriningiem; 7) ciąża lub karmienie piersią	glikemii, w tym FBG, zmiana masy ciała, średnia dawka insuliny <u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; działania niepożądane
Giugliano 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 2 tyg skrining 48 tygodni leczenia 	IGlar+ OAD w dawce sprzed badania ^c I Lis jako bolus (≤ 3×dzień) (N=173) LM75/25 + OAD i/lub LM 50/50 + OAD w dawce sprzed badania ^c (N=171) Pacjenci rozpoczęli terapię IGLar w dawce 10U OD rano lub wieczorem, a terapię MIX LM50 10U przed lunchem a LM25 przed obiadem OD. Dawki insuliny były dopasowywane w trakcie leczenia zgodnie z algorytmem w zależności od uzyskiwanej kontroli glikemii. Jako ostatni etap intensyfikacji dodawano insulinę lispro w dawce stanowiącej ok. 10% dawki insuliny bazalnej.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) T2DM; 2) wiek 30-74 lata 3) HbA1c ≥ 7% i <11%; 4) BMI ≤ 40; 5) terapia MET + ≥1 OAD przez min 3 mies. przed rozpoczęciem badania; 6) pacjenci, którzy spożywali śniadania zawierające <15% zapotrzebowania kalorycznego w godz. 5:00-10:00 <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) terapia innymi lekami obniżającymi glikemię lub pioglitazonem w dawkach wyższych niż zalecane w skojarzeniu z insuliną; 2) ≥1 epizod hipoglikemii ciężkiej w okresie 6 mies. poprzedzających włączenie do badania; 3) terapia glikokortykosteroidami systemowymi; 4) zaawansowana choroba serca; 5) historia transplantacji nerki; 6) choroba wątroby; 7) nowotwór złośliwy; 8) schorzenia wpływające na wiarygodność pomiaru HbA1c; 9) oznaczenie w okresie skriningu SMBG ≤70mg/dl bez diety lub bez ćwiczeń fizycznych lub FPG i SMBG ≤130 mg/dl przez 3 kolejne dni	<u>I-rzędowe:</u> HbA1c w 48 tygodniu leczenia <u>II-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c, odsetek pacjentów osiągających poziom HbA1c ≤ 6,5% i ≤ 7%, 7-punktowy pomiar SMBG, dawka insuliny, zmiana masy ciała, <u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i ciężkiej; epizody hipoglikemii nocnej i objawowej; satysfakcja z leczenia, działania niepożądane
Jain 2010 <u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 36 tyg. 	IGlar (rano)+ bolus + OADs w dawce sprzed badania, I Lis jako bolus (N=195) BLis 50/50 (przed kolacją)+ OADs w dawce sprzed badania (N=188) Terapię rozpoczynano od 1 dawki na dobę, a następnie zwiększano do 3. Terapię rozpoczynano od 10 U BLis/50/50 podawanej przed kolacją i również 10 U IGLar podawanej rano. Jeśli poziom glikemii wynosił ≥10 mmol, insulinoterapię rozpoczynano od 12 U w obydwu grupach. Dopuszczano możliwość miareczkowania insuliny przez okres uznany przez badaczy za odpowiedni. Po randomizacji pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię OADs. BLis 50/50 mogła zostać zastąpiona BLis 75/25.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) cukrzyca typu 2; 2) wiek:30-80; 3) HbA1c: 7,5% – 12%; podczas terapii ≥2OADs trwającej ≥3 mies.; 4) pacjenci nieleczeni insuliną; 5) wyrażenie woli i zdolność do prowadzenia samodzielnego pomiaru poziomu glukozy we krwi <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) ≥1 epizod poważnej hipoglikemii w ciągu ostatnich 6 mies.; 2) BMI >40 kg/m ² ; 3) stosowanie tiazolidynodionów w dawkach większych niż zalecane w skojarzeniu z insuliną; 4) stosowanie leków antyhiperglikemicznych innych niż: metformina, pochodne sulfonilomocznika i tiazolidynodionów/ 5) niewydolność serca klasy III/IV, niewydolność nerek, aktywna choroba wątroby lub poziom ALT dwukrotnie przekraczający górną granicę normy	<u>I-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c <u>II-rzędowe:</u> docelowy poziom HbA1c ≤6,5, <7,0 i <7,5%, dobowy profil glikemii, zmiana masy ciała, średnia dawka insuliny <u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; działania niepożądane
Riddle 2013 <u>Źródło finansowania:</u>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority/Superiority 	IGlar1 ± bolus + OAD w dawce sprzed badania, IGLu (≤1x) (N=194)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) Wiek 30–80 lat; 2) T2DM ≥ od 2 lat; 3) BMI <45kg/m ² ; 4) brak kontroli glikemii (HbA1c >7,5% na etapie skriningu oraz	<u>I-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c (populacja PP dla porównania IGLar 1 vs BiAsp), odsetek pacjentów

Cukrzyca typu 2

Sanofi-Aventis	<p>(dla porównania IGLar-1 vs MIX pod względem redukcji poziomu HbA1c testowano założenie non-inferiority, dla porównania IGLar-3 vs MIX pod względem uzyskania docelowego poziomu HbA1c testowano założenie superiority)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wieloośrodkowe • Trzyramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 4 tyg. fazy run-in 60 tygodni leczenie 	<p>IGlar3 ± bolus + OAD w dawce sprzed badania, IGLu (≤3x) (N=194)</p> <p>BiAsp 70/30 + OAD w dawce sprzed badania (N=194)</p> <p>W okresie run-in period pacjenci przyjmowali OAD w dawce sprzed badania, leki, pochodne sulfonilomocznika zostały zastąpione glimepirydem, natomiast dawka pioglitazonu została zredukowana do 30 mg/dzień. Insulina bazalna była dodawana po 12 tygodniu w zależności od poziomu HbA1c.</p>	<p>HbA1c>7% w momencie randomizacji) pomimo ≥ 3 miesięcznej terapii OAD (MET, SU lub poglitozonu) w stabilnych dawkach</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) terapia OAD innymi niż wymienione w kryteriach włączenia; 2) terapia insuliną >1 tygodnia w przebiegu ostatnich 12 miesięcy; 3) brak świadomości występowania hipoglikemii w przeszłości 4) ciąża/planowanie ciąży lub karmienie piersią</p>	<p>osiągających HbA1c <7% (dla porównania IGLar vs MIX)</p> <p><u>II rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c (dla porównania IGLar vs BiAsp), redukcja FPG, odsetek pacjentów osiagających poziom HbA1c <7% (dla porównania IGLar 1 vs BiAsp), odsetek pacjentów z HbA1c <7% bez epizodów umiarkowanej/ciężkiej hipoglikemii, zmiana dawki insuliny, zmiana wagi ciała</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem, objawowych i ciężkich; działania niepożądane</p>
<p>Rosenstock 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 24 tyg. 	<p>IGlar (przed snem)+ OAD w dawce sprzed badania + ILis jako bolus (N=187)</p> <p>BILis 50/50 (przed posiłkami) + OADs w dawce sprzed badania (N=187)</p> <p>Po randomizacji pacjenci kontynuowali dotychczasową terapię OADs, z wyjątkiem SU i glinidów. W trakcie badania 79% pacjentów w grupie mieszanek oraz 76% w grupie IGLar było leczonych OADs. W przypadku gdyby BILis 50/50 okazała się niewystarczająca do osiągnięcia docelowej glikemii po posiłku wieczornym badacze byli upoważnieni do zmiany jej na BILis 75/25</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) cukrzyca typu 2 (zgodnie z kryteriami WHO); 2) wiek 30-75 lat; 3) nieprawidłowa kontrola glikemii (poziom HbA1C ≥ 7,5 % i ≤ 12 %); przy stosowaniu IGLar min. 90 dni w dawce ≥ 30 IU/dobę w kombinacji z od 1 do 3 OADs.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) terapia insuliną posiłkową 2) co najmniej 1 epizod poważnej hipoglikemii w okresie 6 miesięcy przed badaniem; 3) BMI > 45 kg/m²; 4) krańcowa insulinooporność; (całkowita dawka insuliny > 2,0 IU/kg) 5) zastoinowa niewydolność serca wymagająca farmakoterapii; 6) niewydolność serca klasy III lub IV według NYHA; 7) niewydolność nerek w wywiadzie (poziom kreatyniny w osoczu ≥ 1,5 mg/dl (M) lub ≥ 1,2 mg/dl (K); 8) choroba wątroby</p>	<p><u>I-rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c</p> <p><u>II-rzędowe:</u> dobowy profil glikemii, w tym FBG, docelowy poziom HbA1c (<7,5%, <7%, ≤6,5%, ≤6%), zmiana masy ciała, średnia dawka insuliny</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej, epizody hipoglikemii nocnej, epizody hipoglikemii objawowej; działania niepożądane</p>
<p>Tinahones 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Eli Lilly</p>	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority, Superiority • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 2 tyg skringing • 24 tyg leczenia 	<p>IGlar (przed snem) + OAD w dawce sprzed badania + ILis jako bolus, bolus podawano przed największym posiłkiem w ciągu dnia (N=242)</p> <p>LM 75/25 (przed śniadaniem i obiadem) + OAD w dawce sprzed badania. ILis podawana dawce równoważnej do dobowej dawki IGLar przyjmowanej przed badaniem (N=236)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>1) wiek 18–75 lat, 2) cukrzyca typu 2; 3) nieprawidłowa kontrola glikemii (poziom HbA1c ≥ 7,5 i ≤ 10,5%, FPG ≤ 6,7 mmol/l lub > 6,7 mmol/l w przypadku, gdy zwiększenie dawki IGLar było nie dozwolone ze względu na bezpieczeństwo); 4) terapia metforminą w stałych dawkach (≥ 1500 mg/dzień przez min. 8 tygodni) i/lub pioglitazonem w stałych dawkach [≥ 30 mg/dzień (≥ 15 mg/dzień - Korea) przez minimum 12 tygodni]; 5) terapia IGLar przez min. 90 dni przed skringingiem</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>1) BMI > 45 kg/m²; 2) T1DM; 3) terapia pioglitazonem w dawce wyższej od maksymalnej dawki zarejestrowanej w leczeniu skojarzonym z insuliną; 4) terapia insuliną posiłkową powyżej dwóch tygodni w okresie 12 tygodniowego skringingu; 5) >1 epizodu hipoglikemii ciężkiej w okresie 24 tygodni przed skringingiem; 6) współistnienie chorób towarzyszących stanowiących przeciwwskazanie do stosowania badanych interwencji; 7) pacjenci, którzy aktualnie lub w przeszłości uczestniczyli w innych badaniach klinicznych w okresie 30 dni skringingu 7)</p>	<p><u>I rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c po 24 tygodniach,</p> <p><u>II rzędowe:</u> zmiana poziomu HbA1c po 12 tygodniach; odsetek pacjentów osiagających poziom HbA1c <7 i 6,5% w 24 tygodniu leczenia, zmiana FPG po 12 i 24 tygodniach, 7-punktowy profil SMBG po 12 i 24 tygodniach, średnia dawka insuliny, zmiana masy ciała.</p> <p><u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem i poważnej; epizody hipoglikemii nocnej; epizody hipoglikemii objawowej; działania niepożądane</p>

		ciąża lub kamienie piersią	
Porównanie: IGLar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD			
Hollander 2008 <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 52 tyg. 	IGLar przed snem + OAD w dawce sprzed badania + IAsp jako bolus (N=105) IDet przed snem (±rano) + OAD w dawce sprzed badania + IAsp jako bolus (N=214) Pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku. Jeśli przed rozpoczęciem badania pacjent stosował insulinę bazową >1 dziennie, całkowitą dawkę zredukowano o 30% i podawano raz na dobę. Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie ze zdefiniowanym algorytmem w celu osiągnięcia glikemii w osoczu na czczo ≤6 mmol/l (≤ 108 mg/dL). Pacjentom z grupy IDet podawano 2 dawki insuliny jeśli poziom glukozy przed kolacją wynosił ≤6 mmol/L.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) TDM2 trwająca ≥12 mies.; 3) BMI: ≤ 40 kg/m ² ; 4) HbA1c: 7,0-≤ 11%; 5) terapia OADs lub insuliną ± OADs przez >4 mies. <u>Kryteria wykluczenia:</u> brak
			<u>I-rzędowe:</u> poziom HbA1c na końcu badania <u>II-rzędowe:</u> docelowe HbA1c (≤7,0%) z/bez hipoglikemii; zmiana masy ciała; dobowy profil glikemii, w tym FPG; końcowa dawka dobowy insuliny <u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem, ciężkiej, nocnej; dDziałania niepożądane
Raskin 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 26 tyg. 	IGLar przed snem + OAD w dawce sprzed badania + IAsp jako bolus (N=131) IDet przed snem (±rano) + OAD w dawce sprzed badania + IAsp jako bolus (N=254) Jeśli przed rozpoczęciem badania pacjent stosował insulinę bazową >1 dziennie, całkowitą dawkę zredukowano o 30% i podawano raz na dobę. Dawka insuliny była miareczkowana zgodnie ze zdefiniowanym algorytmem w celu osiągnięcia glikemii w osoczu na czczo ≤6 mmol/l (≤ 108 mg/dL). Pacjentom z grupy IDet podawano 2 dawki insuliny jeśli poziom glukozy przed kolacją wynosił ≤6 mmol/L.	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) wiek ≥ 18 lat; 2) TDM2 trwająca ≥12 mies.; 3) BMI: ≤ 40 kg/m ² ; 4) HbA1c: 7,0-≤ 11%; 5) terapia OADs lub insuliną ± OADs przez >4 mies. <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki żółtej, które wymagały leczenia na 6 mies. przed rozpoczęciem badania; 2) nawracająca ciężka hipoglikemia; 3) przewidywana zmiana w leczeniu mająca wpływ na metabolizm glukozy; 4) zaburzenia czynności wątroby, nerek mogące wpłynąć na uczestnictwo w badaniu; 5) zaburzenia pracy serca; 6) niekontrolowane nadciśnienie tętnicze
			<u>I-rzędowe:</u> poziom HbA1c na końcu badania <u>II-rzędowe:</u> docelowe HbA1c (<7,0%) z/bez hipoglikemii dobowy profil glikemii w tym FPG, końcowa dawka dobowy insuliny. <u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem, ciężkiej, nocnej; działania niepożądane
Porównanie: IGLar + OAD ± bolus vs NPH + OAD ± bolus			
Rosenstock 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi-Aventis	<ul style="list-style-type: none"> • RCT • Typ hipotezy: Non-inferiority • Wieloośrodkowe • Dwuramienne • Brak zaślepienia • Okres obserwacji: 26 tyg. 	IGLar przed snem + OADs w dawce sprzed badania + HI w bolusie (stosowany u 68% pacjentów) (N=513) NPH rano i przed snem + OADs w dawce sprzed badania HI w bolusie (stosowany u 68% pacjentów) (N=504, 1 pacjent zrandomizowany do NPH otrzymywał IGLar)	<u>Kryteria włączenia:</u> 1) T2DM trwająca ≥1 rok; 2) wiek: 30 – 70 lat; 3) terapia OADs lub insuliną w monoterapii lub w skojarzeniu przez ≥1 rok przed skринingiem; leczenie w dawkach stabilnych przez ≥3 mies. przed skринingiem; 4) HbA1c 6,0% – 12% <u>Kryteria wykluczenia:</u> 1) retinopatia proliferacyjna lub poważna retinopatia nieproliferacyjna (poziom ETDRS ≥53 w każdym oku); 2) fotokoagulacja laserowa lub witrektomia przed rozpoczęciem badania; 3) stosowanie jakichkolwiek analogów insuliny ≤3 mies. przed skринingiem; 4) skurczowe ciśnienie tętnicze krwi >150 mmHg lub rozkurczowe >95 mmHg podczas skринingu; 5) nieświadomość hipoglikemii w wywiadzie
			<u>I-rzędowe:</u> ryzyko ≥3-stopniowej progresji retinopatii wg ETDRS po 5 latach <u>II-rzędowe:</u> ryzyko ≥3-stopniowej progresji retinopatii wg ETDRS w innych punktach czasowych, ryzyko retinopatii cukrzycowej, zmiana punktacji wg skali ETDRS, ryzyko obrzęku plamki żółtej, zmiana stężenia HbA1c FPG, końcowa dawka dobowy insuliny. <u>Bezpieczeństwo:</u> epizody hipoglikemii ogółem, ciężkiej oraz nocnej; działania niepożądane

C) z wyjątkiem rosiglitazonu, który został wycofany po pierwszej wizycie oraz pochodnych sulfonilomocznika, których dawka została wycofana przy dodaniu drugiej iniekcji insuliny lub zredukowana/wycofane w razie wystąpienia hipoglikemii

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - badania nierandomizowane: Pacjenci niepoddani dotąd insulinoterapii [Wg Tab. 13 w AKW]

Badanie	Sposób zbierania danych	Liczebność próby	Wiek [lata]	BMI [kg/m ²]	HbA1c [%]	Terapia dodatkowa	OI [mies.]	Q (NOS/NICE)*
IGlar vs NPH vs IDet vs MIX								
Eliasson 2014	Retrospektywne	680 vs 2490 vs 158 vs 1749	64 vs 65 vs 59 vs 71	30,2 vs 30,9 vs 32,1 vs 29,5	8,3 vs 8,4 vs 8,4 vs 8,3	OAD	12	7/9 pkt
Gordon 2010	Retrospektywne	2197 vs 357 vs 1463 vs 3992	61,1 vs 58,9 vs 60,7 vs 61,3	87,4 ^a vs 87,8 vs 88,1 vs 83,8	9,5 ^b vs 9,6 vs 9,4 vs 9,5	OAD ± bolus	12	7/9 pkt
Solomon 2013	Retrospektywne	4742 vs 594 vs 792 vs 568	53,3	bd	bd	OAD	48 ^c	7/9 pkt
IGlar vs IDet vs NPH								
Haukka 2012	Retrospektywne	12504 vs 4972 vs 30450	63,33	bd	bd	bd	49 ^c	6/9 pkt
Laubner 2013	Retrospektywne	6498 vs 2485 vs 28300	69,7 vs 67,1 vs 71,8	30,2 vs 31,9 vs 30,1	7,61 vs 7,78 vs 7,61	bd	12	8/9 pkt
IGlar vs NPH								
Kennedy 2009	Retrospektywne	10667 vs 2009	53 vs 48	bd	9,3 vs 8,3	bd	15 ^c vs 16 ^c	6/9 pkt
Rhoads 2009	Retrospektywne	14730 vs 5461	56,2 vs 55,8	bd	9,28 ^d vs 8,91	bd	12	7/9 pkt
Rhoads 2011	Retrospektywne	2105 vs 734	54,6 vs 54,6	bd	9,25 vs 8,87	bd	> 12	7/9 pkt
Wang 2013	Retrospektywne	356 vs 178	49 vs 49	bd	bd	bd	12	6/9 pkt
IGlar vs IDet								
Blonde 2009	Retrospektywne	11861 vs 228	54,0	bd	9,4 vs 9,6	bd	12	6/9 pkt
Borah 2009	Retrospektywne	258 vs 48	53,6 vs 53,9	bd	9,2 vs 9,1	bd	6	7/9 pkt
Currie 2007	Retrospektywne	2875 vs 361	58,0 vs 56,2	M: 30,1 vs 30,2 K: 30,5 vs 33,2	9,45 vs 9,45	bd	12	5/9 pkt
Davis 2013	Retrospektywne	5473 vs 1147	57,8 vs 57,4	35,7 vs 35,9	9,44 vs 9,41	bd	12	6/9 pkt
Du 2011	Retrospektywne	5771 vs 5771	54	bd	bd	bd	12	5/9 pkt
Heintjes 2010	Retrospektywne	468 vs 252	63,2 vs 64,8	bd	8,5 vs 8,4	OAD	12	7/9 pkt
LIGHT	Prospektywne	549 vs 1970	64,0 vs 63,6	29,8 vs 29,8	8,8 vs 8,8	OAD	3	6/9 pkt
Xie 2011	Retrospektywne	640 vs 640	55,0 vs 54,8	bd	9,4 vs 9,4	OAD/bolus	12	7/9 pkt
IGlar vs MIX								
Baser 2013	Retrospektywne	1668 vs 834	55,6 vs 55,9	bd	9,6 vs 9,6	Bolus vs bd	12	6/9 pkt
Bullano 2006	Retrospektywne	1212 vs 1103	52 vs 55	bd	9,07 vs 9,23	OAD/bolus	13,4 ^c vs 14,0 ^c	7/9 pkt
Lechleitner 2005	Prospektywne	339 vs 138	63,0 ^e vs 67,5 ^e	28,2 vs 27,6	8,7 ^e vs 9,2 ^e	OAD	2-4	6/9 pkt
Sun 2007	Retrospektywne	3624 vs 4542	58,4 vs 65,1	93,3 ^a vs 92,3	8,6 vs 8,4	bd	18	7/9 pkt

a) masa ciała [kg]; b) dane dla HbA1c dostępne dla 54,2% spośród wszystkich 8009 pacjentów; c) średnia; d) dotyczy 2051 pacjentów w grupie IGlar oraz 712 w grupie NPH; e) mediana; OI – okres interwencji; *wiarygodność badania oceniana w skali 9 punktowej skali NOS (badania kontrolowane)

Tabela 14. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - badania nierandomizowane: Pacjenci z historią wcześniejszej insulinoterapii [Wg tab. 13 AKW]

Porównanie	Badanie	Sposób zbierania danych	Liczebność próby	Wiek [lata]	BMI [kg/m ²]	HbA1c [%]	Terapia dodatkowa	OI [mies.]	Q (NOS/NICE) ^a
IGlar vs NPH u pacjentów wcześniej leczonych NPH	LAUREL	Retrospektywne	796 vs 396	57,9 vs 60,8	bd	9,0 vs 9,1	OAD/bolus	4-9	6/9 pkt
	LAUREL 2	Retrospektywne	505 vs 506	67,9 vs 69,1	29,5 vs 29,7	8,8 vs 7,9	OAD/bolus	4-8	9/9 pkt
	LAURUS	Retrospektywne	5329 vs 2395	58,8 vs 60,5	29,6 vs 29,7	8,9 vs 9,0	OAD	3	5/9 pkt

	LAURUS 2	Prospektywne	2395	bd	bd	9,2 vs 9,0	OAD	3	6/9 pkt
IGlar vs MIX u pacjentów leczonych wcześniej IGlar	Miao 2013	Retrospektywne	373 vs 373	56,68 vs 56,07	bd	9,54 vs 9,45	OAD/ bolus	12	7/9 pkt
IGlar vs IDet u pacjentów leczonych wcześniej IGlar	Wei 2014	Retrospektywne	3930 vs 792	59,8 vs 59,9 vs	bd	8,5 vs 8,6	OAD/ bolus	12	7/9 pkt
IGlar vs IDet u pacjentów leczonych wcześniej IDet	Wei 2014	Retrospektywne	419 vs 780	60,9 vs 60,8	bd	s 9,1 vs 8,9	OAD/ bolus	12	7/9 pkt
IGlar post-vs pretest u pacjentów leczonych wcześniej NPH, IDet, MIX	Hajos 2013	Prospektywne	447	59	31,6	8,8	Bolus	6	5/8 pkt
IGlar post-vs pretest u pacjentów wcześniej leczonych NPH	GLAD	Niejasne	1690	55,6	30,2	9,1	Bolus	6	3/8 pkt
	LINDA	Niejasne	4998 ^b	54	29	8,0	Bolus	6	3/8 pkt
	Schreiber 2009	Retrospektywne	5696	61,9	30,0	8,2	Bolus	1,5	6/8 pkt
	Sharplin 2009a	Retrospektywne	397	48,2	82,9 ^c	8,9	OAD/bolus	12	5/8 pkt
	Woo 2010	Prospektywne	425	59,3	33,5	8,39	OAD/bolus	6	4/8 pkt
	Zick 2007	Prospektywne	479	59,2	31,7	6,9	Bolus	2	6/8 pkt
IGlar post-vs pretest u pacjentów wcześniej leczonych MIX	ATLANTIC	Prospektywne	214	64,4	bd	9,2	Bolus	6	5/8 pkt
	Buturovic 2013	Prospektywne	258	60,2	28,51	9,63	Bolus + OAD	9	6/8 pkt
	Davies 2008	Prospektywne ^d	686	57,7	29,0	8,97	Bolus	6	7/8 pkt
	Hammer 2007	Prospektywne	5045	M: 63,2; K: 66,3 ^e	M: 28,4; K: 29,0 ^e	8,3	OAD	3	7/8 pkt
	Schreiber 2007	Niejasne	1674	63,8	30,7	8,6	Bolus	3	5/8 pkt
	Sharplin 2009b	Retrospektywne	345	55,8	85,3 ^c	9,3	OAD/bolus	12	5/8 pkt
	Zjacic-Rotkvic 2012	Prospektywne	220	62,2	29,7	8,9	Bolus	6	6/8 pkt
IGlar post-vs pretest u pacjentów wcześniej leczonych IDet	RESOLUTE	Prospektywne	511	61,9	30,9	8,4	OAD	6	6/8 pkt

Dane zaprezentowane jako średnia, chyba że podano inaczej;

a) wiarygodność badania oceniana w skali 9 punktowej skali NOS (badania kontrolowane) lub w 8 punktowej skali zaproponowanej przez NICE (IGlar post- vs pretest); b) łącznie dla T1DM oraz T2DM; c) w publikacji podano wyłącznie masę ciała [kg]; d) subpopulacja z badania RCT (Davies 2005); e) mediana.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ocenę jakości badań RCT przeprowadzono w skali Jadad, według której współczynnik wiarygodności może przyjmować wartości całkowite w granicach od 0 do 5 punktów.

Ocenę wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*), według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do: prawidłowości doboru grup (0–4 pkt), porównywalności obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0–2 pkt) i punktów końcowych i sposobie ich analizy (0–3 pkt).

Wiarygodność nierandomizowanych badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE). Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wielośrodkowym, prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlegała również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Każde badanie włączone do analizy klinicznej scharakteryzowano pod względem: kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania, populacji (liczebność, wiek, płeć, czas trwania choroby, wyjściowy BMI, wyjściowy HbA1c, wcześniejsza terapia insuliną), rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat badania, dawka, okres leczenia i obserwacji, stosowane kointerwencje), ocenianych punktów końcowych oraz zgodności stosowanej metodyki z wytycznymi AOTM (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp, a także innych parametrów charakterystycznych dla badań bez randomizacji).

Opis jakości badań RCT

Porównanie: IGl_{ar} + OAD vs NPH + OAD

Wszystkie prace zaprojektowano jako randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. Większość badań, z wyjątkiem 2 (Hsia 2011 oraz Forst 2010), to wielośrodkowe próby kliniczne. W 5 badaniach nie podano informacji pozwalającej ocenić poprawność metody wygenerowania kodu randomizacji oraz ukrycia kodu alokacji (Arakaki 2013, Eliaschewitz 2005, Forst 2010, Hsia 2011, Strojek 2010). W pozostałych badaniach listy randomizacyjne generowane były na drodze komputerowej lub telefonicznej, a informacje zawarte w trzech publikacjach wskazują na poprawne ukrycie kodu alokacji (Home 2014, Riddle 2003, Massi-Bendetti 2003, Esposito 2008). W żadnej pracy rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu, nie podano również informacji o zaślepieniu osób odpowiedzialnych za ocenę wyników. We wszystkich pracach raportowano pełną informację o utracie pacjentów z okresu obserwacji wraz z podaniem przyczyn tej utraty. Jakość metodologiczną badań oceniano na 2 do 3 punktów w skali Jadad.

Porównanie: IGl_{ar} + OAD vs MIX ± OAD

Wszystkie prace zaprojektowano w charakterze randomizowanych prób klinicznych, w układzie grup równoległych. Większość badań, z wyjątkiem 2 prac (Al-Shaikh 2006, Schiel 2007) stanowiło wielośrodkowe próby kliniczne. W jednej pracy (Al-Shaikh 2006) nie opisano szczegółów procesu randomizacji. Z kolei w pracy (Kann 2006) kod randomizacji został dostarczony w postaci zapieczętowanej, jednakże przedstawiony opis nie pozwala na jednoznaczne określenie, czy zastosowana metoda była prawidłowa. Z kolei w innej pracy (Raskin 2005) przydział pacjentów do grup badanej i kontrolnej przeprowadzono metodą minimalizacji. W przypadku pozostałych prac kody randomizacyjne wygenerowano centralnie z zastosowaniem metody komputerowej lub telefonicznego systemu głosowego, dzięki czemu zapewnione zostało poprawne ukrycie kodu alokacji. Rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał maskowaniu w żadnej z prób klinicznych, nie podano także informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki. Informacja o losach pacjentów wraz z prawidłowym opisem przyczyn utraty z badania została zawarta w większości prac, z wyjątkiem 1 badania (Kann 2006). Jakość metodologiczną zakwalifikowanych badań oceniano na 1 do 3 pkt w skali Jadad.

Porównanie: IGl_{ar} + OAD vs IDet + OAD

Wszystkie prace zaprojektowano jako randomizowane, wielośrodkowe próby kliniczne w układzie grup równoległych. Kody randomizacyjne w badaniach Rosenstock 2008 i Swinnen 2009 wygenerowano centralnie z zastosowaniem telefonicznego systemu reagującego na głos (IVRS). W pracy Meneghini 2013 nie zamieszczono informacji na temat ukrycia kodu alokacji. Rodzaj otrzymywanej interwencji, z uwagi na różnice w sposobie ustalania dawek pomiędzy poszczególnymi insulinami, nie podlegał maskowaniu w żadnej z prób. Nie podano także informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki. Informacja o losach pacjentów wraz z prawidłowym opisem przyczyn utraty z badania zawarta została we wszystkich pracach

Jakość metodologiczną badań Rosenstock 2008 i Swinnen 2009 oceniano jako średnią w skali Jadad (3/5 pkt), natomiast pracy Meneghini 2013 jako niską (2/5 pkt).

Porównanie: IGLar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD

Oba badania zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W żadnym badaniu nie przedstawiono opisu metody wygenerowania kodu randomizacyjnego, niejasne było również ukrycie kodu alokacji. Rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał maskowaniu, nie podano również informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki. Informację z zakresu przepływu pacjentów w trakcie okresu obserwacji wraz z przyczynami utraty z badania przedstawiono w sposób wyczerpujący zarówno w pracy Rosenstock 2001, jak również Koivisto 2011, niemniej z uwagi na pozostałe ograniczenia, wiarygodność metodologiczną obu badań oceniano jako niską (2/5 pkt wg skali Jadad.)

Porównanie: IGLar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD

Wszystkie badania zaprojektowano jako wieloośrodkowe, randomizowane próby kliniczne w układzie grup równoległych. W 1 pracy (Bowering 2012) nie opisano szczegółów procesu randomizacji, natomiast w pozostałych kody randomizacyjne wygenerowano centralnie z zastosowaniem metody komputerowej lub telefonicznego systemu głosowego (IVRS). Rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał maskowaniu, nie podano również informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki. Informacja o losach pacjentów wraz z prawidłowym opisem przyczyn utraty z badania została zawarta we wszystkich pracach. Jakość metodologiczną zakwalifikowanych badań oceniano jako niską do średniej w skali Jadad (2-3/5 pkt).

Porównanie: IGLar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD

Obie prace zaprojektowano w charakterze randomizowanych, wieloośrodkowych prób klinicznych w układzie grup równoległych. Kody randomizacyjne w badaniu Hollander 2008 wygenerowano centralnie z zastosowaniem telefonicznego systemu głosowego (IVRS). W badaniu Raskin 2009 nie przedstawiono opisu metody alokacji pacjentów do poszczególnych grup. W obu pracach randomizację przeprowadzono w schemacie 2:1, zwiększając prawdopodobieństwo przydziału do grupy IDet, co miało na celu zwiększenie precyzji oceny profilu bezpieczeństwa tego leku. Rodzaj otrzymywanej interwencji, z uwagi na różnice w sposobie ustalania dawek pomiędzy poszczególnymi insulinami, nie podlegał maskowaniu w żadnej z prób klinicznych, nie podano także informacji o zaślepieniu osób oceniających wyniki. Informacja o losach pacjentów wraz z prawidłowym opisem przyczyn utraty z badania została wyłączone w pracy Hollander 2008. Z uwagi na wskazane ograniczenia wiarygodność metodologiczną pracy Raskin 2009 oceniono na 1 pkt wg skali Jadad, natomiast pracy Hollander 2008 na 3 pkt wg skali Jadad.

Porównanie: IGLar + OAD ± bolus vs NPH + OAD ± bolus

W wyniku systematycznego przeszukania literatury zidentyfikowano jedną pracę (Rosenstock 2009; 3 publikacje) ukierunkowaną na długoterminową ocenę efektywności klinicznej IGLar w porównaniu z NPH. Z uwagi na wieloletni horyzont czasowy protokół badania zezwalał na włączanie lub wyłączanie insuliny posiłkowej oraz modyfikowanie terapii OAD, w zależności od uzyskiwanej przez pacjentów kontroli glikemii. Badanie zaprojektowano jako wieloośrodkową, randomizowaną próbę kliniczną w układzie grup równoległych. Lista randomizacyjna wygenerowana została centralnie z zastosowaniem interaktywnego systemu reagującego na głos (IVRS). Rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu, przy czym ocena I-rzędowego punktu końcowego przeprowadzona została przez zaślepionych analityków. W pracy przedstawiono wyczerpujące informacje dotyczące odsetka pacjentów utraconych z badania wraz z prawidłowym opisem przyczyn. Wiarygodność metodologiczną badania oceniano w skali Jadad na średnią (3/5 pkt)

Opis jakości badań nRCT

Populacja: Pacjenci niepoddani dotąd insulinoterapii

We wszystkich badaniach w sposób bezpośredni oceniano efektywność insuliny IGLar względem komparatorów. W 13 pracach przeprowadzono porównanie IGLar z insuliną IDet, w 9 z insuliną NPH, natomiast w 7 z mieszkankami insulin. We wszystkich badaniach, z wyjątkiem 2 (Lechleitner 2005 i LIGHT) dane zbierano w sposób retrospektywny w oparciu o bazy danych lub rejestry medyczne. Odnalezione próby kliniczne charakteryzują się średnią jakością metodologiczną ocenianą w skali NOS. Głównymi przyczynami obniżenia punktacji były: brak informacji o utracie pacjentów z badania oraz niejasności związane z selekcją pacjentów. 4 prace opublikowano w postaci doniesień konferencyjnych, co dodatkowo obniża ich wiarygodność oraz zmniejsza ilość dostępnych informacji niezbędnych do oceny jakości dowodów naukowych.

Populacja: Pacjenci z historią wcześniejszej insulinoterapii

5 badań stanowiły prace porównawcze przeprowadzone w schemacie grup równoległych, natomiast pozostałe 15 badań oceniało efekty związane ze stosowaniem IGLar w porównaniu do okresu wcześniejszego, tj. przed rozpoczęciem leczenia IGLar (posttest vs pretest), a zatem pacjenci sami dla siebie

stanowili kontrolę. W 10 badaniach dane zbierano prospektywnie, w 8 w sposób retrospektywny, a w 3 nie określono metody zbierania danych. Uwzględniono również 1 badanie, opisujące subpopulację z badania randomizowanego (Davies 2008). Odnalezione próby kliniczne charakteryzowały się niską lub średnią jakością metodologiczną ocenianą w skali NOS (badania z grupą kontrolną) lub przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków (badania bez grupy kontrolnej). Głównymi przyczynami obniżenia punktacji były niejasności związane z selekcją pacjentów do badania (brak sprecyzowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, niekonsekwentny dobór próby), brak danych na temat utraty pacjentów z badania oraz brak szczegółów na temat oceny poszczególnych punktów końcowych. 7 prac opublikowano wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych, co dodatkowo zmniejsza wiarygodność oraz ilość dostępnych informacji.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wyniki obliczeń własnych w przypadku zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiono w postaci średniej różnicy (MD). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. W pierwszej kolejności korzystano z danych uwzględniających populację ITT (w przypadku pacjentów utraconych z badania wyrażonych w postaci LOCF (ang. *Last Observation Carried Forward*, ostatnia dostępna obserwacja), a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników. Dane ciągłe z grup badanych i kontrolnych prezentowano w postaci zmian wyrażonych za pomocą wartości średniej wraz z odchyleniem standardowym (SD), a w przypadku ich braku (lub raportowania samych średnich bez miar rozrzutu) wykorzystywano dane dla wartości końcowych. Wartości median prezentowano wyłącznie, gdy w publikacji nie przedstawiono średnich. W analizie klinicznej wykorzystywano dane dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji. We wszystkich przypadkach wyniki dla różnic pomiędzy grupami przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników wnioskodawca korzystał z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007/2010, Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0) oraz xyExtract w wersji 4.1 (2008).

Wyniki poszczególnych badań poddano metaanalizie, którą poprzedzono oceną heterogeniczności klinicznej i metodycznej pomiędzy poszczególnymi badaniami spełniającymi kryteria włączenia do analizy. W pierwszej kolejności poszczególne prace analizowano pod względem zgodności w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki.

W dalszej kolejności oceniano homogeniczność statystyczną na podstawie wyników badań. Przyjmowano, że różnorodności pomiędzy badaniami włączonymi do analizy nie można wyjaśnić przyczynami losowymi, jeżeli w teście statystycznym Cochran Q dla heterogeniczności wartość p była mniejsza od 0,1 ($p < 0,1$). W przypadku badań homogenicznych metaanalizę przeprowadzano zgodnie z modelem efektów stałych (*fixed effect model*), wykorzystując metodę *Mantel-Hanshel* dla danych dychotomicznych oraz metodę odwróconej wariancji dla danych ciągłych. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników ($p < 0,1$) przeprowadzono kumulację metodą efektów losowych (*random effect model*), wykorzystując metodę *DerSimonian i Laird* zarówno dla dychotomicznych, jak również ciągłych punktów końcowych. Poszukując przyczyn heterogeniczności, wykonywano również analizę wrażliwości z wykluczeniem badań mogących stanowić jej przyczynę. Wyniki metaanaliz prezentowano wraz z 95-procentowymi przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Jakościowa i ilościowa synteza wyników dokonana w analizie wnioskodawcy była czytelna, przejrzysta i kompletna.

Ograniczenia analizy klinicznej wg wnioskodawcy:

- We wszystkich zidentyfikowanych badaniach niezależnie od populacji rodzaj otrzymywanej interwencji nie podlegał zaślepieniu, co wynika z różnic w sposobach ustalania dawek pomiędzy poszczególnymi insulinami. Związane może być to jednak z ryzykiem błędu wykonania procedur przez badaczy oraz błędem pomiaru (przez badaczy lub pacjentów) w przypadku oceny subiektywnych punktów końcowych.
- Z uwagi na wysoce zindywidualizowany charakter postępowania terapeutycznego w T2DM, nawet w obrębie tych samych porównań, badania różniły się pomiędzy sobą w zakresie stosowania (ko)interwencji (różne OAD, mieszanki insulinowe, inne leki stosowane przy powikłaniach cukrzycy), o czym nie zawsze podawano pełną informację w publikacjach. Utrudniało to ocenę homogeniczności badań oraz identyfikację potencjalnych źródeł heterogeniczności badań.

- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do metaanaliz (np. z SE na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.
- Badania dla porównania schematów IGlAr + bolus ± OAD vs MIX + OAD charakteryzowały się wysoką heterogenicznością w obszarze populacji oraz interwencji, co ogranicza wiarygodność przeprowadzonych kumulacji ilościowych.

Analityk Agencji nie zidentyfikował innych ograniczeń analizy klinicznej. Nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęłyby na wyniki oszacowań w analizie wnioskodawcy.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Porównanie: IGlAr+OAD vs NPH+OAD

Punkt końcowy: Kontrola glikemii

Prawdopodobieństwo uzyskania kontroli glikemicznej, przy braku hipoglikemii ogółem oraz hipoglikemii objawowych, było porównywalne w obu badanych grupach. Natomiast odsetek pacjentów z kontrolą glikemii i brakiem hipoglikemii nocnych był we wszystkich przypadkach numerycznie większy w grupie IGlAr w porównaniu z ramieniem NPH. Kumulacja ilościowa dla tego punktu końcowego wskazała na istotną statystycznie przewagę IGlAr nad NPH stosowanymi w terapii dodanej do OAD, przy braku heterogeniczności badań. Metaanaliza 11 badań wykazała, iż IGlAr w porównaniu z NPH prowadzi do istotnie statystycznie lepszej kontroli glikemii wyrażonej redukcją poziomu HbA1c i FBG lub FPG). Odsetki pacjentów osiągających wartości docelowe HbA1c lub FBG/FPG nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami. W żadnym przypadku nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności.

Punkt końcowy: Końcowa dawka insuliny

Kumulacja wyników wyrażonych w przeliczeniu na masę ciała wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, przy czym stwierdzono wysoki poziom heterogeniczności badań, której przyczyną było prawdopodobnie badanie Strojek 2010, które jako jedyne dopuszczało stosowanie NPH 2 x dziennie, a jego wyniki, w przeciwieństwie do innych prac, wskazują na numerycznie niższą dawkę insuliny w grupie IGlAr. Analiza wrażliwości po wykluczeniu badania Strojek 2010 wykazała, iż końcowa dobową dawkę insuliny była znamienne niższa w grupie NPH (WMD=0,05 U/kg [0,03; 0,06]). Metaanaliza wyników wyrażonych w postaci wartości bezwzględnych również wykazała, że końcowa dawka insuliny była niższa w grupie NPH.

Punkt końcowy: Przyrost masy ciała

Ilościowa kumulacja wyników wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie przyrostu masy ciała w trakcie leczenia (zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność badań włączonych do metaanalizy, której przyczyn nie udało się ustalić).

Punkt końcowy: Satysfakcja z leczenia

Analiza ilościowa wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do poprawy satysfakcji z leczenia mierzonej wg DTSQ.

Punkt końcowy: Jakość życia

Wnioskodawca nie zidentyfikował danych pozwalających na ocenę jakości życia dla porównania IGlAr+OAD vs NPH+OAD.

Punkt końcowy: Epizody hipoglikemii

W ilościowej kumulacji wyników nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka oraz częstości występowania hipoglikemii ogółem, a także ryzyka epizodów objawowych. Analiza z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia wskazała, że pacjenci leczeni IGlAr zamiast NPH w terapii dodanej do OAD są istotnie statystycznie mniej narażeni na wystąpienie hipoglikemii nocnych. W jednym badaniu (Strojek 2010) raportowano również znamienne statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia hipoglikemii ciężkiej w grupie IGlAr, jednak wynik skumulowany nie przekroczył progu istotności statystycznej. Częstość raportowania hipoglikemii objawowej, nocnej, nocnej o charakterze objawowym oraz ciężkiej były istotnie statystycznie mniejsza w grupie IGlAr w porównaniu z grupą otrzymującą NPH.

Tabela 15. Wyniki analizy klinicznej (zmienne dychotomiczne) dla porównania IGlAr+OAD vs NPH+OAD. [Wg Tab. 34, 37, 38, 42 AKW]

Punkt końcowy	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB/RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p/TH*
Docelowy poziom HbA1c ($\leq 7\%$) i brak hipoglikemii ogółem	Arakaki 2013	19/168 (11)	17/171 (10)	1,14 [0,61; 2,11]	0,01 [-0,05; 0,08]	0,727

Cukrzyca typu 2

Docelowy poziom HbA1c ($\leq 7\%$) i brak hipoglikemii objawowych	Home 2014	93/354 (26)	92/350 (26)	1,00 [0,78; 1,28]	-0,00 [-0,07; 0,06]	NS
Docelowy poziom HbA1c ($\leq 6,5\%$) i brak hipoglikemii	Arakaki 2013	12/168 (7,2)	12/171 (7,1)	1,02 [0,47; 2,20]	0,00 [-0,05; 0,06]	1,000
Docelowy poziom HbA1c ($\leq 7\%$) i brak hipoglikemii nocnej	Eliaschewitz 2006	57/227 (25)	41/247 (17)	1,51 [1,06; 2,17]	NNT = 12 [7; 83]	0,014
	Home 2014	143/354 (41)	124/350 (35)	1,14 [0,94; 1,38]	0,05 [-0,02; 0,12]	NS
	Riddle 2003	122/367 (33)	104/389 (27)	1,24 [1,00; 1,55]	0,07 [-0,00; 0,13]	<0,05
	Metaanaliza	322/948 (34)	269/986 (27)	1,23 [1,08; 1,41]	NNT = 16 [10; 43]	0,38
Docelowy poziom FPG ($\leq 6,5$ mmol/l) i brak hipoglikemii nocnej	Riddle 2003	122/367 (33)	100/389 (26)	1,29 [1,04; 1,62]	NNT = 14 [8; 96]	<0,03
Docelowy poziom HbA1c ($\leq 7,5\%$)	Eliaschewitz 2006	115/231 (50)	118/250 (47)	1,05 [0,88; 1,27]	0,03 [-0,06; 0,12]	bd
	Fritsche 2003	177/463 (38)	74/232 (32)	1,20 [0,96; 1,49]	0,06 [-0,01; 0,14]	bd
	Metaanaliza	292/694 (42)	192/482 (40)	1,12 [0,97; 1,29]	0,05 [-0,01; 0,10]	0,38
Docelowy poziom HbA1c ($\leq 7\%$)	Arakaki 2013	100/168 (62)	87/171 (54)	1,17 [0,96; 1,42]	0,09 [-0,02; 0,19]	0,177
	Esposito 2008	37/58 (64)	36/58 (62)	1,03 [0,78; 1,36]	0,02 [-0,16; 0,19]	Bd
	Hsia 2011	14/55 (25)	7/30 (23)	1,09 [0,49; 2,41]	0,02 [-0,17; 0,21]	Bd
	Home 2014	177/352 (50)	155/349 (44)	1,13 [0,97; 1,32]	0,06 [-0,02; 0,13]	NS
	Riddle 2003	213/367 (58)	223/389 (57)	1,01 [0,90; 1,14]	0,01 [-0,06; 0,08]	Bd
	Strojek 2010	93/229 (41)	101/228 (44)	0,92 [0,74; 1,14]	-0,04 [-0,13; 0,05]	bd
	Metaanaliza	634/1229 (52)	609/1225 (48)	1,05 [0,97; 1,14]	0,03 [-0,01; 0,06]	0,55
	Arakaki 2013	63/168 (39)	46/171 (28)	1,39 [1,02; 1,91]	NNT = 10 [5; 141]	0,060
Docelowy poziom HbA1c ($\leq 6,5\%$)	Home 2014	78/352 (22)	81/349 (23)	0,95 [0,73; 1,25]	-0,01 [-0,07; 0,05]	NS
	Strojek 2010	50/229 (22)	57/228 (25)	0,87 [0,63; 1,22]	-0,03 [-0,11; 0,05]	bd
	Metaanaliza	191/749 (26)	184/748 (25)	1,05 [0,80; 1,38]	0,01 [-0,06; 0,09]	0,09
	Docelowy poziom FBG $\leq 6,7$ [mmol/l]	Massi Benedetti 2003	118/280 (42)	117/268 (44)	0,97 [0,80; 1,17]	-0,02 [-0,10; 0,07]
Docelowy poziom FPG $\leq 5,6$ [mmol/l]	Eliaschewitz 2006	96/231 (42)	98/250 (39)	1,06 [0,85; 1,32]	0,02 [-0,06; 0,11]	bd
	Esposito 2008	24/58 (41)	23/58 (40)	1,04 [0,67; 1,62]	0,02 [-0,16; 0,20]	bd
	Riddle 2003	133/367 (36)	134/389 (34)	1,05 [0,87; 1,28]	0,02 [-0,05; 0,09]	bd
	Metaanaliza	253/656 (39)	255/697 (37)	1,05 [0,92; 1,21]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,99
Docelowy poziom FPG lub FBG ogółem	Metaanaliza	371/936 (40)	372/965 (39)	1,03 [0,92; 1,15]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,91
Hipoglikemie ogółem	Arakaki 2013	125/168 (75)	120/171 (71)	1,06 [0,93; 1,21]	0,04 [-0,05; 0,14]	0,394
	Esposito 2008	37/55 (67)	41/55 (75)	0,90 [0,71; 1,15]	-0,07 [-0,24; 0,10]	0,22
	Forst 2010	0/14 (0)	2/14 (14)	0,20 [0,01; 3,82]	-0,14 [-0,35; 0,07]	Bd
	Fritsche 2003	330/463 (71)	173/232 (75)	0,96 [0,87; 1,05]	-0,03 [-0,10; 0,04]	Bd
	Massi Benedetti 2003	101/289 (35)	115/281 (41)	0,85 [0,69; 1,05]	-0,06 [-0,14; 0,02]	Bd
	Yki-Järvinen 2006	28/61 (46)	23/49 (47)	0,98 [0,65; 1,46]	-0,01 [-0,20; 0,18]	bd
	Metaanaliza	621/1050 (59)	474/802 (59)	0,95 [0,88; 1,02]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,43
Hipoglikemie objawowe	Eliaschewitz 2006	122/231 (53)	157/250 (63)	0,84 [0,72; 0,98]	NNT = 11 [6; 84]	bd
	Esposito 2008	22/55 (40)	25/55 (45)	0,88 [0,57; 1,36]	-0,05 [-0,24; 0,13]	0,29
	Fritsche 2003	231/463 (50)	135/232 (58)	0,86 [0,74; 0,99]	NNT = 13 [7; 206]	Bd
	Home 2014	229/354 (65)	214/350 (61)	1,06 [0,94; 1,19]	0,04 [-0,04; 0,11]	0,33
	Hsia 2011	47/55 (85)	23/30 (77)	1,11 [0,89; 1,40]	0,09 [-0,09; 0,27]	NS
	Massi Benedetti 2003	101/289 (35)	115/281 (41)	0,85 [0,69; 1,05]	-0,06 [-0,14; 0,02]	Bd
	Strojek 2010	160/229 (70)	168/229 (73)	0,95 [0,85; 1,07]	-0,03 [-0,12; 0,05]	NS
	Metaanaliza	912/1676 (54)	837/1427 (59)	0,94 [0,86; 1,02]	-0,04 [-0,08; 0,01]	0,08
Hipoglikemie ciężka	Arakaki 2013	0/168 (0)	3/171 (2)	0,15 [0,01; 2,79]	-0,02 [-0,04; 0,01]	0,249
	Eliaschewitz 2006	6/231 (3)	11/250 (4)	0,59 [0,22; 1,57]	-0,02 [-0,05; 0,01]	Bd
	Fritsche 2003	9/463 (2)	6/232 (3)	0,75 [0,27; 2,09]	-0,01 [-0,03; 0,02]	Bd
	Home 2014	3/354 (<1)	1/350 (<1)	2,97 [0,31; 28,38]	0,01 [-0,01; 0,02]	Bd
	Hsia 2011	0/55 (0)	0/30 (0)	0 vs 0	ND	ND
	Massi Benedetti 2003	5/289 (2)	3/281 (1)	1,62 [0,39; 6,72]	0,01 [-0,01; 0,03]	Bd
	Riddle 2003	9/367 (2)	7/389 (2)	1,36 [0,51; 3,62]	0,01 [-0,01; 0,03]	Bd
	Yki-Järvinen 2006	0/61 (0)	0/49 (0)	0 vs 0	ND	ND

Cukrzyca typu 2

	Strojek 2010	2/229 (1)	9/229 (4)	0,22 [0,05; 1,02]	NNT = 33 [18; 376]	0,04
	Metaanaliza	34/2217 (2)	40/1981 (2)	0,76 [0,49; 1,19]	-0,00 [-0,01; 0,003]	0,45
Hipoglikemia nocna	Eliaschewitz 2006	47/231 (20)	87/250 (35)	0,58 [0,43; 0,79]	NNT = 7 [5; 16]	Bd
	Esposito 2008	14/55 (25)	18/55 (33)	0,78 [0,43; 1,40]	-0,07 [-0,24; 0,10]	0,32
	Fritsche 2003	91/463 (20)	89/232 (38)	0,51 [0,40; 0,66]	NNT = 6 [4; 9]	Bd
	Hsia 2011	9/55 (16)	3/30 (10)	1,64 [0,48; 5,59]	0,06 [-0,08; 0,21]	Bd
	Massi Benedetti 2003	35/289 (12)	67/281 (24)	0,51 [0,35; 0,74]	NNT = 9 [6; 19]	bd
	Strojek 2010	87/229 (38)	114/229 (50)	0,76 [0,62; 0,94]	NNT = 9 [5; 37]	0,01
	Metaanaliza	283/1322 (21)	378/1077 (35)	0,63 [0,51; 0,77]	NNT = 9 [6; 16]	0,07
Hipoglikemia nocna objawowa	Home 2014	123/354 (35)	133/350 (38)	0,91 [0,75; 1,11]	-0,03 [-0,10; 0,04]	0,37

* w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 16. Wyniki analizy klinicznej (zmienne ciągłe) dla porównania IGLar+OAD vs NPH+OAD [Wg Tab. 35, 36, 39, 40, 41, 43 AKW]

Punkt końcowy	Badanie	IGlar+OAD		NPH+OAD		Porównanie	p/TH*
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	MD [95%CI]	
Redukcja poziomu HbA1c [%]	Arakaki 2013	168	-1,40 (0,97)	171	-1,16 (0,84)	-0,24 [-0,43; -0,05]	0,008
	Eliaschewitz 2006	231	-1,38 (1,32)	250	-1,44 (1,33)	0,06 [-0,18; 0,30]	NS
	Esposito 2008	55	-1,89 (3,48)	55	-1,83 (3,43)	-0,06 [-1,35; 1,23]	bd
	Forst 2010	14	6,90 (0,60) ^a	14	6,80 (0,70) ^a	0,10 [-0,38; 0,58]	bd
	Fritsche 2003	463	-1,10 (1,33)	232	-0,84 (1,34)	-0,26 [-0,47; -0,05]	IS/NS ^b
	Hsia 2011	55	-1,57 (1,32)	30	-1,40 (1,70)	-0,17 [-0,87; 0,53]	bd
	Home 2014	352	-1,07 (0,94)	349	-0,97 (0,93)	-0,10 [-0,24; 0,04]	0,11
	Massi Benedetti 2003	289	-0,46	281	-0,38	-0,08 [-0,27; 0,11]	0,415
	Riddle 2003	367	-1,65	389	-1,59	-0,03 [-0,13; 0,08]	bd
	Strojek 2010	229	-1,41 (1,06)	228	-1,46 (1,06)	0,05 [-0,21; 0,11]	0,55
	Yki-Järvinen 2006	61	-1,99 (0,85)	49	-2,1 (0,70)	0,11 [-0,18; 0,40]	NS
Metaanaliza	2284	x	2048	x	-0,07 [-0,13; -0,01]	0,32	
Redukcja poziomu FBG [mmol/l]	Eliaschewitz 2006	231	-4,80 (3,70)	250	-4,10 (3,70)	-0,70 [-1,36; -0,04]	0,298
	Forst 2010	14	6,69 (1,27) ^a	14	6,57 (1,60) ^a	0,12 [-0,95; 1,19]	bd
	Fritsche 2003	463	6,90 (1,90) ^a	232	6,90 (1,90) ^a	0,00 [-0,30; 0,30]	>0,2
	Massi Benedetti 2003	289	-2,70 (1,70)	281	-2,60 (1,68)	-0,10 [-0,38; 0,18]	0,26
	Metaanaliza	997	x	777	x	-0,10 [-0,29; 0,09]	0,29
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]	Arakaki 2013	168	7,05 (1,61)	171	7,20 (1,75)	-0,15 [-0,51; 0,21]	0,179
	Hsia 2011	55	-2,24 (2,22)	30	-1,82 (2,15)	-0,42 [-1,39; 0,55]	Bd
	Home 2014	352	-2,85 (1,13)	349	-2,68 (1,12)	-0,17 [-0,34; -0,004]	Bd
	Esposito 2008	55	5,80 (0,70) ^a	55	5,90 (0,60) ^a	-0,10 [-0,34; 0,14]	Bd
	Riddle 2003	367	6,50 ^a	389	6,70 ^a	-0,20 [-0,49; 0,09]	bd
	Yki-Järvinen 2006	61	5,70 (1,25) ^a	49	6,00 (1,47) ^a	-0,30 [-0,82; 0,22]	NS
	Metaanaliza	1058	x	1043	x	-0,17 [-0,28; -0,05]	0,97
Redukcja glikemii FBG lub FPG ogółem	Metaanaliza	2055	x	1820	x	-0,15 [-0,25; -0,05]	0,84
Końcowa dawka dobową [U/kg]	Arakaki 2013	168	0,37 (0,17)	171	0,30 (0,17)	0,07 [0,03; 0,11]	<0,001
	Esposito 2008	55	0,67 (0,14)	55	0,61 (0,15)	0,06 [0,004; 0,12]	Bd
	Home 2014	352	0,39 (0,22)	349	0,37 (0,19)	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
	Hsia 2011	55	0,20 (0,13)	30	0,19 (0,20)	0,01 [-0,07; 0,09]	Bd
	Riddle 2003	367	0,48 (0,19)	389	0,42 (0,20)	0,06 [0,02; 0,09]	<0,05
	Strojek 2010	229	0,35 (0,20)	229	0,39 (0,24)	-0,04 [-0,08; 0,0005]	0,020
	Yki-Järvinen 2006	61	0,69 (0,39)	49	0,66 (0,28)	0,03 [0,10; 0,16]	NS
	Metaanaliza	1287	x	1272	x	0,03 [-0,001; 0,06]	0,0012

Cukrzyca typu 2

Końcowa dawka dobową [U]	Arakaki 2013	168	37,9 (18,5)	171	31,1 (18,9)	6,80 [2,82; 10,78]	<0,001
	Eliaszewitz 2006	231	32,60 (17,00)	250	31,20 (16,40)	1,4 [-1,59; 4,39]	bd
	Forst 2010	14	23,60 (13,40)	14	23,30 (12,70)	0,30 [-9,37; 9,97]	bd
	Fritsche 2003	463	39,50 (22,60)	232	37,00 (22,00)	2,50 [-1,00; 6,00]	bd
	Home 2014	352	32,4 (20,5)	349	30,7 (17,6)	1,70 [-1,13; 4,53]	bd
	Metaanaliza	1228	x	1016	x	2,56 [0,97; 4,16]	0,24
Przyrost masy ciała [kg]	Arakaki 2013	168	0,66 (3,93)	171	0,27 (3,38)	0,39 [-0,39; 1,17]	0,343
	Fritsche 2003	463	3,80 (4,06)	232	2,90 (4,30)	0,90 [0,23; 1,57]	Bd
	Home 2014	352	1,26 (3,00)	349	1,05 (2,99)	0,21 [-0,23; 0,65]	NS
	Hsia 2011	55	2,34 (4,18)	30	-0,20 (3,90)	2,54 [0,76; 4,32]	Bd
	Massi Benedetti 2003	289	2,01	281	1,88	0,13 [-0,33; 0,59]	0,58
	Riddle 2003	367	3,00 (3,83)	389	2,80 (3,94)	0,20 [-0,35; 0,75]	Bd
	Strojek 2010	229	1,07 (3,25)	229	1,04 (3,45)	0,03 [-0,58; 0,64]	NS
	Yki-Järvinen 2006	61	2,60 (4,69)	49	3,50 (4,90)	-0,90 [-2,71; 0,91]	bd
Metaanaliza	1984	x	1730	x	0,32 [-0,01; 0,64]	0,09	
Satysfakcja z leczenia wg DTSQ	Eliaszewitz 2006	231	16,16 (2,60)a	250	16,00 (3,30)a	0,16 [-0,37; 0,69]	NS
	Home 2014	352	31,8 (4,7)a	349	31,0 (5,7)a	0,7 [-0,1; 1,4]	0,097
	Metaanaliza	583	x	599	x	0,34 [-0,09; 0,77]	0,249
Hipoglikemie ogółem [na pacjenta/rok]	Arakaki 2013	168	18,05 (24,59)	171	16,27 (23,19)	1,78 [-3,31; 6,87]	0,570
	Esposito 2008	55	6,00	55	7,50	-1,50 [-4,20; 1,10]	bd
	Strojek 2010	229	23,00 (30,90)	229	24,20 (28,80)	-1,20 [-6,67; 4,27]	NS
	Metaanaliza	452	x	455	x	-0,86 [-3,02; 1,30]	0,53
Hipoglikemie objawowe [na pacjenta/rok]	Eliaszewitz 2006	231	5,00	250	7,20	-2,20 [-4,38; -0,02]	0,048
	Home 2014	354	7,67 (1,69)	350	8,04 (1,68)	-0,37 [-0,62; -0,12]	0,716
	Hsia 2011	55	8,02	30	8,20	ND	bd
	Riddle 2003	367	13,90	389	17,70	ND	<0,02
	Yki-Järvinen 2006	61	5,40	49	8,00	-2,60 [-5,88; 0,68]	0,12
	Metaanaliza	646	x	649	x	-0,41 [-0,65; -0,16]	0,11
Hipoglikemie ciężkie [na pacjenta/rok]	Eliaszewitz 2006	231	0,10	250	0,20	-0,10 [-0,32; 0,12]	0,369
	Fritsche 2003	463	0,05	232	0,12	ND	bd
	Riddle 2003	367	0,04 ^a	389	0,02 ^a	ND	<0,001
	Strojek 2010	229	0,02 (0,21)	229	0,11 (0,58)	-0,09 [-0,17; -0,01]	<0,001
	Metaanaliza	460	x	479	x	-0,09 [-0,17; -0,02]	0,93
Hipoglikemie nocne [na pacjenta/rok]	Arakaki 2013	168	3,01 (7,21)	171	4,88 (8,43)	-1,87 [-3,54; -0,20]	0,004
	Hsia 2011	55	0,25	30	0,30	ND	bd
	Fritsche 2003	367	4,00	389	6,90	ND	Bd
	Strojek 2010	229	4,10 (9,40)	229	6,10 (10,60)	-2,00 [-3,83; -0,17]	< 0,001
	Metaanaliza	397	x	400	x	-1,93 [-3,16; -0,69]	0,92
Hipoglikemie nocne objawowe [na pacjenta/rok]	Eliaszewitz 2006	231	1,10	250	3,10	-2,00 [-3,19; -0,81]	0,001
	Home 2014	354	1,59 (2,26)	350	2,23 (2,24)	-0,64 [-0,97; -0,31]	0,04
	Metaanaliza	585	x	600	x	-0,74 [-1,06; -0,42]^b	0,03

*-w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); a) wartości końcowe; b) istotna statystycznie różnica (p = 0,0002) dla porównania dawki porannej IGLar vs NPH.

Porównanie: IGLar+OAD vs MIX***Punkt końcowy: kontrola glikemii***

Wyniki analizy wskazują, że IGLar w terapii dodanej do OAD pozwala uzyskać lepszą kontrolę glikemii niż monoterapia mieszkankami insuliny ludzkiej, a istotną statystycznie różnicę na korzyść IGLar+OAD uzyskano odnośnie do wszystkich analizowanych punktów końcowych. W jednym badaniu kontrola glikemii mierzona była za pomocą złożonego punktu końcowego, zdefiniowanego jako odsetek pacjentów osiągających docelowe HbA1c bez epizodów hipoglikemii nocnej. Analiza ilościowa dla tego punktu końcowego wskazała na istotną statystycznie przewagę IGLar w terapii dodanej do OAD nad MIX. Wykazano również istotną statystycznie przewagę IGLar w terapii dodanej do OAD nad MIX w zakresie redukcji HbA1c oraz kontroli glikemii mierzonej zmianą FBG. Odsetek pacjentów osiągających wartości docelowe FBG był znamienne statystycznie wyższy w grupie IGLar+OAD niż w grupie MIX. W przypadku wartości docelowych HbA1c w metaanalizie zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność badań, przy czym wyniki pojedynczych badań spójnie wskazują, że odsetek pacjentów osiągających docelowe HbA1c był numerycznie wyższy w

grupie IGlar+OAD niż w grupie MIX. Istotność statystyczną dla różnicy pomiędzy grupami wykazano w jednej pracy (Al-Shaikh 2006).

Punkt końcowy: końcowa dawka dobową insuliny

Sposób raportowania danych w poszczególnych pracach wykluczał możliwość kumulacji wyników. W jednej pracy (Schiel 2007), dla której dostępne były dane umożliwiające oszacowanie różnicy średnich (MD), nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. W pozostałych dwóch pracach nie podano wartości p dla różnicy pomiędzy grupami.

Punkt końcowy: przyrost masy ciała

Ilościowa kumulacja wyników wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie przyrostu masy ciała w trakcie leczenia, jednakże z uwagi na istotną statystycznie heterogeniczność, której przyczyn nie udało się wyjaśnić, uzyskany wynik obarczony jest niepewnością. Wyniki pojedynczych badań prowadzą do niejednoznacznych wniosków. W jednej pracy (Al Shaikh 2006) wzrost masy pacjentów leczonych IGlar w terapii dodanej do OAD był istotnie statystycznie mniejszy niż w ramieniu MIX. W drugiej pracy (Janka 2005) zaobserwowano również niższy przyrost masy ciała w grupie IGlar+OAD niż w ramieniu MIX, aczkolwiek różnica nie osiągnęła poziomu istotności, natomiast w trzecim badaniu raportowana zmiana była jednakowa w obu grupach.

Punkt końcowy: satysfakcja z leczenia

Analiza ilościowa wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie satysfakcji z leczenia wg DTSQ).

Punkt końcowy: jakość życia

Wnioskodawca nie zidentyfikował danych pozwalających na ocenę jakości życia dla porównania IGlar +OAD vs MIX.

Punkt końcowy: epizody hipoglikemii

Wyniki analizy ilościowej wskazują, że częstość występowania hipoglikemii ogółem, objawowej i nocnej była istotnie statystycznie mniejsza w grupie IGlar+OAD niż w grupie otrzymującej MIX, podczas gdy różnica pomiędzy grupami odnośnie częstości raportowania hipoglikemii ciężkiej nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. Nie wykazano również znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka hipoglikemii ogółem.

Tabela 17. Wyniki analizy klinicznej (zmiennie dychotomiczne) dla porównania IGlar + OAD vs MIX [Wg Tab. 45, 48, 49, 61 AKW]

Punkt końcowy	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB/RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p/TH†
Docelowy poziom HbA1c [≤7%] oraz brak hipoglikemii nocnych	Janka 2005	81/177 (46)	53/187 (28)	1,61 [1,22; 2,13]	NNT = 6 [4; 14]	0,0013
Docelowy poziom HbA1c (≤7%)	Al-Sha kh 2006 ^a	63/111 (57)	34/110 (31)	1,84 [1,33; 2,54]	NNT = 4 [3; 8]	BD
	Janka 2005	87/177 (49)	73/187 (39)	1,26 [0,997; 1,59]	0,10 [-0,0004; 0,20]	0,0596
	Metaanaliza	150/288 (52)	107/297 (36)	1,49 [1,03; 2,16]	NNT = 6 [4; 48]	0,06
Docelowy poziom FBG [≤5,5 mmol/]	Al-Shaikh 2006	46/111 (41)	20/110 (18)	2,28 [1,45; 3,59]	NNT = 5 [3; 9]	BD
	Janka 2005	56/177 (32)	28/187 (15)	2,11 [1,41; 3,17]	NNT = 7 [4; 13]	0,0002
	Metaanaliza	102/288 (35)	48/297 (16)	2,18 [1,61; 2,95]	NNT = 6 [4; 9]	0,81
Hipoglikemia ogółem	Janka 2005	109/177 (62)	127/187 (68)	0,91 [0,78; 1,06]	-0,06 [-0,16; 0,03]	0,2838
	Schiel 2007	23/35 (66)	13/17 (76)	0,86 [0,60; 1,23]	-0,11 [-0,36; 0,15]	BD
	Metaanaliza	132/212 (62)	140/204 (69)	0,90 [0,78; 1,04]	-0,07 [-0,16; 0,02]	0,78
Hipoglikemia ciężka	Janke 2005	0/177 (0)	bd/187	ND	ND	BD
	Schiel 2007	0/35 (0)	0/17 (0)	0 vs 0	ND	ND

†–w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); a) <7%.

Tabela 18. Wyniki analizy klinicznej (zmiennie ciągłe) dla porównania IGlar + OAD vs MIX [Wg Tab. 46, 47, 55, 57, 59, 62 AKW]

Punkt końcowy	Badanie	IGlar+OAD		MIX		MD [95%CI]	p/TH†
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]	Al-Shaikh 2006	111	-2,70	110	-1,40	-1,30 [-2,21; -0,39]	<0,005
	Janka 2005	177	-1,64 (0,91)	187	-1,31 (0,94)	-0,33 [-0,52; -0,14] ^a	BD
	Schiel 2007	35	-0,52 (0,73)	17	-0,25 (1,02)	-0,27 [-0,81; 0,27]	BD
	Metaanaliza	323	x	314	x	-0,36 [-0,54; -0,18]	0,12
Redukcja poziomu FBG [mmol/]	Al-Shaikh 2006	111	5,69 ^a	110	7,35 ^a	ND	BD
	Janka 2005	177	6,40 ^a	187	7,40 ^a	-1,00 [-1,50; -0,50] ^c	0,0001
	Schiel 2007	35	6,93 (1,77) ^{ab}	17	7,38 (2,39) ^{ab}	-0,45 [-1,73; 0,83]	BD
	Metaanaliza	212	x	204	x	-0,93 [-1,39; -0,46]	0,43

Końcowa dobową dawkę insuliny [U/kg]	Al-Shaikh 2006	111	40,00	110	60,00	BD	BD
	Janka 2005	117	28,20 (15,20)	187	64,50	BD	BD
	Schiel 2007	35	65,40 (41,37)	17	70,60 (35,00)	-5,20 [-26,76; 16,36]	NS
Przyrost masy ciała [kg]	Al.-Shaikh 2006	111	3,40	110	7,30	-3,90 [-6,62; -1,18]	<0,005
	Janka 2005	177	1,40 (3,40)	187	2,10 (4,20)	-0,70 [-1,48; 0,08]	0,0805
	Schiel 2007	35	0,21**	17	0,21**	BD	BD
	Metaanaliza	288	x	297	x	-2,02 [-5,11; 1,07]	0,03
Satysfakcja z leczenia wg DTSQ	Schiel 2007	35	32,11 (6,32)	17	30,9 (6,1)	1,21 [-2,37; 4,79]	NS
Hipoglikemia ogółem [na pacjenta/rok]	Janka 2005^d	177	4,07	187	9,87	-5,80 [-8,72; -2,88]	<0,0001
	Schiel 2007	35	7,32	17	6,50	BD	BD
Hipoglikemia objawowa [na pacjenta/rok]	Janka 2005^d	177	2,62	187	5,73	-3,11 [-4,95; -1,27]	0,0009
Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok]	Janka 2005^d	177	0,51	187	1,04	-0,53 [-1,05; -0,01]	0,0449
Hipoglikemia ciężka [na pacjenta/rok]	Janka 2005	177	0,00	187	0,05	-0,05 [-0,10; 0,004]	0,0702

†– w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); *–IS względem baseline; **–NS względem baseline. a) analiza z dostosowaniem: MD = -0,34 [-0,52; -0,16]; p = 0,0003; b) Wartość końcowa; c) Analiza z dostosowaniem; MD = -0,9 [-1,3; 0,6]; p < 0,001; d) hipoglikemia potwierdzona przez poziom glukozy we krwi (3,3 mmol/l).

Porównanie: IGLar+OAD vs MIX+OAD

Punkt końcowy: kontrola glikemii

Analiza ilościowa dla tego punktu końcowego w obu przypadkach wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Redukcja HbA1c była znamienne statystycznie większa w grupie MIX+OAD w porównaniu z grupą IGLar+OAD, natomiast w odniesieniu do redukcji glikemii na czczo nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami. Odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c różnił się pomiędzy porównywanymi grupami na korzyść MIX+OAD jedynie w przypadku, gdy wartość progowa wynosiła $\leq 7\%$. Z kolei prawdopodobieństwo osiągnięcia docelowej glikemii na czczo było istotnie statystycznie większe, gdy stosowano IGLar+OAD.

We wszystkich przeprowadzonych metaanalizach obserwowano istotną statystycznie heterogeniczność badań. Analiza wrażliwości wykazała, że prawdopodobną przyczyną heterogeniczności badań są różnice w leczeniu doustnym. W badaniu Strojek 2009 wszyscy pacjenci stosowali skojarzoną terapię doustną (MET+SU), z kolei w badaniu DURABLE 1 większość pacjentów stosowała terapię dwu- lub trójlekową. Wykluczenie wyników obu prac z metaanalizy pozwoliło na wyeliminowanie heterogeniczności.

Z kolei w przypadku metaanalizy dla uzyskania docelowego HbA1c $\leq 6,5\%$ wśród potencjalnych przyczyn heterogeniczności należy wymienić różnice w liczebności próby, liczbie stosowanych OAD oraz częstotliwości dawkowania mieszanek. W badaniu DURABLE-1 stosowano 2 lub 3 OAD, podczas gdy w pozostałych podawano jeden tylko MET. Z kolei w badaniu Robbins 2007 mieszanki podawano 3 x na dobę, natomiast w pozostałych dwóch badaniach 2 x na dobę. Jednakże najbardziej prawdopodobną przyczyną heterogeniczności wydaje się liczebność próby. W największym badaniu, obejmującym ponad 2000 pacjentów (DURABLE-1) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, podczas gdy w 2 mniejszych badaniach wykazano różnicę na korzyść MIX+OAD.

Punkt końcowy: końcowa dawka dobową insuliny

Kumulacja ilościowa wyników wykazała istotnie statystycznie niższą dawkę insuliny w grupie IGLar+OAD niż w grupie MIX+OAD. W 3 badaniach (DURABLE 1, Raskin 2005, Robbins 2007) pacjenci z ramienia IGLar stosowali końcowo znamienne statystycznie niższe dawki preparatu, natomiast w pozostałych pracach nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Obserwowano istotną statystycznie heterogeniczność badań, którą częściowo wyjaśniają różnice w dawkowaniu mieszanek oraz w wyjściowym poziomie HbA1c. Największa różnica w wielkości dawki insuliny pomiędzy grupami została zaobserwowana w badaniu Raskin 2005, gdzie jednocześnie średni wyjściowy poziom HbA1c był najwyższy. Z kolei stosunkowo niewielką różnicę pomiędzy grupami obserwowano w pracy Strojek 2009, w którym mieszanki stosowano 1 x dobę, podczas gdy w pozostałych pracach podawano je 2 lub 3 x na dobę.

Punkt końcowy: przyrost masy ciała

Ilościowa kumulacja wyników wykazała istotną statystycznie przewagę IGLar nad MIX w terapii dodanej do OAD w zakresie przyrostu masy ciała w trakcie leczenia. W 3 pracach (DURABLE 1, Raskin 2005, Robbins 2007) uwzględnionych w kumulacji ilościowej raportowano istotnie statystycznie mniejszy wzrost masy pacjentów leczonych IGLar+OAD zamiast MIX+OAD. W przypadku pozostałych badań sposób raportowania wyników wykluczał możliwość analizy ilościowej. W jednym z tych badań (Kann 2006) w grupie IGLar

obserwowano 2x wyższy przyrost masy ciała niż w ramieniu kontrolnym (nie podano IS). W badaniu tym pacjenci stosowali różne OAD w grupie badanej (pochodne sulfonylomocznika) i kontrolnej (metformina), co tłumaczy najprawdopodobniej obserwowane pomiędzy grupami różnice.

Punkt końcowy: satysfakcja z leczenia

Wnioskodawca nie zidentyfikował danych pozwalających na ocenę satysfakcji z leczenia.

Punkt końcowy: jakość życia

Analiza ilościowa wykazała przewagę IGLar+OAD względem MIX+OAD w odniesieniu do jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza DSC-R. Istotnie statystycznie różnice odnotowano w wyniku ogólnym oraz w wybranych domenach (hipoglikemia, sfera związana z odczuwaniem zmęczenia oraz sfera poznawcza). W ocenie z wykorzystaniem pozostałych kwestionariuszy (RAND-36, Diabetes-39) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami, aczkolwiek pacjenci z grupy IGLar+OAD częściej niż pacjenci z grupy MIX+OAD raportowali istotną statystycznie poprawę wyniku względem wartości wyjściowej.

Punkt końcowy: epizody hipoglikemii

Ilościowa kumulacja wyników wykazała istotną statystycznie przewagę IGLar nad MIX w terapii dodanej do OAD w zakresie redukcji ryzyka oraz częstości występowania hipoglikemii ogółem. Analiza z uwzględnieniem rodzaju zdarzenia wykazała, że pacjenci leczeni IGLar zamiast MIX są istotnie statystycznie mniej narażeni na wystąpienie hipoglikemii objawowych, przy braku istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie ryzyka oraz częstości raportowania hipoglikemii nocnej oraz ciężkiej. W przypadku częstości hipoglikemii nocnej zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy badaniami. Prawdopodobną przyczyną heterogeniczności są różnie zdefiniowane progi rozpoznania hipoglikemii. W badaniu DURABLE, w którym liczba stwierdzonych epizodów była największa, hipoglikemię rozpoznawano przy glikemii <3,9 mmol/l, podczas gdy w pozostałych pracach próg rozpoznania był niższy (3,1 do 3,5 mmol/l).

Tabela 19. Wyniki analizy klinicznej (zmienne ciągłe) dla porównania IGLar + OAD vs MIX + OAD [Wg Tab. 51, 52, 56, 58, 64 AKW]

Punkt końcowy	Badanie	IGlar+OAD		MIX+OAD		MD [95%CI]	p/TH [†]
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]	DURABLE 1	1046	-1,70 (1,30)	1045	-1,80 (1,30)	0,10 [-0,01; 0,21]	0,005
	Kann 2006	127	-1,10	128	-1,60	0,50 [0,24; 0,76]	0,0002
	Raskin 2005	116	-2,36 (1,18)	117	-2,79 (1,19)	0,43 [0,13; 0,73]	<0,01
	Robbins 2007	158	-0,40 (0,90)	157	-0,70 (0,90)	0,30 [0,10; 0,50]	<0,001
	Strojek 2009	232	-1,25	225	-1,41	0,16 [0,02; 0,30] ^a	0,029
	Metaanaliza	1679	x	1672	x	0,26 [0,12; 0,40]	0,02
Redukcja poziomu FBG [mmol/l]	Robbins 2007 ^b	158	6,50 (1,60)	146	8,10 (1,80)	-1,60 [-1,98; -1,22]	<0,001
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]	DURABLE 1 ^d	1046	6,74 (1,82)	1045	7,40 (1,93)	-0,66 [-0,82; -0,50]	<0,001
	Kann 2006	127	-2,20 (2,82)	128	-2,60 (2,72)	0,40 [-0,28; 1,08]	0,230
	Raskin 2005	116	-0,69 (4,11)	117	-0,69 (4,03)	0,00 [-1,05; 1,05]	>0,05
	Metaanaliza	1289	ND	1290	ND	-0,15 [-0,93; 0,63]	0,01
Redukcja poziomu FBG lub FPG [mmol/l]	Metaanaliza	1447	x	1436	x	-0,54 [-1,28; 0,19]	<0,01
Końcowa dobową dawkę insuliny [U/kg]	DURABLE 1	1046	0,40 (0,23)	1045	0,47 (0,23)	-0,07 [-0,09; -0,05]	<0,001
	Kann 2006	127	0,39	128	0,40	-0,01 [-0,05; 0,03]	0,650
	Raskin 2005	116	0,55 (0,27)	117	0,82 (0,40)	-0,27 [-0,36; -0,18]	<0,05
	Robbins 2007	158	0,60 (0,30)	157	0,70 (0,30)	-0,10 [-0,17; -0,03]	<0,001
	Strojek 2009	238	0,29 (0,19)	231	0,32 (0,22)	-0,03 [-0,07; 0,01]	BD
	Metaanaliza	1685	x	1678	x	-0,08 [-0,14; -0,03]	<0,01
Przyrost masy ciała [kg]	DURABLE 1	1046	2,50 (4,00)	1045	3,60 (4,00)	-1,10 [-1,44; -0,76]	<0,001
	Kann 2006	127	1,50 (3,88)*	128	0,70**	BD	BD
	Raskin 2005	116	3,50 (4,50)	117	5,40 (4,80)	-1,90 [-3,09; -0,71]	<0,01
	Robbins 2007	158	-0,50 (2,80)	157	1,20 (3,20)	-1,70 [-2,36; -1,04]	<0,001
	Strojek 2009	232	1,67	225	1,74	BD	BD
	Metaanaliza	1320	x	1319	x	-1,27 [-1,56; -0,97]	0,16
Hipogl kemia ogółem [na pacjenta/rok]	DURABLE 1	1046	23,10	1045	28,00	-4,90 [-8,46; -1,34]	0,007
	Robbins 2007	158	3,65 (9,73)	157	8,52 (20,68)	-4,87 [-8,44; -1,30]	0,02

Cukrzyca typu 2

	Strojek 2009	238	4,80	231	6,50	BD	BD
	Metaanaliza	1204	x	1202	x	-4,89 [-7,41; -2,36]	0,99
Hipoglikemia objawowa [na pacjenta/rok]	DURABLE 1^c	1046	11,80	1045	17,83	-6,03 [-9,62; -2,44]	<0,001
	Raskin 2005 ^d	116	4,70 (11,40)	117	9,80 (17,10)	-5,10 [-8,83; -1,37]	<0,05
Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok]	DURABLE 1	1046	11,40	1045	8,90	2,50 [0,62; 4,38]	0,009
	Robbins 2007	158	2,43 (7,30)	157	2,43 (10,95)	0,00 [-2,06; 2,06]	BD
	Strojek 2009	238	0,50	231	1,10	BD	IS
	Metaanaliza	1204	x	1202	x	1,29 [-1,16; 3,74]	0,08
Hipoglikemia ciężka [na pacjenta/rok]	DURABLE 1 ^e	1046	0,03	1045	0,10	-0,07 [-0,17; 0,03]	0,167

†– w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); a) analiza autorów; MD = 0,16 [-0,02; 0,30]; b) wartość końcowa; c) hipoglikemia objawowa $\leq 3,9$ mmol/l; d) objawy hipoglikemii przy glikemii $\geq 3,09$ mmol/l; e) ze względu na rzadki charakter zdarzeń, częstość ciężkich hipoglikemii obliczono dla całego badania DURABLE; *–IS względem *baseline*; **–NS względem *baseline*.

Tabela 20. Wyniki analizy klinicznej (zmienne dychotomiczne) dla porównania IGLar + OAD vs MIX + OAD [Wg Tab. 50, 53, 54, 63 AKW]

Punkt końcowy	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p/TH†
Docelowy poziom HbA1c ($\leq 7\%$)	DURABLE 1 ^a	422/1046 (40)	496/1045 (47)	0,85 [0,77; 0,94]	NNH = 14 [8; 34]	<0,001
	Kann 2006	33/127 (26)	42/128 (33)	0,79 [0,54; 1,16]	-0,07 [-0,18; 0,04]	0,2711
	Raskin 2005	46/116 (40)	78/117 (67)	0,59 [0,46; 0,77]	NNH = 3 [2; 6]	<0,001
	Robbins 2007	58/158 (37)	85/157 (54)	0,68 [0,53; 0,87]	NNH = 5 [3; 15]	0,005
	Strojek 2009 ^a	106/232 (46)	101/225 (45)	1,02 [0,83; 1,25]	0,01 [-0,08; 0,10]	NS
	Metaanaliza	665/1679 (40)	802/1672 (48)	0,79 [0,66; 0,94]	NNH = 9 [5; 36]	0,01
Docelowy poziom HbA1c ($\leq 6,5\%$)	DURABLE 1	232/1046 (22)	257/1045 (25)	0,90 [0,77; 1,05]	-0,02 [-0,06; 0,01]	0,174
	Raskin 2005	32/116 (28)	49/117 (42)	0,66 [0,46; 0,95]	NNH = 7 [3; 45]	0,036
	Robbins 2007	21/158 (13)	46/157 (29)	0,45 [0,28; 0,72]	NNH = 6 [4; 14]	0,001
	Metaanaliza	285/1320 (22)	352/1319 (27)	0,68 [0,46; 1,002]	-0,10 [-0,20; 0,003]	0,01
Docelowy poziom FBG [$<6,7$ mmol/l]	Robbins 2007	91/158 (58)	37/157 (24)	2,44 [1,79; 3,34]	NNT = 3 [3; 5]	<0,001
Docelowy poziom FPG (4,4-6,1 mmol/l)	Raskin 2005	66/116 (57)	42/117 (36)	1,58 [1,19; 2,12]	NNT = 5 [3; 12]	BD
Docelowy poziom FBG lub FPG [mmol/l]	Metaanaliza	157/274 (57)	79/274 (29)	1,96 [1,28; 3,01]	NNT = 4 [3; 7]	0,04
Hipoglikemia ogółem	DURABLE 1	530/1046 (51)	586/1045 (56)	0,90 [0,83; 0,98]	NNT = 19 [11; 88]	0,016
	Robbins 2007	28/158 (18)	45/157 (29)	0,62 [0,41; 0,94]	NNT = 10 [5; 59]	0,02
	Strojek 2009	122/238 (51)	133/231 (58)	0,89 [0,75; 1,05]	-0,06 [-0,15; 0,03]	BD
	Metaanaliza	680/1442 (47)	764/1433 (53)	0,88 [0,82; 0,95]	NNT = 17 [11; 39]	0,21
Hipoglikemia objawowa	DURABLE 1 ^b	345/1046 (33)	454/1045 (43)	0,76 [0,68; 0,85]	NNT = 10 [7; 16]	<0,001
	Kann 2006	8/127 (6)	14/128 (11)	0,58 [0,25; 1,33]	-0,05 [-0,12; 0,02]	BD
	Strojek 2009	60/238 (25)	80/231 (35)	0,73 [0,55; 0,96]	NNT = 11 [6; 86]	BD
	Metaanaliza	413/1411 (29)	548/1404 (39)	0,75 [0,68; 0,83]	NNT = 11 [8; 16]	0,79
Hipoglikemia nocna	DURABLE 1	351/1046 (34)	348/1045 (33)	1,01 [0,89; 1,14]	0,003 [-0,04; 0,04]	0,834
	Robbins 2007	19/158 (12)	17/157 (11)	1,11 [0,60; 2,06]	0,01 [-0,06; 0,08]	NS
	Metaanaliza	370/1204 (31)	365/1202 (30)	1,01 [0,90; 1,14]	0,004 [-0,03; 0,04]	0,76
Hipoglikemia ciężka	DURABLE 1 ^c	12/1046 (1)	22/1045 (2)	0,54 [0,27; 1,10]	-0,01 [-0,02; 0,001]	0,08
	Kann 2006	1/127 (1)	1/128 (1)	1,01 [0,06; 15,94]	0,0001 [-0,02; 0,02]	BD
	Raskin 2005	1/116 (1)	0/117 (0)	3,03 [0,12; 73,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	BD
	Robbins 2007	2/158 (1)	3/157 (2)	0,66 [0,11; 3,91]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS
	Strojek 2009	2/238 (1)	3/231 (1)	0,65 [0,11; 3,84]	-0,005 [-0,02; 0,01]	BD
	Metaanaliza	6/639 (<1)	7/633 (1)	0,86 [0,30; 4,43]	-0,002 [-0,01; 0,01]	0,85
Docelowy poziom HbA1c [$<7\%$] oraz brak hipoglikemii	Strojek 2009	45/232 (19)	45/225 (20)	0,97 [0,67; 1,40]	-0,01 [-0,08; 0,07]	NS
Docelowy poziom HbA1c [$<7\%$] oraz brak hipoglikemii nocnych	Strojek 2009	92/323 (40)	82/225 (36)	1,09 [0,86; 1,38]	0,03 [-0,06; 0,12]	NS

†–w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); a) docelowe stężenie HbA1C ($<7\%$); $<3,9$ mmol/l; ze względu na rzadki charakter zdarzeń częstość ciężkich hipoglikemii obliczono dla całego badania DURABLE.

Tabela 21. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar + OAD vs MIX +OAD w odniesieniu do jakości życia na podstawie badania DURABLE 1 [Wg Tab. 60 AKW]

Parametry QoL	IGlar+ OAD				MIX+OAD				Różnica między grupami	
	N	Wartości początkowe	Wartości końcowe	Średnia zmiana (±SD)	N	Wartości początkowe	Wartości końcowe	Średnia zmiana (±SD)	MD (±SD)	p
Kwestionariusz DSC-R⁵										
hipoglikemia	292	33,2 (24,3)	27,1 (23,1)	-6,1 (19,2)*	284	32,0 (22,3)	29,7 (21,4)	-2,3 (19,5)#	-3,8 (19,4)	0,02
Sfera psychologia - zmęczenie	292	45,1 (25,7)	38,5 (25,2)	-6,6 (21,9)*	284	46,8 (24,7)	42,9 (22,7)	-3,9 (19,2)*	-2,8 (20,6)	0,03
Sfera psychologiczno-poznawcza	292	32,8 (22,8)	26,6 (21,7)	-6,2 (18,5)*	282	31,6 (21,0)	28,9 (20,6)	-2,7 (18,5)*	-3,5 (18,5)	0,03
Ogółem	292	31,2 (18,7)	26,7 (17,8)	-4,5 (13,3)*	282	31,4 (17,0)	29,1 (17,5)	-2,3 (13,4)*	-2,2 (13,3)	0,03

*-IS względem baseline; **-NS względem baseline; #-p = 0,05; a) dodatnia wartość średniej zmiany w przypadku kwestionariusza RAND-36 oznacza poprawę, natomiast w przypadku kwestionariuszy Diabetes-39 i DSC-Revised oznacza pogorszenie; ⁵ stanowią odrębne pytania w skali Diabetes-39.

Porównanie: IGLar+OAD vs IDet+OAD

Punkt końcowy: kontrola glikemii

W 3 badaniach kontrola glikemii mierzona była za pomocą złożonego punktu końcowego, uwzględniającego odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości glikemii (HbA1c) bez epizodów hipoglikemii lub hipoglikemii objawowej. Odsetek pacjentów osiągających tak zdefiniowane wyrównanie metaboliczne był we wszystkich przypadkach numerycznie większy w grupie IGLar niż w ramieniu IDet, a w odniesieniu do uzyskania poziomu HbA1c zgodnego z zaleceniami PTB, (HbA1c ≤ 6,5%) bez objawów hipoglikemii, różnica pomiędzy grupami przekroczyła próg istotności statystycznej. Metaanaliza dwóch badań oceniających docelową redukcję HbA1c ≤ 7%, przy braku hipoglikemii nocnych, nie wykazała natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Redukcja HbA1c oraz kontrola glikemii mierzona zmianą FPG były porównywalne w obu grupach pacjentów, przy czym prawdopodobieństwo osiągnięcia docelowej glikemii na czczo było istotnie statystycznie większe w trakcie terapii IGLar. Z kolei odsetki pacjentów osiągających wartości docelowe HbA1c ≤ 7,0% nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami, podczas gdy istotnie statystycznie więcej pacjentów w grupie IDet + OAD niż w ramieniu IGLar + OAD osiągało wartości docelowe HbA1c < 6,5%. Stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność badań w metaanalizach wyników w odniesieniu do redukcji HbA1c oraz prawdopodobieństwa uzyskania docelowego poziomu HbA1c. Prawdopodobną jej przyczyną były różnice w odniesieniu do dawkowania IDet, którą w badaniu Meneghini 2013 podawano raz dziennie, natomiast w pozostałych dwóch pracach pacjenci mogli ją przyjmować do 2 razy dziennie. Wyniki badania Meneghini 2013 wskazują, iż w przypadku podawania obu preparatów insuliny raz na dobę, IGLar wykazuje przewagę nad IDet w odniesieniu do bezwzględnej redukcji HbA1c oraz prawdopodobieństw a uzyskania docelowego poziomu HbA1c ≤ 7%.

Punkt końcowy: końcowa dawka dobową insuliny

Końcowa dawka dobową insuliny była wyrażona za pomocą wartości bezwzględnych (U) lub w przeliczeniu na kg masy ciała (U/kg) i w każdym przypadku była istotnie statystycznie niższa w grupie IGLar+OAD niż w grupie IDet+OAD. Stwierdzono znamienne statystycznie heterogeniczność w metaanalizie dla bezwzględnej dawki dobowej, której prawdopodobną przyczyną były różnice w schematach dawkowania IDet (qd vs bid) pomiędzy włączonymi badaniami. W przypadku dawkowania dwa razy na dobę obserwowano zdecydowanie wyższe dawki IDet niż wówczas, gdy preparat ten podawany był raz na dobę. Tym niemniej w każdej z prac dawka IDet była znamienne statystycznie wyższa niż dawka IGLar.).

Przyrost masy ciała

Ilościowa kumulacja wyników wskazała na istotnie statystycznie większy przyrost masy ciała w trakcie terapii IGLar w porównaniu z IDet stosowanych w terapii dodanej do OAD. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności badań.

Punkt końcowy: epizody hipoglikemii

Analiza ilościowa wyników wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ryzyka hipoglikemii ogółem, jak również hipoglikemii objawowej, nocnej oraz ciężkiej. Nie stwierdzono także znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami w ocenie częstości poszczególnych hipoglikemii, z wyjątkiem hipoglikemii ogółem, która w jednej z prac raportowana była znamienne częściej w grupie IGLar+OAD. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności między badaniami.

Tabela 22. Wyniki analizy klinicznej (zmiennie dychotomiczne) dla porównania IGLar + OAD vs IDet + OAD [Wg Tab. 67, 69, 71, 76 AKW]

Punkt końcowy	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p/TH**
Docelowy poziom HbA1c ($\leq 7\%$) i brak hipoglikemii	Rosenstock 2008	90/259 (35)	82/248 (33)	1,05 [0,83; 1,35]	0,02 [-0,07; 0,10]	0,71
	Meneghini 2013a	78/204 (38)	67/209 (32)	1,19 [0,92; 1,55]	0,06 [-0,03; 0,15]	0,438
Docelowy poziom HbA1c ($\leq 7\%$) i brak hipoglikemii objawowej	Swinnen 2010b	131/478 (27)	124/486 (26)	1,07 [0,87; 1,33]	0,02 [-0,04; 0,07]	BD
	Metaanaliza	209/682 (31)	191/695 (27)	1,12 [0,95; 1,32]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,54
Docelowy poziom HbA1c ($\leq 6,5\%$) i brak hipoglikemii objawowej	Meneghini 2013a	31/204 (15)	18/209 (8,6)	1,76 [1,02; 3,05]	NNT = 16 [8; 278]	0,073
Docelowy poziom HbA1c ($\leq 7\%$)	Meneghini 2013	107/204 (53)	80/209 (38)	1,37 [1,10; 1,70]	NNT = 8 [5; 22]	0,026
	Rosenstock 2008	135/259 (52)	129/248 (52)	1,00 [0,85; 1,18]	0,00 [-0,09; 0,09]	1,00
	Swinnen 2010 ^c	211/478 (44)	232/486 (48)	0,92 [0,81; 1,06]	-0,04 [-0,10; 0,03]	0,254
	Metaanaliza	453/941	441/943	1,07 [0,86; 1,32]	0,03 [-0,07; 0,13]	0,01
Docelowy poziom HbA1c (<6,5%)	Meneghini 2013	42/209 (21)	22/209 (11)	1,91 [1,18; 3,08]	NNT = 11 [7; 37]	0,011
	Swinnen 2010	79/478 (17)	110/486 (23)	0,73; [0,56; 0,95]	NNH = 17 [10; 90]	0,017
	Metaanaliza	121/687 (18)	132/695 (19)	1,16 [0,45; 2,96]	0,02 [-0,14; 0,17]	0,0003
Docelowy poziom FBG (≤ 6 mmol/l)	Rosenstock 2008	150/259 (58)	114/248 (46)	1,26 [1,06; 1,49]	NNT = 9 [5; 31]	<0,01
Hipoglikemia ogółem	Meneghini 2013	123/227 (54%)	104/226 (46)	1,18 [0,98; 1,42]	0,08 [-0,01; 0,17]	bd
	Rosenstock 2008	191/291 (66)	182/291 (63)	1,05 [0,93; 1,19]	0,03 [-0,05; 0,11]	bd
	Metaanaliza	314/518 (61)	286/517 (55)	1,10 [0,99; 1,22]	0,05 [-0,01; 0,11]	0,030
Hipoglikemia objawowa	Meneghini 2013	88/227 (39)	78/226 (35)	1,12 [0,88; 1,43]	0,04 [-0,05; 0,13]	bd
	Rosenstock 2008	133/291 (46)	137/291 (47)	0,97 [0,82; 1,16]	-0,01 [-0,09; 0,07]	bd
	Swinnen 2010	267/478 (56)	273/486 (56)	0,99 [0,89; 1,11]	-0,00 [-0,07; 0,06]	bd
	Metaanaliza	488/996 (49)	488/1003 (49)	1,01 [0,92; 1,10]	0,00 [-0,04; 0,05]	0,61
Hipoglikemia nocna	Meneghini 2013	45/227 (20)	58/226 (26)	0,77 [0,55; 1,09]	-0,06 [-0,14; 0,02]	bd
	Rosenstock 2008	93/291 (32)	95/291 (33)	0,98 [0,77; 1,24]	-0,01 [-0,08; 0,07]	bd
	Metaanaliza	138/518 (27)	153/517 (30)	0,90 [0,74; 1,09]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,26
Hipoglikemia ciężka	Meneghini 2013	2/227 (1)	0/226 (0)	4,98 [0,24; 103,11]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	Rosenstock 2008	8/291 (3)	5/291 (2)	1,60 [0,53; 4,83]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
	Swinnen 2010	14/478 (3)	12/486 (3)	1,19 [0,55; 2,54]	0,00 [-0,02; 0,03]	bd
	Metaanaliza	24/996 (2,4)	17/1003 (1,7)	1,41 [0,77; 2,59]	0,01 [-0,01; 0,02]	0,63

† – w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); a) objawy hipoglikemii z PG > 3,1 mmol/l; b) zdefiniowanej wraz z PG $\leq 3,1$ mmol/l; c) docelowe stężenie HbA1c < 7%.

Tabela 23. Wyniki analizy klinicznej (zmiennie ciągłe) dla porównania IGLar+OAD vs IDet+OAD [Wg Tab. 68, 70, 72, 73, 77 AKW]

Punkt końcowy	Badanie	IGlar+OAD		IDet+OAD		MD [95%CI]	p/TH†
		N	Średnia (\pm SD)	N	Średnia (\pm SD)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]	Meneghini 2014	227	-0,74 (0,76)	226	-0,48 (0,94)	-0,30 [-0,46; -0,14]	IS
	Rosenstock 2008	275	7,12 (1,33)a	268	7,16 (1,31)a	-0,04 [-0,26; 0,18]	bd
	Swinnen 2010	478	-1,46 (1,09)	486	-1,54 (1,11)	0,08 [-0,06; 0,22]	0,149
	Metaanaliza	980	x	980	x	-0,09 [-0,33; 0,16]	0,001
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]	Meneghini 2013	227	-2,41 (2,93)	226	-2,49 (2,57)	0,09 [-0,30; 0,48]	NS
	Rosenstock 2008	272	6,98 (3,46)a	268	7,14 (3,44)a	-0,16 [-0,74; 0,42]	BD
	Swinnen 2010	478	-3,54 (2,49)	486	-3,20 (2,49)	-0,34 [-0,65; -0,03]	<0,001
	Metaanaliza	977	x	980	x	-0,17 [-0,39; 0,06]	0,38
Końcowa dobowy dawka insuliny [U]	Meneghini 2013	227	51 (26)	226	57 (30)	-6,00 [-11,17; -0,83]	0,0208
	Swinnen 2010	478	43,50 (29,00)	486	76,50 (50,50)	-33,00 [-38,19; -27,81]	<0,001
	Metaanaliza	705	x	712	x	-19,45 [-23,12; -15,79]	<0,0001
Końcowa dobowy dawka insuliny [U/kg]	Meneghini 2013	227	0,61 (0,28)	226	0,70 (0,34)	-0,09 [-0,15; -0,03]	0,0119
	Rosenstock 2008	248	0,44	227	0,78	x	BD
Przyrost masy ciała [kg]	Meneghini 2013	227	1,0 (3,1)	226	-0,49 (3,3)	1,50 [0,89; 2,17]	bd
	Rosenstock 2008	291	3,50*	291	2,80*	0,70 [0,03; 1,37]	0,04
	Swinnen 2010	478	1,40 (3,20)	486	0,60 (2,90)	0,80 [0,41; 1,19]	<0,001
	Metaanaliza	996	x	1003	x	0,93 [0,63; 1,23]	0,14

Cukrzyca typu 2

Hipoglikemie ogółem [na pacjenta/rok]	Meneghini 2013b	227	4,41	226	3,19	MD = 1,22	0,034 ^c
	Rosenstock 2008	291	6,20	291	5,80	x	bd
Hipoglikemie objawowe [na pacjenta/rok]	Meneghini 2013b	227	2,89	226	2,03	x	0,085 ^c
	Rosenstock 2008	291	3,20	291	3,00	x	bd
	Swinnen 2010b	478	7,50 (14,40)	486	8,87 (18,40)	-1,37 [-3,45; 0,71]	bd
Hipoglikemie nocne [na pacjenta/rok]	Meneghini 2013b	227	0,88	226	1,11	x	0,333 ^c
	Rosenstock 2008	291	1,30	291	1,30	x	bd
Hipoglikemie ciężkie [na pacjenta/rok]	Meneghini 2013b	227	0,02	226	0	x	bdb
	Rosenstock 2008	291	0	291	0	x	bd
	Swinnen 2010	478	0,16 (1,42)	486	0,08 (0,63)	0,08 [-0,06; 0,22]	bd

†–w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); a) wartość końcowa; b) wyrażone w liczbie epizodów na rok; c) dotyczy analizy *rate ratio*; * IS względem *baseline*

Punkt końcowy: Satysfakcja z leczenia

Analiza ilościowa wykazała, że satysfakcja z leczenia mierzona wg DTSQ była istotnie statystycznie większa u pacjentów leczonych IGLar+OAD aniżeli u pacjentów otrzymujących IDet+OAD. Wyniki w poszczególnych domenach kwestionariusza DTSQ wskazują ponadto, że pacjenci leczeni IGLar w porównaniu do chorych stosujących IDet istotnie statystycznie lepiej postrzegają terapię w zakresie elastyczności i wygody leczenia, częściej również są skłonni do kontynuowania terapii oraz zarekomendowania jej innym pacjentom. Nie stwierdzono IS różnic ($p \leq 0,05$) w domenach: Brak akceptacji niskiego poziomu glukozy oraz Satysfakcja ze zrozumienia cukrzycy

Tabela 24. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar+OAD vs IDet+OAD w odniesieniu do docelowego poziomu satysfakcji z leczenia wg DTSQ na podstawie wyników badania Swinnen 2010 [Wg Tab. 74 AKW]

Domeny DTSQ ^a	IGlar+OAD		IDet+OAD		p
	Baseline	Po 24 tyg.	Baseline	Po 24 tyg.	
Wynik całkowity	25,9 (7,8)	31,1 (5,8)	25,3 (7,0)	29,3 (7,0)	<0,001^b
Satysfakcja z obecnego leczenia	4,2 (1,8)	5,3 (1,1)	4,1 (1,7)	5,1 (1,2)	0,034
Brak akceptacji wysokiego poziomu glukozy	3,9 (1,8)	2,1 (1,8)	3,9 (1,8)	2,4 (1,7)	0,001
Wygoda leczenia	4,4 (1,6)	5,2 (1,2)	4,4 (1,5)	4,7 (1,5)	<0,001
Elastyczność leczenia	4,4 (1,7)	5,0 (1,2)	4,2 (1,6)	4,6 (1,5)	<0,001
Rekomendacja leczenia dla innych	4,6 (1,8)	5,3 (1,2)	4,4 (1,8)	5,1 (1,4)	0,030
Chęć kontynuacji dotychczasowego leczenia	4,2 (1,9)	5,3 (1,1)	4,0 (2,0)	4,9 (1,5)	<0,001

Dane zaprezentowane w postaci średniej (SD); *–wartość p dla różnicy zmian raportowanych w obu grupach; a) wynik całkowity przyjmuje wartości z zakresu od 0 do 36, pozostałe domeny przyjmują wartości z zakresu od 0 do 6, gdzie wyższe wartości wskazują lepsze efekty lub częstsze uczucie nieprawidłowego/nieakceptowanego przez pacjenta poziomu glukozy (zbyt wysoki lub zbyt niski); b) różnica pomiędzy grupami MD = 1,80 pkt.

Punkt końcowy: Jakość życia

Analiza ilościowa wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do jakości życia ocenianej wg kwestionariusza WHO-5 Well-Being oraz HFS w zakresie wyników całkowitych. W kwestionariuszu DSC-R wykazano istotną statystycznie przewagę IGLar+OAD nad IDet+OAD jedynie w domenie oceniającej odczuwanie bólu neuropatycznego. Nie stwierdzono natomiast IS różnic w ocenie parametrów: Wynik całkowity, Zmęczenie, Funkcjonowanie poznawcze, Neuropatyczne objawy czuciowe, Objawy sercowe, Objawy okulistyczne, Objawy hipoglikemii oraz Objawy hiperglikemii.

Tabela 25. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar+OAD vs IDet+OAD w odniesieniu do jakości życia na podstawie wyników badania Swinnen 2010 [Wg tab. 75 AKW]

Parametry QoL w Kwestionariuszu DSC-R	IGlar+OAD		IDet+OAD		P*
	Baseline	Po 24 tyg.	Baseline	Po 24 tyg.	
Ból neuropatyczny	13,02 (18,40)	11,82 (16,56)	13,06 (18,40)	13,64 (18,37)	0,027^a

Dane zaprezentowane w postaci średniej (SD); *–wartość p dla różnicy zmiany po między grupami; a) różnica pomiędzy grupami MD = 1,20 pkt.

Porównanie: IGLar+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD**Punkt końcowy: kontrola hipoglikemii**

Kontrola glikemii mierzona redukcją HbA1c oraz redukcją FBG nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami. Wynik skumulowany dla redukcji HbA1c wskazał na istotną statystycznie heterogeniczność badań, jednak uzyskany rezultat pozostawał zbieżny z wynikami pojedynczych badań. Odsetki pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c oraz docelową glikemię na czczo nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy porównywanymi grupami.

Punkt końcowy: końcowa dawka dobową insuliny

Sposób raportowania danych w poszczególnych pracach wykluczał możliwość kumulacji wyników. Wyniki pojedynczych prac w obu przypadkach wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Punkt końcowy: przyrost masy ciała

W badaniu Rosenstock 2001 przyrost masy ciała w trakcie leczenia był istotnie statystycznie wyższy w ramieniu NPH+bolus±OAD w porównaniu z IGLar+bolus±OAD. W pracy Koivisto 2011 nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Ilościowa kumulacja badań wskazała na brak istotnych statystycznie różnic, aczkolwiek uzyskany wynik cechuje się wysoką heterogenicznością i tym samym obarczony jest niepewnością. Przyczyną heterogeniczności są różnice w stosowaniu OAD, a także w wielkości stosowanych dawek insuliny pomiędzy badaniami. W pracy Koivisto 2011 pacjenci oprócz insulinoterapii otrzymywali MET, a średnia dobowo dawka insuliny bazalnej wynosiła 33 i 30 jednostek w grupie IGLar i NPH odpowiednio. W drugim badaniu (Rosenstock 2001) nie stosowano OAD, natomiast mediana dobowej dawki insuliny bazalnej wynosiła odpowiednio 40 i 47 U w grupie IGLar oraz NPH.

Punkt końcowy: satysfakcja z leczenia

Wnioskodawca nie zidentyfikował danych pozwalających na ocenę satysfakcji z leczenia.

Punkt końcowy: jakość życia

Wnioskodawca nie zidentyfikował danych pozwalających na ocenę jakości życia.

Punkt końcowy: epizody hipoglikemii

Ilościowa kumulacja wyników wykazała, że w grupie leczonej IGLar w porównaniu z ramieniem stosującym NPH znamienne statystycznie niższe było ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnej oraz hipoglikemii ciężkiej, jednak w tym ostatnim przypadku istotną statystycznie różnicę uzyskano jedynie dla parametrów bezwzględnych. W żadnym przypadku nie stwierdzono heterogeniczności pomiędzy badaniami. Dla pozostałych punktów końcowych kumulacja ilościowa nie była możliwa, a wyniki pojedynczych badań wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 26. Wyniki analizy klinicznej (zmienne ciągłe) dla porównania IGLar+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD [Wg Tab. 80, 81, 84, 85, 87]

Punkt końcowy	Badanie	IGlar + bolus ± OAD		NPH + bolus ± OAD		MD [95%CI]	p/TH†
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]	Koivisto 2011	180	-1,20 (1,16)	179	-1,05 (1,05)	-0,15 [-0,38; 0,08]	bd
	Rosenstock 2001	259	-0,41 (0,10)	259	-0,59 (0,10)	0,18 [0,00; 0,35]	bd
	Metaanaliza	439	x	438	x	0,02 [-0,30; 0,35]	0,025
Redukcja poziomu FBG [mmol/l]	Koivisto 2011	136	8,26 (2,55)a	124	8,63 (3,85)a	-0,37 [-1,17; 0,43]	NS
	Rosenstock 2001	259	-1,30*	259	-1,18*	bd	NS
Końcowa dawka dobowo insuliny: insulina bazalna + bolus [U]	Koivisto 2011	180	74,40	179	65,20	2,18 [-8,33; 12,68]	0,7
Końcowa dawka dobowo insuliny: insulina bazalna + bolus [U/kg]	Rosenstock 2001	259	0,75b	259	0,75b	bd	NS
Końcowa dawka dobowo insuliny: insulina bazalna [U]	Koivisto 2011	180	32,8	179	29,6	x	Bd
	Rosenstock 2001	259	40a	259	47a	x	bd
Przyrost masy ciała [kg]	Koivisto 2011	180	0,75 (3,35)	179	0,66 (3,61)	0,09 [-0,63; 0,81]	0,800
	Rosenstock 2001	259	0,40	259	1,40	-1,00 [-1,73; -0,27]	0,007
	Metaanaliza	439	x	438	x	-0,45 [-1,52; 0,61]	0,037
Hipoglikemia ogółem [na pacjenta/rok]	Koivisto 2011	187	14,11 (28,23)	187	10,71 (21,54)	3,40 [-0,93; 7,73]	0,1
Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok]	Koivisto 2011	187	1,10	187	1,58	x	0,2

† – w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); * – IS względem wartości wyjściowych; a) wartość końcowa. b) mediana

Tabela 27. Wyniki analizy klinicznej (zmienne dychotomiczne) dla porównania IGLar+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD [Wg Tab. 82, 83, 86]

Punkt końcowy	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/RB [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p/TH†
Docelowy poziom HbA1c (≤6,5%)	Koivisto 2011	25/180 (14)	14/179 (8)	1,78 [0,95; 3,30]	0,06 [-0,00; 0,12]	bd
Docelowy poziom HbA1c (<7,0%)	Koivisto 2011	86/180 (48)	75/179(42)	1,14 [0,91; 1,44]	0,06 [-0,04; 0,16]	bd
Docelowy poziom FBG (<6,7 mmol/l)	Rosenstock 2001	77/259 (30)	70/259 (27)	1,10 [0,84; 1,45]	0,03 [-0,05; 0,10]	bd
Hipoglikemia ogółem	Koivisto 2011	119/187 (64)	105/187 (56)	1,13 [0,96; 1,34]	0,07 [-0,02; 0,17]	0,2
Hipoglikemia objawowa	Rosenstock 2001	159/259 (61)	173/259 (67)	0,92 [0,81; 1,05]	-0,05 [-0,14; 0,03]	NS
Hipoglikemia nocna	Koivisto 2011	36/187 (19)	48/187 (26)	0,75 [0,51; 1,10]	-0,06 [-0,15; 0,02]	0,2
	Rosenstock 2001	81/259 (31)	104/259 (40)	0,78 [0,62; 0,98]	NNT = 12 [6; 151]	0,016
	Metaanaliza	117/446	152/446	0,77 [0,63; 0,94]	NNT = 13 [8; 53]	0,87
Hipogl kemia ciężka	Koivisto 2011	1/187 (1)	3/187 (2)	0,33 [0,03; 3,18]	-0,01 [-0,03; 0,01]	0,2
	Rosenstock 2001	1/259 (<1)	6/259 (2)	0,17 [0,02; 1,37]	-0,02 [-0,04; 0,001]	0,581
	Metaanaliza	2/446 (1)	9/446 (2)	0,22 [0,05; 1,02]	NNT = 64 [34; 800]	0,66

† – w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Porównanie: IGlar+bolus±OAD vs MIX±OAD**Punkt końcowy: kontrola hipoglikemii**

W dwóch badaniach kontrola glikemii mierzona była za pomocą złożonego punktu końcowego, uwzględniającego odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości glikemii (HbA1c) bez epizodów hipoglikemii, przy czym w jednej z prac (Riddle 2013) uwzględniono wszystkie epizody niedocukrzeń, natomiast w drugiej (Giugliano 2014) jedynie zdarzenia nocne. Prawdopodobieństwo uzyskanie kontroli glikemicznej przy braku hipoglikemii ogółem było znamienne statystycznie wyższe w grupie IGlar w porównaniu do MIX. Z kolei odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości HbA1c bez hipoglikemii nocnych nie różnił się istotnie statystycznie pomiędzy grupami.

W trzech na osiem prac (GINGER, Riddle 2013 oraz Rosenstock 2008) wykazano, iż IGlar w schemacie z insuliną posiłkową w porównaniu z MIX poprawia kontrolę glikemii, mierzoną redukcją poziomu HbA1c. Z kolei w jednej z prac (Tinahones 2014) lepszą redukcję poziomu HbA1c uzyskano w grupie MIX. Kumulacja wyników wykazała porównywalną skuteczność obu schematów insulinoterapii w odniesieniu do kontroli glikemii wyrażonej redukcją poziomu HbA1c, a także prawdopodobieństwem osiągających docelowej wartości HbA1c ($\leq 7,0\%$), natomiast IGlar prowadzi do istotnie statystycznie lepszej redukcji glikemii na czczo i zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących cel terapeutyczny w odniesieniu do FBG.

Wyniki metaanalizy odnoszących się do redukcji poziomu HbA1c, docelowego stężenia HbA1c $<7,5\%$, HbA1c $<7\%$, HbA1c $<6,5\%$, a także redukcji poziomu FPG wskazały na istotną statystycznie heterogeniczność badań. Prawdopodobną przyczyną obserwowanych heterogeniczności są różnice pomiędzy badaniami w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej pacjentów (wcześniejsza insulinoterapia) oraz stosowanych schematów insulinoterapii (liczba dawek insuliny posiłkowej oraz MIX, różne preparaty MIX). Ze względu na tak dużą różnorodność badań nie udało się przeprowadzić analizy wrażliwości pozwalającej ich uwzględnienie.

Punkt końcowy: końcowa dobowy dawka insuliny

Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu zarówno do całkowitej dobowej dawki insuliny, jak i dawki insuliny bazalnej oraz posiłkowej na koniec okresu obserwacji. W sześciu badaniach raportowano dane dotyczące zużycia insuliny w przeliczeniu na kg masy ciała. Metaanaliza tych badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami stosującymi IGlar a chorymi otrzymującymi mieszanki, przy czym zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność pomiędzy badaniami. Prawdopodobnym jej źródłem może być schemat dawkowania mieszanek, który w pracy Rosenstock 2008 zakładał stosowanie iniekcji 3 razy na dobę, podczas gdy w pozostałych pracach ich częstość mogła się wahać w przedziale od 1 do 3 razy na dobę.

Punkt końcowy: przyrost masy ciała

Ilościowa kumulacja wyników wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie przyrostu masy ciała w trakcie leczenia. W jednej pracy (Tinahones 2014) raportowano istotnie statystycznie większy wzrost masy ciała u pacjentów leczonych MIX niż IGlar, z kolei w innej (GINGER) większy wzrost masy ciała zaobserwowano u pacjentów leczonych IGlar. W pozostałych badaniach różnice pomiędzy interwencjami nie przekroczyły progu istotności statystycznej.

Punkt końcowy: satysfakcja z leczenia

W badaniu Giugliano 2014 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odnośnie do satysfakcji z leczenia).

Tabela 28. Wyniki analizy klinicznej (zmiennie dychotomiczne) dla porównania IGlar+bolus±OAD vs MIX±OAD [Wg Tab. 89, 91, 98 AKW].

Punkt końcowy	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/RB [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH [†]
Docelowy poziom HbA1c (<7,0%) i brak hipoglikemii	Riddle 2013	45/189 (24)	27/191 (14)	1,74 [0,99; 3,06]	9 [5; 108]	0,018
		45/191 (24)		1,62 [0,93; 2,79]		0,009 [-0,003; 0,18]
	Metaanaliza	90/380 (24)	27/191 (14)	1,68 [1,13; 2,48]	10 [6; 33]	0,85
Docelowy poziom HbA1c (<7,0%) i brak hipoglik. nocnej	Giugliano 2014	26/130 (20)	40/137 (29)	0,69 [0,44; 1,05]	-0,09 [-0,19; 0,01]	0,104
Docelowy poziom HbA1c (<6,5%) i brak hipoglik. nocnej	Giugliano 2014	4/130 (3)	8/137 (6)	0,53 [0,16; 1,71]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,300
Docelowy poziom HbA1c (<7,5%)	DURABLE 2	138/370 (37)	118/374 (32)	1,18 [0,97; 1,44]	0,06 [-0,01; 0,13]	bd
	Rosenstock 2008	121/146 (83)	123/150(82)	1,01 [0,91; 1,12]	0,01 [-0,08; 0,10]	NS
	Metaanaliza	259/519 (50)	241/524 (46)	1,08 [0,89; 1,29]	0,04 [-0,01; 0,09]	0,09

Docelowy poziom HbA1c (≤7%)	Bowering 2012 ^a	70/212 (33)	68/211 (32)	1,02 [0,78; 1,35]	0,01 [-0,08; 0,10]	NS
	DURABLE 2	74/370 (20)	55/374 (15)	1,36 [0,99; 1,87]	0,05 [-0,001; 0,11]	bd
	GINGER	68/153 (44)	43/157 (27)	1,62 [1,19; 2,21]	NNT = 6 [4; 16]	0,0004
	Giugliano 2014	47/130 (36)	66/137 (48)	0,75 [0,56; 0,9999]	NNH = 8 [4; 377]	0,024
	Jain 2010	84/195 (43)	69/188 (37)	1,17 [0,92; 1,50]	0,06 [-0,03; 0,16]	0,227
	Riddle 2013 ^a	92/189 (49)	75/191 (39)	1,24 [0,93; 1,67]	0,10 [-0,02; 0,22]	0,025
		86/191 (45)		1,14 [0,85; 1,52]	0,05 [-0,07; 0,18]	0,031
	Rosenstock 2008 ^a	101/146 (69)	81/150 (54)	1,28 [1,07; 1,54]	NNT = 7 [4; 24]	<0,05
	Tinahones 2014 ^c	66/220 (30)	76/220 (35)	0,87 [0,66; 1,14]	-0,05 [-0,13; 0,04]	0,36
Metaanaliza	688/1806 (38)	533/1628 (33)	1,13 [0,98; 1,31]	0,05 [-0,01; 0,10]	0,0078	
Docelowy poziom HbA1c (≤6,5%)	Bowering 2012 ^b	34/212 (16)	36/211 (17)	0,94 [0,61; 1,44]	-0,01 [-0,08; 0,06]	bd
	DURABLE 2	17/370 (5)	15/374 (4)	1,15 [0,58; 2,26]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
	GINGER	42/153 (27)	22/157 (14)	1,96 [1,23; 3,12]	NNT = 8 [5; 23]	bd
	Giugliano 2014	24/130 (18)	34/137 (24)	0,74 [0,47; 1,18]	-0,06 [-0,16; 0,03]	0,138
	Jain 2010	37/195 (19)	25/188 (13)	1,43 [0,90; 2,27]	0,06 [-0,02; 0,13]	0,108
	Rosenstock 2008	74/146 (51)	53/150 (35)	1,43 [1,10; 1,88]	NNT = 7 [4; 24]	<0,05
	Tinahones 2014	31/220 (14)	36/220 (16)	0,86 [0,55; 1,34]	-0,02 [-0,09; 0,04]	0,60
	Metaanaliza	259/1426 (18)	221/1437 (15)	1,17 [0,91; 1,50]	0,03 [-0,02; 0,08]	0,0294
Docelowy poziom HbA1c (≤6,0%)	Rosenstock 2008	22/146 (15)	23/150 (15)	0,98 [0,57; 1,68]	-0,003 [-0,08; 0,08]	NS
Docelowy poziom FBG (≤5,5 mmol/l)	GINGER	39/153 (25)	26/157 (17)	1,54 [0,99; 2,40]	0,09 [-0,001; 0,18]	0,0224
Hipoglikemia ogółem	GINGER	116/153 (76)	116/157 (74)	1,03 [0,90; 1,17]	0,02 [-0,08; 0,12]	0,5641
	Giugliano 2014	104/173 (60)	109/169 (65)	0,93 [0,79; 1,10]	-0,04 [-0,15; 0,06]	0,379
	Jain 2010	179/240 (75)	178/239 (74)	1,00 [0,90; 1,11]	0,00 [-0,08; 0,08]	1,00
	Tinahones 2014	150/240 (63)	144/236 (61)	1,02 [0,89; 1,18]	0,01 [-0,07; 0,10]	NS
	Metaanaliza	549/806 (68)	547/801 (68)	1,00 [0,93; 1,07]	-0,001 [-0,05; 0,04]	0,8091
Hipoglikemia objawowa	GINGER	106/153 (69)	101/157 (64)	1,08 [0,92; 1,26]	0,05 [-0,06; 0,15]	0,2978
	Rosenstock 2008	166/187 (89)	169/187 (90)	0,98 [0,92; 1,05]	-0,02 [-0,08; 0,05]	0,736
	Tinahones 2014	110/240 (46)	109/236 (46)	0,99 [0,82; 1,21]	-0,004 [-0,09; 0,09]	NS
	Metaanaliza	382/580 (66)	379/580 (65)	1,01 [0,94; 1,09]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,5252
Hipoglikemia nocna	GINGER	60/153 (39)	68/157 (43)	0,91 [0,69; 1,18]	-0,04 [-0,15; 0,07]	0,4772
	Giugliano 2014	41/173 (24)	58/169 (34)	0,69 [0,49; 0,97]	10 [5; 95]	0,018
	Jain 2010	112/240 (47)	112/239 (47)	1,00 [0,82; 1,21]	-0,0 [-0,09; 0,09]	1,00
	Rosenstock 2008	110/187 (59)	109/187 (58)	1,01 [0,85; 1,20]	0,01 [-0,09; 0,11]	1,00
	Tinahones 2014	52/240 (22)	50/236 (21)	1,02 [0,72; 1,44]	0,005 [-0,07; 0,08]	NS
	Metaanaliza	375/993 (38)	397/988 (40)	0,94 [0,85; 1,05]	-0,02 [-0,06; 0,02]	0,3460
Hipoglikemia ciężka	Bowering 2012	6/212 (3)	7/211 (3)	0,85 [0,29; 2,50]	-0,00 [-0,04; 0,03]	bd
	DURABLE 2	0/370 (0)	4/374 (1)	0,11 [0,01; 2,08]	-0,01 [-0,02; 0,001]	bd
	GINGER	12/153 (8)	12/157 (8)	1,03 [0,48; 2,21]	0,00 [-0,06; 0,06]	0,9459
	Giugliano 2014	6/173 (4)	4/169 (2)	1,47 [0,42; 5,10]	0,01 [-0,02; 0,05]	bd
	Jain 2010	5/240 (2)	8/239 (3)	0,62 [0,21; 1,88]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,416
	Rosenstock 2008	4/187 (2)	6/187 (3)	0,67 [0,19; 2,32]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,751
	Tinahones 2014	0/240	2/236 (1)	0,20 [0,01; 4,08]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS
	Metaanaliza	33/1575 (2)	43/1573 (3)	0,78 [0,50; 1,20]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0,6488

† – w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); a) <7%; b) <6,5%;

Tabela 29. Wyniki analizy klinicznej (zmienne ciągłe) dla porównania IGlar+bolus±OAD vs MIX±OAD [Wg Tab. 90, 92, 94, 95, 96, 99 AKW]

Punkt końcowy	Badanie	IGlar + bolus ±OAD		MIX ± OAD		Porównanie MD [95% CI]	p/TH†
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]	Bowering 2012	212	-1,87 (3,35)*	211	-1,91 (3,34)*	0,04 [-0,60; 0,68]	bd
	DURABLE 2	370	8,15 (1,45) ^a	374	8,09 (1,25) ^a	0,05 [-0,14; 0,25]	bd
	GINGER	146	-1,31 (1,19)*	154	-0,80 (1,01)*	-0,51 [-0,76; -0,26] ^b	IS
	Giugliano 2014	115	-1,57 (1,07)*	125	-1,65 (1,12)*	0,08 [-0,20; 0,36]	0,556
	Jain 2010	195	-1,93 (5,03)	188	-1,76 (5,07)	-0,17 [-1,18; 0,84]	0,097
	Riddle 2013	194	-2,3 (1,67)*	194	-2,0 (1,67)*	-0,30 [-0,63; 0,03]	0,059
		194	-2,4 (1,67)*			-0,40 [-0,73; -0,07]	0,0056

	Rosenstock 2008	187	-2,09	187	-1,87	-0,22 [-0,41; -0,03]	0,021
	Tinahones 2014	220	-1,08 (1,06)	220	-1,30 (1,06)	0,22 [0,02; 0,42]	0,010
	Metaanaliza	1833	x	1653	x	-0,13 [-0,32; 0,05]	0,0002
Redukcja poziomu FBG [mmol/l]	Jain 2010	195	6,50 (9,77) ^{*,a}	188	7,00 (9,60) ^{*,a}	BD ^c	0,010
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]	GINGER	153	-2,40 (3,90)*	157	-1,60 (3,30)*	-0,80 [-1,61; 0,01]	0,068
	Riddle 2013	194	-4,8 (4,18)*	194	-3,6 (4,18)*	-1,20 [-2,03; -0,37]	0,0005
		194	-4,9 (4,18)*			-1,30 [-2,13; -0,47]	0,0002
	Tinahones 2014	217	0,75 (2,77)	219	0,89 (2,82)	-0,14 [-0,67; 0,39]	0,54
	Metaanaliza	758	x	570	x	-0,80 [-1,39; -0,21]	0,051
Końcowa dobową dawkę insuliny [U]	GINGER	153	98,00 (48,70)	157	91,30 (44,30)	6,70 [-3,67; 17,07] ^d	bd
	Tinahones 2014	240	50,8 (21,96)	236	53,1 (24,60)	-2,30 [-6,49; 1,89]	0,409
	Metaanaliza	393	x	393	x	-1,04 [-4,92; 2,85]	0,1148
Końcowa dobową dawkę insuliny [U/kg]	Bowering 2012	184	0,71 (0,47)	177	0,71 (0,45)	0,00 [-0,09; 0,09]	bd
	DURABLE 2	370	0,79 (0,40)	374	0,77 (0,34)	0,01 [-0,04; 0,07]	bd
	Giugliano 2014	173	0,57 (0,39)	171	0,56 (0,32)	0,01 [-0,07; 0,09]	0,774
	Jain 2010	195	0,51 (1,54)	188	0,57 (1,51)	-0,06 [-0,36; 0,24]	0,017
	Riddle 2013	194	0,93 (0,70)	194	1,09 (0,70)	-0,16 [-0,30; -0,02]	0,019
		194	1,09 (0,70)			0,00 [-0,14; 0,14]	0,946
	Rosenstock 2008	187	1,40 (0,80)	187	1,20 (0,50)	0,20 [0,06; 0,34]	0,002
Metaanaliza	1324	x	1120	x	0,01 [-0,05; 0,07]	0,03	
Końcowa dobową dawkę insuliny bazalnej [U]	Tinahones 2014	240	37,4 (18,76)	236	39,8 (18,45)	-2,40 [-5,74; 0,94]	bd
Końcowa dobową dawkę insuliny posiłkowej [U]	Tinahones 2014	240	13,5 (6,46)	236	13,3 (6,15)	0,20 [-0,93; 1,33]	bd
Przyrost masy ciała [kg]	Bowering 2012	212	2,92 (3,58) ^e	211	2,78 (3,89) ^e	0,14 [-0,57; 0,85]	bd
	DURABLE 2	370	0,90 (3,44)	374	1,03 (2,98)	-0,13 [-0,59; 0,33]	bd
	GINGER	153	3,60 (4,00)*	157	2,20 (4,50)*	1,40 [0,45; 2,35] ^f	0,0073
	Giugliano 2014	173	2,32 (3,7)	171	2,31 (3,3)	0,01 [-0,73; 0,75]	0,819
	Jain 2010	195	3,19 (19,83)	188	3,09 (19,74)	0,10 [-3,86; 4,06]	0,803
	Riddle 2013	194	5,68 (9,75)	194	7,05 (9,75)	-1,37 [-3,31; 0,57]	0,111
		194	7,25 (9,75)			0,20 [-1,74; 2,14]	0,813
	Rosenstock 2008	187	4,50 (4,40)	187	4,00 (4,20)	0,50 [-0,37; 1,37]	0,224
	Tinahones 2014	217	0,50 (2,92)	219	1,13 (2,90)	-0,63 [-1,18; -0,08]	0,0176
Metaanaliza	1895	x	1701	x	0,06 [-0,38; 0,49]	0,029	
Satysfakcja z leczenia wg DTSQ	Giugliano 2014	173	5 (7)*	171	5 (9)*	0,00 [-1,71; 1,71]	NS
Hipoglikemia ogółem [na pacjenta/rok]	Bowering 2012	212	23,85 (33,70)	211	20,81 (27,62)	3,04 [-2,83; 8,91]	bd
	DURABLE 2	370	11,62 (37,99)	374	10,57 (21,14)	1,05 [-3,37; 5,47]	bd
	GINGER	153	13,99 (24,24)	157	18,54 (36,95)	-4,55 [-11,49; 2,39]	0,2385
	Giugliano 2014	173	8,13 (13,45)	169	9,63 (19,31)	-1,50 [-5,03; 2,03]	0,435
	Jain 2010	240	26,65 (43,80)	239	19,10 (36,26)	7,55 [0,35; 14,75]	0,022
	Rosenstock 2008	187	48,70 (48,41)	187	51,20 (50,08)	-2,50 [-12,48; 7,48]	0,619
	Tinahones 2014	240	16,51 (26,44)	236	13,07 (22,03)	3,44 [-0,93; 7,81]	NS
	Metaanaliza	1575	x	1573	x	0,87 [-1,08; 2,82]	0,139
Hipoglikemia objawowa [na pacjenta/rok]	GINGER	153	9,89 (19,62)	157	13,44 (27,79)	-3,55 [-8,89; 1,79]	0,2362
	Tinahones 2014	240	7,72 (15,67)	236	7,21 (14,55)	0,51 [-2,21; 3,23]	0,513
	Metaanaliza	393	x	393	x	-0,32 [-2,74; 2,10]	0,1844
Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok]	Bowering 2012	212	10,34 (16,67)	211	8,15 (15,45)	2,19 [-0,87; 5,25]	bd
	DURABLE 2	370	2,72 (10,79)	374	2,50 (7,52)	0,22 [-1,12; 1,56]	bd
	GINGER	153	2,28 (5,94)	157	2,37 (5,45)	-0,09 [-1,36; 1,18]	0,9662
	Giugliano 2014	173	1,09 (3,25)	169	1,91 (5,20)	-0,82 [-1,74; 0,10]	0,068
	Rosenstock 2008	187	6,17 (10,68)	187	4,78 (7,15)	1,39 [-0,45; 3,23]	0,139
	Tinahones 2014	240	1,82 (5,25)	236	1,54 (4,58)	0,28 [-0,60; 1,16]	0,810
	Metaanaliza	1335	x	1334	x	0,03 [-0,47; 0,52]	0,1741
Hipoglikemia ciężka [na pacjenta/rok]	GINGER	153	0,11 (0,44)	157	0,22 (1,00)	-0,11 [-0,28; 0,06]	0,2338
	Giugliano 2014	173	0,12 (0,80)	169	0,09 (0,74)	0,03 [-0,13; 0,19]	0,852
	Rosenstock 2008	187	0,04 (0,31)	187	0,10 (0,65)	-0,06 [-0,16; 0,04]	0,266
	Tinahones 2014 ^g	240	0	236	0,04 (0,45)	-0,04	0,787

	Metaanaliza	513	x	513	x	-0,05 [-0,13; 0,03]	0,49
--	-------------	-----	---	-----	---	---------------------	------

†– w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); *–IS względem *baseline*; a) wartość końcowa; b) analiza z dostosowaniem; MD = -0,476 [-0,714; -0,238]; c) ze względu na istotne statystycznie różnice w wyjściowym FBG w badaniu Jain 2010, nie jest uprawnione wykonanie analizy ilościowej; d) analiza z dostosowaniem; MD = 14,1 [-6,6; 21,6], p = 0,2104; e) Przyrost masy ciała na końcu badania (ostatnia wizyta pacjenta po zakończeniu 32 tygodni leczenia); f) analiza z dostosowaniem; MD = 1,34 kg [0,36; 2,32], p = 0,0073; g) badanie nie uwzględnione w metaanalizie z powodu niewystarczającego raportowania.

Punkt końcowy: jakość życia

Analiza ilościowa wyników dwóch badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie ogólnej oceny jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Nie stwierdzono również różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza DHP-18, HFS, DQoL oraz PAIS-SR.

Porównanie: IGlar+bolus±OAD vs IDet+bolus±OAD

Punkt końcowy: kontrola glikemii

W obu badaniach kontrola glikemii oceniana była za pomocą złożonego punktu końcowego, uwzględniającego odsetek pacjentów osiągających docelowe wartości glikemii (HbA1c) bez epizodów hipoglikemii. Odsetek pacjentów osiągających tak zdefiniowane wyrównanie metaboliczne był we wszystkich przypadkach numerycznie większy w grupie IGlar w porównaniu z ramieniem IDet. Metaanaliza wyników obu badań wskazała na istotną statystycznie przewagę IGlar nad IDet w terapii dodanej do insuliny posiłkowej, przy braku heterogeniczności badań. Ponadto, wykazano przewagę IGlar nad IDet odnośnie do redukcji poziomu HbA1c oraz odsetka pacjentów osiągających wartości docelowe HbA1c, przy porównywalnym wpływie obu interwencji na redukcję glikemii na czczo oraz odsetek pacjentów osiągających wartości docelowe FPG. W żadnym przypadku nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności badań.

Punkt końcowy: końcowa dawka dobową insuliny

Kończąca dawka dobową insuliny była podana w przeliczeniu na kg masy ciała. Z uwagi na sposób raportowania wyników w badaniu niemożliwe było przeprowadzenie skumulowanej analizy ilościowej, przy czym numerycznie niższe wartości zużytych jednostek insuliny obserwowano w grupie IGlar niż w grupie IDet.

Punkt końcowy: przyrost masy ciała

Ilościowa kumulacja wyników wskazała na istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała w grupie IDet w porównaniu z IGlar. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności badań.

Punkt końcowy: Satysfakcja z leczenia

Wnioskodawca nie zidentyfikował danych pozwalających na ocenę satysfakcji z leczenia.

Punkt końcowy: jakość życia

Wnioskodawca nie zidentyfikował danych pozwalających na ocenę jakości życia.

Tabela 30. Wyniki analizy klinicznej (zmienne dichotomiczne) dla porównania IGlar+bolus±OAD vs IDet+bolus±OAD [Wg Tab. 101, 104, 105, 108 AKW]

Punkt końcowy	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR/RB [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH†
Docelowy poziom HbA1c (<7%) i brak hipoglikemii	Hollander 2008	39/105 (37)	77/214 (36)	1,03 [0,76; 1,40]	0,01 [-0,10; 0,12]	bd
	Raskin 2009	67/128 (52)	93/251 (37)	1,41 [1,12; 1,78]	NNT =7 [4; 21]	bd
	Metaanaliza	106/233 (45)	170/465 (37)	1,24 [1,03; 1,49]	NNT = 12 [7; 84]	0,11
Docelowy poziom HbA1c (<7%)	Raskin 2009	69/128 (54)	98/251 (39)	1,38 [1,11; 1,72]	NNT = 7 [4; 24]	bd
Docelowy poziom FPG ≤ 6,0 [mmol/l]	Hollander 2008	96/105 (91)	185/214 (86)	1,06 [0,98; 1,14]	0,05 [-0,02; 0,12]	bd
Hipoglikemia ogółem	Hollander 2008	84/105 (80)	158/214 (74)	1,08 [0,96; 1,23]	0,06 [-0,03; 0,16]	bd
	Raskin 2009	98/131 (75)	195/256 (76)	0,98 [0,87; 1,11]	-0,01 [-0,10; 0,08]	0,653
	Metaanaliza	182/236 (77)	353/470 (75)	1,03 [0,94; 1,12]	0,02 [-0,05; 0,09]	0,27
Hipoglikemia objawowa	Hollander 2008	68/105 (65)	130/214 (61)	1,07 [0,89; 1,27]	0,04 [-0,07; 0,15]	bd
Hipoglikemia nocna	Hollander 2008	53/105 (50)	96/214 (45)	1,13 [0,88; 1,43]	0,06 [-0,06; 0,17]	bd
	Raskin 2009	56/131 (43)	118/256 (46)	0,93 [0,73; 1,18]	-0,03 [-0,14; 0,07]	0,229
	Metaanaliza	109/236 (46)	214/470 (46)	1,01 [0,86; 1,20]	0,01 [-0,07; 0,08]	0,26
Hipoglikemia ciężka	Hollander 2008	6/105 (6)	10/214 (5)	1,22 [0,46; 3,27]	0,01 [-0,04; 0,06]	bd
	Raskin 2009	5/131 (4)	10/256 (4)	0,98 [0,34; 2,80]	-0,00 [-0,04; 0,04]	0,709
	Metaanaliza	11/236 (5)	20/470 (4)	1,10 [0,54; 2,25]	0,00 [-0,03; 0,04]	0,76

†– w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Tabela 31. Wyniki analizy klinicznej (zmiennie ciągłe) dla porównania IGLar+bolus±OAD vs IDet+bolus±OAD [Wg tab. 102, 103, 106, 107, 109 AKW]

Punkt końcowy	Badanie	IGlar + bolus ± OAD		IDet + bolus ± OAD		Porównanie MD [95% CI]	p/TH†
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]	Hollander 2008	105	-1,68*	214	-1,52*	-0,17 [-0,40; 0,07]	bd
	Raskin 2009	128	-1,25*	251	-0,94*	-0,31 [-0,52; -0,10]	0,004
	Metaanaliza	233	x	465	x	-0,25 [-0,40; -0,09]	0,42
Redukcja poziomu FPG [mmol/l]	Hollander 2008	105	-2,92	214	-2,56	-0,36 [-0,99; 0,26]	bd
	Raskin 2009	128	-2,02*	250	-2,09*	0,07 [-0,49; 0,63]	0,808
	Metaanaliza	233	x	464	x	-0,12 [-0,54; 0,30]	0,18
Końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna + bolus [U/kg]	Hollander 2008	105	0,91	214	1,18	x	bd
Końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna [U/kg]	Hollander 2008	105	0,59	214	0,82	x	NS
	Raskin 2009	131	0,75 (0,324)	254	0,81 (0,456)	-0,06 [-0,14; 0,02]	0,100
Przyrost masy ciała [kg]	Hollander 2008	105	3,80	214	2,80	1,04 [0,01; 2,08]	<0,05
	Raskin 2009	131	2,70 (3,94)	254	1,20 (3,96)	1,37 [0,54; 2,20]	bd
	Metaanaliza	236	x	468	x	1,24 [0,59; 1,89]	0,63
Hipoglikemia ogółem [na pacjenta/rok]	Hollander 2008	105	12,55	214	9,30	3,25 [-0,97; 7,47]	0,131
	Raskin 2009	131	17,94	256	19,30	-1,36 [-7,29; 4,57]	0,653
	Metaanaliza	236	x	470	x	1,70 [-1,74; 5,14]	0,21
Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok]	Hollander 2008	105	2,88	214	2,40	0,48 [-1,26; 2,22]	0,588
	Raskin 2009	131	3,38	256	4,23	-0,85 [-2,45; 0,75]	0,299
	Metaanaliza	236	x	470	x	-0,24 [-1,42; 0,94]	0,27
Hipoglikemia ciężka [na pacjenta/rok]	Hollander 2008	105	0,07	214	0,09	-0,02 [-0,09; 0,05]	0,588
	Raskin 2009	131	0,12	256	0,09	0,03 [-0,13; 0,19]	0,709
	Metaanaliza	236	x	470	x	-0,01 [-0,08; 0,05]	0,57

*-w badaniu nie przedstawiono jednoznacznych danych umożliwiających określenie rodzaju parametru miary precyzji (SE lub SD).

Porównanie: IGLar + OAD ± bolus vs NPH + OAD ± bolus

Punkt końcowy: kontrola glikemii

W badaniu Rosenstock 2009 kontrola glikemii nie stanowiła pierwszorzędowego punktu końcowego dla wykazania różnic pomiędzy porównywanymi grupami, a co za tym idzie protokół badania zezwalał na modyfikowanie terapii (dodanie insuliny posiłkowej, zwiększanie dawek) przy braku właściwej odpowiedzi pacjenta na leczenie. Stąd o prawdopodobną przyczyną, dla której wyniki badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do skuteczności kontroli glikemii, tj. w odniesieniu do redukcji HbA1c i redukcji glikemii na czczo oraz w odniesieniu do odsetka pacjentów uzyskujących docelowy poziom glikemii na czczo.

Punkt końcowy: końcowa dawka insuliny

Końcowe całkowite dawki dobowe insuliny po 5 latach obserwacji nie różniły się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami, natomiast zaobserwowano, że zapotrzebowanie na dawkę insuliny bazalnej było istotnie statystycznie niższe w grupie IGLar w porównaniu z grupą kontrolną.

Punkt końcowy: przyrost masy ciała

W długoletnim horyzoncie czasowym zaobserwowano znamienne statystycznie mniejszy przyrost masy ciała u pacjentów leczonych w schemacie IGLar+OAD±bolus niż w grupie stosującej NPH+OAD±bolus.

Punkt końcowy: satysfakcja z leczenia

Wnioskodawca nie zidentyfikował danych pozwalających na ocenę satysfakcji z leczenia.

Punkt końcowy: jakość życia

Wnioskodawca nie zidentyfikował danych pozwalających na ocenę jakości życia.

Punkt końcowy: epizody hipoglikemii

W długoletnim horyzoncie czasowym częstość występowania hipoglikemii objawowej była znamienne statystycznie niższa w grupie IGLar+OAD±bolus niż w grupie kontrolnej. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych różnice pomiędzy grupami nie osiągnęły poziomu istotności statystycznej.

Tabela 32. Wyniki analizy klinicznej (zmiennie ciągłe) dla porównania IGlar+OAD±bolus vs NPH+OAD±bolus [Wg Tab. 112, 114, 115, 117 AKW]

Punkt końcowy	Badanie	IGlar + OAD ± bolus		NPH + OAD ± bolus		Porównanie	p
		N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	MD [95% CI]	
Końcowa dawka dobową insuliny: insulina bazalna [U]	Rosenstock 2009	513	61,84 (39,41)	504	72,31 (47,52)	-10,47 [-15,84; -5,10]	bd
Przyrost masy ciała [kg]		513	3,7 (0,46)	504	4,8 (0,46)	-1,20 [-1,26; -1,14]	0,0505
Hipoglikemie objawowe [na pacjenta/rok]		513	5,13 (12,79)	504	7,08 (16,49)	-1,95 [-3,77; -0,13]	0,0017

a) dane raportowane przez autorów badania.

W przypadku niniejszej analizy klinicznej nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji - tj. analiza zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

ANALIZA EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

W niniejszej analizie efektywności praktycznej zaniechano tabelarycznej prezentacji wyników nieistotnych statystycznie.

Populacja: Pacjenci niepoddani dotąd insulinoterapii

Punkt końcowy: kontrola glikemii

Porównanie: IGlar vs NPH

Redukcję HbA1c dla porównania IGlar vs NPH raportowano w 6 badaniach o okresie obserwacji wynoszącym 12-24 miesięcy. W 2 pracach (Gordon 2010, Roads 2011) zaobserwowano znamienne statystycznie lepszą redukcję HbA1c u pacjentów stosujących IGlar w porównaniu z ramieniem NPH. W pozostałych 4 pracach różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie. W żadnej z publikacji nie odnaleziono informacji na temat redukcji glikemii na czczo dla porównania IGlar vs NPH.

Tabela 33. Redukcja średniego poziomu HbA1c dla porównania IGlar vs NPH [Wg Tab. 119 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		NPH		IGlar vs NPH	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	MD [95% CI]/(SD)	
Redukcja poziomu HbA1c [%]	Gordon 2010	OAD ± bolus	968	-1,2 (1,7)	727	-0,9 (1,6)	-0,19 (0,04) ^a	0,001
	Rhoads 2011	bd	2105	8,12 ^{ab}	734	8,55 ^{ab}	-0,43	0,006
			928	8,02 ^{ab}	487	8,18 ^{ab}	-0,16	0,375

a) wartość skorygowana; b) wartość końcowa.

Porównanie: IGlar vs MIX

W badaniu Gordon 2010 analiza z dostosowaniem (uwzględniająca wartości początkowe, hipoglikemie, OAD, typ insuliny, wzrost poziomu HbA1c przed rozpoczęciem insulinoterapii oraz choroby współwystępujące) wskazuje na istotną statystycznie przewagę IGlar nad MIX w odniesieniu do redukcji poziomu HbA1c. Z kolei w badaniu Sun 2007 stwierdzono znamienne statystycznie przewagę MIX nad IGlar po 3, 6, 9 i 18 miesiącach leczenia, natomiast po 12 i 15 miesiącach różnice nie były istotne statystycznie, przy czym tylko w jednym punkcie czasowym (tj. po 9 miesiącach) różnica pomiędzy grupami przekraczała 0,3%, podczas gdy w pozostałych pomiarach oscylowała w okolicach 0,1%.

Tabela 34. Redukcja średniego poziomu HbA1c dla porównania IGlar vs MIX [Wg tab. 121 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		MIX		IGlar vs MIX	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	MD [95% CI]	
Redukcja poziomu HbA1c [%]	Gordon 2010	OAD	968	-1,2 (1,7)	2528	-1,2 (1,8)	-0,16 (0,03) ^b	<0,001
	Sun 2007	bd	665	-0,74	657	-0,77	0,03	<0,05
		bd	2067	-0,54	2508	-0,61	0,06	<0,05
		bd	1670	-0,42	2226	-0,74	0,32	<0,05
		bd	1421	-0,80	2054	-0,80	0	NS
		bd	1112	-0,91	1816	-0,80	-0,11	NS
		bd	859	-0,71	1587	-0,78	0,03	<0,05

a) średnia (±SD); b) wartość skorygowana o występowanie czynników zakłócających (opis w tekście)

Porównanie: IGlar vs IDet

W 5 pracach (Blonde 2009, Davis 2013, Gordon 2010, Laubner 2013, Xie 2011) znamienne statystycznie większą redukcję HbA1c zaobserwowano u pacjentów stosujących IGlar, podczas gdy w pozostałych 5

różnice nie były znamienne statystycznie (Eliasson 2014, Borah 2009, Currie 2007, LIGHT, Heintjes 2010). W 7 badaniach raportowano dane odnośnie do odsetka pacjentów osiągających docelowe poziomy HbA1c, przy czym w żadnym z nich nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Redukcję glikemii na czczo raportowano w 2 badaniach (Davis 2013, LIGHT), nie stwierdzając różnic pomiędzy grupami.

Tabela 35. Redukcja średniego poziomu HbA1c dla porównania IGlar vs IDet [Wg Tab. 124 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		IDet		IGlar vs IDet	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	MD [95% CI]	
Redukcja poziomu HbA1c [%]	Blonde 2009	bd	1303	-1,3	289	-1,0	-0,3	0,037
				7,8 ^{ab}		8,2 ^{ab}	-0,4	0,04
	Davis 2013	bd	3467	-1,11 (2,02)	915	-0,96 (1,87)	-0,15 [-0,29; -0,01]	0,0479
	Gordon 2010	OAD ± bolus	968	-1,2 (1,7)	114	-1,0 (2,0)	-0,19 (0,07) ^c	<0,05
	Laubner 2013	bd	6498	7,61 [7,56; 7,66]	2485	7,78[7,70; 7,86]	-0,17 [-0,26; -0,08]	0,0008
Xie 2011	OAD	640	-1,23 (2,13)	640	-1,00 (2,06)	-0,23 [-0,46;-0,0004]	0,0467	

a) wartość skorygowana o czynniki zakłócające; b) wartość końcowa; c) średnia (SD)

Punkt końcowy: końcowa dawka insuliny

Porównanie: IGlar vs NPH

W 3 z 4 odnalezionych badań końcowa dawka insuliny w grupie IGlar była niższa w porównaniu z NPH. Spośród badań raportujących wyniki w postaci U/kg w grupie IGlar w porównaniu z ramieniem NPH w jednej z prac (Gordon 2010) raportowano istotnie niższą dawkę całkowitą insuliny na końcu badania, natomiast w dwóch badaniach (Gordon 2010 oraz Laubner 2013) stwierdzono statystycznie niższą dawkę insuliny bazalnej.

Tabela 36. Końcowa dobową dawką insuliny dla porównania IGlar vs NPH [Wg Tab. 128 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		NPH		Porównanie	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	MD [95% CI]	
Końcowa dawka dobową [U/kg]	Gordon 2010	OAD ± bolus	906	0,66 (0,49)	673	0,81 (0,88)	-0,15 [-0,22; -0,08]	bd
Końcowa dawka dobową insuliny bazalnej [U/kg]	Gordon 2010	OAD ± bolus	896	0,56 (0,40)	625	0,64 (0,72)	-0,08 [-0,14; -0,02]	bd
	Laubner 2013	bd	6498	0,29	28300	0,30	-0,01	p≤0,0001

Porównanie: IGlar vs MIX

W jednej pracy (Baser 2013) oceniającej IGlar w połączeniu z insulina posiłkowa średnia dawka insuliny wyrażona w U była wyższa w grupie pacjentów leczonych IGlar. Z kolei w 2 pracach oceniających IGlar jedynie w połączeniu z OAD (Eliasson 2014, Gordon 2010 i Lechleitner 2005) średnia końcowa dawka dobową insuliny była wyższa w grupie pacjentów leczonych mieszankami insulinowymi.)

Tabela 37. Końcowa dobową dawką insuliny dla porównania IGlar vs MIX [Wg Tab. 129 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		MIX		Porównanie	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	MD [95% CI]	
Końcowa dawka dobową insuliny [U]	Eliasson 2014	OAD	680	28,7 (19,3)	1749	39,8 (21,7)	-11,10 [-12,87; -9,33]	bd
	Baser 2013	OAD+ bolus	1668	59	834	43,9	15,1	<0,0001
Końcowa dawka dobową insuliny [U/kg]	Eliasson 2014	OAD	680	0,34 (0,14)	1749	0,52 (0,27)	-0,18 [-0,20; -0,16]	bd
	Gordon 2010	OAD	906	0,66 (0,49)	2380	0,78 (0,55)	-0,12 [-0,16; -0,08]	bd

a) mediana

Porównanie: IGlar vs IDet

Znamienne statystycznie niższą dawkę IGlar w porównaniu z IDet raportowano w 3 badaniach oceniających całkowitą końcową dobową dawkę insuliny (Eliasson 2014, Blonde 2009, Laubner 2013) oraz w 2 raportujących końcową dobową dawkę insuliny bazalnej (Laubner 2013, Xie 2011). Z kolei w jednej pracy (LIGHT) końcowa dawka dobową insuliny bazalnej była nieznacznie wyższa w grupie IGlar. W przypadku pozostałych prac różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do dawki insuliny nie były istotne statystycznie lub informacji na temat istotności statystycznej nie podano.

Tabela 38. Końcowa dobową dawkę insuliny dla porównania IGLar vs IDet [Wg Tab. 130 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		IDet		Porównanie MD [95% CI]	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Końcowa dawka dobową [U/kg]	Eliasson 2014	OAD	680	0,34 (0,14)	158	0,42 (0,21)	-0,08 [-0,11; -0,05]	bd
	Laubner 2013	bd	6498	0,67	2485	0,77	-0,10	≤0,0001
Końcowa dawka dobową [U]	Eliasson 2014	OAD	680	28,7 (19,3)	158	34,2 (19,2)	-5,50 [-8,83; -2,17]	bd
	Blonde 2009	bd	11861	31	2285	36	-5	<0,001
Końcowa dawka dobową insuliny bazalnej [U]	LIGHT	OAD	549	26,4 (15,7)	1970	24,5 (14,8)	1,90 [0,43; 3,37]	bd
	Xie 2011	OAD	640	29,0 (19,1)	640	31,8 (23,3)	-2,80 [-5,13; -0,47]	0,03
Końcowa dawka dobową insuliny bazalnej [U/kg]	Laubner 2013	bd	6498	0,29	2485	0,33	-0,04	≤0,0001

a) mediana [rozstęp międzykwartylowy].

Punkt końcowy: zmiana masy ciałaPorównanie: IGLar vs NPH

W badaniu Gordon 2010, różnica w zmianie masy ciała pomiędzy grupami nie osiągnęła poziomu znamienności statystycznej.

Porównanie: IGLar vs MIX

W badaniu Gordon 2010, po 12 miesiącach terapii w obydwu grupach obserwowano wzrost masy ciała, przy czym w grupie IGLar był on znamienne statystycznie niższy niż u pacjentów stosujących MIX. W badaniu Lechleitner 2005, po 3 miesiącach terapii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Tabela 39. Zmiana masy ciała [kg] dla porównania IGLar vs MIX [Wg Tab. 132 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		MIX		Porównanie MD [95% CI]	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Zmiana masy ciała [kg]	Gordon 2010	OAD	897	1,9 (6,9)	2329	3,3 (5,7)	-1,40 [-1,91; -0,89]	bd

Porównanie: IGLar vs IDet

W żadnym z 5 badań, różnica pomiędzy IGLar a IDet odnośnie masy ciała nie była znamienna statystycznie.

Punkt końcowy: epizody hipoglikemiiPorównanie: IGLar vs NPH

Wszystkie zidentyfikowane badania z wyjątkiem pracy Wang 2013 wskazują, że u pacjentów leczonych IGLar w porównaniu z chorymi otrzymującymi NPH mniejsze było ryzyko wystąpienia hipoglikemii, w tym również epizodów ciężkich, wymagających hospitalizacji. W odniesieniu do częstości występowania hipoglikemii nie zaobserwowano natomiast znamiennych statystycznie różnic pomiędzy IGLar i NPH. W 1 badaniu (Haukka 2013) raportowano wprawdzie niższe ryzyko wystąpienia epizodu śpiączki hipoglikemicznej u pacjentów leczonych IGLar w porównaniu z NPH, przy czym wyniki te obarczone są błędem systematycznym, gdyż obejmowały one również okres od 2000 do 2003 roku, w którym jedynie 263 pacjentów otrzymywało IGLar, podczas gdy w tym samym czasie NPH przyjmowało 13 765 osób. Analiza obejmująca dane zebrane od 2006 roku wskazuje na brak istotnych różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu zarówno do pierwszego (HR = 0,99 [0,82; 1,20]) jak i kolejnych epizodów śpiączki hipoglikemicznej (HR = 0,86 [0,58; 1,28]). Liczba epizodów śpiączki była nieznacznie niższa w grupie IGLar.

Tabela 40. Ryzyko hipoglikemii dla porównania IGLar vs NPH [Wg Tab. 134 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat leczenia	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
Hipoglikemia ogółem	Rhoads 2009 ^a	bd	1094/14730 (7,4)	473/5461 (8,7)	0,86 [0,77; 0,95]	82 [48; 266]	0,004
	Rhoads 2011	bd	44/2105 (2,1)	18/734 (2,4)	0,85 [0,50; 1,47]	-0,004 [-0,02; 0,01]	0,02^b
			17/928 (1,8)	11/487 (2,2)	0,81 [0,38; 1,72]	-0,004 [-0,02; 0,01]	0,01^b
	Wang 2013	bd	16/356 (4,4)	8/178 (4,4)	1,00 [0,44; 2,29]	0,00 [-0,04; 0,04]	1,0
Hipoglikemia ciężka	Solomon 2012	OAD	64/4742 (1,4)	27/792 (3,4)	0,40 [0,25; 0,62]	49 [30; 133]	<0,01

a) istotne statystycznie różnice na korzyść IGLar w wartościach początkowych; b) wskaźnik skorygowany wg średniej wartości kwartalnej; c) LSM.

Tabela 41. Średnia częstość występowania hipoglikemii dla porównania IGLar vs NPH [Wg Tab. 135 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		NPH		Porównanie MD [95% CI]	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Śpiączka hipoglikemiczna [epizody/100 pacjentolat]	Haukka 2013	bd	12504	3,14 [2,96; 3,33]	30450	3,29 [3,18; 3,04]	HR=0,85 [0,73; 0,999]	0,049

a) LSM (SEM); b) dotyczy wyłącznie epizodów występujących po raz pierwszy; c) wynik uzyskany po ocenzurowaniu danych uzyskanych przed 2006 rokiem; d) dotyczy epizodów powtórných.

Porównanie: IGLar vs MIX

W jednej z prac (Solomon 2013) ryzyko wystąpienia epizodów ciężkich, wymagających hospitalizacji w grupie IGLar było niższe niż w grupie MIX (HR = 0,48; p < 0,01). W pozostałych pracach nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy pomiędzy IGLar a MIX w odniesieniu do ryzyka hipoglikemii ogółem.

Tabela 42. Ryzyko hipoglikemii dla porównania IGLar vs MIX [Wg Tab. 136 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat leczenia	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
Hipoglikemia ciężka	Solomon 2013	OAD	64/4742(1,3)	16/568(2,8)	0,48 [0,28; 0,82]	69 [35; 1482]	<0,01

Porównanie: IGLar vs IDet

W zdecydowanej większości prac zarówno ryzyko wystąpienia, jak i częstość hipoglikemii (w tym hipoglikemii ciężkiej) nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Wyjątkiem była średnia częstość epizodów wymagających hospitalizacji w badaniu Xie 2011, istotnie statystycznie mniejsza w grupie IDet oraz średnia liczba wizyt na pogotowiu (lub hospitalizacji) przypadająca na 1 pacjenta raportowana w badaniu Du 2011, która z kolei była niższa w ramieniu IGLar. W pracy Haukka 2013 raportowano niższe ryzyko wystąpienia epizodu śpiączki hipoglikemicznej oraz pierwszej śpiączki hipoglikemicznej u pacjentów leczonych IDet, przy czym wyniki te obarczone są błędem systematycznym, gdyż obejmowały one również okres od 2000 do 2005 roku, w którym jedynie 18 pacjentów otrzymywało IDet, podczas gdy w tym samym czasie IGLar przyjmowało 1695 osób. Analiza obejmująca dane zebrane od 2006 roku wskazuje na brak istotnych różnic pomiędzy interwencjami w odniesieniu zarówno do pierwszego (HR = 1,07 [0,85; 1,35]) oraz kolejnych epizodów śpiączki hipoglikemicznej (HR = 0,83 [0,50; 1,40]).

Tabela 43. Częstość występowania hipoglikemii dla porównania IGLar vs IDet [Wg Tab. 139 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		IDet		Porównanie MD [95% CI]	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Hipoglikemie wymagające hospitalizacji	Xie 2011	OAD	640	0,04 (0,24) ^b	640	0,02 (0,13) ^b	0,02 [-0,001; 0,24]^c	0,045
	Du 2011	bd	5771	0,006 ^d	5771	0,012 ^d	-0,006^e	0,01
Śpiączka hipoglikemiczna [epizody/100 pacjentolat]	Haukka 2013	bd	12504	1,94 [1,8; 2,1] ^e	4972	1,33 [1,13; 1,58] ^e	HR=1,27 [1,05; 1,53]	0,015
		bd	12504	3,14 [2,96; 3,33]	4972	2,05 [1,79; 2,34]	HR=1,36 [1,07; 1,73]	0,011

a) epizody/1000 pacjentów/mies.; b) epizody/pacjenta/rok; c) epizody/pacjenta/mies.; d) średnia liczba wizyt na pogotowiu lub hospitalizacji przypadająca na 1 pacjenta; e) dotyczy wyłącznie epizodów występujących po raz pierwszy

Populacja: Pacjenci z historią wcześniejszej insulinoterapii**Punkt końcowy: kontrola glikemii****Porównanie: IGLar vs NPH**

Wyniki wszystkich odnalezionych badań dla porównania IGLar vs NPH u pacjentów stosujących poprzednio NPH wskazują na większą poprawę wyrównania metabolicznego w grupie IGLar niż w ramieniu NPH, niezależnie od rodzaju stosowanego schematu insulinoterapii (OAD vs bolus). Znamiennej statystycznie przewagę IGLar nad NPH wykazano zarówno w odniesieniu do redukcji HbA1c, jak i glikemii na czczo. Odsetki pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c oraz FBG również były istotnie statystycznie wyższe w grupie IGLar niż w ramieniu kontrolnym.

Tabela 44. Redukcja średniego poziomu HbA1c [%] dla porównania IGLar vs NPH [Wg Tab. 146 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		NPH		IGlar vs NPH MD [95% CI]	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Redukcja poziomu HbA1c [%]	LAUREL	OAD/bolus	796	-1,8 (1,4)	396	-0,7 (1,1)	-1,10 [-1,25; -0,95]	bd
	LAURUS	OAD	5329	-1,7 (1,4)	675	-0,6 (1,2)	-1,10 [-1,20; -1,00]	<0,001
	LAURUS 2	OAD	bd ^a	-1,7	bd ^a	-0,6	-1,1	<0,001
	LAUREL 2	OAD/bolus	496	-0,64(1,78)	500	0,10(1,79)	-0,74 [-0,96; -0,52]	<0,001

a) N = 2395 łącznie w obydwu grupach.

Tabela 45. Uzyskanie docelowego HbA1c dla porównania IGlAr vs NPH w badaniach oceniających rzeczywistą praktykę kliniczną u pacjentów wcześniej leczonych insulinami [Wg Tab. 147 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat leczenia	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95% CI]	NNT [95% CI]	p
Docelowy poziom HbA1c < 7%	LAUREL	OAD/bolus	183/796 (23)	14/396 (3,5)	6,50 [3,83; 11,05]	NNT = 6 [5; 7]	<0,001
	LAURUS	OAD	2233/5329 (41,9)	84/675 (12,4)	3,37 [2,75; 4,12]	NNT = 4 [4; 4]	<0,001
	LAURUS 2	OAD	25,8% ^a	8,4% ^a	nd	nd	bd

b) N = 2395 łącznie w obydwu grupach.

Tabela 46. Redukcja glikemii na czczo dla porównania IGlAr vs NPH [Wg Tab. 148 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		NPH		Porównanie	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	MD [95% CI]	
Redukcja FBG [mmol/l]	LAUREL	OAD/bolus	796	-2,93 (2,27)	396	-1,16 (2,10)	-1,77 [-2,03; -1,51]	bd
	LAURUS	OAD	5329	-2,9 (2,3)	675	-1,0 (2,2)	-1,90 [-2,08; -1,72]	<0,001
	LAURUS 2	OAD	bd ^a	-3,3 (2,1)	bd ^a	-1,4 (1,7)	-1,9	<0,001
	LAUREL 2	OAD/bolus	496	-1,4(4,45)	500	-0,3(4,47)	-1,1[-1,65; -0,55]	<0,001

a) N = 2395 łącznie w obydwu grupach.

Tabela 47. Uzyskanie docelowej glikemii na czczo dla porównania IGlAr vs NPH [Wg Tab. 149 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat leczenia	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95% CI]	NNT [95% CI]	p
Docelowy poziom FBG < 5,5 mmol/l	LAUREL	OAD/bolus	146/796 (18,3)	17/396 (4,3)	4,27 [2,62; 6,96]	NNT = 8 [6; 10]	<0,001

Porównanie: IGlAr vs MIX

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy IGlAr oraz MIX u pacjentów stosujących poprzednio IGlAr w odniesieniu do redukcji HbA1c oraz prawdopodobieństwa uzyskania docelowego poziomu HbA1c.

Porównanie: IGlAr vs IDet

Wyniki badania Wei 2014 wskazują, iż u osób leczonych dotąd IGlAr kontynuacja podawania IGlAr w ramach intensywnej insulinoterapii w porównaniu z leczeniem IDet pozwala na numerycznie większą redukcję poziomu HbA1c, a także istotnie statystycznie zwiększa odsetek osób uzyskujących redukcję poziomu HbA1c < 8%. Z kolei u chorych otrzymujących uprzednio IDet zastosowanie intensywnej insulinoterapii z wykorzystaniem IGlAr zamiast IDet pozwala na znamienne lepszą redukcję poziomu HbA1c oraz zwiększa odsetek chorych z HbA1c < 8%. Odsetek osób z HbA1c < 7% był porównywalny pomiędzy interwencjami bez względu na wcześniejsze leczenie.

Tabela 48. Redukcja średniego poziomu HbA1c dla porównania IGlAr±bolus±OAD vs IDet±bolus±OAD [Wg Tab. 152 i 153 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		IDet		IGlar vs NPH	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	MD [95% CI]	
Pacjenci wcześniej leczeni IDet								
Redukcja poziomu HbA1c [%]	Wei 2014	OAD/bolus	277	-0,68	497	-0,36	-0,32	0,0095

Tabela 49. Uzyskanie docelowego HbA1c dla porównania IGlAr±bolus±OAD vs IDet±bolus±OAD u pacjentów wcześniej leczonych IGlAr [Wg Tab. 154 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat leczenia	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95% CI]	RD [95% CI]	p
Docelowy poziom HbA1c < 8%	Wei 2014	OAD/bolus	1168/2312 (50,5)	202/467(43,3)	1,17 [1,04; 1,31]	14 [9; 43]	bd

Tabela 50. Uzyskanie docelowego HbA1c dla porównania IGlAr±bolus±OAD vs IDet±bolus±OAD u pacjentów wcześniej leczonych IDet [Wg Tab. 155 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat leczenia	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RB [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
Docelowy poziom HbA1c < 8%	Wei 2014	OAD/bolus	140/277 (50,5)	208/497(41,8)	1,21 [1,03; 1,41]	12 [7; 73]	0,02

Porównanie: IGlAr posttest vs pretest

We wszystkich odnalezionych badaniach przed rozpoczęciem terapii IGlAr średnie wyjściowe HbA1c przekraczało 8%, co oznacza, że u zdecydowanej większości pacjentów cukrzyca była źle kontrolowana. W trakcie okresu obserwacji we wszystkich pracach uzyskano znamienne statystycznie redukcję HbA1c, wynoszącą od -0,31 do -1,6% w subpopulacji leczonej uprzednio NPH oraz od -0,47 do -2,53 w subpopulacji leczonej wcześniej mieszankami insulin. Średnia ważona redukcja poziomu HbA1c wyniosła -1,20% u pacjentów poprzednio leczonych NPH oraz -1,17% u pacjentów leczonych wcześniej MIX. Z kolei w badaniu RESOLUTE obejmującym chorych wcześniej stosujących IDet wdrożenie terapii z wykorzystaniem

IGlar przyczyniło się do spadku HbA1c średnio o 1,05%, natomiast w badaniu Hajos 2013 obejmującym pacjentów leczonych różnymi rodzajami insuliny (MIX, IDet lub NPH) rozpoczęcie leczenia IGLar skutkowało spadkiem HbA1c średnio o -1,1%.

W trakcie terapii IGLar docelowy poziom HbA1c $\leq 7\%$ uzyskało około 29% pacjentów wcześniej leczonych NPH, około 37% osób po uprzedniej terapii mieszankami oraz 40% stosujących wcześniej IDet. Jednocześnie w jednym badaniu zaobserwowano, że w trakcie leczenia IGLar aż u 74% pacjentów nieskutecznie leczonych mieszankami osiągnięto cel terapeutyczny, zdefiniowany jako HbA1c $\leq 7,5\%$.

Stosowanie IGLar u pacjentów wcześniej leczonych insuliną skutkowało również istotną statystycznie redukcją glikemii na czczo, a wielkość tej redukcji uzależniona była od wartości wyjściowych. Wśród pacjentów nieskutecznie leczonych NPH, redukcja glikemii na czczo wynosiła od -1,23 mmol/l do -2,8 mmol/l, a tylko w jednym badaniu o krótkim, 2-miesięcznym okresie obserwacji (Zick 2007), w którym wyjściowa wartość FBG była niższa niż w pozostałych pracach, redukcja FPG była wyraźnie mniejsza (-0,56 mmol/l). Wynik skumulowany wskazuje na redukcję glikemii na czczo u chorych wcześniej leczonych NPH średnio o -2,5 mmol/l. W badaniach obejmujących pacjentów nieskutecznie leczonych mieszankami zastosowanie IGLar związane było z jeszcze większą redukcją glikemii na czczo, wynoszącą od -2,6 mmol/l do -6,1 mmol/l (średnio -3,17 mmol/l). W grupie leczonej uprzednio IDet również uzyskano istotną statystycznie poprawę glikemii na czczo o ponad 2 mmol/l, natomiast w grupie leczonej IDet, NPH lub mieszankami średnia redukcja glikemii na czczo wynosiła 1,8%.

Wyniki dotyczące uzyskania docelowego poziomu FBG dostępne były tylko w badaniach obejmujących chorych wcześniej leczonych mieszankami insulinowymi. W trakcie stosowania IGLar cel terapeutyczny osiągnięto u 4,4% do 48,9% pacjentów, w zależności od tego, jak został on zdefiniowany. Obliczenie wartości średniej nie było możliwe ze względu na różnice pomiędzy docelowymi poziomami raportowanymi w poszczególnych pracach.

Tabela 51. Redukcja średniego poziomu HbA1c dla porównania IGLar *posttest vs pretest* [Wg Tab. 156 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	N	Schemat leczenia	Pretest	Posttest ^a	Zmiana	p
				Średnia (±SD)	Średnia (±SD)	Średnia (±SD)	
IGlar u pacjentów wcześniej leczonych NPH	GLAD	1690	bolus	9,1 (1,4)	7,5 ^b	-1,6 (1,2)	<0,001
	LINDA ^c	4819	bolus	8,1 (1,6)	6,7 (1,4)	-1,4	<0,001
	Sharplin 2009a ^d	397	OAD/bolus	8,93	8,61 ^b	-0,32	0,0004
	Sharplin 2009a	397	OAD/bolus	8,93	8,62 ^b	-0,31	<0,001 ^e
	Woo 2010	425	OAD/bolus	8,39	7,95 (1,3)	-0,42 (1,3)	bd
	Średnia ważona	2512	x	x	x	-1,20	x
IGlar u pacjentów wcześniej leczonych MIX	ATLANTIC	214	bolus	8,9(1,4)	7,5 (0,9)	-1,5(1,3)	<0,001
	Davies 2008	686	bolus	9,0 (1,3)	8,0 (1,2)	-1	<0,001
	Hammer 2007	5045	OAD	8,3	7,2	-1,1 (1,0)	$\leq 0,001$
	Schreiber 2007	1470	bolus	8,6 (1,2)	7,3 (0,9)	-1,3	<0,0001
	Sharplin 2009bd	345	OAD/bolus	9,26	8,79	-0,47	0,0004
	Sharplin 2009b	345	OAD/bolus	9,26	8,73 ^b	-0,53	<0,001 ^e
	Zjadic-Rotkvic 2012	220	bolus	8,9 (1,4)	7,3 (0,9)	-1,6	bd
	Buturovic 2013	258	OAD/bolus	9,63 (1,64)	7,10 (0,77)	-2,53	<0,01
Średnia ważona	8238	x	x	x	-1,17	x	
IGlar u pacjentów wcześniej leczonych IDet	RESOLUTE	511	OAD	8,37 (0,77)	7,32 (0,95)	-1,05 (0,88)	<0,0001
IGlar u pacjentów leczonych wcześniej NPH, MIX lub IDet	Hajos 2013	447	bolus	8,8(1,4)	7,7(1,3)	-1,1(1,35)	<0,001

a) wartość końcowa; b) wartość obliczona; c) nieuwzględnione w kumulacji ilościowej, gdyż dane dotyczące liczby pacjentów odnoszą się do populacji mieszanej T1DM oraz T2DM; d) nieuwzględnione w kumulacji ilościowej (z tego badania uwzględniono wynik skorygowany); e) wynik skorygowany.

Tabela 52. Uzyskanie docelowego poziomu HbA1c dla porównania IGLar *posttest vs pretest* [Wg Tab. 157 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	N	Schemat leczenia	Cel terapeutyczny	Pretest	Posttest	p
IGlar u pacjentów wcześniej leczonych NPH	LINDA ^a	4819	bolus	<5,4%	bd	17,3%	bd
	Sharplin 2009a	397	OAD/bolus	$\leq 7\%$	bd	31%	bd
	Woo 2010	425	OAD/bolus	$\leq 7\%$	bd	26,6%	bd
	Średnia ważona	822	x	$\leq 7\%$	x	28,7%	x
IGlar u pacjentów wcześniej leczonych MIX	ATLANTIC	214	bolus	<7%	3,3%	24,9%	<0,0001
	Zjadic-Rotkvic 2012	220	bolus	<7%	bd	40%	bd

Punkt końcowy	Badanie	N	Schemat leczenia	Cel terapeutyczny	Pretest	Posttest	p
	Hammer 2007 ^b	4965	OAD	<7,5%	bd	73,9%	bd
	Buturovic 2013	258	OAD/bolus	<7%	bd	45,4%	bd
	<i>Średnia ważona</i>	692	x	<7%	x	37,28%	x
IGlar u pacjentów wcześniej leczonych IDet	RESOLUTE	511	OAD	<7%	0%	40,4%	bd

a) nieuwzględnione w kumulacji ilościowej, gdyż dane dotyczące liczby pacjentów odnoszą się do populacji mieszanej T1DM oraz T2DM); b) nieuwzględnione w kumulacji ilościowej (inny niż w pozostałych cel terapeutyczny).

Tabela 53. Redukcja średniej glikemii na czczo [mmol/l] we krwi dla porównania IGlar posttest vs pretest [Wg tab. 158 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	N	Schemat leczenia	Pretest	Posttest ^a	Zmiana	p
				Średnia (±SD)	Średnia (±SD)	Średnia (±SD)	
IGlar u pacjentów wcześniej leczonych NPH	GLAD	1690	bolus	9,3 (2,3)	6,8 ^b	-2,5 (2,3)	<0,001
	LINDA ^c	4819	bolus	bd	bd	-2,8 (3,1) ^d	bd
	Schreiber 2009	5696	bolus	9,5 (2,2)	6,8 (1,4)	-2,7	<0,0001
	Woo 2010	425	OAD/bolus	9,43	8,08 (4,1)	-1,23 (4,1)	bd
	Zick 2007	367	bolus	7,8	7,3	-0,56 (1,5)	<0,001
	<i>Średnia ważona</i>	8178	x	x	x	-2,49	x
IGlar u pacjentów wcześniej leczonych MIX	ATLANTIC	214	bolus	10,4 (4,1) ^d	7,8 (2,7) ^d	-2,6	<0,0001
	Davies 2008	686	bolus	9,3 (2,8)	5,9 (1,5)	-3,3 (2,8)	0,009
	Hammer 2007	5045	OAD	9,9	6,9	-3,0 (2,5)	≤0,001
	Schreiber 2007	1457	bolus	9,9 (2,2)	6,8 (1,4)	-3,1	bd
	Zjacie-Rotkvic 2012	220	bolus	11,6 (3,2)	7,4 (2,3)	-4,2	<0,0001
	Buturovic 2013	258	OAD/bolus	12,7 (4,3)	6,6 (1,4)	-6,1	<0,01
	<i>Średnia ważona</i>	7880	x	x	x	-3,17	x
IGlar u pacjentów wcześniej leczonych IDet	RESOLUTE	511	OAD	8,9 (2,1) ^d	6,8 (1,7)	-2,1 (2,2) ^d	<0,0001
IGlar u pacjentów wcześniej leczonych NPH, IDet i MIX	Hajos 2013	447	bolus	10,2(3,7)	8,4(2,9)	-1,8(3,2)	<0,001

a) wartość końcowa; b) wartość obliczona; c) nieuwzględnione w kumulacji ilościowej, gdyż dane dotyczące liczby pacjentów odnoszą się do populacji mieszanej T1DM oraz T2DM; d) FPG.

Punkt końcowy: końcowa dawka insuliny

Porównanie: IGlar vs NPH

W każdym z odnalezionych badań nRCT dla porównania IGlar vs NPH informacje na temat końcowej dawki insuliny raportowano w inny sposób. Znamienne statystycznie różnice pomiędzy grupami wykazano w odniesieniu do zmiany dawki dobowej insuliny (LAURUS), która była znamienne niższa w grupie IGlar, a także w odniesieniu do końcowej dawki dobowej insuliny bazalnej, przy czym w tym przypadku jedna z prac wskazywała na wyższą dawkę w grupie NPH (LAUREL), natomiast druga raportowała wyższą dawkę insuliny u chorych leczonych IGlar (LAUREL-2).

Tabela 54. Końcowa dobową dawkę insuliny dla porównania IGlar vs NPH w badaniach nRCT [Wg tab. 160 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		NPH		Porównanie	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	MD [95% CI]	
Zmiana dawki dobowej [U]	LAURUS	OAD	5329	1,2 (8,5)	675	2,1 (5,5)	-0,90 [-1,37; -0,43]	<0,001
Końcowa dawka dobową insuliny bazalnej [U]	LAUREL	OAD/bolus	796	27,9 (10,2)	396	31,4 (10,6)	-3,50 [-4,76; -2,24]	bd
Końcowa dawka dobową insuliny bazalnej [U/kg]	LAUREL-2	OAD/bolus	496	0,26(0,11)	500	0,20(0,09)	0,06 [0,05; 0,07]	bd

Porównanie: IGlar vs IGlar+bolus vs MIX

W odnalezionym badaniu nRCT dla porównania IGlar vs MIX u pacjentów leczonych IGlar raportowano uśrednioną dawkę dobową insuliny, która była niższa w grupie pacjentów przyjmujących mieszanki insulinowe w porównaniu z pacjentami leczonymi IGlar, przy czym w badaniu nie podano wyników testów istotności statystycznej.

Tabela 55. Dobowa dawka insuliny dla porównania IGLar vs MIX w badaniach n RCT [Wg tab. 161 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		MIX		Porównanie MD [95% CI]	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Dawka dobową insuliny [U/dzień]	Miao 2013	bolus/OAD	373	74,2	373	55,6	18,6	bd

Porównanie: IGLar vs IDet

Nie wykazano znamienych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami.

Porównanie: IGLar posttest vs pretest

W odnalezionych pracach informacje na temat dawki insuliny raportowano jako całkowitą dawkę dobową lub jako dawkę dobową insuliny bazalnej, wyrażoną za pomocą wartości bezwzględnych (U) lub w przeliczeniu na kg masy ciała (U/kg). Podane wartości początkowe odnosiły się natomiast do insuliny stosowanej przed rozpoczęciem terapii IGLar (*pretest*) lub do początkowej dawki IGLar (*baseline*).

W dwóch pracach odnotowano znamieny statystycznie wzrost całkowitej dawki dobowej insuliny w porównaniu z MIX (Sharplin 2009b) oraz z IDet (RESOLUTE). W 1 publikacji raportowano spadek dawki insuliny (LINDA w porównaniu z dawkowaniem podczas wcześniejszego leczenia insuliną NPH). W pozostałych publikacjach nie raportowano parametrów umożliwiających określenie istotności statystycznej różnicy. Średnia ważona końcowej dawki dobowej IGLar wynosiła 28,44; 28,18 oraz 30,3 U w podgrupach leczonych uprzednio odpowiednio NPH, MIX i IDet. Z kolei uśredniona wartość całkowitej dobowej dawki insuliny w schematach IGLar + bolus wynosiła 60,5U u pacjentów leczonych uprzednio NPH oraz 63,1 U w grupie osób otrzymujących wcześniej MIX.

Tabela 56. Dawki insuliny dla porównania IGLar posttest vs pretest [Wg Tab. 164 w AKW]

	Punkt końcowy	Badanie	N	Schemat leczenia	Pretest ^a Średnia (±SD)	Baseline Średnia (±SD)	Posttest Średnia (±SD)	MD [95% CI]	p	
Po terapii NPH	Dawka dobową insuliny [U]	GLAD	1690	bolus	bd	61,5	69,6	8,1	bd	
		LINDA ^b	4819	bolus	bd	bd	bd	spadek	<0,001	
		Schreiber 2009	5696	bolus	bd	63,2	57,8	bd	bd	
		Średnia ważona	7386	x	x	x	60,5	x	x	
	Dawka dobową insuliny [U/kg]	Sharplin 2009a	397	OAD/bolus	0,96 (1,82)	bd	0,97 (1,44)	0,01	>0,05	
	Dawka dobową insuliny bazalnej [U]	GLAD ^c	1690	bolus	bd	27,0 (14,3)	bd	5,4 [5,07; 5,73]	bd	
		Schreiber 2009	5696	bolus	bd	22,9 (11,0)	27,3 (12,9)	4,4	bd	
		Woo 2010	425	OAD/bolus	bd	33	42	9	bd	
		Zick 2007	367	bolus	bd	24,2 (15,2)	30,4 (19,1)	6,2	bd	
		Średnia ważona	6488	x	x	x	28,44	x	x	
	Dawka dobową insuliny bazalnej [U/kg]	Woo 2010	425	OAD/bolus	bd	0,35	0,45	0,1	bd	
	Po terapii MIX	Dawka dobową insuliny [U]	ATLANTIC	214	bolus	65,2	63,8	78,5	14,7	<0,0001 ^d
			Schreiber 2007	1502	bolus	bd	48,5	61,4	12,9	bd
Zjagic-Rotkvic 2012			220	bolus	bd	46,8	59,7	12,9	bd	
Buturovic 2013			258	OAD/bolus	45,3 (14,7)	54,3	66,8	12,5	bd	
Średnia ważona			2194	x	x	x	63,53	x	x	
Dawka dobową insuliny [U/kg]		Davies 2008	686	bolus	bd	37,8 (23,6)	60,3 (35,3)	22,5	<0,001	
		Sharplin 2009b	345	OAD/bolus	0,67 (1,35)	bd	0,88 (1,33)	0,21	<0,001	
Dawka dobową		ATLANTIC	214	bolus	bd	28,1 (17,4)	34,7 (22,1)	6,6	<0,0001	

Cukrzyca typu 2

	insuliny bazalnej [U]	Davies 2008	686	bolus	bd	28,4 (15,2)	48,6 (26,6)	20,2 [17,91; 22,49]	<0,001
		Hammer 2007	6308	OAD ^e	bd	22,1 (10,6)	26,3 (11,6)	4,2	bd
		Schreiber 2007	1506	bolus	bd	bd	22,8 (11,6)	bd	bd
		Zjagic-Rotkvic 2012	220	bolus	bd	24,4 (9,2)	32,7 (10,5)	8,3	bd
		Buturovic 2013	258	OAD/bolus	45,3 (14,7)	32,4 (11,5)	42,0 (11,9)	9,60	<0,01
		<i>Średnia ważona</i>	9192	x	x	x	28,18	x	x
Po IDet	Dawka dobową insuliny bazalnej [U]	RESOLUTE	511	OAD	28,4 (17,1)	24,3 (12,9)	30,3 (15,5)	1,8 [1,07; 2,53]^f	<0,0001^g
Po NPH, IDet i MIX	Dawka insuliny bazalnej ^h [U]	Hajos 2013	447	bolus	IGlar: 42 [26, 60] ^f NPH: 30 [22, 46] ^{fi} IDet: 38 [24, 60] ^{fi}	bd	42[26, 70] ^f	bd	bd

a) dotyczy insuliny stosowanej przed IGLar; b) nieuwzględnione w kumulacji ilościowej, gdyż dane dotyczące liczby pacjentów odnoszą się do populacji mieszanej T1DM oraz T2DM; c) badanie nieuwzględnione w kumulacji ilościowej (brak wartości końcowej, podano jedynie zmianę); d) dla porównania z *baseline* IGLar; e) OAD u 80% leczonych; f) mediana (rozstęp międzykwartyłowy), g) dla porównania z IDet; h) pacjenci stosowali także mieszanki insulinowe w dawce 62 (38, 88) [U]; i) dawka insuliny stosowanej przed rozpoczęciem terapii IGLar.

Punkt końcowy: zmiana masy ciałaPorównanie: IGLar vs NPH

Różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

Porównanie: IGLar posttest vs pretest

W większości badań w trakcie terapii IGLar nie obserwowano istotnego statystycznie przyrostu masy ciała, a w 2 badaniach odnotowano nawet istotny statystycznie spadek. Tylko w jednej pracy w trakcie terapii IGLar stwierdzono niewielki (0,8 kg), ale znamienne statystycznie wzrost masy ciała. Rezultat uzyskany po uśrednieniu wyników wskazuje na redukcję masy ciała u pacjentów stosujących IGLar po wcześniejszej insulinoterapii średnio o 0,66 kg. Redukcja ta była mniejsza w grupach po terapii NPH i IDet (odpowiednio 0,3 kg i 0,2 kg) niż u pacjentów po terapii MIX (0,96 kg).

Tabela 57. Zmiana średniej masy ciała dla porównania IGLar posttest vs pretest [Wg Tab. 166 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	N	Schemat leczenia	Pretest	Posttest ^a	Zmiana	p
				Średnia (±SD)	Średnia (±SD)	Średnia (±SD)	
IGlar u pacjentów wcześniej leczonych NPH	LINDA ^b	4819	bolus	85	bd	spadek	<0,001
	Schreiber 2009	5696	bolus	86,9 (15,4)	86,6 (19,2)	-0,3	NS
	Sharplin 2009a	397	OAD/bolus	82,9 (1,7)	82,7 (2,0)	-0,2	NS
	<i>Średnia ważona</i>	6093	x	x	x	-0,29	x
IGlar u pacjentów wcześniej leczonych MIX	ATLANTIC	214	bolus	89,5 (17,2)	90,4 (17,6)	0,67 (4,8)	NS
	Davies 2008	686	bolus	81,2 (15,6)	82,0 (15,7)	0,8 (bd)	<0,001
	Hammer 2007	4958	OAD	85,2 (14,4)	83,6 (14,1)	-1,5 (3,2)	≤0,001
	Schreiber 2007	1674	bolus	bd	bd	-0,8 (4,8)	NS
	Sharplin 2009b	345	OAD/bolus	85,3 (2,2)	85,6 (2,6)	0,3	NS
	Zjagic-Rotkvic 2012	220	bolus	84,0 (15,8)	84,6 (15,5)	0,6	NS
	Buturovic 2013	258	OAD/bolus	82,4 (13,1)	81,8 (12,7)	-0,6	bd
	<i>Średnia ważona</i>	8355	x	x	x	-0,96	x

a) wartość końcowa; b) nieuwzględnione w kumulacji ilościowej, gdyż dane dotyczące liczby pacjentów odnoszą się do populacji mieszanej T1DM oraz T2DM.

Punkt końcowy: satysfakcja z leczeniaPorównanie: IGLar vs NPH

Nie odnaleziono żadnych wyników dotyczących satysfakcji z leczenia dla tego porównania.

Porównanie: IGLar posttest vs pretest

W 3 badaniach satysfakcję z leczenia oceniano w skali DTSQ. Wyniki wskazują, że zarówno u pacjentów leczonych wcześniej NPH (GLAD), jak i MIX (ATLANTIC, Schreiber 2007), zmiana terapii na IGLar skutkuje znamiennej statystycznie poprawą satysfakcji z leczenia.

W badaniach Schreiber 2009 i Hammer 2007, satysfakcję z leczenia (w opinii lekarzy) oceniano za pomocą skali uwzględniającej 5 kategorii: kontrolę glikemii, bezpieczeństwo terapii, masę ciała, jakość życia, czasochłonność terapii. Skala ta jest czterostopniowa, oceny wahają się w przedziale od bardzo dobrej, przez dobrą i satysfakcjonującą, do niesatysfakcjonującej. W obu badaniach odsetek ocen dobrych lub bardzo dobrych w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii wynosił >90%, w zakresie kontroli glikemii oraz jakości życia ≥85%, natomiast odnośnie do wpływu terapii na masę ciała ok. 70%.

W badaniu Buturovich 2013 oceniano satysfakcję z leczenia w opinii lekarzy oraz pacjentów w skali od bardzo dobrej do braku satysfakcji. Satysfakcję z leczenia IGLar jako bardzo dobrą oceniło 70% pacjentów oraz 75% lekarzy.

Tabela 58. Satysfakcja z leczenia w opinii pacjentów mierzona za pomocą skali DTSQ [Wg Tab. 167 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	N	Schemat leczenia	Pretest	Posttest	p
				Średnia (±SD)	Średnia (±SD)	
IGLar u pacjentów wcześniej leczonych NPH	GLAD	1690	bolus	bd	poprawa	<0,001
IGLar u pacjentów wcześniej leczonych MIX	Schreiber 2007	1674	bolus	17,6 (7,2)	29,3 (5,3)	0,0001
	ATLANTIC - DTSQs	214	bolus	21	27,6	0,0001
	ATLANTIC - DTSQc	214	bolus	bd	10,4	0,0001

Tabela 59. Satysfakcja z leczenia w opinii lekarzy ocen dobrych i bardzo dobrych [Wg Tab. 168 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	N	Schemat terapii	Kontrola glikemii	Bezpieczeństwo terapii	Masa ciała	Jakość życia	Nakład czasu
IGLar u pacjentów wcześniej leczonych NPH	Schreiber 2009	5696	bolus	85,5	96,1	~70 ^a	~85	~85
IGLar u pacjentów wcześniej leczonych MIX	Hammer 2007	5045	OAD	87,5	96,3	68,8	94,3	90,3

a) wartość przybliżona, odczytana z wykresu.

Tabela 60. Satysfakcja z leczenia w opinii lekarzy i pacjentów [Wg Tab. 169 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	N	Schemat terapii	Ocena satysfakcji z leczenia			
				Oceniający	Bardzo dobra [%]	Dobra [%]	Przeciętna lub brak [%]
IGLar u pacjentów wcześniej leczonych MIX	Buturovich 2013	258	OAD/bolus	Pacjent	70	24	6
				Lekarz	75	19	6

Punkt końcowy: epizody hipoglikemii**Porównanie: IGLar vs NPH**

Częstość hipoglikemii ogółem, a także hipoglikemii nocnej, ciężkiej oraz objawowej była istotnie statystycznie mniejsza u pacjentów w grupie IGLar w porównaniu z grupą otrzymującą NPH. Obliczenia własne wnioskodawcy, przeprowadzone na podstawie danych z badania LAUREL 2, wskazują, że ryzyko wystąpienia hipoglikemii ogółem, a także hipoglikemii objawowej w grupie IGLar było znamienne niższe niż w ramieniu NPH, przy czym wyniki testów statystycznych zaprezentowane w publikacji źródłowej nie potwierdziły tej zależności. Odsetek osób doświadczających hipoglikemii ciężkich oraz nocnych był numerycznie niższy w grupie IGLar, aczkolwiek różnice pomiędzy grupami nie uzyskały poziomu istotności statystycznej.

Tabela 61. Ryzyko hipoglikemii dla porównania IGLar vs NPH w badaniach nRCT [Wg Tab. 170 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat leczenia	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
Hipoglikemia ogółem	LAUREL 2	OAD/bolus	39/505(7,7)	59/506(11,8)	0,66 [0,45; 0,97]	26 [13; 335]	NS
Hipoglikemia nocne	LAUREL 2	OAD/bolus	28/505(5,6)	39/506(7,6)	0,72 [0,45; 1,15]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
Hipoglikemia objawowa	LAUREL 2	OAD/bolus	37/505(7,3)	57/506(11,2)	0,65 [0,44; 0,97]	26 [13; 273]	NS
Hipoglikemia ciężka	LAURUS 2	OAD	0% ^a	0,8% ^a	nd	nd	bd
	LAUREL 2	OAD/bolus	27/505(5,4)	40/506(7,8)	0,68 [0,42; 1,08]	-0,03 [-0,06; 0,01]	NS

a) N = 2395 łącznie w obydwu grupach.

Tabela 62. Średnia częstość występowania hipoglikemii dla porównania IGLar vs NPH w badaniach nRCT [Wg Tab. 171 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlar		NPH		Porównanie	P
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)	MD [95% CI]	
Hipoglikemie ogółem [epizody/pacjenta/mies.]	LAUREL	OAD/bolus	796	0,5 (1,0)	396	1,7 (2,1)	-1,20 [-1,42; -0,98]	bd
Hipoglikemie objawowa [epizody/pacjenta/mies.]	LAUREL	OAD/bolus	796	0,1 (0,5)	396	0,4 (1,0)	-0,30 [-0,40; -0,20]	bd
	LAURUS	OAD	5329	0,12 (0,55)	675	0,39 (1,08)	-0,27 [-0,35; -0,19]	<0,001
Hipoglikemia nocna [epizody/pacjenta/mies.]	LAUREL	OAD/bolus	796	0,1 (0,5)	396	0,7 (1,1)	-0,60 [-0,71; -0,49]	bd
	LAURUS	OAD	5329	0,11 (0,47)	675	0,59 (1,06)	-0,48 [-0,56; -0,40]	<0,001
Hipoglikemia ciężka [epizody/pacjenta/mies.]	LAUREL	OAD/bolus	796	0,01 (0,1)	396	0,04 (0,3)	-0,03 [-0,06; 0,0004]	bd
	LAURUS	OAD	5329	0,00 (0,06)	675	0,03 (0,21)	-0,03 [-0,05; -0,01]	<0,001

Porównanie: IGLar vs MIX

Ryzyko wystąpienia hipoglikemii ogółem oraz hipoglikemii wymagających hospitalizacji nie różniło się w sposób istotny statystycznie pomiędzy grupami.

Porównanie: IGLar vs IDet

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą IGLar oraz IDet zarówno u chorych leczonych uprzednio IGLar, jak i IDet w zakresie ryzyka oraz częstości wystąpienia hipoglikemii ogółem oraz hipoglikemii wymagającej hospitalizacji.

Porównanie: IGLar posttest vs pretest

W badaniu Hajos 2013 ryzyko wystąpienia hipoglikemii, objawowych i nocnych podczas terapii IGLar było znamienne statystycznie niższe niż podczas wcześniejszej insulinoterapii z zastosowaniem NPH, IDet lub mieszanek insulinowych.

W pozostałych odnalezionych publikacjach nie podano danych na temat istotności statystycznej.

Wyniki wskazują, że u pacjentów uprzednio leczonych NPH w trakcie terapii IGLar hipoglikemie objawowe raportowano u 28% pacjentów, nocne u 19% chorych, natomiast ciężkie u 0,7% pacjentów. W podgrupie leczonej wcześniej MIX hipoglikemie objawowe, nocne i ciężkie występowały u 26%, 3% oraz <1%. Najmniejsze ryzyko wystąpienia hipoglikemii objawowej odnotowano w grupie leczonej uprzednio IDet, przy czym ma to najpewniej związek z faktem, że w badaniu tym stosowano schemat IGLar + OAD, podczas gdy w większości badań dotyczących stosowania IGLar po NPH stosowano schemat IGLar + bolus.

Dane umożliwiające porównanie częstości występowania epizodów hipoglikemii podczas terapii IGLar względem wcześniejszej terapii insuliną odnaleziono jedynie w 3 publikacjach. U pacjentów leczonych uprzednio NPH zastosowanie IGLar związane było z redukcją częstości występowania hipoglikemii ciężkiej (LINDA). Z kolei w badaniu ATLANTIC zmiana terapii z MIX na IGLar u 34% leczonych związana była z redukcją częstości występowania hipoglikemii nocnej, a u 28% pacjentów z redukcją częstości występowania hipoglikemii ciężkiej. Rozpoczęcie terapii IGLar związane było też z redukcją częstości hipoglikemii nocnych w mieszanej populacji chorych leczonych uprzednio MIX, IDet oraz NPH.

Tabela 63. Występowanie hipoglikemii dla porównania IGLar posttest vs pretest [Wg Tab. 178 w AKW]

	Punkt końcowy	Badanie	N	Schemat leczenia	Pretest n (%)	Posttest n (%)	RR	p
Po terapii NPH	Hipoglikemie ogółem	LINDA	4998 ^a	bolus	2124 (42,5)	880 (17,6)	0,41	bd
	Hipoglikemia objawowa	Średnia ważona z badań GLAD, Woo 2010 i Zick 2007	2612	x	x	732 (28,0)	x	x
	Hipoglikemia ciężka	Średnia ważona z badań LINDA, GLAD, Woo 2010 i Zick 2007	2612	x	x	59 (0,7)	x	x
	Hipoglikemia ciężka nocna	LINDA	4998 ^a	bolus	690 (13,8)	15 (0,3)	0,02	bd
	Hipoglikemia nocna	Woo 2010	467	OAD/bolus	bd	91 (19,4)	nd	bd
Po terapii MIX	Hipoglikemia objawowa	Średnia ważona z badań Davies 2008, Zjacic -Rotkvic 2012, Buturovic 2013	1164	x	x	301 (25,9)	x	x
	Hipoglikemia nocna	Davies 2008	686	bolus	bd	20 (2,9)	nd	nd
	Hipoglikemia ciężka	Davies 2008 ^e	686	bolus	bd	bd (<1)	nd	nd
		Zjacic -Rotkvic 2012	220	bolus	bd	0 (0%)	nd	nd

Cukrzyca typu 2

		Buturovic 2013	258	OAD/bolus	bd	0	nd	nd
Po terapii IDet	Hipogl kemia objawowa	RESOLUTE	511	OAD	84 (16,4)	48 (9,4)	0,57	bd
	Hipoglikemia ciężka		511	OAD	6 (1,2)	0 (0,0)	0,08	bd
	Hipogl kemia nocna		511	OAD	42 (8,2)	16 (3,1)	0,38	bd
Po niepowidzeniu IDet, NPH, MIX	Hipogl kemie objawowe	Hajos 2013	447	bolus	330(74)	298(67)	0,90 [0,83; 0,98]	0,044
	Hipogl kemie nocne	Hajos 2013	447	bolus	174(39)	108(24)	0,62 [0,51; 0,76]	0,001
	Hipoglikemie ciężkie	Hajos 2013	447	bolus	48(11)	41(9)	0,85 [0,58; 1,27]	NS

a) łącznie dla T1DM oraz T2DM, zaprezentowane wyniki odnoszą się do ostatnich 4 tyg. terapii; b) wyniki podano dla ostatnich 3 mies. terapii.; c) wyniki w grupie *pretest* odnoszą się do 2 tyg., zaś w grupie *posttest* do 8-tygodniowego okresu obserwacji; d) nieuwzględnione w kumulacji ilościowej, gdyż dane dotyczące liczby pacjentów odnoszą się do populacji mieszanej T1DM oraz T2DM; e) nieuwzględnione w kumulacji ilościowej z powodu niewystarczających danych.

Tabela 64. Średnia częstość występowania hipoglikemii dla porównania IGLar *posttest* vs *pretest* [Wg Tab. 179 w AKW]

	Punkt końcowy	Badanie	N	Schemat leczenia	Pretest Średnia (±SD)	Posttest Średnia (±SD)	p
Po terapii NPH	Hipogl kemie ogółem [epizody/pacjenta/rok]	Sharplin 2009a	397	OAD/bolus	0,33	0,72	bd
	Hipoglikemia objawowa [epizody/pacjenta/rok]	Woo 2010	467	OAD/bolus	bd	11,3	bd
		Zick 2007	455	bolus	9,3	8,0	bd
	Hipogl kemia nocna [epizody/pacjenta/rok]	Woo 2010	467	OAD/bolus	bd	5,6	bd
Hipoglikemia ciężka [epizody/pacjenta/rok]		LINDA	4998 ^p	bolus	3,5	0,02	<0,001
		Zick 2007	455	bolus	0,11	0,05	bd
Po terapii MIX	Hipogl kemie ogółem [epizody/pacjenta/rok]	Sharplin 2009b	345	OAD/bolus	0,60	1,18	bd
	Hipoglikemia objawowa [epizody/100 pacjentolat]	Davies 2008	686	bolus	bd	55,9	bd
		Buturovic 2013	258	OAD/bolus	bd	1,6	bd
	Hipogl kemia nocna	ATLANTIC	165	bolus	bd	Redukcja u 33,9%	<0,0001
		Davies 2008	686	bolus	bd	6,02 ^c	bd
	Hipogl kemia nocna	Davies 2008	686	bolus	bd	1,8 ^c	bd
ATLANTIC		162	bolus	bd	Redukcja u 27,8%	<0,0001	
Po terapii MIX, IDet i NPH	Hipoglikemia objawowa [epizody/ 100 pacjentolat]	Hajos 2013	447	bolus	3(0; 7)	0(2; 6)	NS
	Hipogl kemia nocna [epizody/100 pacjentolat]	Hajos 2013	447	bolus	0(0; 2)	0,(0; 0)	<0,05
	Hipoglikemia ciężka [epizody/pacjenta/rok]	Hajos 2013	447	bolus	0,2(0,5)	0,1(0,5)	NS

a) wyniki w grupie *pretest* odnoszą się do 2 tyg., zaś w grupie *posttest* do 8-tygodniowego okresu obserwacji; b) łącznie dla T1DM oraz T2DM, zaprezentowane wyniki odnoszą się do ostatnich 4 tyg. terapii; c) epizody na 100 pacjentolat.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z ChPL Lantus

Hipoglikemia jest najczęściej ($\geq 1/10$) występującym działaniem niepożądanym w leczeniu insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Często ($\geq 1/10$ do $< 1/10$) występują: lipohypertrofia i odczyny w miejscu wstrzyknięcia, niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): lipoatrofia, rzadko ($\geq 1/10 000$ do $< 1/1000$): reakcje alergiczne, zaburzenia widzenia, retinopatia i obrzęki oraz bardzo rzadko ($< 1/10 000$): zaburzenia smaku i bóle mięśniowe.

Wyniki analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy

Badania RCT

Porównanie: IGLar+OAD vs NPH+OAD

Ilościowa kumulacja wyników wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do działań niepożądanych oraz ciężkich działań niepożądanych ogółem. Również zdarzenia związane z leczeniem, reakcje w miejscu podania i zdarzenia prowadzące do utraty z badania raportowano z porównywalną częstością w obu grupach pacjentów. Zgony zaraportowano łącznie u

Cukrzyca typu 2

8 pacjentów z grupy IGLar i u 9 z grupy NPH, przy czym w żadnym przypadku nie zgłoszono związku z otrzymywaną terapią. Nowotwory raportowano w 1 badaniu, w obu grupach obserwując po 1 przypadku prowadzącym do przerwania leczenia bez związku z otrzymywaną terapią.

Tabela 65. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar+OAD vs NPH+OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych [Wg tab. 44 AKW]

Zdarzenia niepożądane	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p/TH [†]
AEs ogółem	Arakaki 2013	110/168 (65)	86/171 (50)	1,30 [1,08; 1,57]	NNH = 6 [3; 20]	0,006
	Eliaschewitz 2006	137/231 (59)	150/250 (60)	0,99 [0,85; 1,15]	-0,01 [-0,09; 0,08]	bd
	Esposito 2008	25/50 (50)	23/50 (46)	1,09 [0,72; 1,64]	0,04 [-0,16; 0,24]	bd
	Forst 2010	6/14 (43)	6/14 (43)	1,00 [0,43; 2,35]	0,00 [-0,37; 0,37]	bd
	Home 2014	113/354 (32)	107/350 (31)	1,04 [0,84; 1,30]	0,01 [-0,05; 0,08]	bd
	Massi-Benedetti 2003	185/289 (64)	193/281 (69)	0,93 [0,83; 1,05]	-0,05 [-0,12; 0,03]	bd
	Yki-Järvinen 2006	33/61 (54)	24/49 (49)	1,10 [0,76; 1,60]	0,05 [-0,14; 0,24]	bd
	Strojek 2010	105/229 (46)	93/229 (41)	1,13 [0,91; 1,39]	0,05 [-0,04; 0,14]	bd
	Metaanaliza	714/1396 (51)	682/1394 (49)	1,05 [0,97; 1,13]	0,02 [-0,01; 0,06]	0,19
AEs związane z leczeniem	Eliaschewitz 2006	39/231 (17)	31/250 (12)	1,36 [0,88; 2,11]	0,04 [-0,02; 0,11]	bd
	Massi-Benedetti 2003	16/289 (6)	21/281 (7)	0,74 [0,39; 1,39]	-0,02 [-0,06; 0,02]	bd
	Metaanaliza	55/520 (11)	52/531 (10)	1,10 [0,77; 1,57]	0,01 [-0,03; 0,05]	0,12
AEs: reakcje w miejscu podania	Eliaschewitz 2006	19/231 (8)	17/250 (7)	1,21 [0,64; 2,27]	0,01 [-0,03; 0,06]	bd
	Massi-Benedetti 2003	7/289 (2)	9/281 (3)	0,76 [0,29; 2,00]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
	Metaanaliza	26/520 (5)	26/531 (5)	1,05 [0,62; 1,77]	0,002 [-0,02; 0,03]	0,43
AEs prowadzące do utraty z badania	Arakaki 2013	2/168 (1)	3/171 (2)	0,68 [0,11; 4,01]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
	Eliaschewitz 2006	2/231 (1)	0/250 (0)	5,41 [0,26; 112,09]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	Fritsche 2003	9/463 (2)	7/232 (3)	0,64 [0,24; 1,71]	-0,01 [-0,04; 0,01]	bd
	Home 2014	6/354 (2)	4/350 (1)	1,48 [0,42; 5,21]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	Massi Benedetti 2003	5/289 (2)	6/281 (2)	0,81 [0,25; 2,62]	-0,00 [-0,03; 0,02]	bd
	Riddle 2003	7/367 (2)	7/389 (2)	1,06 [0,38; 2,99]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
	Strojek 2010	0/236 (0)	1/235 (0)	0,33 [0,01; 8,11]	-0,00 [-0,02; 0,01]	bd
	Metaanaliza	31/2108 (1)	28/1908 (1)	0,94 [0,57; 1,54]	-0,00 [-0,01; 0,01]	0,76
SAEs ogółem	Arakaki 2013	5/168 (3)	9/171 (5)	0,57 [0,19; 1,65]	-0,02 [-0,07; 0,02]	0,414
	Eliaschewitz 2006	10/231 (4)	10/250 (4)	1,08 [0,46; 2,55]	0,00 [-0,03; 0,04]	bd
	Esposito 2008	1/50 (2)	1/50 (2)	1,00 [0,06; 15,55]	0,00 [-0,05; 0,05]	bd
	Forst 2010	1/14 (7)	0/14 (0)	3,00 [0,13; 67,91]	0,07 [-0,11; 0,25]	bd
	Yki-Järvinen 2006	1/61 (2)	4/49 (8)	0,20 [0,02; 1,74]	-0,07 [-0,15; 0,02]	bd
	Strojek 2010	10/229 (4)	4/229 (2)	2,50 [0,80; 7,86]	0,03 [-0,01; 0,06]	bd
	Metaanaliza	28/753 (4)	28/763 (4)	1,01 [0,61; 1,68]	0,00 [-0,02; 0,02]	0,29
SAEs: zgony	Arakaki 2013	0/168 (0)	0/171 (0)	0 vs 0	ND	ND
	Eliaschewitz 2006	0/231 (0)	0/250 (0)	0 vs 0	ND	ND
	Esposito 2008	0/55 (0)	0/55 (0)	0 vs 0	ND	ND
	Fritsche 2003	2/463 (2)	1/232 (3)	1,00 [0,09; 10,99]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
	Home 2014	5/354 (1)	2/350 (<1)	2,47 [0,48; 12,66]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	Massi Benedetti 2003	1/289 (1)	6/281 (2)	0,16 [0,02; 1,34]	-0,02 [-0,04; 0,00]	bd
	Strojek 2010	0/229 (0)	0/229 (0)	0 vs 0	ND	ND
	Metaanaliza	8/1789 (<1)	9/1568 (<1)	0,82 [0,35; 1,93]	-0,00 [-0,01; 0,004]	0,66
SAEs: nowotwory ^a	Yki-Järvinen 2006	1/61 (2)	1/49 (2)	0,80 [0,05; 12,52]	-0,00 [-0,05; 0,05]	bd

† – w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); a) zdarzenia prowadzące do utraty z badania.

Porównanie: IGLar+OAD vs MIX

Wykazano brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem. Również zdarzenia związane z leczeniem oraz prowadzące do utraty z badania raportowano z porównywalną częstością w obu grupach pacjentów. Nie zidentyfikowano danych pozwalających na ocenę ryzyka reakcji w miejscu podania leku, zgonu lub wystąpienia nowotworu.

Tabela 66. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar+OAD vs MIX w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych [Wg Tab. 65 AKW]

Działanie niepożądane	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH [†]
AEs ogółem	Janka 2005	89/177 (50)	92/187 (49)	1,02 [0,83; 1,26]	0,01 [-0,09; 0,11]	BD

Cukrzyca typu 2

AEs związane z leczeniem	Janka 2005	8/177 (5)	10/187 (5)	0,85 [0,34; 2,09]	-0,01 [-0,05; 0,04]	BD
AEs prowadzące do utraty z badania	Janka 2005	1/177 (1)	6/187 (3)	0,18 [0,02; 1,45]	-0,03 [-0,05; 0,001]	BD
	Schiel 2007	3/35 (9)	0/17 (0)	3,50 [0,19; 64,16]	0,09 [-0,04; 0,21]	BD
	Metaanaliza	4/212 (2)	6/204 (3)	0,52 [0,13; 1,99]	-0,01 [-0,04; 0,01]	0,10

†– w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Porównanie: IGLar+OAD vs MIX+OAD

Ilościowa kumulacja wyników wykazała, że pacjenci leczeni IGLar zamiast MIX w terapii dodanej do OAD byli istotnie statystycznie mniej narażeni na ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych oraz zdarzeń prowadzących do utraty z badania. Ryzyko wystąpienia dowolnego działania niepożądanego, a także zdarzenia związanego z leczeniem nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupami. Zgony zareportowano u 2 pacjentów z grupy IGLar+OAD i u 5 z ramienia MIX+OAD, w żadnym przypadku nie stwierdzając związku z otrzymywaną terapią. Nie zidentyfikowano danych pozwalających na ocenę ryzyka reakcji w miejscu podania oraz wystąpienia nowotworu.

Tabela 67. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar+OAD vs MIX+OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych [Wg Tab. 66]

Działanie niepożądane	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH†
AEs ogółem	Kann 2006	59/127 (46)	75/128 (59)	0,79 [0,63; 1,005]	-0,12 [-0,24; 0,0003]	0,06
	Robbins 2007	95/158 (60)	111/157 (71)	0,85 [0,72; 1,0001]	NNT = 10 [5; 741]	NS
	Strojek 2009	118/232 (51)	108/225 (48)	1,06 [0,88; 1,28]	0,03 [-0,06; 0,12]	BD
	Metaanaliza	272/517 (53)	294/510 (58)	0,91 [0,82; 1,02]	-0,05 [-0,11; 0,01]	0,10
AEs związane z leczeniem	Robbins 2007	4/158 (3)	7/157 (4)	0,57 [0,17; 1,90]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS
AEs prowadzące do utraty z badania	DURABLE 1	6/1046 (1)	15/1045 (1)	0,40 [0,16; 1,03]	NNT = 117 [59; ~1,4x103]	0,077
	Kann 2006	2/127 (2)	5/128 (4)	0,40 [0,08; 2,04]	-0,02 [-0,06; 0,02]	BD
	Raskin 2005	1/116 (1)	4/117 (3)	0,25 [0,03; 2,22]	-0,03 [-0,06; 0,01]	BD
	Robbins 2007	1/158 (1)	5/157 (3)	0,20 [0,02; 1,68]	-0,03 [-0,06; 0,005]	BD
	Strojek 2009	4/232 (2)	5/225 (2)	0,78 [0,21; 2,85]	-0,005 [-0,03; 0,02]	BD
	Metaanaliza	14/1679 (1)	34/1672 (2)	0,41 [0,22; 0,76]	NNT = 84 [50; 252]	0,82
SAEs ogółem	DURABLE 1	45/1046 (4)	65/1045 (6)	0,69 [0,48; 1,002]	NNT = 53 [27; ~1,7x103]	0,051
	Kann 2006	11/127 (9)	10/128 (8)	1,11 [0,49; 2,52]	0,01 [-0,06; 0,08]	BD
	Robbins 2007	5/158 (3)	11/157 (7)	0,45 [0,16; 1,27]	-0,04 [-0,09; 0,01]	NS
	Metaanaliza	61/1331 (5)	86/1330 (6)	0,71 [0,52; 0,98]	NNT = 54 [28; 679]	0,39
SAEs: Zgony	DURABLE 1	1/1046 (<1)	5/1045 (<1)	0,20 [0,02; 1,71]	-0,004 [-0,01; 0,02]	BD
	Strojek 2009	1/241 (<1)	0/239 (0)	2,98 [0,12; 72,67]	0,00 [-0,01; 0,02]	BD
	Metaanaliza	2/1287 (<1)	5/1284 (<1)	0,45 [0,10; 2,02]	-0,00 [-0,01; 0,002]	0,17

†– w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Porównanie: IGLar + OAD vs IDet + OAD

Analiza ilościowa wskazała na istotnie statystycznie niższe ryzyko powstawania reakcji w miejscu podania leku oraz działań niepożądanych prowadzących do przerwania terapii w grupie IGLar+OAD niż w ramieniu IDet+OAD, przy porównywalnym ryzyku działań niepożądanych ogółem, zdarzeń związanych z leczeniem oraz ciężkich działań niepożądanych. Odnotowano jeden przypadek zgonu w grupie IDet. Nowotwory raportowano w dwóch pracach. Łącznie stwierdzono 5 przypadków w grupie IGLar oraz 5 w grupie IDet.

Tabela 68. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar+OAD vs IDet+OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych [Wg Tab. 78 AKW]

Działanie niepożądane	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH†
AEs związane z leczeniem	Meneghini 2013	18/227 (7,9)	26/226 (12)	0,69 [0,39; 1,22]	-0,04 [-0,09; 0,02]	bd
	Rosenstock 2008	32/291 (11)	40/291 (14)	0,80 [0,52; 1,24]	-0,03 [-0,08; 0,03]	bd
	Metaanaliza	50/518 (9,7)	66/517 (13)	0,76 [0,53; 1,07]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,68
AEs ogółem	Meneghini 2013	140/227 (62)	145/226 (64)	0,96 [0,83; 1,11]	-0,02 [-0,11; 0,06]	bd
AEs: reakcje w miejscu podania	Meneghini 2013	8/227 (3,5)	14/226 (6,2)	0,57 [0,24; 1,33]	-0,03 [-0,07; 0,01]	0,43
	Rosenstock 2008	4/291 (1,4%)	13/291 (4,5)	0,31 [0,10; 0,93]	NNT = 33 [18; 272]	bd
	Swinnen 2010	0/478 (0)	9/486 (2)	0,05 [0,00; 0,92]	NNT = 54 [33; 171]	bd
	Metaanaliza	12/996 (1,2)	36/1003 (3,6)	0,34 [0,18; 0,65]	NNT = 42 [27; 95]	0,22

Działanie niepożądane	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH [†]
AEs prowadzące do utraty z badania	Meneghini 2013	3/227 (1,3)	5/226 (2,2)	0,60 [0,14; 2,47]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
	Rosenstock 2008	11/291 (4)	23/291 (8)	0,48 [0,24; 0,96]	NNT = 25 [13; 306]	bd
	Swinnen 2010	7/478 (1)	22/486 (5)	0,32 [0,14; 0,75]	NNT = 33 [20; 109]	bd
	Metaanaliza	21/996 (2,1)	50/1003 (5,0)	0,42 [0,26; 0,70]	NNT = 35 [23; 79]	0,69
SAEs ogółem	Meneghini 2013	15/227 (6,6)	8/226 (3,5)	1,87 [0,81; 4,32]	0,03 [-0,01; 0,07]	bd
	Rosenstock 2008	53/291 (18)	42/291 (14)	1,26 [0,87; 1,83]	0,04 [-0,02; 0,10]	bd
	Metaanaliza	68/518 (13)	50/517 (9,7)	1,36 [0,97; 1,91]	0,03 [-0,00; 0,07]	0,40
SAEs: zgony	Rosenstock 2008	0/291 ^a (0)	1/291 (<1)	0,33 [0,01; 8,15]	-0,00 [-0,01; 0,01]	bd
SAEs: nowotwory	Meneghini 2013	2/227 (0,9)	0/226 (0)	4,98 [0,24; 103,11]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	Rosenstock 2008	5/291 (2)	5/291 (2)	1,00 [0,29; 3,42]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
	Metaanaliza	7/518 (1,4)	5/517 (1,0)	1,36 [0,46; 4,06]	0,00 [-0,01; 0,02]	0,33

†–w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH); a) 1 zgony w trakcie hospitalizacji po zakończeniu leczenia

Porównanie: IGLar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD

Ilościowa kumulacja wyników możliwa była jedynie dla działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz prowadzących do utraty z badania. W żadnym przypadku różnica pomiędzy IGLar i NPH nie była znamienna statystycznie. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ogółem, ciężkich działań niepożądanych oraz zgonów również było porównywalne w obydwu grupach.

Tabela 69. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych [Wg Tab. 88 AKW]

Działanie niepożądane	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH [†]
AEs ogółem	Koivisto 2011	81/187 (43)	72/187 (39)	1,13 [0,88; 1,44]	0,05 [-0,05; 0,15]	bd
AEs związane z leczeniem	Koivisto 2011	0/187 (0)	3/187 (2)	0,14 [0,01; 2,75]	-0,02 [-0,04; 0,00]	bd
	Rosenstock 2001	27/259 (10)	20/259 (8)	1,35 [0,78; 2,34]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS
	Metaanaliza	27/446 (6)	23/446 (5)	1,17 [0,69; 1,98]	0,01 [-0,02; 0,04]	0,14
AEs: reakcje w miejscu podania	Koivisto 2011	0/187	1/187	0,33 [0,01; 8,13]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
AEs prowadzące do utraty z badania	Koivisto 2011	0/187 (0)	1/187 (1)	0,33 [0,01; 8,13]	-0,01 [-0,02; 0,01]	bd
	Rosenstock 2001	9/259 (3)	7/259 (3)	1,29 [0,49; 3,40]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
	Metaanaliza	9/446 (2)	8/446 (2)	1,12 [0,45; 2,78]	0,002[-0,02; 0,02]	0,43
SAEs ogółem	Koivisto 2011	9/187 (5)	14/187 (8)	0,64 [0,29; 1,45]	-0,03 [-0,08; 0,02]	0,4
SAEs: zgony	Koivisto 2011	0/187 (0)	1/187 (1)	3,00 [0,12; 73,17]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd

†–w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Porównanie: IGLar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD

Analiza wyników wskazuje brak znamiennych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz zdarzeń prowadzących do utraty z badania i mających charakter ciężki. Zgony zaraportowano łącznie u 5 pacjentów z grupy IGLar+bolus±OAD i u 3 osób z grupy MIX±OAD, w żadnym przypadku nie stwierdzono jednak związku z otrzymywaną terapią. Nie zidentyfikowano danych pozwalających na ocenę ryzyka reakcji w miejscu podania oraz wystąpienia nowotworu. Nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności badań.

Tabela 70. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar+bolus±OAD vs MIX±OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych [Wg tab. 100 AKW]

Działanie niepożądane	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH [†]
AEs ogółem	Bowering 2012	120/212 (57)	111/211 (53)	1,08 [0,90; 1,28]	0,04 [-0,05; 0,13]	bd
	GINGER	90/153 (59)	95/157 (61)	0,97 [0,81; 1,17]	-0,02 [-0,13; 0,09]	bd
	Giugliano 2014	55/173 (32)	54/171 (32)	1,01 [0,74; 1,37]	0,00 [-0,10; 0,10]	bd
	Jain 2010	92/242 (38)	88/242 (36)	1,05 [0,83; 1,32]	0,02 [-0,07; 0,10]	0,778
	Riddle 2013	155/194 (80)	154/194 (79)	1,01 [0,89; 1,14]	0,01 [-0,09; 0,10]	NS
		141/194 (73)		0,92 [0,80; 1,05]	-0,07 [-0,17; 0,04]	NS
	Tinahones 2014 ^a	94/240 (39)	114/236 (48)	0,81 [0,66; 1,00]	NNT = 11 [6; 382]	0,052
Metaanaliza	747/1408 (53)	616/1211 (51)	0,97 [0,90; 1,04]	-0,02 [-0,05; 0,02]	0,45	
AEs związane z leczeniem	Bowering 2012	0/212 (0)	7/211 (3)	0,07 [0,00; 1,15]	NNT = 31 [17; 134]	bd
	Tinahones 2014	7/240 (3)	9/236 (4)	0,76 [0,29; 2,02]	-0,01 [-0,04; 0,02]	0,621

Cukrzyca typu 2

	Metaanaliza	7/452 (2)	16/447 (4)	0,32 [0,03; 3,70]	-0,02 [0,05; 0,001]	0,0897
AEs prowadzące do utraty z badania	DURABLE 2	4/370 (1)	4/374 (1)	1,01 [0,25; 4,01]	0,00 [-0,01; 0,01]	bd
	GINGER	7/153 (5)	3/157 (2)	2,39 [0,63; 9,09]	0,03 [-0,01; 0,07]	bd
	Giugliano 2014	2/173 (1)	3/171 (2)	0,66 [0,11; 3,89]	-0,01 [-0,03; 0,02]	bd
	Jain 2010	1/242 (<1)	2/242 (1)	0,50 [0,05; 5,48]	-0,00 [-0,02; 0,01]	bd
	Riddle 2013	6/194 (3)	4/194 (2)	1,50 [0,31; 7,29]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS
		6/194 (3)		1,50 [0,31; 7,29]	0,01 [-0,03; 0,05]	NS
	Rosenstock 2008	1/187 (1)	0/187 (0)	3,00 [0,12; 73,17]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
	Tinahones 2014	1/240 (<1)	2/236 (<1)	0,49 [0,04; 5,39]	-0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Metaanaliza	28/1753 (2)	18/1561 (1)	1,24 [0,69; 2,24]	0,003 [-0,005; 0,01]	0,7344	
SAEs ogółem	Bowering 2012	13/212 (6)	19/211 (9)	0,68 [0,35; 1,34]	-0,03 [-0,08; 0,02]	bd
	DURABLE 2	20/370 (5)	15/374 (4)	1,35 [0,70; 2,59]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
	GINGER	26/153 (17)	24/157 (15)	1,11 [0,67; 1,85]	0,02 [-0,06; 0,10]	bd
	Giugliano 2014	3/173 (2)	7/171 (4)	0,42 [0,11; 1,61]	-0,02 [-0,06; 0,01]	bd
	Jain 2010	10/242 (4)	11/242 (5)	0,91 [0,39; 2,10]	-0,00 [-0,04; 0,03]	1,00
	Riddle 2013	24/194 (12)	21/194 (11)	1,20 [0,60; 2,41]	0,02 [-0,06; 0,10]	NS
		23/194 (12)		1,05 [0,53; 2,06]	0,01 [-0,07; 0,08]	NS
	Rosenstock 2008	9/187 (5)	6/187 (3)	1,50 [0,54; 4,13]	0,02 [-0,02; 0,06]	0,60
	Tinahones 2014	8/240 (3)	11/236 (5)	0,72 [0,29; 1,75]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,492
Metaanaliza	136/1965 (7)	114/1772 (6)	1,00 [0,78; 1,27]	0,0001 [-0,02; 0,02]	0,7281	
SAEs: Zgony	Bowering 2012	0/212 (0)	2/211 (1)	0,20 [0,01; 4,12]	-0,01 [-0,03; 0,01]	bd
	DURABLE 2	1/370 (<1)	0/374 (0)	3,03 [0,12; 74,20]	0,00 [-0,005; 0,01]	bd
	GINGER	1/153 (1)	1/157 (1)	1,03 [0,06; 16,26]	0,00 [-0,02; 0,02]	bd
	Giugliano 2014	0/173 (2)	0/171 (4)	0 vs 0	ND	ND
	Jain 2010	3/242 (1)	0/242 (0)	7,00 [0,36; 134,80]	0,01 [-0,004; 0,03]	bd
	Tinahones 2014	0/240	0/236	n/a	n/a	n/a
	Metaanaliza	5/1217 (<1)	3/1220	1,40 [0,45; 4,41]	0,002 [-0,004; 0,01]	0,552
SAEs związane z leczeniem	Rosenstock 2008	1/187 (1)	0/187 (0)	3,00 [0,12; 73,17]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd

†-w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH);

Porównanie: IGLar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD

Analiza ilościowa wskazała na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w odniesieniu do działań niepożądanych ogółem. Zdarzenia prowadzące do utraty z badania oraz zdarzenia o charakterze ciężkim również występowały z porównywalną częstością w obu grupach. Nie raportowano danych dotyczących reakcji w miejscu podania, zgonów oraz ryzyka wystąpienia nowotworów.

Tabela 71. Wyniki analizy klinicznej dla porównania IGLar+bolus±OAD vs IDet+bolus±OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych [Wg Tab. 110 AKW]

Działanie niepożądane	Badanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p/TH [†]
AEs ogółem	Hollander 2008	88/105 (84)	185/214 (86)	0,97 [0,88; 1,07]	-0,03 [-0,11; 0,06]	bd
	Raskin 2009	93/131 (71)	169/256 (66)	1,08 [0,93; 1,24]	0,05 [-0,05; 0,15]	bd
	Metaanaliza	181/236 (77)	354/470 (75)	1,02 [0,94; 1,21]	0,02 [-0,05; 0,08]	0,21
AEs prowadzące do utraty z badania	Hollander 2008	3/107 (3)	12/216 (6)	0,50 [0,15; 1,75]	-0,03 [-0,07; 0,02]	bd
	Raskin 2009	3/131 (2)	10/256 (4)	0,59 [0,16; 2,09]	-0,02 [-0,05; 0,02]	bd
	Metaanaliza	6/238 (3)	22/472 (5)	0,54 [0,22; 1,32]	-0,02 [-0,05; 0,01]	0,87
SAEs	Hollander 2008	14/105 (13)	31/214 (14)	0,92 [0,51; 1,65]	-0,01 [-0,09; 0,07]	bd
	Raskin 2009	5/131 (4)	23/256 (9)	0,42 [0,17; 1,09]	NNT = 20 [11; 272]	<0,01
	Metaanaliza	19/236 (8)	54/470 (11)	0,71 [0,43; 1,16]	-0,03 [-0,08; 0,01]	0,17

†-w przypadku metaanaliz podawano wynik testu heterogeniczności (TH).

Porównanie: IGLar + OAD ± bolus vs NPH + OAD vs ± bolus

W 5-letnim okresie obserwacji w badaniu Rosenstock 2009 nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do profilu bezpieczeństwa pomiędzy grupami. W badaniu nie raportowano danych dotyczących reakcji w miejscu podania.

Badania bez randomizacji**Pacjenci niepoddani wcześniej insulinoterapii**Porównanie: IGlAr vs NPH

W 2 badaniach wykazano znamienne statystycznie niższe ryzyko hospitalizacji w grupie IGlAr niż w ramieniu NPH.

Tabela 72. Ryzyko hospitalizacji dla porównania IGlAr vs NPH [Wg Tab. 140 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat leczenia	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
Ryzyko hospitalizacji	Rhoads 2011	bd	139/2105 (6,6) ^a	58/743 (7,9) ^a	0,85 [0,63; 1,14]	-0,01 [-0,03; 0,01]	<0,001
			53/928 (5,7) ^a	31/487 (6,4) ^a	0,90 [0,58; 1,38]	-0,01 [-0,03; 0,02]	0,001
	Wang 2013	bd	82/356 (23)	56/178 (31,4)	0,73 [0,55; 0,98]	12 [7; 310]	0,036
			45/356 (12,6) ^b	27/178 (15,1) ^b	0,83 [0,54; 1,30]	-0,03 [-0,09; 0,04]	0,4201

a) wartość skorygowana; b) hospitalizacje związane z T2DM.

Tabela 73. Ryzyko hospitalizacji dla porównania IGlAr vs NPH [Wg Tab. 141 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat leczenia	IGlAr		NPH		Porównanie MD [95% CI]	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Ryzyko hospitalizacji [liczba zdarzeń/pacjenta]	Wang 2013	bd	356	0,28 (0,58)	178	0,41 (0,73)	-0,13 [-0,25; -0,01]	0,0353

Porównanie: IGlAr vs MIX

Działanie niepożądane (inne niż hipoglikemie) obserwowano u 1 pacjenta stosującego mieszanki insulinowe.

Pacjenci poddani wcześniej insulinoterapiiPorównanie: IGlAr vs MIX

W badaniu Miao 2013, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami

Tabela 74. Średnia częstość wystąpienia hospitalizacji dla porównania IGlAr vs MIX [Wg Tab. 180 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat terapii	IGlAr		MIX		IGlAr vs MIX MD [95% CI]	p
			N	Średnia (±SD)	N	Średnia (±SD)		
Hospitalizacje	Miao 2013	OAD/bolus	373	0,33(0,74)	373	0,32(0,77)	0,01 [-0,10; 0,12]	0,9228
Hospitalizacje możliwe związane z leczeniem		OAD/bolus	373	0,29(0,68)	373	0,28(0,66)	0,01 [-0,09; 0,11]	0,7845

Tabela 75. Ryzyko hospitalizacji dla porównania IGlAr vs MIX [Wg Tab. 181 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat leczenia	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
Hospitalizacje	Miao 2013	OAD/bolus	90/373(24,13)	80/373(21,45)	1,13 [0,86; 1,47]	0,03 [-0,03; 0,09]	0,3828
Hospitalizacje możliwe związane z leczeniem		OAD/bolus	84/373(22,5)	73/373(19,57)	1,15 [0,87; 1,52]	0,03 [-0,03; 0,09]	0,3232

Porównanie: IGlAr vs IDet

Ryzyko hospitalizacji ogółem oraz hospitalizacji związanych z T2DM były porównywalne w grupie IGlAr oraz IDet zarówno u chorych leczonych uprzednio IGlAr.

Tabela 76. Ryzyko hospitalizacji dla porównania IGlAr±bolus±OAD vs IDet±bolus±OAD [Wg Tab. 182 i 183 w AKW]

Punkt końcowy	Badanie	Schemat leczenia	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
Pacjenci wcześniej leczeni IGlAr							
Hospitalizacje	Wei 2014	OAD/bolus	932/3930 (23,7)	189/792 (23,8)	0,99 [0,87; 1,14]	-0,00 [-0,03; 0,03]	bd
Hospitalizacje możliwe związane z T2DM		OAD/bolus	831/3930 (21,1)	171/792 (21,6)	0,98 [0,85; 1,13]	-0,00 [-0,04; 0,03]	bd
Pacjenci wcześniej leczeni IDet							
Hospitalizacje	Wei 2014	OAD/bolus	102/419 (23,4)	200/780 (25,6)	0,95 [0,77; 1,17]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,622
Hospitalizacje możliwe związane z T2DM		OAD/bolus	97/419 (23,2)	174/780 (22,3)	1,04 [0,83; 1,29]	0,01 [-0,04; 0,06]	0,739

Porównanie: IGlar posttest vs pretest

W żadnym z odnalezionych badań nie podano informacji umożliwiających określenie, czy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zmieniło się w sposób znamieny statystycznie po zmianie terapii na IGlar. Po uśrednieniu wyników wszystkich prac stwierdzono, iż działania niepożądane ogółem raportowano u 3,5% stosujących IGlar po wcześniejszej insulinoterapii. Ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem oraz zgony raportowano sporadycznie, tj. u mniej niż 1% leczonych.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Wnioskodawca przeprowadził również poszerzoną analizę bezpieczeństwa oceniającą potencjalny związek terapii insulinowej z ryzykiem występowania nowotworów oraz ocenie wpływu tej terapii na ryzyko odległych powikłań cukrzycowych.

Wpływ insuliny glargine na ryzyko nowotworów**Ocena wpływu insuliny glargine na ryzyko nowotworu w oparciu o dane pierwotne**

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 21 badań pierwotnych, w ramach których ocenie poddano wpływ terapii insuliną glargine na ryzyko rozwoju nowotworów. Spośród zidentyfikowanych prac przeważającą większość stanowiły rejestry, 2 prace stanowiły badania RCT (Rosenstock 2009, ORIGIN). Dodatkowo, zidentyfikowano również jedno retrospektywne badanie obserwacyjne oceniające ryzyko zgonu z powodu nowotworów u pacjentów otrzymujących insulinoterapię, w tym IGlar.

Analiza wyników pojedynczych badań wskazuje, iż przeważająca większość odnalezionych prac wskazuje na brak związku pomiędzy stosowaniem IGlar oraz wzrostem ryzyka rozwoju nowotworów. Wśród 16 badań oceniających ryzyko nowotworu ogółem:

- w 13 wskazano na brak istotnego statystycznie wzrostu ryzyka w trakcie terapii IGlar w porównaniu z innymi insulinami lub brakiem terapii,
- w 3 wskazano na istotny statystycznie wzrost względem insulinoterapii ogółem i ludzkiej insuliny,
- w jednej pracy (Ruitter 2012, badanie niezależne) autorzy wskazywali na istotną statystycznie redukcję ryzyka w trakcie terapii IGlar w porównaniu z insuliną ludzką.

Podobnie większość badań wskazywało, iż IGlar nie prowadzi do wzrostu ryzyka rozwoju nowotworów piersi, prostaty oraz trzustki. W żadnym z dostępnych badań nie stwierdzono wzrostu ryzyka rozwoju nowotworów układu moczowego, oddechowego, a także nowotworów skóry oraz krwi. Spośród badań oceniających wpływ terapii IGlar na ryzyko nowotworów układu pokarmowego (w tym jelita grubego) w żadnym nie wskazano na wzrost ryzyka nowotworów w trakcie terapii IGlar, 3 badania wskazały na redukcję ryzyka w przypadku raka jelita grubego, w 2 raportowano redukcję ryzyka w odniesieniu do innych nowotworów układu pokarmowego.

W badaniu oceniającym ryzyko zgonu z powodu nowotworów obserwacją objęto 4,990 pacjentów, u których rozpoczęto insulinoterapię w okresie od 17 kwietnia 2003 roku do 31 grudnia 2008 roku [Ioacara 2014]. Ryzyko zgonu z powodu nowotworu dla każdego z ocenianych preparatów insulinowych obliczano z uwzględnieniem zarówno całkowitej skumulowanej dawki jak i całkowitego skumulowanego czasu leczenia. Skumulowane ryzyko zgonu raportowano za pomocą parametru SHR (subhazard ratio), którego interpretacja jest spójna z interpretacją HR. W trakcie okresu obserwacji o średniej długości 4,7 lat odnotowano 887 przypadków zgonu (śmiertelność 38,3/1000 pacjento-lat), z czego 160 spowodowane było chorobą nowotworową (śmiertelność 6,9/1000 pacjento-lat). Dla żadnego z preparatów skumulowany czas ekspozycji oraz skumulowana dawka nie były związane ze wzrostem ryzyka zgonów z powodu nowotworów ogółem. Z kolei skumulowane dawki IGlar oraz mieszanek ludzkich związane były z niższym ryzykiem zgonu z powodu nowotworów ogółem. Skumulowany czas ekspozycji na mieszanki insulinowe, zarówno ludzkie oraz analogi, wiązał się z redukcją ryzyka zgonu z powodu nowotworów.

Analiza w zależności od rodzaju nowotworu wykazała, iż w przypadku IGlar zarówno skumulowana dawka oraz skumulowany czas ekspozycji związane były z redukcją ryzyka zgonu z powodu raka trzustki oraz nowotworu piersi. Nie stwierdzono natomiast wpływu skumulowanej dawki oraz skumulowanego czasu ekspozycji IGlar na ryzyko zgonu z powodu nowotworu płuc, jelita grubego i odbytu, żeńskich narządów płciowych, wątroby oraz układu moczowego.

Ocena wpływu insuliny glargine na ryzyko nowotworu w oparciu o dane wtórne

W żadnym z odnalezionych przeglądów (Boyle 2012, Du 2012 oraz Tang 2012) nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności pomiędzy terapią IGlar a wzrostem ryzyka rozwoju raka piersi, prostaty, trzustki i układu oddechowego. Ponadto, w grupie IGlar zaobserwowano niższe ryzyko wystąpienia nowotworów ogółem oraz raka jelita grubego niż w grupach kontrolnych, przy czym w przypadku nowotworów ogółem stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność oraz duże ryzyko błędów publikacji, co obniża

wiarygodność uzyskanego wyniku. W przeglądach Tang 2012 oraz Du 2012 uzyskano rozbieżne wyniki w odniesieniu do nowotworów układu pokarmowego. Metaanaliza Tang 2012 wykazała istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów przyjmujących IGLar, natomiast kumulacja wyników przeprowadzona w pracy Du 2012 wskazała na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Bardziej wiarygodne wyniki w odniesieniu do omawianego punktu końcowego wydaje się prezentować praca Du 2012, w której w przeciwieństwie do pracy Tang 2012, nie stwierdzono istotnej statystycznie heterogeniczności badań.

Kumulacja wyników przeprowadzona w badaniu Karlstad 2013 wskazała, iż IGLar w porównaniu z innymi rodzajami insuliny nie zwiększa ryzyka nowotworów ogółem, z kolei w porównaniu z nieinsulinową terapią przeciwcukrzycową zaobserwowano istotny wzrost ryzyka wystąpienia nowotworów. W analizie z uwzględnieniem typu nowotworów terapia z zastosowaniem IGLar w porównaniu do pozostałych rodzajów insulinoterapii wiązała się z redukcją ryzyka raka okrężnicy, przy nieznacznie zwiększonym ryzyku raka piersi. Nie stwierdzono związku IGLar z ryzykiem raka trzustki, wątroby, pęcherza moczowego, jelita grubego, układu oddechowego oraz raka prostaty. Analogicznie do wyników metaanalizy Karlstad 2013, w pracy Chen 2013 nie odnotowano związku terapii IGLar ze wzrostem ryzyka raka prostaty.

W pracy Colmers 2012 z uwagi na wykrytą znaczną heterogeniczność badań ($I^2 = 95\%$) nie przeprowadzono kumulacji ilościowej pozwalającej na ocenę ryzyka nowotworów ogółem. W analizie uwzględniającej typ nowotworów w przeciwieństwie do badania Karlstad 2013 wykazano wzrost ryzyka raka trzustki, redukcję ryzyka raka jelita grubego oraz brak różnic pomiędzy IGLar a pozostałymi insulinami w odniesieniu do ryzyka raka piersi. Analiza z zawężeniem do pacjentów, którzy dopiero rozpoczęli terapię IGLar, wskazała na analogiczne zależności. Wzrost ryzyka raka trzustki raportowano w pracy Colmers 2012 również dla porównania insulinoterapii ogółem względem braku leczenia insuliną. W obu przypadkach autorzy pracy wskazują na prawdopodobną odwrotną zależność przyczynowo-skutkową (ang. *reverse causality*), związaną z występowaniem zaburzeń sekrecji insuliny jako konsekwencji obecnego już guza nowotworowego. W takiej sytuacji diagnoza niewyrównania glikemicznego prowadzi do rozpoczęcia terapii przeciwcukrzycowej, która może działać addytywnie na tempo wzrastania guza. Za stanowiskiem takim przemawia fakt, że nowotwory trzustki raportowane są zdecydowanie częściej w trakcie inicjowania terapii niż w późniejszych etapach trwania terapii. Jednocześnie autorzy badania wskazują, że z uwagi na liczne ograniczenia i różnice metodyczne zakwalifikowanych do przeglądu badań wyniki metaanalizy należy traktować z ostrożnością.

Ocena wpływu insuliny glargine na ryzyko nowotworu w oparciu o badania dostarczające najbardziej wiarygodnych dowodów

W ostatnich latach opublikowano wyniki długoletniego badania randomizowanego oraz 4 dużych badań epidemiologicznych, których protokoły zostały uzgodnione z EMA i stanowią najbardziej wiarygodne doniesienia naukowe dotyczące kwestii bezpieczeństwa IGLar. Analiza danych rejestrowych przeprowadzona w krajach północnej Europy (NEdb 2012), Północnej i Południowej Kalifornii (Kaiser Permanente 2013), na Uniwersytecie Północnej Karoliny (MedAssurant 2013) oraz Międzynarodowe Badanie Insuliny i Raka (ISICA 2013) zostały sfinansowane przez podmiot odpowiedzialny za dystrybucję IGLar (Sanofi-Aventis), aczkolwiek wykonane na bezpośrednie zlecenie EMA. Wyniki badania NEdb 2012 opublikowane zostały wyłącznie w formie prezentacji i doniesień konferencyjnych.

W badaniu NEdb 2012 zaobserwowano niewielki wzrost ryzyka wystąpienia raka prostaty u mężczyzn stosujących IGLar, jednak zwraca się uwagę, iż w krajach objętych badaniem występują duże różnice w profilaktyce i we wczesnej diagnostyce tego nowotworu, co może zniekształcać ostateczne wyniki.

W badaniu Kaiser Permanente 2013 wskazano na brak wzrostu ryzyka rozwoju nowotworów u chorych leczonych IGLar zamiast NPH. Z kolei w grupie IGLar w porównaniu z NPH odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka raka prostaty. Analiza pacjentów bez wcześniejszej insulinoterapii również wskazała na brak związku IGLar ze wzrostem ryzyka nowotworów, przy czym w jednym przypadku (rak piersi) zaobserwowano nieznaczny trend wzrostowy ryzyka w grupie dłużej leczonej IGLar. W dodatkowej analizie uwzględniającej tylko kobiety stosujące insulinoterapię przez ≥ 2 lata, zaobserwowano wzrost ryzyka wystąpienia raka piersi w grupie IGLar w porównaniu do NPH, jednakże po dostosowaniu wyników do liczby zrealizowanych recept nie zaobserwowano podobnych zależności.

W badaniu MedAssurant 2013 nie znaleziono dowodów wskazujących na wzrost ryzyka rozwoju nowotworów w grupie pacjentów przyjmujących IGLar. Ponadto, analiza w warstwach uwzględniająca pacjentów stosujących insulinoterapię przez >2 lata również wskazała na brak związku terapii IGLar ze wzrostem ryzyka nowotworów ogółem, raka prostaty, raka jelita grubego. W przeciwieństwie do wcześniejszych doniesień, nie wykazano wzrostu ryzyka raka piersi.

W pracy ISICA 2013 nie znaleziono dowodów na zwiększone ryzyko występowania raka piersi u chorych leczonych IGLar w porównaniu z leczonymi innymi insulinami. Ponadto, wzrastająca ekspozycja IGLar nie wpływała istotnie na wzrost ryzyka raka piersi, po <4 latach oraz po 4–7 latach leczenia. Wykazano natomiast istotny statystycznie związek długotrwałego (>10 lat) przyjmowania jakiegokolwiek insuliny a ryzykiem rozwoju raka piersi.

Szczególnie istotne znaczenie w kontekście oceny potencjalnego ryzyka rozwoju nowotworów u pacjentów wystawionych na ekspozycję terapii IGLar posiada badanie ORIGIN. Praca ta zaprojektowana została w charakterze randomizowanej próby klinicznej, stąd potencjalne czynniki zakłócające osiągnięte efekty zdrowotne były w niej poprawnie kontrolowane. Dodatkowo, w badaniu ORIGIN okres obserwacji był długi, bo przekraczał horyzont czasowy 4 lat. Wyniki badania wskazały, że przez średnio 6,3 roku stosowania IGLar nie zaobserwowano wzrostu ryzyka nowotworów względem braku leczenia insulinowego, wykluczając możliwość związku przyczynowo-skutkowego, a częstość zdarzeń nowotworowych w tym czasie była porównywalna w obu grupach pacjentów.

Powikłania cukrzycy

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa ocenie poddano wpływ terapii IGLar na ryzyko ich wystąpienia powikłań cukrzycy. W wyniku przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 9 badań dedykowanych ocenie ryzyka występowania powikłań cukrzycy u pacjentów leczonych IGLar. Wśród zidentyfikowanych prac znalazły się: 6 badań retrospektywnych (Cammarota 2014, Kennedy 2011, Jonasson 2009, Kostev 2012, Juhaeri 2009, Rhoads 2009), 2 badania randomizowane (Rosenstock 2009, ORIGIN), oraz 1 opracowanie wtórne, w którym zestawiono wyniki 4 badań RCT (Davies 2007).

Powikłania makronaczyniowe raportowano w 5 pracach, spośród których pod względem metodologicznym 1 stanowiło badanie RCT (ORIGIN), pozostałe natomiast to rejestry pacjentów. Wyniki badania Cammarota 2014 wskazują, że w trakcie 3 letniej terapii ryzyko wystąpienia powikłań cukrzycy ogółem, w tym dowolnego zdarzenia makronaczyniowego u pacjentów leczonych IGLar, było istotnie statystycznie niższe niż w grupie NPH (HR = 0,57 [0,44; 0,74]). W wyniku stosowania IGLar obserwowano 43-procentową redukcję ryzyka powikłań cukrzycy ogółem i 39-procentową redukcję ryzyka wystąpienia zdarzeń makronaczyniowych, z których istotną statystycznie redukcję odnotowano wyłącznie w odniesieniu do powikłań naczyniowo-mózgowych. Ponadto, w 4 badaniach obserwacyjnych oceniano ryzyko zawału serca, w 1 z nich (Rhoads 2009) wykazując istotną statystycznie przewagę IGLar nad NPH, również w kolejnych pracach (Juhaeri 2009 i Jonasson 2009) obserwowano wyraźną tendencję na korzyść IGLar. W odniesieniu do pozostałych powikłań makronaczyniowych nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IGLar oraz innymi insulinami. W randomizowanym badaniu ORIGIN stosowanie IGLar w porównaniu ze standardową terapią u pacjentów z zaburzeniami metabolizmu glukozy w 6-letnim horyzoncie czasowym nie wiązało się ze wzrostem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych.

Ocenę ryzyka wystąpienia stopy cukrzycowej raportowano w jednej pracy porównującej IGLar vs NPH (Kostev 2012). Analiza danych zebranych w ≥ 2 -letnim okresie obserwacji na 23 395 pacjentach wskazuje, że pacjenci stosujący IGLar byli istotnie statystycznie mniej narażeni na rozwój stopy cukrzycowej niż chorzy stosujący insulinę NPH (HR = 0,61 [0,38; 0,98]; p = 0,041). [226, 227]

Dane dotyczące wpływu IGLar na ryzyko wystąpienia zdarzeń mikronaczyniowych raportowano w 5 badaniach pierwotnych, w tym 2 RCT (ORIGIN oraz Rosenstock 2009), w 3 badaniach obserwacyjnych retrospektywnych oraz dodatkowo w 1 analizie wtórnej (Davies 2007).

W opublikowanej w 2007 roku analizie retrospektywnej wyników 4 badań RCT stwierdzono, że stosowanie IGLar w porównaniu z NPH związane było z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka ≥ 3 -stopniowej progresji retinopatii, jednakże uzyskane wyniki obarczone były znaczną niepewnością z uwagi na krótki okres obserwacji oraz ograniczenia metodyczne analizy (m. in. brak systematycznego przeszukania literatury, nieuwzględnienie innych badań dla porównania IGLar vs NPH, a także błędne zakwalifikowanie pracy Yki-Järvinen 2000 jako osobnego badania, podczas gdy w rzeczywistości stanowi ona publikację dodatkową do pracy Massi-Benedetti 2003). Nie zostały one potwierdzone w późniejszych pracach. Wyniki dużego badania RCT (Rosenstock 2009) przeprowadzonego w populacji T2DM w 5-letnim horyzoncie czasowym nie potwierdziły, aby stosowanie IGLar zamiast NPH związane było ze wzrostem ryzyka progresji retinopatii o co najmniej 3 stopnie w skali ETDRS. W 1 badaniu obserwacyjnym (Cammarota 2014) przeprowadzonym w 3-letnim horyzoncie czasowym również nie obserwowano zależności pomiędzy stosowaniem IGLar zamiast NPH a wzrostem ryzyka powikłań mikronaczyniowych. Natomiast wyniki pozostałych badań obserwacyjnych wskazują, że w grupie IGLar odsetek pacjentów doświadczających powikłań mikronaczyniowych, w tym neuropatii obwodowej, był niższy niż w ramieniu NPH. We wspomnianym już wcześniej badaniu ORIGIN w 6-letnim horyzoncie czasowym nie stwierdzono, aby stosowanie IGLar zamiast BSC przyczyniało się do wzrostu ryzyka powikłań mikronaczyniowych.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W toku przeszukania stron internetowych agencji ds. leków wnioskodawca zidentyfikował 7 alertów związanych z bezpieczeństwem terapii IGLar. Sześć alertów ze stron EMA, FDA i MHRA dotyczyło możliwego ryzyka rozwoju zmian nowotworowych indukowanych insulinoterapią przy zastosowaniu IGLar. Z kolei jedno ostrzeżenie dotyczyło ryzyka retencji płynów oraz związanej z nią niewydolności serca u

pacjentów przyjmujących leki z grupy agonistów receptory aktywowanych przez proliferatory peroksydomów (PPAR-γ). Ryzyko to dotyczy zwłaszcza osób leczonych PPAR-γ w połączeniu z insulinami, w tym IGLar.

Szczegółowe informacje opublikowane we wspomnianych alertach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 77. Alerty dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworów u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną glargine [Wg Tab. 195 AKW]

Agencja	Data	Szczegóły
FDA	7 stycznia 2009 r.	Informacja o możliwości pojawienia się zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów z cukrzycą w związku z używaniem IGLar (Lantus). Na podstawie dostępnych danych FDA zaleca, aby pacjenci nie przerywali terapii IGLar bez konsultacji z lekarzem. FDA dokonuje przeglądu dostępnych badań na temat bezpieczeństwa IGLar oraz prowadzi rozmowy z producentem leku na temat dodatkowych badań nad bezpieczeństwem i skutecznością leku. [230]
	1 grudnia 2011 r.	FDA nie stwierdziła związku IGLar ze zwiększeniem ryzyka nowotworu ze względu na niejednoznaczność wyników badań. FDA zaleca dalsze przepisywanie IGLar przez lekarzy zgodnie ze wskazaniem do stosowania. Pacjenci nie powinni przerywać terapii bez zalecenia lekarza. FDA dokonuje bieżącego przeglądu dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa IGLar. [229]
	Październik 2013 r.	Informacja o dawko zależnym wzroście ryzyka retencji płynów, które może powodować do niewydolności serca u osób przyjmujących leki z grupy tiazolidinedionów należącymi do PPAR-γ. Ryzyko to dotyczy zwłaszcza osób leczonych PPAR-γ w połączeniu z insulinami, w tym preparatem LANTUS. Należy obserwować pacjentów otrzymujących PPAR-γ w skojarzeniu z insulinami (w tym LANTUS) pod kątem oznak i objawów niewydolności serca. W przypadku stwierdzenia niewydolności serca postępowanie z pacjentem należy prowadzić zgodnie z obecnymi standardami opieki, przy czym konieczne jest rozważenie zaprzestania lub redukcji dawki PPAR-γ. [228]
EMA	29 czerwca 2009 r.	EMA na podstawie dostępnych danych nie potwierdza ani nie wyklucza możliwości zwiększonego ryzyka występowania nowotworu u pacjentów z cukrzycą leczonych IGLar, i zaleca dalszą analizę dostępnych wyników badań. EMA rekomenduje dalsze przyjmowanie IGLar przez pacjentów a w razie jakichkolwiek obaw zaleca konsultacje z lekarzem. [231]
	1 lipca 2010 r.	EMA na podstawie dostępnych danych nie potwierdza ani nie wyklucza możliwości zwiększonego ryzyka występowania nowotworu u pacjentów z cukrzycą leczonych IGLar. Zaleca dalszą analizę dostępnych wyników badań. [232]
	31 maja 2013 r.	EMA na podstawie wszystkich dostępnych danych nie stwierdziła związku IGLar ze zwiększeniem ryzyka nowotworu, zaznaczając że badania laboratoryjne również nie wykazały takiej zależności. Zaleca dalszą analizę wszystkich nowych wyników badań, jako część rutynowej kontroli leków. [234]
MHRA	1 września 2009 r.	Agencja MHRA podaje informacje zbieżne z agencja EMA z dn. 7.01.09. [233]

Na stronie EMA odnaleziono także raport weryfikacyjny oceniający zasadność dopuszczenia IGLar w terapii T1DM u dzieci w wieku przedszkolnym, w którym opublikowano dane dotyczące bezpieczeństwa postmarketingowego. Dodatkowo, w wyniku przeszukania strony MHRA, zidentyfikowano 2 raporty z tzw. Programów Żółtej Karty (ang. *Yellow Card Scheme*), w tym jeden dla IGLar oraz drugi dla IDet.

Dane postmarketingowe opublikowane przez EMA, aktualne na kwiecień 2011 roku, wskazują, że profil bezpieczeństwa IGLar w terapii dzieci do 6. r.ż. nie odbiega od dotychczas poznanego dla starszej grupy wiekowej z T1DM (6-17 r.ż.), w której lek ten jest zarejestrowany od wielu lat. Podobnie jak u dzieci starszych, IGLar stosowany u pacjentów w wielu przedszkolnym, przyczynia się przede wszystkim do wystąpienia reakcji w miejscu podania, mogą pojawiać się także zdarzenia dysglykemii. Ciężkie działania niepożądane były obserwowane rzadziej w młodszej grupie wiekowej (11% vs 18%), oznacza to, że stosowanie IGLar u pacjentów do 6. r.ż. nie zmienia do tej pory poznanego stosunku korzyści do ryzyka. Jednocześnie w raporcie EMA przedstawiono informację o braku innych, niepokojących działań niepożądanych w trakcie otrzymywania IGLar.

Dane dotyczące bezpieczeństwa IGLar oraz IDet odnaleziono na stronie MHRA pochodzą z Programu Żółtych Kart, za pośrednictwem którego możliwe jest zgłoszenie działań niepożądanych, co do których istnieje podejrzenie o związku z otrzymywaną terapią. Zgłoszeń mogą dokonać zarówno pracownicy służby zdrowia (lekarze, farmaceuci, pielęgniarki), jak i pacjenci przyjmujący leki. Zespół ekspertów ds. bezpieczeństwa leków MHRA systematycznie analizuje te dane, które następnie wykorzystywane są do aktualizacji informacji o sposobie przyjmowania leków oraz ostrzeżeń podawanych na ulotce o produkcie. W raporcie dotyczącym IGLar pierwsze zgłoszenie zostało przyjęte 1 marca 2002 roku, natomiast dane zostały ostatni raz zaktualizowane 24 stycznia 2014 roku. Z kolei w przypadku IDet pierwsze zgłoszenie miało miejsce 6 lipca 2004 roku, a raport został zamknięty 24 stycznia 2014 roku. W raporcie IGLar łącznie przeanalizowano 1930 działań niepożądanych, z czego 29 zakończonych zgonem. W przypadku IDet liczba ta wyniosła 1198, w tym 4 zakończonych zgonem. Dla obu insulin największa liczba zdarzeń niepożądanych mogących potencjalnie towarzyszyć terapii była związana z zaburzeniami ogólnoustrojowymi. Dane liczbowe przedstawione w raportach są trudne do wiarygodnego porównania ze względu na brak informacji o łącznej

liczbie pacjentów stosujących poszczególne terapie i tym samym – braku informacji o częstotliwości poszczególnych zjawisk.

Tabela 78. Działania niepożądane insuliny glargine z raportu na podstawie Żółtych Kart z dnia 26 stycznia 2014 roku ze strony MHRA [Wg Tab. 196 AKW]

Klasyfikacja AEs wg SOC MedDRA	Monoterapia		Terapia skojarzeniowa		Łącznie	
	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne
Zaburzenia krwi	3	0	0	0	3	0
Zaburzenia serca	37	3	0	0	37	3
Wady wrodzone	20	0	0	0	20	0
Zaburzenia ucha	3	0	0	0	3	0
Zaburzenia endokrynologiczne	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia oka	36	0	0	0	36	0
Zaburzenia żołądka i jelit	126	0	0	0	126	0
Zaburzenia ogólne	343	7	0	0	343	7
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	5	1	0	0	5	1
Zaburzenia układu immunologicznego	18	0	0	0	18	0
Zakażenia	29	2	0	0	29	2
Urazy	74	3	0	0	74	3
Badania diagnostyczne	150	0	0	0	150	0
Zaburzenia metaboliczne	282	3	0	0	282	3
Zaburzenia mięśniowe i tkanki łącznej	105	0	0	0	105	0
Nowotwory	14	2	0	0	14	2
Zaburzenia układu nerwowego	231	2	0	0	231	2
Kondycja ciąży	14	3	0	0	14	3
Zaburzenia psychiczne	119	1	0	0	119	1
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	4	1	0	0	4	1
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	11	0	0	0	11	0
Zaburzenia układu oddechowego	54	0	0	0	54	0
Choroby skóry	224	0	0	0	224	0
Zaburzenia układu naczyniowego	25	0	0	0	25	0
Całkowita liczba reakcji	1930	29	0	0	1930	29
Całkowita liczba śmiertelnych AEs	x	29	x	0	x	29
Całkowita zgłoszeń AEs	782	x	0	x	782	x

Tabela 79. Działania niepożądane insuliny detemir z raportu na podstawie Żółtych Kart z dnia 24 sierpnia 2012 roku ze strony MHRA [Wg Tab. 197 AKW]

Klasyfikacja AEs wg SOC MedDRA	Monoterapia		Terapia skojarzeniowa		Łącznie	
	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne	Wszystkie	Śmiertelne
Zaburzenia krwi	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia serca	18	1	0	0	18	1
Wady wrodzone	4	0	0	0	4	0
Zaburzenia ucha	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia oka	14	0	0	0	14	0
Zaburzenia żołądka i jelit	52	0	0	0	52	0
Zaburzenia ogólne	470	1	0	0	470	1
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	2	0	0	0	2	0
Zaburzenia układu immunologicznego	24	0	0	0	24	0
Zakażenia	17	0	0	0	17	0
Urazy	30	0	0	0	30	0
Badania diagnostyczne	67	0	0	0	67	0
Zaburzenia metaboliczne	86	1	0	0	86	1
Zaburzenia mięśniowe i tkanki łącznej	39	0	0	0	39	0
Nowotwory	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia układu nerwowego	76	0	0	0	76	0
Kondycja ciąży	11	0	0	0	11	0
Zaburzenia psychiczne	40	0	0	0	40	0

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	1	0	0	0	1	0
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	2	0	0	0	2	0
Zaburzenia układu oddechowego	30	1	0	0	30	1
Choroby skóry	203	0	0	0	203	0
Uwarunkowania społeczne	1	0	0	0	1	0
Procedury medyczne i chirurgiczne	4	0	0	0	4	0
Zaburzenia układu naczyniowego	4	0	0	0	4	0
Całkowita liczba reakcji	1198	4	0	0	1198	4
Całkowita liczba śmiertelnych AEs	x	4	x	0	x	4
Całkowita zgłoszeń AEs	495	x	0	x	495	x

Dane z okresowych raportów o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. *Periodic Safety Update Report*; PSUR) dostarczone przez podmiot odpowiedzialny za dystrybucję preparatu Lantus® (Sanofi-Aventis),

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ

Analiza kliniczna skuteczności klinicznej została wykonana na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą.

Analizę kliniczną dla porównania skuteczności IGLar w terapii dodanej do OAD względem pozostałych insulin z grupy komparatorów przeprowadzono w oparciu o 21 badań RCT, w tym: 11 dla IGLar+OAD vs NPH+OAD, 5 dla IGLar+OAD vs MIX+OAD, 3 dla IGLar+OAD vs MIX, 3 dla IGLar+OAD vs IDet+OAD.

Analizę kliniczną dla porównania skuteczności IGLar w terapii dodanej do insuliny posiłkowej względem pozostałych insulin z grupy komparatorów przeprowadzono w oparciu o 9 badań RCT, w tym: 2 dla IGLar+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD, 8 dla IGLar+bolus±OAD vs MIX±OAD, 2 dla IGLar+bolus ±OAD vs IDet+bolus±OAD.

IGlar + OAD ± bolus vs NPH + OAD ± bolus

Wyniki badania Rosenstock 2009 wskazują, że IGLar w porównaniu z insuliną NPH w długoletnim horyzoncie czasowym odznacza się istotnie statystycznie: niższym zapotrzebowaniem na dawkę insuliny bazalnej (MD=-10,47 [-15,84; -5,10]), mniejszym przyrostem masy ciała [(MD=-1,20 [-1,26; -1,14]) oraz mniejszą częstością hipoglikemii objawowych (MD=-1,95 [-3,77; -0,13]).

IGlar + OAD vs NPH + OAD w populacji nieleczzonej uprzednio insuliną

IGlar + OAD w porównaniu z NPH + OAD prowadzi do istotnie statystycznie większej redukcji poziomu HbA1c (MD = -0,07 [-0,13; -0,01]), zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii nocnych (RB = 1,23 [1,08; 1,41]) oraz zmniejsza glikemię na czczo (MD = -0,15 mmol/l [-0,25; -0,05]). Ponadto, w grupie IGLar istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii objawowych (MD = -0,41 [-0,65; -0,16]), nocnych (MD = -1,93 [-3,16; -0,69]), nocnych objawowych (MD = -0,74 [-1,06; -0,42]) oraz ciężkich (MD = -0,09 [-0,17; -0,02]), a także niższy był odsetek pacjentów doświadczających hipoglikemii nocnej (RR = 0,63 [0,51; 0,77]). Końcowa dawka dobową insuliny była nieznacznie wyższa w grupie IGLar (MD = 2,56U [0,97; 4,16]).

IGlar + OAD vs MIX w populacji mieszanej pod względem wcześniejszego stosowania insuliny

IGlar + OAD w porównaniu z MIX istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii nocnych (RB = 1,61 [1,22; 2,13]) i docelowy poziom FBG (RB = 2,18 [1,61; 2,95]) oraz HbA1c (RB = 1,49 [1,03; 2,16]), a także zmniejsza glikemię na czczo (MD = -0,93 mmol/l [-1,39; -0,46]) i obniża średni poziom HbA1c (MD = -0,36% [-0,54; -0,18]). Ponadto, w grupie IGLar istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii ogółem (MD = -5,80 [-8,72; -2,88]), objawowej (MD = -3,11 [-4,95; -1,27]) i nocnej (MD = -0,53 [-1,05; -0,01]).

IGlar + OAD vs MIX + OAD w populacji nieleczzonej uprzednio insuliną

IGlar+OAD istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu glikemii na czczo (RB=1,96 [1,28; 3,01]), przy słabiej wyrażonym wpływie na redukcję średniego poziomu HbA1c (MD=0,26% [0,12; 0,40]) w porównaniu do MIX+OAD. W grupie IGLar istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii ogółem (MD=-4,89 [-7,41; -2,36]) oraz hipoglikemii objawowych (MD=-6,03 [-9,62; -2,44]). W grupie IGLar+OAD zanotowano także istotnie mniejszy przyrost masy ciała (MD=-1,27 kg

[-1,56; -0,97]), jak również niższą końcową dawkę dobową insuliny (MD=-0,08 U/kg [-0,14; -0,03]) w porównaniu do MIX+OAD. Pacjenci stosujący IGLar raportowali istotnie statystycznie lepszą jakość życia wg DSC-R (parametry ogółem) niż pacjenci leczeni MIX+OAD (MD=-2,2 pkt; p=0,03).

IGlar + OAD vs IDet + OAD w populacji nieleczonej uprzednio insuliną

IGlar + OAD w porównaniu z IDet + OAD cechuje się lepszym wyrównaniem glikemicznym wyrażonym odsetkiem pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c≤6,5% bez hipoglikemii objawowych (RB = 1,76 [1,02; 3,05]), a także przyczynia się do osiągnięcia docelowej glikemii u większego odsetka pacjentów (RB = 1,26 [1,06; 1,49]). Stosowanie IGLar wiązało się z nieco większym przyrostem masy ciała (MD = 0,93 kg [0,63; 1,23]), natomiast zużycie insuliny było istotnie statystycznie mniejsze (MD = -19,45 [-23,12; -15,79]) niż w przypadku IDet. Odnotowano również zwiększoną częstość hipoglikemii ogółem (MD=1,22; p = 0,034) w porównaniu do grupy IDet

Satysfakcja z leczenia mierzona w skali DTSQ była znamienne statystycznie większa w grupie IGLar niż u pacjentów z ramienia IDet (MD = 1,80 pkt; p < 0,001). Również jakość życia wg DSC-R w domenie odnoszącej się do bólu neuropatycznego wskazywała na istotną statystycznie przewagę IGLar + OAD nad IDet + OAD (MD = 1,20 pkt; p = 0,027).

IGlar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w populacji uprzednio leczonej insuliną

W grupie IGLar istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnych (RR = 0,77 [0,63; 0,94]) oraz ciężkich (RD = -0,02 [-0,03; -0,001]).

IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w populacji mieszanej pod względem wcześniejszej insulinoterapii

IGlar + bolus ± OAD w porównaniu z MIX + OAD istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii (RB = 1,68 [1,13; 2,48]), poprawia redukcję glikemii na czczo (odpowiednio RB = 1,54 [0,99; 2,40]; p = 0,0224) i zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu FPG (MD = -0,80 mmol/l [-1,39; -0,21]).

IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD w populacji mieszanej pod względem uprzedniego stosowania insulinoterapii

IGlar+bolus±OAD w porównaniu z IDet+bolus±OAD istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu HbA1c bez hipoglikemii (RB = 1,24 [1,03; 1,49]), docelowego poziomu glikemii na czczo (RB = 1,38 [1,11; 1,72]) oraz w większym stopniu redukuje poziom HbA1c (MD = -0,25% [-0,40; -0,09]). W grupie IGLar obserwowano większy przyrost masy ciała (MD=1,24 kg [0,59; 1,89]) w porównaniu do grupy kontrolnej.

WYNIKI ANALIZY EFEKTYWNOŚCI PRAKTYCZNEJ

Analiza kliniczna skuteczności praktycznej stanowiła przegląd systematyczny bez metaanalizy.

Pacjenci niepoddani wcześniej insulinoterapii:

Istotnie statystycznie wyniki badań oceniające inicjację terapii IGLar w porównaniu z NPH (9 badań) wskazują, iż IGLar cechuje się:

- porównywalną lub lepszą kontrolą glikemii, wyrażoną redukcją poziomu HbA1c,
- niższą końcową dawką insuliny,
- mniejszym ryzykiem występowania hipoglikemii, zarówno ogółem, jak hipoglikemii ciężkich,

Istotnie statystycznie wyniki badań oceniające inicjację terapii IGLar w porównaniu z MIX (7 badań) wskazują, iż IGLar cechuje się:

- porównywalną kontrolą glikemii wyrażoną odsetkiem osób uzyskujących docelowy poziom HbA1c,
- mniejszym ryzykiem występowania ciężkich epizodów hipoglikemii,
- niższym przyrostem masy ciała.

Istotnie statystycznie wyniki badań oceniające inicjację terapii IGLar w porównaniu z IDet (13 badań) wskazują, iż IGLar cechuje się:

- lepszą kontrolą glikemii, wyrażoną redukcją poziomu HbA1c.

Pacjenci poddani wcześniej insulinoterapii:

Analiza stosowania IGLar w populacji obejmującej pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej insulinoterapii obejmowała wyniki 21 badań nRCT, w których populację stanowili pacjenci leczeni wcześniej insulinoterapią, w tym:

- wcześniej leczonych NPH (4 badania dla porównania IGLar vs NPH oraz 5 badań typu *posttest vs pretest*)
- wcześniej leczonych IGLar (1 badanie dla porównania IGLar vs MIX),
- wcześniej leczonych IGLar/IDet (1 badanie dla porównania IGLar vs IDet),

- wcześniej leczonych MIX (8 badań typu *posttest vs pretest*)
- wcześniej leczonych IDet (1 badanie typu *posttest vs pretest*),
- wcześniej leczonych IDet/NPH/MIX (1 badanie typu *posttest vs pretest*).

Uśrednione wyniki tych badań wskazują, że:

1. IGlar w porównaniu z NPH po nieskutecznym leczeniu NPH cechuje się:
 - lepszą kontrolą glikemii, wyrażoną: znamienne statystycznie większą redukcją poziomu HbA1c, istotną statystycznie większą redukcją glikemii na czczo i znamienne statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c,
 - mniejszą istotnie statystyczną częstością występowania hipoglikemii ogółem, objawowych, nocnych i ciężkich wykazaną w części badań
 - niższą istotnie statystyczną dobową dawką insuliny wykazaną w dwóch badaniach.
2. IGlar w porównaniu z MIX po nieskutecznym leczeniu IGLar cechuje się:
 - porównywalną kontrolą glikemii, wyrażoną odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli docelowy poziom HbA1c oraz porównywalną redukcją poziomu HbA1c,
 - brakiem istotnych statystycznie różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii,
3. Kontynuacja terapii IGLar w porównaniu z IDet po nieskutecznym leczeniu IGLar cechuje się:
 - lepszą kontrolą glikemii wyrażoną: znamienne statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c <8%,
 - brakiem istotnych statystycznie różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii,
4. Rozpoczęcie terapii IGLar w porównaniu z IDet po nieskutecznym leczeniu IDet cechuje się:
 - lepszą kontrolą glikemii wyrażoną: znamienne statystycznie większą redukcją poziomu HbA1c oraz znamienne statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c < 8%,
 - brakiem istotnych statystycznie różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii,
5. Rozpoczęcie terapii IGLar u pacjentów nieskutecznie leczonych NPH pozwala uzyskać (brak informacji o istotności statystycznej wyniku):
 - poprawę kontroli glikemii wyrażoną: redukcją HbA1c o 1,2%, redukcją glikemii na czczo o 2,49 mmol/l, uzyskaniem docelowego HbA1c przez 28,7% pacjentów),
 - zmniejszenie masy ciała o ok. 0,3 kg,
 - zmniejszenie ryzyka wystąpienia hipoglikemii ogółem,
 - odsetki pacjentów, u których obserwowano epizody hipoglikemii są na poziomie: 28% dla hipoglikemii objawowej, 19,4% dla hipoglikemii nocnej, 0,7% dla hipoglikemii ciężkiej.
6. Zastosowanie IGLar u pacjentów nieskutecznie leczonych MIX pozwala uzyskać:
 - poprawę kontroli glikemii, wyrażoną: redukcją HbA1c o 1,17% (różnica istotna statystycznie w większości badań), redukcją glikemii na czczo o 3,17 mmol/l (różnica istotna statystycznie w większości badań), uzyskaniem docelowego HbA1c przez 37,3% pacjentów (różnica istotna statystycznie w jednym badaniu);
 - zmniejszenie masy ciała o 0,96 kg (brak informacji o istotności statystycznej wyniku),
 - odsetki pacjentów, u których obserwowano epizody hipoglikemii wyniosły na poziomie: 26 dla hipoglikemii objawowej, 2,9% dla hipoglikemii nocnej, <1% dla hipoglikemii ciężkiej (brak informacji o istotności statystycznej wyniku).
7. Zastosowanie IGLar u pacjentów nieskutecznie leczonych IDet pozwala uzyskać:
 - poprawę kontroli glikemii, wyrażoną: istotną statystycznie redukcją HbA1c o 1,05%, istotną statystycznie redukcją glikemii na czczo o 2,1 mmol/l, uzyskaniem docelowego HbA1c przez ponad 40% pacjentów (brak informacji o istotności statystycznej wyniku);
 - zmniejszenie masy ciała o 0,2 kg (brak informacji o istotności statystycznej wyniku),
 - odsetki pacjentów, u których obserwowano epizody hipoglikemii są na poziomie: 9,4% dla hipoglikemii objawowej, 3,1% dla hipoglikemii nocnej, 0% dla hipoglikemii ciężkiej (brak informacji o istotności statystycznej wyniku).
8. Zastosowanie IGLar u pacjentów nieskutecznie leczonych IDet/NPH/MIX pozwala uzyskać:
 - poprawę kontroli glikemii, wyrażoną: redukcją HbA1c o 1,1% (wynik istotny statystycznie w 1 badaniu), redukcją glikemii na czczo o 1,8 mmol/l (wynik istotny statystycznie w części badań);
 - istotne statystycznie obniżenie ryzyka występowania hipoglikemii objawowych i nocnych.

ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

Badania RCT

IGlar + OAD vs NPH + OAD w populacji nieleczonej uprzednio insuliną

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IGLar+OAD w porównaniu z NPH+OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych.

IGlar + OAD vs MIX w populacji mieszanej pod względem wcześniejszego stosowania insuliny

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IGlar+OAD w porównaniu z MIX w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych.

IGlar + OAD vs MIX+OAD w populacji nieleczonej uprzednio insuliną

W grupie IGlar+OAD istotnie niższe było ryzyko działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania (RR=0,41 [0,22; 0,76]) oraz ciężkich działań niepożądanych (RR=0,71 [0,52; 0,82]) w porównaniu do MIX+OAD.

IGlar + OAD vs IDet + OAD w populacji nieleczonej uprzednio insuliną

W grupie IGlar istotnie statystycznie niższe były ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu podania (RR = 0,34 [0,18; 0,65]) oraz działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania (RR = 0,42 [0,26; 0,70]).

IGlar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD w populacji uprzednio leczonej insuliną

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IGlar+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych.

IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w populacji mieszanej pod względem wcześniejszej insulinoterapii

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych.

IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD w populacji mieszanej pod względem uprzedniego stosowania insulinoterapii

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych.

IGlar + OAD ± bolus vs NPH + OAD ± bolus

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic IGlar + OAD ± bolus vs NPH + OAD ± bolus w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych.

Badania nRCT

W populacji pacjentów niepoddanych wcześniej insulinoterapii, analiza bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie IGlar cechuje się niższym ryzykiem hospitalizacji w porównaniu ze stosowaniem NPH.

Wyniki badań w populacji pacjentów poddanych wcześniej insulinoterapii wskazują, że: IGlar w porównaniu z MIX po nieskutecznym leczeniu IGlar cechuje się brakiem wpływu na ryzyko hospitalizacji. Kontynuacja terapii IGlar w porównaniu z IDet po nieskutecznym leczeniu IGlar lub IDet cechuje się brakiem wpływu na ryzyko hospitalizacji z powodu hipoglikemii.

W przypadku porównania IGlar posttest vs pretest, w żadnym z odnalezionych badań nie podano informacji umożliwiających określenie, czy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zmieniło się w sposób znamieny statystycznie po zmianie terapii na IGlar. Po uśrednieniu wyników wszystkich prac stwierdzono, iż działania niepożądane ogółem raportowano u 3,5% stosujących IGlar po wcześniejszej insulinoterapii. Ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem oraz zgony raportowano sporadycznie, tj. u mniej niż 1% leczonych.

Dane dotyczące oceny ryzyka nowotworów w trakcie terapii IGlar, pochodzące z najnowszych badań pierwotnych (badanie RCT oraz 4 badania nRCT przeprowadzone w uzgodnieniu z EMA) wskazały na brak związku pomiędzy stosowaniem tego leku a wzrostem ryzyka rozwoju nowotworów. Najistotniejsze z punktu oceny profilu bezpieczeństwa nowotworowego badanie RCT, w którym IGlar porównywano z brakiem leczenia insuliną (BSC) w długoletnim horyzoncie czasowym (średnio 6 lat), nie wykazało związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy terapią IGlar a ryzykiem nowotworów. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa wykazały ponadto, że w grupie IGlar w porównaniu z NPH obserwowano znamieną statystycznie redukcję ryzyka powikłań cukrzycowych, w tym zdarzeń makronaczyniowych (HR = 0,61 [0,44; 0,84]), chorób naczyniowych mózgu (HR = 0,51 [0,28; 0,94]), a także stopy cukrzycowej (HR = 0,611; p = 0,04).

Informacje z ChPL Lantus

Hipoglikemia jest najczęściej ($\geq 1/10$) występującym działaniem niepożądanim w leczeniu insuliną, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych, w których porównano koszty i efekty zdrowotne stosowania insuliny glargine z kosztami i efektami technologii opcjonalnych w rozważanej populacji autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili przeszukując następujące bazy danych medycznych:

- MEDLINE (przez Pubmed),
- ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*),
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- AOTM (Agencja Oceny Technologii Medycznych),
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- CEAR (*Cost-Effectiveness Analyses Registry*),
- DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*).

Autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili przeszukiwanie w sposób systematyczny w dniu 14 marca 2014 r. Zaimplementowane strategie zawierały słowa klucze określające rozważane interwencje.

Dla cukrzycy typu 2, spośród 116 badań włączonych do analizy pełnotekstowej, 37 opracowań wykluczono ze względu na: niezgodność w zakresie rozważanego schorzenia (14 prac), niezgodność w zakresie interwencji (5 prac), brak danych ekonomicznych (6 prac) oraz z innych powodów (12 prac). Ostatecznie zidentyfikowano 81 prac spełniających kryteria przeprowadzonego przeglądu systematycznego, w których opisano 72 analizy ekonomiczne. Wśród nich 42 analizy były dostępne jedynie w postaci abstraktów i posterów. Wśród odnalezionych publikacji znalazły się 3 prace opisujące 2 przeglądy systematyczne.

W tabelach poniżej przedstawiono dokładny opis włączonych analiz ekonomicznych a także podsumowanie.

Tabela 80. Opublikowane analizy ekonomiczne

Autor, rok, typ analizy	Państwo, perspektywa analizy	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania	Stopa dyskontowa	Horyzont czasowy, długość cyklu	Wyniki
Brandle 2007 CUA	Szwajcaria, perspektywa społeczna	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar vs NPH	Model Markowa	3% - koszty, 3% - efekty zdrowotne	10-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	ICUR w zależności od rozważanego scenariusza: Od 40 411 do 49 468 CHF/QALY dla IGLar vs NPH w pesymistycznym wariancie Od 5 711 CHF/QALY do dominacji IGLar dla IGLar vs NPH w optymistycznym wariancie W jednym z rozważanych wariantów IGLar dominowała NPH (terapia IGLar była tańsza i bardziej efektywna)
Brandle 2009 CUA	Szwajcaria, perspektywa płatn ka publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar + OAD vs Eksenatyd + OAD	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	2,5% - koszty, 2,5% - efekty zdrowotne	35-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	IGlar + OAD: 7,507 QALY, 99 524 CHF; Eksenatyd + OAD: 7,938 QALY, 107 903 CHF; ICUR: 19 450 CHF/QALY dla Eksenatyd + OAD vs IGLar + OA
Brandle 2011 CUA	Szwajcaria, perspektywa płatn ka publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar vs NPH	DES	3,5% - koszty, 3,5% - efekty zdrowotne	40-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	IGlar : 10,207 QALY, 62 691 CHF; NPH:10,109 QALY,60 113 CHF; ICUR: 26 271 CHF/QALY dla IGLar vs NPH
Cameron 2009	Kanada, perspektywa	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar vs NPH	Model CORE (model	5% - koszty,	35-letni horyzont	IGlar : 5,806 QALY, 67 132 \$CAD; NPH: 5,798 QALY, 62

Cukrzyca typu 2

CDAHT 2008 Belanger 2009 CUA	płatnika publicznego			Markowa/analiza Monte-Carlo)	5% - efekty zdrowotne	czasowy dla cukrzycy typu 2; Czas trwania cyklu – 1 dzień dla łagodnej i średniej hipoglikemii, 3 miesiące dla ciężkiej hipoglikemii, dla reszty stanów – 1 rok	187 \$CAD; ICUR: 642 994 \$CAD/QALY dla IGLar vs NPH
Goodall 2008 CUA	Szwecja, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar vs BIAsp	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	3% - koszty, 3% - efekty zdrowotne	35-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	BIAsp: 9,16 QALY, 396 475 SEK; IGLar : 8,96 QALY, 406 842 SEK; BIAsp dominowała IGLar (terapia BIAsp była tańsza i bardziej efektywna)
Goodall 2011 CUA	Hiszpania, perspektywa płatnika publicznego	Otyli chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD (średni BMI 34,3 kg/m ²)	IGlar + OAD vs Eksenatyd + OAD	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	3% - koszty, 3% - efekty zdrowotne	35-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	Eksenatyd: 8,543 QALY, 47 010 €; IGLar: 7,976 QALY, 37 704 €; ICUR: 15 068 €/QALY dla Eksenatyd vs IGLar
Grima 2007 CUA	Kanada, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2 z poziomem HbA _{1c} >7%	IGlar vs NPH	Model Markowa	5% - koszty, 5% - efekty zdrowotne	36-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	IGlar :10,158 QALY, 41 786 \$CAD; NPH:9,927 QALY,39 794 \$CAD; ICUR: 8 618 \$CAD/QALY dla IGLar vs NPH
Hallinen 2012 CUA	Finlandia, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar vs IDet IGlar vs NPH	Model CORE	3% - koszty, 3% - efekty zdrowotne	Dożywno horyzont czasowy (czyli aż do symulowanej śmierci wszystkich pacjentów: 40 lat dla T2DM)	IGlar vs NPH – ICUR w zależności od scenariusza: 12 740-28 889 €/QALY dla IGLar vs NPH IGlar vs IDet: IGLar terapią dominującą (2 scenariusze) ICUR: 711 182-1 264 263 €/QALY dla IDet vs IGLar (2 scenariusze)
Mittendorf 2009 CUA	Niemcy, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	Eksenatyd vs IGLar	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	5% - koszty, 5% - efekty zdrowotne	10-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	Eksenatyd; 4,871 QALY, 22 095 € IGlar : 4,590 QALY, 18 242 € ICUR: 13 746 €/QALY dla IGLar vs Eksenatyd
Palmer 2010 CUA	Chiny, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2. W analizie rozważane są dwie subpopulacje zdefiniowane na podstawie badań OnceMlx oraz INITIATE	OnceMix: BIAsp raz dziennie vs IGLar raz dziennie INITIATE: BIAsp dwa razy dziennie vs IGLar raz dziennie	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	3% - koszty, 3% - efekty zdrowotne	30-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	OnceMix: IGLar: 8,35 QALY, 289 621 CNY BIAsp: 8,32 QALY, 229 911 CNY ICUR: 1 980 333 CNY/QALY dla IGLar vs BIAsp INITIATE: IGLar : 8,96 QALY, 410 491 CNY BIAsp: 8,95 QALY, 303 142 CNY ICUR: 10 734 900 CNY/QALY dla IGLar vs BIAsp
Pscherer 2010 CMA	Niemcy, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar + IAsp (bolus) vs IDet + IAsp (bolus)	Brak danych	-	1-roczy horyzont czasowy	379,599 € – koszt IGLar 2 991,44 € – całkowity koszt terapii IDet + IAsp (bolus): 596,65 € – koszt IDet 3 675,49 € – całkowity koszt terapii
Ray 2007 CUA	USA, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	BIAsp vs IGLar	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	3% - koszty, 3% - efekty zdrowotne	35-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	BIAsp: 9,40 QALY, 107 393 \$ IGlar : 9,21 QALY, 98 569 \$ ICUR: 46 533 \$/QALY dla BIAsp vs IGLar
Ray 2007 CUA	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar + OAD vs Eksenatyd + OAD	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	3,5% - koszty, 3,5% - efekty zdrowotne	35-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	Eksenatyd + OAD: 7,39 QALY, 29 401 £ IGlar + OAD: 6,95 QALY, 19 489 £ ICUR: 22 420 £/QALY dla Eksenatyd + OAD vs IGLar + OAD

Cukrzyca typu 2

Shyangdan 2011 NICE 2010 CUA	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	Liraglutyd vs IGLar	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	-	Brak danych	Różnica w QALY: 0,241 dla Liraglutyd vs IGLar Różnica w kosztach: 3 638 £ dla Liraglutyd vs IGLar ICUR: 15 130 £/QALY dla Liraglutyd vs IGLar ICUR w populacji pacjentów z BMI > 30 kg/m ² : 12 053 £/QALY dla Liraglutyd vs IGLar ICUR w populacji pacjentów z BMI > 35 kg/m ² : 9 241 £/QALY dla Liraglutyd vs IGLar
Tunis 2010 CUA	Kanada, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar + OAD vs MIX	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	5% - koszty, 5% - efekty zdrowotne	35-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok, dla ciężkiej hipoglikemii – 3 miesiące, dla łagodnej i umiarkowanej hipoglikemii – 1 dzień	MIX: 5,807 QALY, 50 078 \$CAD IGlar + OAD: 5,851 QALY, 50 421 \$CAD ICUR: 7 923 \$CAD/QALY dla IGLar + OAD vs MIX
Valentine 2005 CUA	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	BIAsp vs IGLar	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	3,5% - koszty, 3,5% - efekty zdrowotne	35-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	BIAsp: 8,46 QALY, 36 715 £ IGlar : 8,27 QALY: 35 396 £ ICUR: 6 951 £/QALY dla BIAsp vs IGLar
Valentine 2007 CUA	USA, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	Zmiana terapii z IGLar + OAD na IDet + OAD	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	3% - koszty, 3% - efekty zdrowotne	35-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	IDet + OAD: 4,951 QALY, 81 718 \$ IGlar + OAD: 4,487 QALY, 79 883 \$ ICUR: 3 951 \$/QALY dla IDet + OAD vs IGLar + OAD
Valentine 2008 CUA	Niemcy, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IDet + OAD vs IGLar + OAD	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	5% - koszty, 5% - efekty zdrowotne	35-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	IDet + OAD: 4,53 QALY, 54 807 € IGlar + OAD: 4,24 QALY, 55 839 € IDet + OAD dominowała IGLar + OAD (terapia IDet + OAD była tańsza i bardziej efektywna)
Woehl 2008 CUA	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	Eksenatyd +OAD vs IGLar + OAD	DES	3,5% - koszty, 3,5% - efekty zdrowotne	40-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	ICUR zależny od założeń przyjętych w rozpatrywanych wariantach: Pacjenci, u których terapia nie przynosiła efektów nie przerywali terapii: Eksenatyd + OAD: 7,683 QALY, 14 567,526 £ IGLar + OAD: 7,864 QALY, 9 280,312 £ IGLar + OAD dominowała Eksenatyd + OAD (terapia IGLar + OAD była tańsza i bardziej efektywna) Pacjenci, u których terapia nie przynosiła efektów, byli wyłączani z dalszych symulacji: Eksenatyd + OAD: 7,000 QALY, 13 255,912 £ IGLar + OAD: 7,865 QALY, 9 296,371 £ IGLar + OAD dominowała Eksenatyd + OAD (terapia IGLar + OAD była tańsza i bardziej efektywna) Pacjenci, u których terapia nie przynosiła efektów zmieniali terapię: Eksenatyd + OAD: 7,703 QALY, 14 092,624 £ IGLar + OAD: 7,863 QALY, 9 296,371 £ IGLar + OAD dominowała Eksenatyd + OAD (terapia IGLar + OAD była tańsza i bardziej efektywna)
Yang 2012 CUA	Chiny, perspektywa społeczna	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IDet + OAD vs IGLar + OAD	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	3% - koszty, 3% - efekty zdrowotne	30-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	IDet: 7,457 QALY, 44 224 \$ IGlar : 6,974 QALY, 44 644 \$ IDet + OAD dominowała IGLar + OAD (terapia IDet + OAD była tańsza i bardziej

Cukrzyca typu 2

							efektywna)
Waugh 2010 CUA	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar vs NPH IGlar vs Eksenatyd	DES	3,5% - koszty, 3,5% - efekty zdrowotne	Dożywni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	W zależności od rozważanego scenariusza ICUR wyniósł: Od 1 568 do 28 509 £/QALY dla Eksenatyd vs IGLar Od 281 349 do 320 029 £/QALY dla IGLar vs NPH
Pfohl 2011 CMA	Niemcy, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar + OAD vs IDet + OAD	Model Markowa	5% - koszty	5 i 10-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok.	5 letni horyzont czasowy: IGLar + OAD 6 040,23 € IDet + OAD 8 060,57 € 10 letni horyzont czasowy: IGLar + OAD 12 251,72 € IDet+ OAD 15 251,63 €
McEwan 2007 CUA	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar vs NPH	DES	3,5% - koszty, 3,5% - efekty zdrowotne	40-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	Pacjenci, u których wystąpiła hipoglikemia: IGLar: 7,797 QALY, 6 021,676 £ NPH: 7,686 QALY, 4 907,596 £ ICUR: 10 027 £/QALY dla IGLar vs NPH Pacjenci z podwyższonym poziomem HbA1c: IGLar: 7,787 QALY, 6 433,160 £ NPH: 7,676 QALY, 4 892,492 £ ICUR: 13 921 £/QALY dla IGLar vs NPH
Edwards 2006 CEA	USA, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	Eksenatyd + OAD vs IGLar + OAD vs NPH + OAD	Brak danych	-	24- tygodniowy horyzont czasowy	Oceniany efekt – spadek HbA1c: Eksenatyd + OAD vs IGLar + OAD – IGLar dominuje (generuje większy spadek HbA1c i niższe koszty) Oceniany efekt – kontrola masy ciała pacjentów: Eksenatyd + OAD vs IGLar + OAD - 128 \$/kg
Bahia 2009 CMA	Brazylia, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar + OAD vs IDet + OAD	Brak danych	-	52- tygodniowy horyzont czasowy	IGlar : 4 442 BRL; IDet: 5 391 BRL
Bruhn 2009 CUA	Turcja	Chorzy z cukrzycą typu 2	Eksenatyd vs IGLar	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	-	15-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	Eksenatyd: 6,00 QALY, 53 573 YTL IGlar: 5,62 QALY, 42 361 YTL ICUR: 30 018 YTL/QALY dla Eksenatyd vs IGLar
Chang 2010 CUA	Chiny, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	Zmiany terapii z IGLar na BIAsp	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	3% - koszty, 3% - efekty zdrowotne	30-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	BIAsp: 8,494 QALY, 236 696 CNY IGlar: 8,267 QALY, 283 237 CNY BIAsp dominuje IGLar
Cobben 2006 CUA	USA, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	BIAsp vs IGLar	Model Markowa/analiza Monte-Carlo	3% - koszty, 3% - efekty zdrowotne	35-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	ICUR: 30 924 \$/QALY BIAsp vs IGLar
Cobden 2006 CUA	USA, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	Zmiany terapii z IGLar na IDet	Model Markowa/analiza Monte-Carlo	3% - koszty, 3% - efekty zdrowotne	10-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	ICUR: 6 516 \$/QALY dla IDet vs IGLar
Contreras-Hernandez 2007 CUA	Meksyk, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	NPH vs IGLar vs insulina wżiewna vs NPH+ metformina vs pioglitazon + metformina	Model Markowa	5% - koszty, 5% - efekty zdrowotne	10-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	insulina wżiewna: 17 997 \$ NPH: 19 433 \$ IGLar: 20 338 \$ NPH + metformina: 19 642 \$ pioglitazon + metformina: 25 258 \$ LY: insulina wżiewna: 8,13 NPH: 8,05 IGLar: 8,05 NPH + metformina: 8,05 pioglitazon + metformina: 8,04 Terapia insuliną wżiewną dominująca względem wszystkich komparatorów (również IGLar)
Coyle 2008 CUA	Kanada, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar + OAD vs Eksenatyd + OAD	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	5% - koszty, 5% - efekty zdrowotne	50-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	Eksenatyd:5,68 QALY, 57 400 \$CAD IGlar : 5,33 QALY, 44 900 \$CAD ICUR: 36 300 \$CAD/QALY dla Eksenatyd vs IGLar
Dong 2010 CMA	Chiny, perspektywa	Chorzy z cukrzycą typu 2,	IGlar + OAD vs	Brak danych	-	1 rok	Różnica kosztów terapii IGLar + OAD i IDet + OAD: -

Cukrzyca typu 2

	płatnika publicznego	którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IDet + OAD				8949,05 CNY
Dziewiątka 2009 CUA	Polska perspektywa płatnika publicznego, rozpatrywana również perspektywa płatnika publicznego i pacjenta	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar + OAD vs MIX + OAD IGLar + OAD vs MIX	DES	5% - koszty, 5% - efekty zdrowotne	Dożywni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	ICUR z perspektywy płatnika: W obu wariantach IGLar dominowała MIX (terapia IGLar była tańsza i bardziej efektywna) ICUR z perspektywy płatnika i pacjenta: 34 662 zł/QALY dla IGLar + OAD vs MIX + OAD 19 800 zł/QALY dla IGLar + OAD vs MIX
Janka 2007 Hogy 2005 CMA	Niemcy, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar + glimepiryd + metformina vs MIX	Diabetes- Mellitus- Model (DMM wersja 3.2)	-	10 lat	Różnica kosztów rocznej terapii IGLar + glimepiryd + metformina vs MIX: -236,35 €
Caporale 2008 CMA	Argentyna, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar + OAD vs IDet + OAD	Probabilistyczny model epidemiologiczny	-	52- tygodniowy horyzont czasowy	Koszt terapii IGLar: 2 630 \$ Koszt terapii IDet: 4 092 \$
Kotowa 2009 CMA	Niemcy, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar + OAD vs NPH + OAD	Model Markowa	0% lub 3% - koszty	10-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 3 miesiące	Różnica kosztów terapii: 0% stopa dyskontowa: -2 434,35 € dla IGLar + OAD vs NPH + OAD 3% stopa dyskontowa: -2 047,43 € dla IGLar + OAD vs NPH + OAD
Lammert 2005 CEA	Dania, Holandia, Finlandia, Francja, Norwegia, Hiszpania, Szwecja, Niemcy oraz UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	BIAsp vs IGLar	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	Dostosowane do warunków w poszczególnych państwach	Dożywni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	W zależności od analizowanego państwa różnica QALY pomiędzy BIAsp30/70 i IGLar: od 0,13 do 0,25 Dania, Holandia, Finlandia, Francja, Norwegia, Hiszpania, Szwecja: BIAsp30/70 terapią dominującą Niemcy: ICUR - 3 692 €/QALY dla BIAsp30/70 vs IGLar UK: ICUR - 1541 £/QALY dla BIAsp30/70 vs IGLar
McEwan 2006 CUA	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar vs NPH	DES	3,5% - koszty, 3,5% - efekty zdrowotne	40-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	ICUR: 15 197 £/QALY dla IGLar vs NPH
McEwan 2007 CUA	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar vs NPH	DES	3,5% - koszty, 3,5% - efekty zdrowotne	Brak danych	ICUR w populacji pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali insuliny: 5 806 £/QALY dla IGLar vs NPH ICUR w populacji pacjentów, którzy wcześniej stosowali insulinę: 3 415 £/QALY dla IGLar vs NPH
McEwan 2007 CUA	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar vs NPH	DES	3,5% - koszty, 3,5% - efekty zdrowotne	40-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	IGlar: 4,96 QALY, 4 338 £ NPH: 4,86 QALY, 3 370 £ ICUR: 9200 £/QALY dla IGLar vs NPH
McEwan 2008 CUA [116]	Polska, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2 z HbA1c ≥8% w wieku <65 lat	IGlar vs NPH vs MIX	DES	-	40-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	zł/QALY - wiek <65 lat, HbA1c ≥8% 50 139 zł/QALY - wiek <55 lat, HbA1c ≥9% 32 689 zł/QALY - wiek <45 lat, HbA1c ≥10% ICUR dla IGLar vs MIX: 47 171 zł/QALY - wiek <65 lat, HbA1c ≥8% 40 055 zł/QALY - wiek <55 lat, HbA1c ≥9% 23 980 zł/QALY - wiek <45 lat, HbA1c ≥10%
McEwan 2008 CUA [117]	Polska, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar vs MIX	DES	-	40-letni horyzont czasowy	Populacja pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali insuliny: IGLar: 6,121 QALY, 23 158,69 zł MIX: 6,002 QALY 16 307,84 zł ICUR: 57 678 zł/QALY Populacja pacjentów, którzy wcześniej stosowali insulinę:

Cukrzyca typu 2

							IGlar: 9,855 QALY, 26 871,05 zł MIX: 9,747 QALY 18 813,44 zł ICUR: 44 244 zł/QALY
McEwan 2008 CUA [118]	Polska, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2 z HbA1c >8% w wieku <65 lat	IGlar vs NPH vs MIX	DES	-	40-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	ICUR dla IGlar vs NPH: 38 110 zł/QALY - HbA1c ≥8% 26 197 zł/QALY - HbA1c ≥9% 34 810 zł/QALY - HbA1c ≥10% ICUR dla IGlar vs MIX: 47 661 zł/QALY - HbA1c ≥8% 29 004 zł/QALY - HbA1c ≥9% 33 000 zł/QALY - HbA1c ≥10%
Minshall 2008 CUA	Kanada, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar vs IDet	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	5% - koszty, 5% - efekty zdrowotne	Dożywotni horyzont czasowy	IGlar terapią dominującą
Minshall 2008 CUA	Kanada, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar + OAD vs MIX	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	5% - koszty, 5% - efekty zdrowotne	Dożywotni horyzont czasowy	IGlar + OAD: 50 328 \$CAD MIX: 49 555 \$CAD IGlar + OAD vs MIX: 0,215 QALY ICUR: 3601 \$CAD/QALY
Palmer 2010 CUA	Portugalia, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	Eksenatyd vs IGlar	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	5% - koszty, 5% - efekty zdrowotne	35-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	ICUR: 14 697 €/QALY dla Eksenatyd vs IGlar
Neilson 2009 CMA	Niemcy, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar + OAD vs IDet + OAD	Brak danych	-	52-tygodniowy horyzont czasowy	IGlar: 941 € IDet: 1 406 €
Neilson 2009 CMA [123]	Niemcy, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar + IAsp (bolus) vs IDet + IAsp (bolus)	Brak danych	-	1-roczy horyzont czasowy	IGlar: 3 126 € IDet: 3 879 €
Reyes-Lopez CMA	Meksyk, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar vs IDet	Brak danych	-	52-tygodniowy horyzont czasowy	Różnica kosztów pomiędzy IGlar i IDet: -474,7 \$
Scholten 2008 CMA	Niemcy, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar vs NPH	Brak danych	-	6-miesięczny horyzont czasowy	IGlar: 658 € NPH: 685 €
Schoffski 2008 CMA	Niemcy, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar vs NPH	Wielowymiarowy Uogólniony Model Regresji Liniiowej (GML)	-	20- miesięczny horyzont czasowy	IGlar: 3 114,02 € NPH: 3 439,54 €
Thompson 2005 CUA	Kanada, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar vs NPH	Model Markowa	-	36-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	ICUR: 9 804 \$CAD/QALY dla IGlar vs NPH
Tilling 2011 CMA	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar + bolus vs BIAsp	Brak danych	-	52-tygodniowy horyzont czasowy	IGlar + bolus: 1 243 £ BIAsp: 957 £
Tilling 2011 CMA [129]	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar + OAD vs NPH	Brak danych	-	24-tygodniowy horyzont czasowy	IGlar + OAD: 206 £ NPH: 319 £
Tilling 2011 CMA [130]	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar + OAD vs IDet + OAD	Brak danych	-	1-roczy horyzont czasowy	IGlar + OAD: 591 £ IDet + OAD: 1014 £
Yang 2010 CUA	Chiny, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na	Zmiana terapii z IGlar na IDet	Model CORE (model Markowa/analiza	3% - koszty, 3% - efekty	30-letni horyzont czasowy z cyklem	Różnica w QALY: 0,36 dla IDet vs IGlar Różnica w kosztach: 684 CNY dla IDet vs IGlar ICUR: 1

Cukrzyca typu 2

		leczenie przy użyciu OAD		Monte-Carlo	zdrowotne	trwającym 1 rok	900 CNY/QALY dla IDet vs IGlar
SMC 2012 Varol 2012 CUA	Szkocja, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	Eksenatyd + IGlar vs IGlar	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	3,5% - koszty, 3,5% - efekty zdrowotne	20-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	Eksenatyd + IGlar: 10,867LY, 7,398 QALY, 27 461 £ IGlar: 10,72LY, 7,215 QALY, 25 740 £ Różnica w QALY: 0,183 dla Eksenatyd + IGlar vs IGlar Różnica w LY: 0,147 dla Eksenatyd + IGlar vs IGlar Różnica w kosztach: 1 721 £ dla Eksenatyd + IGlar vs IGlar ICUR: 9 411 £/QALY dla Eksenatyd + IGlar vs IGlar
Lechleitner 2005 CMA	Austria, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, którzy nie odpowiadają na leczenie przy użyciu OAD	IGlar + OAD vs MIX	Brak danych	-	14- tygodniowy horyzont czasowy	Dzienny koszt terapii: IGlar: 1,91 € MIX: 1,99 €
Warren 2004 CUA	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar vs NPH	Model SchHARR	-	10-letni horyzont czasowy	W zależności od scenariusza ICUR od 32 508 do 43 411 £/QALY dla IGlar vs NPH
Targoviste 2012 CUA	Rumunia, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IDet + OAD vs OAD + IGlar	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	-	Dożywni horyzont czasowy (35 lat)	Różnica w QALY: 0,319 dla IDet + OAD vs IGlar + OAD Różnica w kosztach: 689€ dla IDet + OAD vs IGlar + OAD ICUR: 2 160€/QALY
SMC 2013 CUA	Szkocja, brak danych	Chorzy z cukrzycą typu 2	IDeg+ OAD vs IGlar + OAD IDeg+ bolus + OAD vs IGlar + bolus + OAD	Brak danych	-	1-roczny horyzont czasowy	Różnica w QALY: 0,0224-0,0247 dla IDeg+ OAD vs IGlar + OAD ICUR: 4 875 – 5 372 £/QALY dla IDeg+ OAD vs IGlar + OAD Różnica w QALY: 0,0224-0,0258 dla IDeg+ bolus + OAD vs IGlar + bolus + OAD ICUR: 20 589 – 23 759 £/QALY dla IDeg+ bolus + OAD vs IGlar + bolus + OAD
SMC 2014 CUA	Szkocja, brak danych	Chorzy z cukrzycą typu 2 z nawracającymi hipoglikemiami	IDeg+ OAD vs IGlar + OAD	Brak danych	-	1-roczny horyzont czasowy	Różnica w QALY: 0,0417 dla IDeg vs IGlar IGlar zdominowany
	Szkocja, brak danych	Chorzy z cukrzycą typu 2	IDeg+ OAD vs IGlar + OAD	Brak danych	-	1-roczny horyzont czasowy	Różnica w QALY: 0,0233 dla IDeg vs IGlar ICUR: 2 315 £/QALY dla IDeg vs IGlar
Carlos 2013, CMA	Meksyk, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2, dotychczas nieleczeni insuliną	IGlar vs MIX	Brak danych	-	1-roczny horyzont czasowy	MIX: 291,39\$ IGlar: 383,52\$
Orozco- Beltrán 2013 CUA	Arabia Saudyjska	Chorzy z cukrzycą typu 2	IGlar + OAD vs BIAsp ± OAD	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	Brak danych	1-roczny/ 30- letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	IGlar dominuje
	Indie						IGlar dominuje
Szmurło 2013 CUA	Polska, perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	Chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie lezeni insuliną NPH	IGlar + OAD vs NPH + OAD IGlar + OAD/bolus vs NPH + OAD/bolus	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	5% - koszty, 3,5% - efekty zdrowotne	Dożywni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	Różnica w QALY: 0,792 dla IGlar + OAD vs NPH + OAD ICUR: 2 010€ /QALY dla IGlar + OAD vs NPH + OAD Różnica w QALY: 0,695 dla IGlar + OAD/bolus vs NPH + OAD/bolus ICUR: 1950€ /QALY dla IGlar + OAD/bolus vs NPH + OAD/bolus
Jugrin 2013 CUA	Belgia, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IDeg + OAD vs IGlar + OAD IDeg + bolus vs IGlar + bolus	Brak danych	-	1-roczny horyzont czasowy	ICUR 4 976€ /QALY dla IDeg + OAD vs IGlar + OAD ICUR: 12 930€ /QALY dla IDeg + bolus vs IGlar + bolus
Evans 2013, Evans 2014 CUA	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	IDeg vs IGlar	Brak danych	-	1-roczny horyzont czasowy	Różnica w QALY: 0,011-0,013 dla IDeg vs IGlar ICUR: 13 078 – 15 795 £ /QALY dla IDeg vs IGlar

Cukrzyca typu 2

Pollock 2012 CUA	UK, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	MIX (BILis 50/50) vs IGlAr MIX (BILis 75/25) vs IGlAr	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	3,5% - koszty, 3,5% - efekty zdrowotne	35-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	IGlar 6,65 QALY MIX (BILis 50/50) 6,77 QALY MIX (BILis 75/25) 6,73 QALY Różnica w QALY: 0,12 dla MIX (BILis 50/50) vs IGlAr BILis dominuje Różnica w QALY: 0,09 dla MIX (BILis 75/25) vs IGlAr BILis dominuje
Samyshkin 2012 CUA	USA, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	Eksenatyd vs IGlAr	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	3% - koszty, 3% - efekty zdrowotne	35-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	Eksenatyd 8,476 QALY IGlAr 8,231 QALY Różnica w QALY: 0,246 dla Eksenatyd vs IGlAr ICUR: 15 936\$/QALY dla Eksenatyd vs IGlAr
Fonseca 2013 CUA	Hiszpania, perspektywa płatnika publicznego	Chorzy z cukrzycą typu 2	Eksenatyd vs IGlAr	Model CORE (model Markowa/analiza Monte-Carlo)	3% - koszty, 3% - efekty zdrowotne	35-letni horyzont czasowy z cyklem trwającym 1 rok	Eksenatyd 8,712 QALY IGlAr 8,534 QALY Różnica w QALY: 0,178 dla Eksenatyd vs IGlAr ICUR: 12 084€/QALY dla Eksenatyd vs IGlAr
Ericsson 2013 CUA	Szwecja, perspektywa społeczna	Chorzy z cukrzycą typu 2	IDeg + OAD vs IGlAr + OAD IDeg + bolus vs IGlAr + bolus	Brak danych	-	1-roczy horyzont czasowy	IDeg + OAD 0,76 QALY IGlAr + OAD 0,69 QALY ICUR 10 082 SEK /QALY dla IDeg + OAD vs IGlAr + OAD IDeg + bolus 0,56 QALY IGlAr + bolus 0,47 QALY ICUR: 36 074 SEK /QALY dla IDeg + bolus vs IGlAr + bolus

Tabela 81. Podsumowanie opublikowanych analiz ekonomicznych.

Porównanie	Wyższa efektywność IGlAr – ICUR	Wyższa efektywność komparatora – ICUR	Brak oceny efektywności
IGlar vs NPH	<15 197 £/QALY (4 analizy) <9 804 \$CAD/QALY (2 analizy) <49 468 CHF/QALY (2 analizy) 642 994 \$CAD/QALY (1 analiza) <52 554 zł/QALY (2 analizy) <43 411 £/QALY (1 analiza) <320 029 £/QALY (1 analiza) <28 889 €/QALY (2 analizy)	brak	Terapia IGlAr tańsza niż terapia NPH (4 analizy)
IGlar vs Eksenatyd	Dominacja (1 analiza)	36 300 \$CAD/QALY (1 analiza) 19 450 CHF/QALY (1 analiza) <28 509 £/QALY (2 analizy) <15 500 €/QALY (4 analizy) 30 018 YTL/QALY (1 analiza) 9 411 £/QALY (1 analiza) <15 936\$/QALY (1 analiza)	brak
IGlar vs IDet	Dominacja (2 analizy)	Dominacja (2 analizy) 1 900 CNY/QALY (1 analiza) <6 516 \$/QALY (2 analizy) 711 182-1 264 263 €/QALY (1 analiza) 2 160€/QALY (1 analiza)	Terapia IGlAr tańsza niż terapia IDet (9 analiz)
IGlar vs MIX	Dominacja (2 analizy) <7 923 \$CAD/QALY (2 analizy) <10 734 900 CNY/QALY (1 analiza)	Dominacja (3 analizy) 6 951 £/QALY (1 analiza) 46 533 \$/QALY (1 analiza) 30 924 \$/QALY (1 analiza) 1541 £/QALY (1 analiza) 3 692 €/QALY (1 analiza) <57 678 zł/QALY (3 analizy)	Terapia IGlAr tańsza niż terapia MIX (2 analizy) Terapia IGlAr droższa niż terapia BIAsp (1 analiza) Terapia IGlAr droższa niż terapia MIX (1 analiza)

IGlar vs Liraglutyd	brak	<15 130 £/QALY (1 analiza)	brak
IGlar vs IDeg	brak	Dominacja (1 analiza) < 36 074 SEK/QALY (1 analiza) <23 759 £/QALY (3 analizy) <12 930€ /QALY (1 analiza)	brak

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności insuliny glargine (IGlar) względem pozostałych zalecanych i dostępnych w Polsce terapii insulinowych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz analizy minimalizacji kosztów.

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją jest insulina glargine w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych (IGlar + OAD) lub insuliny posiłkowej (IGlar + bolus). Jako komparatory zostały wybrane:

- Insulina ludzka dodana do OAD (NPH + OAD) lub insuliny posiłkowej (NPH + bolus),
- Insulina detemir dodana do OAD (IDet + OAD) lub insuliny posiłkowej (IDet + bolus),
- Mieszanki ludzkich insuliny lub analogów ludzkich insuliny (MIX) w monoterapii lub w terapii dodanej do OAD.

Ostatecznie przeprowadzono następujące porównania:

- IGLar + OAD vs NPH + OAD;
- IGLar + OAD vs MIX;
- IGLar + OAD vs MIX + OAD;
- IGLar + OAD vs IDet + OAD;
- IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD;
- IGLar + bolus + OAD vs MIX + OAD;
- IGLar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) a także z perspektywy wspólnej płatnika i świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

Dla porównań, w których stosowano analizę użyteczności kosztów przyjęto dożywotni horyzont czasowy, natomiast dla porównania, w którym zastosowano analizę minimalizacji kosztów przyjęto roczny horyzont czasowy.

Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

W analizie uwzględniono koszty ponoszone przez płatnika publicznego oraz pacjentów na insuliny, doustne leki przeciwcukrzycowe, a także koszty związane z występowaniem powikłań cukrzycy i zapobieganiem ich występowania.

W obliczeniach wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty insulinoterapii i doustnych leków przeciwcukrzycowych (koszty insuliny i OAD uzyskano z obwieszczenia MZ z dnia 24 czerwca 2014 roku),
- pozostałe koszty

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli zawierającej kluczowe parametry modelu wnioskodawcy.

Model

Wnioskodawca wykorzystał model IMS CORE Diabetes Model dostępny po zalogowaniu poprzez stronę internetową www.core-diabetes.com. Model CORE jest kompleksowym modelem Markowa z pamięcią, który umożliwia analizę wpływu stosowania interwencji u pacjentów z cukrzycą na koszty generowane przez tę jednostkę chorobową, a także na jakość i długość życia osób nią dotkniętych. Prawdopodobieństwa przejścia w modelu zależne są od wielu czynników takich jak: stan zdrowotny w jakim znajduje się dany pacjent, charakterystyki pacjenta (wiek, płeć, poziom HbA1c, historia przebytych chorób itp.), czas jaki upłynął od rozpoczęcia choroby czy też czas przebywania w danym stanie zdrowotnym. Każde z szesnastu powikłań związanych z cukrzycą (zawał mięśnia sercowego, dusznica bolesna, niewydolność zastoinowa serca, udar mózgu, choroba naczyń obwodowych, neuropatia, stopa cukrzycowa, retinopatia cukrzycowa, obrzęk płamki, zaćma, nefropatia, hipoglikemia, kwasica ketonowa, kwasica mleczanowa, depresja oraz

śmiertelność z przyczyn innych niż wymienione) jest symulowane w oddzielnym –współzależnym z pozostałymi – pod-modelem Markowa.

W modelu CORE długość cyklu wynosi 1 rok, z wyjątkiem pod-modeli dla stopy cukrzycowej i hipoglikemii. Dla stopy cukrzycowej i ciężkich hipoglikemii przyjęto cykl o długości 1 miesiąca, natomiast dla lekkich hipoglikemii przyjęto długość cyklu wynoszącą 1 dzień.

Użytkownik modelu CORE ma dostęp do zakładki danych wejściowych oraz zestawu danych wejściowych, **nie ma natomiast wglądu w strukturę obliczeniową i nie ma możliwości ingerencji w sposób działania modelu co uniemożliwia jego pełną weryfikację.** Model składa się z kilku modułów danych, które mogą być modyfikowane przez użytkownika:

- Charakterystyki kohorty – w którym określa się charakterystyki modelowanej populacji. Parametry jakie należy podać obejmują:
 - parametry demograficzne (wiek, czas trwania cukrzycy, płeć, rasa);
 - parametry kliniczne (poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), poziom ciśnienia tętniczego (SBP), całkowitego cholesterolu (TC), cholesterolu frakcji HDL oraz LDL, trójglicerydów (TRIG), wartość BMI (Body Mass Index), odsetek palaczy, liczba wypalanych papierosów, spożycie alkoholu)
 - występowanie 15 chorób współistniejących (choroby układu sercowo-naczyniowego, nerkowego, narządu wzroku i inne).
- Charakterystyki porównywanych interwencji – w którym określa się skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych interwencji za pomocą następujących punktów końcowych:
 - Zmiany w parametrach klinicznych: HbA1c, SBP, TC, HDL, LDL, TRIG, BMI;
 - Bezpieczeństwo: występowanie łagodnych i ciężkich hipoglikemii, obrzęków;
 - Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych (niewydolność serca, udar mózgu, zawał serca, choroba naczyń obwodowych, dusznica).
- Koszty związane bezpośrednio ze stosowaniem zdefiniowanych wcześniej interwencji – gdzie wprowadza się dane dotyczące kosztów związanych bezpośrednio ze stosowaniem zdefiniowanych schematów leczenia (np. koszty leków, koszty badań laboratoryjnych i zmiany w diecie i ćwiczeniach). Możliwe jest wprowadzenie danych osobno dla pierwszego roku i dla kolejnych lat terapii.
- Pozostałe dane ekonomiczne – gdzie możliwe jest określenie pozostałych parametrów ekonomicznych takich jak: koszty bezpośrednie (koszty leczenia krótko- i długoterminowych powikłań), koszty pośrednie, stopy dyskontowe (dla kosztów i efektów zdrowotnych) oraz użyteczności (lub spadki użyteczności) związane z poszczególnymi stanami zdrowia i nagłymi zdarzeniami.
- Dane kliniczne – w której określa się dane medyczne i epidemiologiczne takie jak prawdopodobieństwa i ryzyka względne postępu choroby oraz występowania powikłań modelowanych na podstawie parametrów fizjologicznych, charakterystyk oraz stanu zdrowia pacjentów.
- Pozostałe parametry dotyczące praktyki leczenia pacjentów z cukrzycą – inne parametry dotyczące praktyki leczenia chorych z cukrzycą, jak np. odsetek chorych stosujących statyny i leki z grupy ACE-I w ramach profilaktyki chorób układu krążenia, czy odsetek chorych poddawanych badaniom w kierunku retinopatii i chorób nerek.
- W przypadku cukrzycy typu 2 możliwe jest dodatkowo określenie strategii leczenia w przypadku niepowodzenia pierwotnie stosowanej terapii.

Po wprowadzeniu wszystkich danych wejściowych bądź przyjęciu domyślnych wartości należy określić wartości zmiennych istotnych dla samego procesu symulacji. W modelu CORE można przeprowadzić symulacje dwójakiego rodzaju: mikrosymulacje oraz symulacje z zastosowaniem metody bootstrap. Niezależnie od wybranego rodzaju analizy należy określić jej horyzont czasowy, liczebność kohorty, w przypadku symulacji bootstrap również liczbę symulacji, maksymalną wartość prognozy dla krzywych opłacalności.

Symulacje rozpoczynają się od wprowadzenia do modelu określonej przez użytkownika liczby pacjentów. W przypadku mikrosymulacji i symulacji bootstrap bez oceny niepewności 2-go rzędu, wyjściowe charakterystyki pacjentów określone są na podstawie uprzednio zdefiniowanych średnich wartości parametrów. Ponadto dla każdego pacjenta losowane jest, zgodnie z zadaniem prawdopodobieństwem, występowanie współistniejących powikłań – determinują one stan modelu w jakim pacjent rozpoczyna symulację.

Pacjent przemieszcza się między stanami w modelu zgodnie z prawdopodobieństwami przejść, które są zależne od jego indywidualnych cech (np. od poziomu HbA1c). Aby określić czy w danym cyklu pacjent przejdzie do innego stanu modelu (czy zajdzie pewne zdarzenie), losowana jest liczba z rozkładu jednostajnego na przedziale (prawdopodobieństwo wylosowania każdej wartości z tego przedziału jest takie samo), która następnie porównywana jest z prawdopodobieństwem przejścia (zajścia zdarzenia). Jeżeli wylosowana liczba jest mniejsza lub równa od prawdopodobieństwa, pacjent przechodzi do odpowiedniego stanu modelu. Procedura powtarzana jest dla każdego pacjenta w każdym cyklu i w każdym pod-modelu. Dotychczasowa ścieżka życia pacjenta ma istotny wpływ na dalszy przebieg choroby, gdyż wraz z każdym kolejnym cyklem modelu, w zależności od postępu indywidualnych czynników ryzyka, dostosowywane są

odpowiednio prawdopodobieństwa przejścia między stanami. Symulacja kończy się po osiągnięciu założonego horyzontu czasowego. Procedura ta wykonywana jest dwa razy: przy założeniu stosowania interwencji badanej oraz komparatora. Na podstawie tak wygenerowanych ścieżek leczenia zliczane są dla obu porównywanych opcji terapeutycznych koszty leczenia pacjenta (bezpośrednie / pośrednie), długość życia (LYG) długość życia skorygowana jakością (QALY) oraz inne wyniki dotyczące kosztów i efektów zdrowotnych.

W ramach mikrosymulacji przeprowadza się obliczenia dla zdefiniowanej przez użytkownika liczby pacjentów, a jako wynik uzyskuje się średnie wartości i odchylenia standardowe dla tak określonej kohorty. W symulacjach bootstrap bez próbkowania (bez oceny niepewności 2-go rzędu) przeprowadza się domyślnie 1000 symulacji po 1000 pacjentów, a wyniki dla każdej grupy 1000 pacjentów zostają uśrednione i zaprezentowane na wykresie. Wyniki tych symulacji prezentowane są jako średnie uzyskane we wszystkich symulacjach (dla 1000 x 1000 pacjentów) oraz odchylenia pomiędzy wynikami dla symulowanych kohort.

W tabeli poniżej znajdują się główne parametry włączone do modelu. Ze względu na dużą ilość parametrów przedstawiono jedynie ich wartości. Źródła danych oraz sposoby ich wyliczenia znajdują się w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Należy zwrócić uwagę, iż Agencja nie zgłasza zastrzeżeń do sposobów wyliczania parametrów włączonych do analizy jak również ich źródeł.

Tabela 82. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [na podst. Tab. 54, Tab. 55, Tab. 1, Tab. 6, Tab. 17, Tab. 27, Tab. 38, Tab. 128, Tab. 129, AE wnioskodawcy].

Roczne koszty insulinoterapii w schematach skojarzonych z OAD										
Schemat	Dawka dzienna insuliny [IU]	Roczne koszty ^a [zł]								
		NFZ			NFZ + pacjenci					
		Bazalna	OAD ^b	Razem	Bazalna	OAD ^b	Razem			
IGlar + OAD bez RSS	37,8	1563	168	1731	2233	351	2585			
IGlar + OAD z RSS										
IDet + OAD bez RSS	57,0	2357	168	2525	3456	351	3808			
IDet + OAD bez RSS (Rosenstock 2008)	67,8	2804	168	2972	4111	351	4462			
IDet + OAD bez RSS (Meneghini 2013)	45,8	1894	168	2062	2777	351	3128			
IDet + OAD z RSS	57,0									
IDet + OAD z RSS (Rosenstock 2008)	67,8									
IDet + OAD z RSS (Meneghini 2013)	45,8									
NPH + OAD	35,2	803	168	971	861	351	1212			
MIX monoterapia (ludzkie)	44,9	1024	0	1024	1113	0	1113			
MIX +OAD (analogi)		1044	168	1192	1483	351	1834			

Roczne koszty insulinoterapii w schematach skojarzonych z insuliną podawaną w bolusie oraz OAD										
Schemat	Dawka dzienna insuliny		Roczne koszty ^a [zł]							
	Bazalna [IU]	Bolus [IU]	NFZ				NFZ + pacjenci			
			Bazalna	Bolus	OAD ^b	Razem	Bazalna	Bolus	OAD ^b	Razem
IGlar + Bolus ± OAD bez RSS	44,9	29,0	1 856	662	168	2687	2 652	844	351	3847
IGlar + Bolus ± OAD z RSS										
IDet + Bolus ± OAD bez RSS	57,2	32,6	2 366	743	168	3276	3 468	946	351	4766
IDet + Bolus ± OAD z RSS										
NPH + Bolus ± OAD	41,4	22,9	943	522	168	1633	1 012	665	351	2028
MIX + OAD	73,0		1665		168	1833	2021		351	2372

Charakterystyki początkowe pacjentów z T2DM			
Kategoria	Parametr	Wartość przyjęta w analizie	
		Terapia dodana do OAD	Terapia dodana do insuliny posiłkowej
Dane demograficzno-kliniczne	Wiek	57,6 lat	56,7 lat
	Płeć	51,7% mężczyzn	
	Rasa	100% rasa biała	
	BMI	30,62 kg/m ²	31,79 kg/m ²
	Średni czas trwania T2DM	9,6 lat	11,2 lat
	HbA1c	8,80%	8,68%
Czynniki ryzyka	SBP	139,8 mm Hg	
	TC	195,7 mg/dL	
	HDL	50,3 mg/dL	
	LDL	112,1 mg/dL	

	TRIG	172,7 mg/dL			
	Odsetek palaczy	18,8%			
	Liczba papierosów dziennie	2 dziennie			
	Spożycie alkoholu	141,75 g tygodniowo ^c			
Częstość występowania powikłań T2DM według odnalezionych badań^d					
Komplikacje	DEPAC	PDRA	OPTIMO	PDS	CORE
Sercowo-naczyniowe					
Zawał mięśnia sercowego	12,40%	–	7,90%	10,70%	15,25%
Dławica piersiowa	31,00%	–	–	–	9,45%
Choroba naczyń obwodowych	15,60%	11,00%	–	–	10,7%
Udar mózgu	7,20%	–	5,30%	6,20%	12,7%
Niewydolność serca	–	–	–	–	0
Migotanie przedsionków	–	–	–	–	3%
Przerost lewej komory serca	–	–	–	–	3%
Schorzenia nerek					
Mikroalbuminuria	–	–	–	–	13,9%
Białkomocz	–	–	–	–	13,9%
Schyłkowa niewydolność nerek	0,47%	–	–	–	0
Retinopatie					
Retinopatia nieproliferacyjna	–	–	–	–	66,1%
Proliferacyjna retinopatia cukrzycowa	–	–	–	–	6%
Ciężka utrata wzroku	0,34%	–	–	–	7,9%
Obrzęk plamki	–	–	–	–	0
Zaćma	–	–	–	–	14%
Niezakażone owrzodzenie stopy	2,10%	2,70%	–	5,00%	10,5%
Zakażone owrzodzenie stopy	–	–	–	–	0
Uleczone owrzodzenie stopy	–	–	–	–	0
Amputacja	1,70%	–	–	–	3,6%
Inne					
Neuropatia	31%	32,50%	–	19,30%	0
Komplikacje depresji	–	–	–	–	0
Podsumowanie wartości parametrów dot. efektywności dla IGlar w terapii dodanej do OAD^e					
Interwencja	Parametry modelu (SE) – analiza podstawowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wynik metaanalizy względem IGlar + OAD	
Zmiana HbA1c [%]					
IGlar + OAD	-1,3727 (0,0208)	-	-	-	
NPH + OAD	-1,3027 (0,0225)	-1,2427	-1,3627	-0,07 [-0,13; -0,01]	
MIX	-1,0127 (0,0895)	-0,8327	-1,1927	-0,36 [-0,54; -0,18]	
MIX + OAD	-1,6327 (0,0683)	-1,4927	-1,7727	0,26 [0,12; 0,40]	
IDet + OAD (Meneghini 2013)	-1,0727 (0,0789)	-0,9127	-1,2327	-0,30 [-0,46; -0,14]	
IDet + OAD (Rosenstock 2008)	-1,3327 (0,1103)	-1,1127	-1,5527	-0,04 [-0,26; 0,18]	
Zmiana masy ciała [kg]					
IGlar + OAD	2,1339 (0,0606)	-	-	-	
NPH + OAD	1,8139 (0,1645)	1,4939	2,1439	0,32 [-0,01; 0,64]	
MIX	4,1539 (1,5764)	1,0639	7,2439	-2,02 [-5,11; 1,07]	
MIX + OAD	3,4039 (0,1491)	3,1039	3,6939	-1,27 [-1,56; -0,97]	
IDet + OAD (Meneghini 2013)	0,6339 (0,3259)	-0,0361	1,2439	1,50 [0,89; 2,17]	
IDet + OAD (Rosenstock 2008)	1,43397 (0,3412)	0,7639	2,1039	0,70 [0,03; 1,37]	
Zmiana BMI [kg/m²]					
IGlar + OAD	0,7651 (0,0217)	-	-	Obliczone na podstawie masy ciała i przy założeniu przeciętnego wzrostu 1,67 m.	
NPH + OAD	0,6504 (0,0590)	0,5357	0,7687		
MIX	1,4894 (0,5652)	0,3815	2,5974		
MIX + OAD	1,2205 (0,0535)	1,1129	1,3245		
IDet + OAD (Meneghini 2013)	0,2273 (0,1168)	-0,0129	0,4460		
IDet + OAD (Rosenstock 2008)	0,5141 (0,1223)	0,2739	0,7544		
Częstość hipoglikemii ogółem (na 100 pacjento-lat)					

IGlar + OAD	1377,0	-	-	-
NPH + OAD	1463,0	1249,0	1696,0	-0,86 [-3,02; 1,30] na pacjenta/rok
MIX	1957,0	1664,6	2259,0	-5,80 [-8,72; -2,88] na pacjenta/rok
MIX + OAD	1866,0	1610,0	2135,0	-4,89 [-7,41; -2,36] na pacjenta/rok
IDet + OAD (Meneghini 2013)	1255,0	-	-	1,22 na pacjenta/rok
IDet + OAD (Rosenstock 2008)	1337,0	-	-	0,40 na pacjenta/rok
Częstość hipoglikemii ciężkich (na 100 pacjento-lat)				
IGlar + OAD	5,1	-	-	-
NPH + OAD	14,1	7,1	22,1	-0,09 [-0,17; -0,02] na pacjenta/rok
MIX	10,1	4,7	15,1	-0,05 [-0,10; 0,004] na pacjenta/rok
MIX + OAD	12,1	2,1	22,1	-0,07 [-0,17; 0,03] na pacjenta/rok
IDet + OAD (Meneghini 2013)	3,1	-	-	0,02 na pacjenta/rok
IDet + OAD (Rosenstock 2008)	5,1	-	-	0 na pacjenta/rok
Częstość hipoglikemii łagodnych (na 100 pacjento-lat)				
IGlar + OAD	1372,0	-	-	Obliczone jako różnica między częstością hipoglikemii ogółem i hipoglikemii ciężkich
NPH + OAD	1449,0	1242,0	1674,0	
MIX	1947,0	1660,0	2244,0	
MIX + OAD	1854,0	1608,0	2113,0	
IDet + OAD (Meneghini 2013)	1252,0	-	-	
IDet + OAD (Rosenstock 2008)	1332,0	-	-	
Podsumowanie wartości parametrów dot. efektywności dla IGlar w terapii dodanej do insuliny bolusowej^e				
Interwencja	Parametry modelu (SE) – analiza podstawowa	Wartość minimalna	Wartość maksymalna	Wynik metaanalizy względem IGlar + bolus
Zmiana HbA1c [%]				
IGlar + bolus	-1,5660 (0,0586)	-	-	-
NPH + bolus	-1,5896 (0,1540)	-1,2666	-1,9125	0,02 [-0,30; 0,35]
MIX + bolus	-1,4360 (0,0740)	-1,2460	-1,6160	-0,13 [-0,32; 0,05]
IDet + bolus	-1,3185 (0,0547)	-1,1615	-1,4756	-0,25 [-0,40; -0,09]
Zmiana masy ciała [kg]				
IGlar + bolus	2,7144 (0,1533)	-	-	-
NPH + bolus	3,1683 (0,5418)	2,1001	4,2365	-0,45 [-1,52; 0,61]
MIX + bolus	2,6544 (0,2141)	2,2244	3,0944	0,06 [-0,38; 0,49]
IDet + bolus	1,4740 (0,3256)	0,8255	2,1225	1,24 [0,59; 1,89]
Zmiana BMI [kg/m²]				
IGlar + bolus	0,9733 (0,0550)	-	-	Obliczone na podstawie masy ciała i przy założeniu przeciętnego wzrostu 1,67 m.
NPH + bolus	1,1360 (0,1943)	0,7530	1,5191	
MIX + bolus	0,9518 (0,0768)	0,7976	1,1095	
IDet + bolus	0,5285 (0,1168)	0,2960	0,7610	
Częstość hipoglikemii ogółem (na 100 pacjento-lat)				
IGlar + bolus	1935,7	-	-	-
NPH + bolus	1600,7	1159,7	2041,7	3,40 [-0,93; 7,73] na pacjenta/rok
MIX + bolus	1848,7	1650,7	2056,7	0,87 [-1,08; 2,82] na pacjenta/rok
IDet + bolus	1765,6	1416,4	2117,0	1,70 [-1,74; 5,14] na pacjenta/rok
Częstość hipoglikemii ciężkich (na 100 pacjento-lat)				
IGlar + bolus	6,9	-	-	-
NPH + bolus	11,9	3,9	19,9	bd Założono wyn k jak dla MIX + bolus: -0,05 [-0,13; 0,03] na pacjenta/rok
MIX + bolus	11,9	3,9	19,9	0,05 [-0,13; 0,03] na pacjenta/rok
IDet + bolus	8,0	1,4	14,6	-0,01 [-0,08; 0,05] na pacjenta/rok
Częstość hipoglikemii łagodnych (na 100 pacjento-lat)				
IGlar + bolus	1928,8	-	-	Obliczone jako różnica między częstością hipoglikemii ogółem i hipoglikemii ciężkich
NPH + bolus	1588,8	1155,8	2021,8	
MIX + bolus	1836,8	1646,8	2036,8	
IDet + bolus	1757,6	1415,0	2102,4	
Wartości użyteczności przyjęte w analizie				
Stan		Użyteczność / zmiana	SD	Źródło danych

Cukrzyca typu 2

	użyteczności					
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785 ^f	0,05	Clarke 2002			
Zawał mięśnia sercowego (MI) – rok zdarzenia	-0,055 ^g	0,0066	Clarke 2002			
Zawał mięśnia sercowego (MI) – kolejne lata po zdarzeniu	0,730 ^f	0,0504	Clarke 2002			
Dławica piersiowa (AP)	0,695 ^f	0,0533	Clarke 2002			
Zastoinowa niewydolność serca (CHF)	0,677 ^f	0,0588	Clarke 2002			
Udar mózgu – rok zdarzenia	-0,164 ^g	0,0563	Clarke 2002			
Udar mózgu – kolejne lata po zdarzeniu	0,621 ^f	0,0753	Clarke 2002			
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	0,724 ^f	0,0522	Bagust 2005			
Mikroalbuminuria	0,785 ^f	0	Założenie			
Białkomocz	0,737 ^f	0,0546	Bagust 2005			
Hemodializa	0,610 ^f	0,0573	Bagust 2005			
Dializa otrzewnowa	0,610 ^f	0,0573	Bagust 2005			
Transplantacja nerki	0,785 ^f	0	Założenie			
Retinopatia cukrzycowa nieproliferacyjna	0,745 ^f	0,0204	Fenwick 2012			
Retinopatia cukrzycowa proliferacyjna	0,715 ^f	0,0203	Fenwick 2012			
Obrzęk płamki	0,745 ^f	0,0204	Fenwick 2012			
Znaczna utrata wzroku / ślepotą	0,711 ^f	0,056	Clarke 2002			
Zaćma	0,768 ^f	0,0506	Lee 2012			
Neuropatia	0,701 ^f	0,0519	Bagust 2005			
Stopa cukrzycowa	0,615 ^f	0,0535	Bagust 2005			
Amputacja – rok zdarzenia	-0,280 ^g	0,0561	Clarke 2002			
Amputacja – kolejne lata po zdarzeniu	0,505 ^f	0,0751	Clarke 2002			
Znaczna hipoglikemia	-0,012 ^g	0,0015	Currie 2006			
Nieznaczna hipoglikemia	0 ^g	-	Założenie			
Kwasica ketonowa	0 ^g	-	Założenie			
Kwasica mleczanowa	0 ^g	-	Założenie			
Obrzęki	0 ^g	-	Założenie			
Koszty powikłań i świadczeń profilaktycznych w modelu – podsumowanie						
Kategoria kosztowa	NFZ			NFZ + pacjent		
	Analiza podstawowa	Wartość min.	Wartość max.	Analiza podstawowa	Wartość min.	Wartość max.
Statyny	65,76	59,19	72,34	208,47	187,62	229,31
ACE-I	54,97	49,48	60,47	199,82	179,83	219,80
Diuretyki	64,95	58,45	71,44	121,58	109,42	133,74
Badania kontrolne	35,00	31,50	38,50	35,00	31,50	38,50
Badania kontrolne	70,00	63,00	77,00	70,00	63,00	77,00
Badania kontrolne	35,00	31,50	38,50	35,00	31,50	38,50
Badania kontrolne – stopa cukrzycowa	35,00	31,50	38,50	35,00	31,50	38,50
Zawał serca – rok wystąpienia	12 679,37	11 411,43	13 947,30	12 765,80	11 489,22	14 042,38
Zawał serca – kolejne lata	2 707,89	2 437,10	2 978,68	2 794,33	2 514,89	3 073,76
Dusznicza bolesna – rok wystąpienia	819,37	737,43	901,31	868,11	781,30	954,93
Dusznicza bolesna – kolejne lata	819,37	737,43	901,31	868,11	781,30	954,93
Niewydolność serca – rok wystąpienia	6 700,69	6 030,63	7 370,76	6 709,70	6 038,73	7 380,67
Niewydolność serca – kolejne lata	6 700,69	6 030,63	7 370,76	6 709,70	6 038,73	7 380,67
Udar – rok wystąpienia	12 711,88	11 440,69	13 983,07	12 727,30	11 454,57	14 000,04
Udar – kolejne lata	437,95	394,15	481,74	453,37	408,04	498,71
Udar – zgon w pierwszych 30 dniach	3 812,83	3 431,54	4 194,11	3 812,83	3 431,54	4 194,11
Choroba naczyń obwodowych – rok wystąpienia	594,82	535,34	654,30	594,82	535,34	654,30
Choroba naczyń obwodowych – kolejne lata	594,82	535,34	654,30	594,82	535,34	654,30

Hemodializy – pierwszy rok	71 531,97	64 378,78	78 685,17	71 531,97	64 378,78	78 685,17
Hemodializy – kolejne lata	68 921,84	62 029,66	75 814,03	68 921,84	62 029,66	75 814,03
Dializy otrzewnowe – pierwszy rok	86 935,09	78 241,58	95 628,60	86 935,09	78 241,58	95 628,60
Dializy otrzewnowe – kolejne lata	84 324,96	75 892,46	92 757,45	84 324,96	75 892,46	92 757,45
Przeszczep nerki – pierwszy rok	60 126,50	54 113,85	66 139,15	60 393,60	54 354,24	66 432,96
Przeszczep nerki – kolejne lata	13 456,14	12 110,53	14 801,76	13 747,52	12 372,77	15 122,27
Ciężka hipoglikemia	114,06	102,65	125,46	117,18	105,46	128,90
Kwasica ketonowa	2 514,44	2 263,00	2 765,88	2 514,44	2 263,00	2 765,88
Kwasica mleczanowa	2 514,44	2 263,00	2 765,88	2 514,44	2 263,00	2 765,88
Laseroterapia	1 950,00	1 755,00	2 145,00	1 950,00	1 755,00	2 145,00
Zabieg usunięcia zaćmy	2 537,09	2 283,38	2 790,80	2 540,62	2 286,56	2 794,68
Obserwacja pacjenta po zabiegu usunięcia zaćmy	70,00	63,00	77,00	70,00	63,00	77,00
Utrata wzroku – rok wystąpienia	2 833,11	2 549,80	3 116,42	2 833,11	2 549,80	3 116,42
Utrata wzroku – kolejne lata	270,00	243,00	297,00	270,00	243,00	297,00
Neuropatia – rok wystąpienia	689,05	620,15	757,96	759,59	683,63	835,54
Neuropatia – kolejne lata	404,00	363,60	444,40	474,53	427,08	521,98
Amputacja (bez protezy)	8 919,49	8 027,54	9 811,44	8 919,49	8 027,54	9 811,44
Amputacja z protezą	13 166,36	11 849,72	14 483,00	13 166,36	11 849,72	14 483,00
Zgorzel	4 714,55	4 243,09	5 186,00	4 794,52	4 315,06	5 273,97
Obserwacja po skutecznej terapii owrzodzeń	35,00	31,50	38,50	35,00	31,50	38,50
Zakażone owrzodzenia	770,92	693,83	848,01	867,37	780,63	954,10
Niezakażone owrzodzenia	35,00	31,50	38,50	35,00	31,50	38,50
Historia amputacji	185,88	167,30	204,47	185,88	167,30	204,47

a) Przy założeniu 365,25 dni w roku; b) Przy założeniu 2000 mg metoforminy i 2 mg glimepirydu dziennie; c) na podstawie modelu CORE – 5 uncji / tydzień (1 uncja ≈ 28,35 g); d) pogrubiono wartości przyjęte w analizie podstawowej; e) pogrubiono parametry istotnie statystycznie; f) użyteczność; g) zmiana użyteczności.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Analiza ekonomiczna została przeprowadzona na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w związku z czym wszystkie ograniczenia analizy klinicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.
- W analizie wykorzystano model CORE. Wszystkie ograniczenia tego modelu są również ograniczeniami niniejszej analizy. W szczególności wyniki analizy przeprowadzono przy założeniu, że efekt terapeutyczny oceniony w ograniczonym horyzoncie czasowym jest stały w czasie i będzie utrzymywał się w całym horyzoncie życia chorego (początkowa średnia zmiana HbA1c, masy ciała lub częstość hipoglikemii).
- W analizie przyjęto, że schematy leczenia pacjentów pozostają niezmiennie do końca życia chorego. W rzeczywistości terapia pacjentów z cukrzycą jest procesem dynamicznym – modyfikowane są dawki, schematy leczenia i poszczególne preparaty. Przyjęte założenie może prowadzić do zaniżania wyników klinicznych uzyskiwanych w modelu, ze względu na brak dopuszczenia możliwości dopasowania skuteczniejszej terapii u pacjentów z ograniczoną odpowiedzią na dotychczas stosowane schematy leczenia.
- W obliczeniach kosztów terapii schematów z zastosowaniem preparatów krótkodziałających zastosowano średnie koszty leków bez uwzględniania podziału na insuliny ludzkie i analogi insuliny. Założenie to może się wiązać z nieznacznym niedoszacowaniem kosztów insulinoterapii – w większości badań uwzględnionych w analizie klinicznej pacjenci stosowali analogi insuliny krótkodziałających (droższe niż preparaty klasyczne). Wpływ przyjętego uproszczenia wydaje się być niewielki i dotyczy w podobnym zakresie wszystkich schematów typu basal + bolus.
- W obliczeniach kosztów terapii schematów z zastosowaniem mieszanek insulinowych, odnosząc się do schematów terapii w badaniach włączonych do analizy klinicznej [5] dla porównań MIX + OAD zastosowano średni koszt mieszanek insulin analogowych, a dla porównań z zastosowaniem MIX w monoterapii – średni koszt mieszanek insulin ludzkich. Mieszanki insulin analogowych są do ok. 40% droższe niż odpowiednie preparaty insulin ludzkich. Wskazane rozróżnienie przeprowadzono ze względu na potencjalne różnice efektywności mieszanek insulin ludzkich i analogów insuliny i próbę jak najwierniejszej adaptacji wyników analizy klinicznej na potrzeby analizy opłacalności. Należy jednak zwrócić uwagę, że rozróżnienie to nie musi odpowiadać rzeczywistym standardom stosowania mieszanek insuliny w polskiej praktyce medycznej. W obliczeniach przeprowadzonych przy zastosowaniu dawek z raportu Insulinoterapia (wariant analizy wrażliwości) wykorzystano średnie koszty preparatów typu MIX (bez rozróżnienia na analogi insuliny i mieszanki insulin ludzkich).

- W analizie założono, że dawkowanie insuliny glargine jest określone odrębnie dla obu analizowanych głównych schematów: IGlar + OAD i IGlar + bolus + OAD, jednak w obrębie schematu jest już jednakowe dla wszystkich porównań (vs NPH, IDet i MIX we właściwych terapiach skojarzonych). W rzeczywistości pacjenci, dla których przeprowadzone są poszczególne porównania mogą wymagać różnych dobowych dawek insuliny (potencjalnie różny stopień zaawansowania cukrzycy). Przyjęte założenie może wpływać na niedoszacowanie lub przeszacowanie bezwzględnych kosztów insulinoterapii w poszczególnych schematach, nie ma jednak wpływu na wyniki względne (różnice dobowego zużycia insuliny określone były odrębnie dla każdego porównania).
- W podstawowym wariancie obliczeń zastosowano dawkowanie określone na podstawie danych z badań randomizowanych. Zużycie leków w trakcie badań klinicznych może jednak odbiegać od standardów realizowanych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej. O poziomie możliwych rozbieżności mogą świadczyć różnice dawek w badaniach klinicznych, obserwacyjnych i określone na podstawie raportów Insulinoterapia i Pacjenter. W większości przypadków dawki stosowane w badaniach klinicznych są wyższe niż dawki określone na podstawie innych źródeł. Podejście takie zostało przyjęte w wyniku konieczności zestawienia efektów zdrowotnych z odpowiadającym im zużyciem leków. W szczególności różnice w efektywności (lub ich brak) zależą od stosunku dawek porównywanych insulin, zmienianie proporcji dawek przy jednoczesnym pozostawieniu różnic w skuteczności prowadziłyby do uzyskania niewiarygodnych wyników.
- Schematy leczenia poszczególnych powikłań cukrzycy i prowadzenia profilaktyki chorób układu krążenia określone były częściowo arbitralnie. Nie dla wszystkich parametrów charakteryzujących terapię poszczególnych stanów zdrowia możliwe było odnalezienie odpowiednich danych dotyczących rzeczywistej praktyki postępowania w warunkach polskich. W rzeczywistości schematy leczenia poszczególnych powikłań i standardy realizacji profilaktyki chorób krążenia mogą w związku z powyższym w mniejszym lub większym stopniu odbiegać od schematów określonych dla celów analizy. Szczególnie utrudnione było określenie rzeczywistych zasad postępowania terapeutycznego w przypadku stanów neuropatii cukrzycowej, stopy cukrzycowej i owrzodzeń – praktyka kliniczna dla tych powikłań choroby jest ściśle zindywidualizowana, ponadto częste współwystępowanie tych powikłań utrudnia określenie standardów postępowania charakterystycznych dla każdego z powikłań osobno. Niepewność dotycząca zasad postępowania terapeutycznego ma wpływ na istotną niepewność oszacowań kosztów leczenia powikłań i profilaktyki chorób układu krążenia. Aspekt kosztowy jest istotnym ograniczeniem niniejszej analizy, jednak ze względu na strukturę wyników ekonomicznych i relatywnie niewielkie różnice w zakresie tych kosztów dla poszczególnych schematów insulinoterapii, wpływ niepewności parametrów kosztowych na wyniki analizy jest relatywnie niewielki.
- Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, za wyjątkiem hipoglikemii (brak statystycznie znamiennych różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami lub różnice na korzyść interwencji ocenianej).
- Ze względu na brak znajomości propozycji umów podziału ryzyka wysuniętych przez producenta insuliny detemir, w przypadku wariantu uwzględniającego RSS przyjęto dla niej takie same założenia mechanizmu podziału ryzyka jak dla insuliny glargine.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 83. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag.
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag.
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od	TAK	Brak uwag.

założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?		
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak uwag.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag.
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag.
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Brak uwag.

* - 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)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wykorzystanie modelu zewnętrznego IMS CORE Diabetes Model, uwzględniającego szeroki zakres konsekwencji cukrzycy a jednocześnie wszechstronnie walidowanego wewnątrz jak i zewnątrz niezależnie od wnioskodawcy, zdecydowanie podnosi wiarygodność analizy i praktycznie wyklucza możliwość popełnienia prostych błędów programowania modelu.

W AOTM przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie zidentyfikowano błędów w trakcie sprawdzania modelu wnioskodawcy, w tym błędów w obliczeniach i ekstrakcji danych.

Analiza została opisana w sposób bardzo profesjonalny i wyczerpujący. Opis pozwala na weryfikację analizy.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Metodykę przeprowadzenia analizy uzależniono od uzyskanych wyników w zakresie inkrementalnego QALY. Analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono dla wszystkich porównań, dla których w wyniku przeprowadzonych symulacji uzyskano różnicę w efektach zdrowotnych równą co najmniej 0,05 QALY. Dla porównania, dla którego uzyskano różnicę w efektach zdrowotnych równą lub mniejszą niż 0,05 QALY przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów w rocznym horyzoncie czasowym.

Zestawienie efektów

Tabela 84. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych [na podst. Tab. 133, Tab. 149 AE wnioskodawcy]

Efekty zdrowotne	IGlar + OAD	NPH + OAD	MIX + OAD	MIX	IDet + OAD*	IDet + OAD**	IGlar + bolus + OAD	NPH + bolus + OAD	MIX + OAD	IDet + bolus + OAD
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	6,020	5,856	5,949	5,832	6,019	6,015	6,144	6,045	6,014	6,070
Liczba lat życia (LY)	8,709	8,510	8,625	8,468	8,711	8,704	8,888	8,763	8,724	8,792

*Meneghini 2013, **Rosenstock 2008

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 6,020 QALY dla schematu IGlAr + OAD, 5,856 QALY dla schematu NPH + OAD, 5,949 QALY dla schematu MIX + OAD oraz 5,832 QALY dla schematu MIX oraz 6,019 QALY i 6,015 QALY dla schematu IDet + OAD (na podstawie badań Meneghini 2013 i Rosenstock 2008).

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła 6,144 QALY dla schematu IGlAr + bolus + OAD, 6,045 QALY dla schematu NPH + bolus + OAD, 6,014 QALY dla schematu MIX + OAD oraz 6,070 QALY dla schematu IDet + bolus + OAD.

Analiza minimalizacji kosztów

Różnice pomiędzy schematem IGlAr + OAD a schematami IDet + OAD (na podstawie badań Meneghini 2013 i Rosenstock 2008) wyniosła mniej niż 0,05 QALY. W związku z powyższym dla tego porównania wykonano analizę minimalizacji kosztów. Wyniki zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 85. Wyniki analizy ekonomicznej IGlAr + OAD vs IDet + OAD – analiza minimalizacji kosztów. [na podst. Tab. 137, Tab. 140, Tab. 143, Tab. 146 AE wnioskodawcy]

Kategoria	IGlar + OAD	IDet + OAD	IGlar + OAD vs IDet + OAD
Perspektywa NFZ			
Wariant bez RSS			
Koszty całkowite [zł]	1 769	2 563	-794
Wariant z RSS			
Koszty całkowite [zł]	1 297	1 858	-560
Perspektywa wspólna			
Wariant bez RSS			
Koszty całkowite [zł]	2 638	3 862	-1 224
Wariant z RSS			
Koszty całkowite [zł]	2 167	3 157	-991

Z perspektywy NFZ całkowity roczny koszt terapii w schemacie IGlAr + OAD wyniósł (bez RSS/z RSS) 1 769/1 297 zł, natomiast w schemacie IDet + OAD wyniósł 2 563/1 858 zł. Różnica całkowitych rocznych kosztów terapii pomiędzy schematami IGlAr + OAD i IDet + OAD wyniosła -794/-560 zł wskazując, że terapia IGlAr + OAD jest tańsza niż terapia IDet + OAD.

Z perspektywy wspólnej całkowity roczny koszt terapii w schemacie IGlAr + OAD wyniósł (bez RSS/z RSS) 2 638/2 167 zł, natomiast w schemacie IDet + OAD wyniósł 3 862/3 157 zł. Różnica całkowitych rocznych kosztów terapii pomiędzy schematami IGlAr + OAD i IDet + OAD wyniosła -1 224/-991 zł wskazując, że terapia IGlAr + OAD jest tańsza niż terapia IDet + OAD.

Dla pozostałych porównań różnica w efektach zdrowotnych poszczególnych schematów leczenia wynosiła więcej niż 0,05 QALY. W związku z tym przeprowadzono analizę użyteczności kosztów. Zestawienie kosztów poszczególnych schematów leczenia jak również wyniki analizy ekonomicznej zaprezentowano i opisano poniżej.

Zestawienie kosztów

Tabela 86. Zestawienie kosztów . [na podst. Tab. 135, Tab. 138, Tab. 141, Tab. 144, Tab. 151, Tab. 153, Tab. 155, Tab. 157. AE wnioskodawcy]

Kategoria kosztów	IGlar + OAD	NPH + OAD	MIX + OAD	MIX	IGlar + bolus + OAD	NPH + bolus + OAD	MIX + OAD	IDet + bolus + OAD
Perspektywa NFZ								
Wariant bez RSS								
Koszty insulinoterapii [zł]	14572	813	9952	8420	22 983	13 807	15 440	27 784
Pozostałe koszty ^a [zł]	24 365	24 335	23 507	25 080	24 203	23 789	24 220	24 684
Koszty całkowite [zł]	38 937	32 348	33 459	33 500	47 186	37 596]	39 660	52 468
Wariant z RSS								
Koszty insulinoterapii [zł]	10 699	8 013	9 952	8 420	18 309	13 807	15 440	21 878
Pozostałe koszty ^a [zł]	24 364	24 335	23 507	25 080	24 202	23 789	24 220	24 684
Koszty całkowite [zł]	35 063	32 348	33 459	33 500	42 511	37 596	39 660	46 562
Perspektywa wspólna								
Wariant bez RSS								
Koszty insulinoterapii [zł]	21 752	10 009	15 310	9 154	28 232	17 145	19 984	34 507
Pozostałe koszty ^a [zł]	26 169	26 099	25 284	26 848	26 028	25 587	26 018	26 501

Koszty całkowite [zł]	47 921	36 108	40 594	36 002	54 260	42 732	46 002	61 008
Wariant z RSS								
Koszty insulinoterapii [zł]	17 879	10 009	15 310	9 154	32 907	17 145	19 984	40 412
Pozostałe koszty ^a [zł]	26 168	26 099	25 284	26 848	26 028	25 587	26 018	26 502
Koszty całkowite [zł]	44 047	36 108	40 594	36 002	58 935	42 732	46 002	66 914

a) koszty powikłań oraz koszty monitorowania terapii

Koszty schematu IGLar + OAD

W dożywotnym horyzoncie czasowym y perspektywy NFZ całkowity koszt terapii w schemacie IGLar + OAD wyniósł (bez RSS/z RSS) 38 937/35 063 zł, w schemacie NPH + OAD wyniósł 32 348/32 348 zł, w MIX + OAD 33 459/33 459 zł, natomiast w schemacie MIX wyniósł 33 500/33 500 zł.

W dożywotnym horyzoncie czasowym y perspektywy wspólnej całkowity koszt terapii w schemacie IGLar + OAD wyniósł (bez RSS/z RSS) 47 921/44 047 zł, w schemacie NPH + OAD wyniósł 36 108/36 108 zł, w MIX + OAD 40 594/40 594 zł, natomiast w schemacie MIX wyniósł 33 002/36 002 zł.

Koszty schematu IGLar + bolus + OAD

W dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ całkowity koszt terapii w schemacie IGLar + bolus + OAD wyniósł (bez RSS/z RSS) 47 186/42 511 zł, w schemacie NPH + bolus + OAD wyniósł 37 596/37 596 zł, w MIX + OAD 39 660/39 660 zł, natomiast w schemacie IDet + bolus + OAD wyniósł 52 562/46 562 zł.

W dożywotnym horyzoncie czasowym z perspektywy wspólnej całkowity koszt terapii w schemacie IGLar + bolus + OAD wyniósł (bez RSS/z RSS) 54 260/58 935 zł, w schemacie NPH + bolus + OAD wyniósł 42 732/42 732 zł, w MIX + OAD 46 002/46 002 zł, natomiast w schemacie IDet + bolus + OAD wyniósł 61 008/66 914 zł.

Wyniki analizy ekonomicznej

Tabela 87. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [na podst. Tab. 135, Tab. 136, Tab. 138, Tab. 139, Tab. 141, Tab. 142, Tab. 144, Tab. 145, Tab. 151, Tab. 152, Tab. 153, Tab. 154, Tab. 155, Tab. 156, Tab. 157, Tab. 158 AE wnioskodawcy]

Parametr	IGlar + OAD			IGlar + bolus + OAD		
	vs NPH + OAD	vs MIX + OAD	vs MIX	vs NPH + bolus + OAD	vs MIX + OAD	vs IDet + bolus + OAD
Różnica QALY	0,164	0,071	0,188	0,099	0,129	0,074
Różnica LY	0,200	0,084	0,241	0,125	0,164	0,095
Perspektywa NFZ						
Wariant bez RSS						
Różnica kosztów [zł]	6 589	5 477	5 437	9 590	7 526	-5 282
ICUR [zł/QALYG]	40 205	77 303	28 940	96 788	58 133	IGlar + bolus + OAD dominuje
Wariant z RSS						
Różnica kosztów [zł]	2 716	1 604	1 564	4 916	2 851	-4 051
ICUR [zł/QALYG]	16 570	22 636	8 323	49 611	22 026	IGlar + bolus + OAD dominuje
Perspektywa wspólna						
Wariant bez RSS						
Różnica kosztów [zł]	11 812	7 327	11 919	16 203	12 933	-7 979
ICUR [zł/QALYG]	72 076	103 411	63 444	163 525	99 894	IGlar + bolus + OAD dominuje
Wariant z RSS						
Różnica kosztów [zł]	7 939	3 454	8 046	11 528	8 258	-6 748
ICUR [zł/QALYG]	48 443	48 746	42 827	116 346	63 786	IGlar + bolus + OAD dominuje

Opłacalność schematu IGLar + OAD

W dożywotnym horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematem IGLar + OAD a schematami NPH + OAD, MIX + OAD oraz MIX wyniosły odpowiednio 0,164 QALY, 0,071 QALY, 0,188 QALY.

Z perspektywy NFZ różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGLar + OAD a schematami NPH + OAD, MIX + OAD i MIX wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 6 589/2 716 zł, 5 477/1 604 zł i 5 437/1 564 zł.

Z perspektywy wspólnej różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGLar + OAD a schematami NPH + OAD, MIX + OAD i MIX wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 11 812/7 939 zł, 7 327/3 454 zł i 11 919/8 046 zł.

Z perspektywy NFZ uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + OAD zamiast NPH + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS)

40 205/16 570 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 77 303/22 636 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + OAD zamiast MIX wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 28 940/8 323 zł.

Z perspektywy wspólnej uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + OAD zamiast NPH + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 72 076/48 443 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 103 411/48 746 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + OAD zamiast MIX wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 63 444/42 827 zł.

Opłacalność schematu IGlar + bolus + OAD

W dożywotnim horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematem IGlar + bolus + OAD a schematami NPH + bolus + OAD, MIX + OAD i IDet + bolus + OAD wyniosły odpowiednio 0,099 QALY, 0,129 QALY i 0,074 QALY.

Z perspektywy NFZ różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGlar + bolus + OAD a schematami NPH + bolus + OAD, MIX + OAD i IDet + bolus + OAD wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 9 590/4 916 zł, 7 526/2 851 zł i -5 282/-4 051 zł.

Z perspektywy wspólnej różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGlar + bolus + OAD a schematami NPH + bolus + OAD, MIX + OAD i IDet + bolus + OAD wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 16 203/11 528 zł, 12 933/8 258 zł i -7 979/-6 748 zł.

Z perspektywy NFZ uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + bolus + OAD zamiast NPH + bolus + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 96 788/49 611 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + bolus + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 58 133/22 026 zł, natomiast w porównaniu z IDet + bolus + OAD, IGlar + bolus + OAD dominuje, czyli jest zarówno tańszym i bardziej skutecznym w wariacie bez RSS jak i z RSS.

Z perspektywy wspólnej uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar+bolus+OAD zamiast NPH+bolus+OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 163 525/116 346 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + bolus + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 99 894/63 786 zł, natomiast w porównaniu z IDet + bolus + OAD, IGlar + bolus + OAD dominuje, czyli jest zarówno tańszym i bardziej skutecznym w wariacie bez RSS jak i z RSS.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Ceny progowe, czyli ceny zbytu netto opakowania preparatu Lantus (IGlar), przy których dodatkowy koszt uzyskania dodatkowego QALY zrównuje się dla poszczególnych porównań z progiem opłacalności równym 111 381 zł, przedstawiono w tabeli poniżej.

Różnice w cenach progowych dla porównania IGlar + OAD vs IDet + OAD oraz IGlar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD z i bez uwzględnienia RSS wynikają z faktu uwzględnienia RSS również dla IDet.

Tabela 88. Ceny progowe preparatu Lantus. [na podst. Tab. 147, Tab. 148, Tab. 159, Tab. 160 AE wnioskodawcy].

Porównanie	Cena progowa zbytu netto [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
IGlar + OAD vs NPH + OAD	383,06	269,53
IGlar + OAD vs MIX + OAD	236,3	204,27
IGlar + OAD vs MIX	443,72	298,02
IGlar + OAD vs IDet + OAD (bez RSS)	301,57	309,77
IGlar + OAD vs IDet + OAD (z RSS)	209,62	245,42
IGlar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD	217	150,45
IGlar + bolus + OAD vs MIX + OAD	288,62	211,68
IGlar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD (bez RSS)	376,22	347,57
IGlar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD (z RSS)	298,59	293,23

Dla schematu IGlar + OAD w zależności od porównań, cena progowa preparatu Lantus waha się od 209,62 zł do 443,72 zł z perspektywy NFZ oraz od 204,27 zł do 309,77 zł z perspektywy wspólnej.

Dla schematu IGlar + bolus + OAD w zależności od porównań, cena progowa preparatu Lantus waha się od 217 zł do 376,22 zł z perspektywy NFZ oraz od 150,45 zł do 347,57 zł z perspektywy wspólnej.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Niepewność wyników analizy ekonomicznej zbadano w ramach analizy wrażliwości. Przeprowadzono:

- Jednokierunkową analizę wrażliwości ze względu na zmienne, dla których oszacowanie związane było z największą niepewnością oraz takie, które różnicują porównywane schematy leczenia; dla zmiennych przyjmowano wartości alternatywne (odmienne założenia) bądź też wartości skrajne.
- Probabilistyczną analizę wrażliwości, w której oszacowano niepewność wyników deterministycznych wynikającą z niepewności parametrów modelu; w ramach tej analizy parametry losowane są z odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a graficzne przedstawienie wyników umożliwia przeanalizowanie opłacalności dla różnych wartości parametrów zmieniających się w granicach określonych 95% przedziałami ufności; analiza probabilistyczna może być w tym rozumieniu interpretowana jako wielokierunkowa analiza wrażliwości.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- dawkowania,
- użyteczności,
- kosztów,
- zmian HbA1c,
- zmian BMI,
- częstości hipoglikemii.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości oraz zakres zmienności poszczególnych parametrów przedstawiono w tabelach poniżej.

Analiza wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów dla porównania IGlar + OAD vs IDet + OAD.

Tabela 89. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla analizy minimalizacji kosztów dla porównania IGlar + OAD vs IDet + OAD [na podst. Tab. 161-166 AE wnioskodawcy].

Parametr	Wartość w analizie wrażliwości	IGlar + OAD [PLN]	IDet + OAD [PLN]	IGlar + OAD vs IDet + OAD	
				Różnica kosztów [PLN]	Cena progowa
NFZ bez RSS					
Podstawowy					
Koszty terapii (dawkowanie na podstawie RCT)	Dawkowanie na podstawie raportu dot. insulinoterapii w Polsce	1 769 zł	2 563 zł	-794 zł	301,57 zł
	Dawkowanie na podstawie Meneghini 2013	941 zł	838 zł	103 zł	170,09 zł
	Dawkowanie na podstawie Rosenstock 2008	1 769 zł	3 005 zł	-1 237 zł	359,28 zł
NFZ z RSS					
Podstawowy					
Koszty terapii (dawkowanie na podstawie RCT)	Dawkowanie na podstawie raportu dot. insulinoterapii w Polsce	1 297 zł	1 858 zł	-560 zł	209,62 zł
	Dawkowanie na podstawie Meneghini 2013	714 zł	641 zł	73 zł	117,43 zł
	Dawkowanie na podstawie Rosenstock 2008	1 297 zł	2 170 zł	-873 zł	250,35 zł
Wspólna bez RSS					
Podstawowy					
Koszty terapii (dawkowanie na podstawie RCT)	Dawkowanie na podstawie raportu dot. insulinoterapii w Polsce	2 638 zł	3 862 zł	-1 224 zł	309,77 zł
	Dawkowanie na podstawie Meneghini 2013	1 456 zł	1 334 zł	123 zł	174,84 zł
	Dawkowanie na podstawie Rosenstock 2008	2 638 zł	4 511 zł	-1 873 zł	369,01 zł
Wspólna z RSS					
Podstawowy					
Koszty terapii (dawkowanie na podstawie RCT)	Dawkowanie na podstawie raportu dot. insulinoterapii w Polsce	2 167 zł	3 157 zł	-991 zł	245,42 zł
	Dawkowanie na podstawie Meneghini 2013	1 228 zł	1 136 zł	92 zł	137,66 zł
	Dawkowanie na podstawie Rosenstock 2008	2 167 zł	3 676 zł	-1 509 zł	292,75 zł
Wspólna z RSS					
Podstawowy					
Koszty terapii (dawkowanie na podstawie RCT)	Dawkowanie na podstawie raportu dot. insulinoterapii w Polsce	2 167 zł	2 610 zł	-443 zł	195,42 zł
	Dawkowanie na podstawie Meneghini 2013	2 167 zł	2 610 zł	-443 zł	195,42 zł
	Dawkowanie na podstawie Rosenstock 2008	2 167 zł	2 610 zł	-443 zł	195,42 zł

Warianty testowane w analizie wrażliwości mają stosunkowo niewielki wpływ na wyniki analizy. Jakościową zmianę wyników uzyskano w scenariuszu uwzględniającym dawki na podstawie raportu dot. insulinoterapii, w którym koszt stosowania schematu IGlar + OAD jest wyższy niż koszt schematu IDet + OAD (w podstawowej analizie koszty terapia schematem IDet + OAD jest droższa).

Analiza wrażliwości dla analizy użyteczności kosztów dla schematów IGlar + OAD oraz IGlar + bolus + OAD

Ze względu na mnogość porównań, w tabeli poniżej przedstawiono jedynie wyniki wskaźnika ICUR [zł /QALY]. Pogrubiono te wyniki, które powodują zmianę wnioskowania w porównaniu do analizy podstawowej. Na podstawie przedstawionych wyników można stwierdzić, iż parametrem, który najczęściej powoduje zmianę wnioskowania jest przyjęcie minimalnych wartości dla liczby ciężkich hipoglikemii oraz przyjęcie maksymalnych wartości dla spadku HbA1c.

Tabela 90. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – ICUR [zł/QALY] [na podst. Tab. 167-176 AE wnioskodawcy].

Zmieniany parametr	Wartość w analizie wrażliwości (nr scenariusza)	IGlar + OAD vs NPH + OAD	IGlar + OAD vs MIX + OAD	IGlar + OAD vs MIX	IGlar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD	IGlar + bolus + OAD vs MIX + OAD	IGlar + bolus + OAD vs IDet + bolus
Perspektywa NFZ, bez RSS							
Analiza podstawowa		40 205	77 302	28 940	96 788	58 133	IGlar + OAD dom.
Stopy dyskontowe	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych (1a)	47 063	88 341	34 410	114 075	68 799	IGlar + OAD dom.
	5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych ^b (1b)	26 784	54 771	18 430	63 093	37 444	IGlar + OAD dom.
	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (1c)	41 333	84 190	28 997	96 689	57 791	IGlar + OAD dom.
Koszty terapii	Dawkowanie na podstawie raportu dot. insulinoterapii w Polsce (2)	17 586	819	IGlar + OAD dom.	33 806	44 706	6 863
Koszty powikłań	Minimalne wartości ^b (3a)	40 200	76 118	29 334	96 381	58 156	IGlar + OAD dom.
	Maksymalne wartości ^b (3b)	40 211	78 512	28 548	97 192	58 107	IGlar + OAD dom.
Spadek użyteczności z powodu łagodnej hipoglikemii	-0,004 (4)	36 809	23 608	14 734	IGlar + OAD zdom.	87 964	IGlar + OAD dom.
Częstość hipoglikemii ^a	48,5 / 100 pacjentolat (5)	nd	nd	nd	19390	nd	nd
Spadek HbA1c	Minimalne wartości (6a)	37 067	54 284	23 237	50 912	39 379	IGlar + OAD dom.
	Maksymalne wartości (6b)	45 440	193 379	41 596	482 188	82 918	IGlar + OAD dom.
Spadek BMI	Minimalne wartości (7a)	40 262	79 449	33 626	99 270	44 439	IGlar + OAD dom.
	Maksymalne wartości (7b)	39 970	77 169	27 548	87 191	56 469	IGlar + OAD dom.
Liczba ciężkich hipoglikemii	Minimalne wartości (8a)	133 957	IGlar + OAD zdom.	63 210	IGlar + OAD zdom.	IGlar + OAD zdom.	101 558
	Maksymalne wartości (8b)	25 161	27 558	22 099	44 172	31 626	IGlar + OAD dom.
Perspektywa NFZ, z RSS							
Analiza podstawowa		16 570	22 636	8 323	49 611	22 026	IGlar + OAD dom.
Stopy dyskontowe	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych (1a)	19 397	25 868	9 896	58 520	26 162	IGlar + OAD dom.
	5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych ^b (1b)	11 039	16 038	5 300	32 340	14 187	IGlar + OAD dom.
	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (1c)	17 880	26 495	9 439	50 710	22 835	IGlar + OAD dom.
Koszty terapii	Dawkowanie na podstawie raportu dot. insulinoterapii w Polsce (2)	5 911	IGlar + OAD dom.	IGlar + OAD dom.	14 171	29 677	3 212
Koszty powikłań	Minimalne wartości ^b (3a)	16 562	21 443	8 713	49 200	22 047	IGlar + OAD dom.
	Maksymalne wartości ^b (3b)	16 572	23 834	7 926	50 009	21 996	IGlar + OAD dom.
Spadek użyteczności z powodu łagodnej hipoglikemii	-0,004 (4)	15 171	6 913	4 237	IGlar + OAD zdom.	33 159	IGlar + OAD dom.
Częstość hipoglikemii ^a	48,5 / 100 pacjentolat (5)	nd	nd	nd	11508	nd	nd
Spadek HbA1c	Minimalne wartości (6a)	15 380	13 432	5 511	23 991	13 735	IGlar + OAD dom.
	Maksymalne wartości (6b)	19 967	59 517	15 007	257 308	33 331	IGlar + OAD dom.
Spadek BMI	Minimalne wartości (7a)	16 598	23 203	9 810	50 634	21 578	IGlar + OAD dom.
	Maksymalne wartości (7b)	16 299	22 493	8 040	44 668	21 683	IGlar + OAD dom.
Liczba ciężkich hipoglikemii	Minimalne wartości (8a)	49 587	IGlar + OAD zdom.	15 284	IGlar + OAD zdom.	IGlar + OAD zdom.	79 479
	Maksymalne wartości (8b)	11 587	9 673	7 286	23 384	13 085	IGlar + OAD dom.
Perspektywa wspólna, bez RSS							
Analiza podstawowa		72 077	103 411	63 444	163 524	99 894	IGlar + OAD dom.

Cukrzyca typu 2

Stopy dyskontowe	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych (1a)	84 372	118 178	75 436	192 731	118 222	<i>IGlar + OAD dom.</i>
	5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych ^b (1b)	48 017	73 270	40 403	106 597	64 342	<i>IGlar + OAD dom.</i>
	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (1c)	73 098	111 930	61 837	162 057	98 437	<i>IGlar + OAD dom.</i>
Koszty terapii	Dawkowanie na podstawie raportu dot. insulinoterapii w Polsce (2)	33 359	<i>IGlar + OAD dom.</i>	19 876	60 282	68 634	9 802
Koszty powikłań	Minimalne wartości ^b (3a)	72 073	102 200	63 837	163 116	99 918	<i>IGlar + OAD dom.</i>
	Maksymalne wartości ^b (3b)	72 091	104 622	63 051	163 939	99 874	<i>IGlar + OAD dom.</i>
Spadek użyteczności z powodu łagodnej hipoglikemii	-0,004 (4)	65 989	31 582	32 301	<i>IGlar + OAD zdom.</i>	151 153	<i>IGlar + OAD dom.</i>
Częstość hipoglikemii ^a	48,5 / 100 pacjentolat (5)	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	31059	<i>nd</i>	<i>nd</i>
Spadek HbA1c	Minimalne wartości (6a)	66 263	73 916	52 849	89 267	73 916	<i>IGlar + OAD dom.</i>
	Maksymalne wartości (6b)	80 640	255 966	85 945	796 449	255 966	<i>IGlar + OAD dom.</i>
Spadek BMI	Minimalne wartości (7a)	72 110	106 232	73 344	167 720	106 232	<i>IGlar + OAD dom.</i>
	Maksymalne wartości (7b)	71 811	103 225	60 146	147 394	103 225	<i>IGlar + OAD dom.</i>
Liczba ciężkich hipoglikemii	Minimalne wartości (8a)	246 283	<i>IGlar + OAD zdom.</i>	142 790	<i>IGlar + OAD zdom.</i>	<i>IGlar + OAD zdom.</i>	149 779
	Maksymalne wartości (8b)	43 626	36 673	46 931	73 914	36 673	<i>IGlar + OAD dom.</i>
Perspektywa wspólna, z RSS							
Analiza podstawowa		48 443	48 746	42 827	116 346	63 786	<i>IGlar + OAD dom.</i>
Stopy dyskontowe	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych (1a)	56 706	55 707	50 923	137 239	75 762	<i>IGlar + OAD dom.</i>
	5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych ^b (1b)	32 272	34 538	27 274	75 843	41 085	<i>IGlar + OAD dom.</i>
	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (1c)	49 645	54 247	42 284	116 196	63 442	<i>IGlar + OAD dom.</i>
Koszty terapii	Dawkowanie na podstawie raportu dot. insulinoterapii w Polsce (2)	21 679	-32 522	9 692	40 654	53 614	6 147
Koszty powikłań	Minimalne wartości ^b (3a)	48 435	47 525	43 217	115 934	63 807	<i>IGlar + OAD dom.</i>
	Maksymalne wartości ^b (3b)	48 452	49 944	42 429	116 757	63 764	<i>IGlar + OAD dom.</i>
Spadek użyteczności z powodu łagodnej hipoglikemii	-0,004 (4)	44 351	14 887	21 804	<i>IGlar + OAD zdom.</i>	96 024	<i>IGlar + OAD dom.</i>
Częstość hipoglikemii ^a	48,5 / 100 pacjentolat (5)	<i>nd</i>	<i>nd</i>	<i>nd</i>	23167	<i>nd</i>	<i>nd</i>
Spadek HbA1c	Minimalne wartości (6a)	44 626	33 137	35 160	62 424	43 478	<i>IGlar + OAD dom.</i>
	Maksymalne wartości (6b)	54 820	122 414	59 418	570 067	89 994	<i>IGlar + OAD dom.</i>
Spadek BMI	Minimalne wartości (7a)	48 488	50 101	49 583	118 788	61 958	<i>IGlar + OAD dom.</i>
	Maksymalne wartości (7b)	48 195	48 662	40 678	104 858	62 063	<i>IGlar + OAD dom.</i>
Liczba ciężkich hipoglikemii	Minimalne wartości (8a)	162 065	-19 756	94 963	<i>IGlar + OAD zdom.</i>	<i>IGlar + OAD zdom.</i>	127 546
	Maksymalne wartości (8b)	30 080	18 820	32 145	53 122	34 922	<i>IGlar + OAD dom.</i>

a) scenariusz analizy wrażliwości dotyczy wyłącznie porównania *IGlar*+bolus+OAD vs *NPH*+bolus+OAD; b) wyniki oszacowano w arkuszu kalkulacyjnym na podstawie QALY i ICUR, ze względu na zaokrąglenia do trzeciego miejsca po przecinku w wartościach QALY, uzyskane wyniki mogą odbiegać od wyników uzyskanych w wyniku przeprowadzenia symulacji w modelu CORE; nd – nie dotyczy, dom. – dominuje, zdom. – zdominowany.

Tabela 91. Ceny progowe dla poszczególnych scenariuszy analizy wrażliwości [zł] [na podst. Tab. 177 AE wnioskodawcy]

Terapia	Scenariusz analizy														
	Podstawowy	1a	1b	1c	2	3a	3b	4	5	6a	6b	7a	7b	8a	8b
Perspektywa NFZ															
IGlar + OAD vs NPH + OAD	383,06	340,86	528,17	381,53	691,69	383,07	383,04	409,77	nd	409,04	354,92	383,04	383,8	181,52	589,22
IGlar + OAD vs MIX + OAD	236,3	220,66	287,81	226,96	449,6	237,64	234,94	521,07	nd	284,05	160,27	232,95	236,53	-	486,58
IGlar + OAD vs MIX	443,72	390,94	633,03	456,85	870,08	442,55	444,89	763,8	nd	504,25	359,64	399,08	462,68	259,9	569,12
IGlar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD	217	194,92	294,48	217,33	440,85	217,53	216,48	35,23	916,43	335,29	97,33	214,01	233,02	10,31	396,82
IGlar + bolus + OAD vs MIX + OAD	288,62	258,66	393,36	292,45	470,73	288,58	288,66	224,98	nd	371,45	234,03	294,74	294,55	90,41	462,18
IGlar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD (bez RSS)	376,22	358,21	441,67	382,09	443,36	375,58	376,86	279,15	nd	452,57	325,98	379,95	374,06	189,84	552,33
IGlar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD (z RSS)	298,59	280,58	364,04	304,74	390,48	297,94	299,23	201,51	nd	375,4	248,05	302,35	296,39	111,68	475,87
Perspektywa wspólna															
IGlar + OAD vs NPH + OAD	269,53	239,99	371,12	268,21	485,48	269,54	269,51	288,24	nd	287,69	249,21	269,53	270,07	129,36	413,21
IGlar + OAD vs MIX + OAD	204,27	193,32	240,32	197,59	384,22	205,22	203,31	403,61	nd	237,52	151,43	201,94	204,43	-	378,05
IGlar + OAD vs MIX	298,02	261,07	430,54	306,97	584,5	297,2	298,84	522,08	nd	340,36	239,24	266,86	311,23	169,74	385,53
IGlar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD	150,45	135,14	204,69	150,49	309,98	150,82	150,07	25,67	637,16	232,93	68,23	148,38	161,58	9,18	275,6
IGlar + bolus + OAD vs MIX + OAD	211,68	190,71	285	214,06	320,39	211,65	211,7	167,13	nd	269,33	173,68	215,92	215,79	74,71	332,29
IGlar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD (bez RSS)	347,57	334,97	393,39	351,21	364,93	347,12	348,02	279,62	nd	400,27	312,88	350,14	346,09	219,27	468,8
IGlar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD (z RSS)	293,23	280,62	339,05	297,06	327,92	292,78	293,68	225,28	nd	346,25	258,33	295,81	291,73	164,05	415,27

Dla schematu IGLar + OAD w zależności od porównań, cena progowa preparatu Lantus waha się od 160,27 zł (scenariusz 6c - przyjęcie maksymalnych wartości dla spadku HbA1c dla porównania IGLar + OAD vs MIX + OAD) do 870,08 zł (scenariusz 2 - dawkowanie na podstawie raportu dot. insulinoaterapii w Polsce dla porównania IGLar + OAD vs MIX) z perspektywy NFZ oraz od 129,36 zł (scenariusz 8a - przyjęcie minimalnych wartości dla liczby ciężkich hipoglikemii dla porównania IGLar + OAD vs NPH + OAD) do 584,5 zł (scenariusz 2 - dawkowanie na podstawie raportu dot. insulinoaterapii w Polsce dla porównania IGLar + OAD vs MIX) z perspektywy wspólnej.

Dla schematu IGLar + bolus + OAD w zależności od porównań, cena progowa preparatu Lantus waha się od 10,31 zł (scenariusz 8a - przyjęcie minimalnych wartości dla liczby ciężkich hipoglikemii dla porównania IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD) do 916,43 zł (scenariusz 5 - Częstość hipoglikemiina poziomie 48,5 / 100 pacjentolat dla porównania IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD) z perspektywy NFZ oraz od 9,18 zł (scenariusz 8a - przyjęcie minimalnych wartości dla liczby ciężkich hipoglikemii dla porównania IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD) do 637,16 zł scenariusz 5 - Częstość hipoglikemiina poziomie 48,5 / 100 pacjentolat dla porównania IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD) z perspektywy wspólnej.

Probabilistyczna analiza wrażliwości.

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. W probabilistycznej analizie wrażliwości, wykonywano po 1000 symulacji dla 1000 pacjentów (w każdej symulacji). W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, odchylenie standardowe lub błąd standardowy wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla początkowego wieku, czasu trwania cukrzycy, poziomu SBP (skurczowe ciśnienie tętnicze), HbA1c, całkowitego cholesterolu i poziomu LDL (lipoproteina niskiej gęstości) przyjęto rozkład normalny;
- dla początkowego poziomu HDL (lipoproteina wysokiej gęstości) i trójglicerydów przyjęto rozkład gamma;
- dla zmiany poziomu SBP, HbA1c, BMI (wskaźnik masy ciała) i parametrów lipidowych następujących w wyniku stosowanej terapii przyjęto rozkład beta na odcinkach odpowiednich dla danych parametrów, wyznaczonych przy pomocy średnich i błędów standardowych;
- dla współczynników regresji określających prawdopodobieństwa wystąpienia zawału mięśnia sercowego, niewydolności serca, dusznicy bolesnej i udaru mózgu przyjęto rozkłady dopasowane do 95% przedziałów ufności;
- dla parametrów kosztowych przyjęto rozkład lognormalny; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto prawoskośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności przyjęto rozkład beta; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1.

W tabeli poniżej pokazano prawdopodobieństwo opłacalności terapii IGlar + bolus + OAD lub IGlar + bolus + OAD z perspektywy NFZ oraz wspólnej w warunkach polskich (próg opłacalności na poziomie 111 381 zł).

Tabela 92. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości – prawdopodobieństwo opłacalności [%]

Porównanie	NFZ		Wspólna	
	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS
IGlar + OAD				
względem NPH + OAD	78%	83%	64%	72%
względem MIX + OAD	56%	64%	50%	59%
względem MIX	79%	85%	68%	75%
IGlar + bolus + OAD				
względem NPH + bolus + OAD	51%	61%	36%	46%
względem MIX + OAD	65%	74%	53%	63%
względem IDet + bolus + OAD	79%	77%	84%	82%

Dla schematu leczenia IGlar + OAD z perspektywy NFZ w zależności od komparatora oraz wariantu RSS prawdopodobieństwo opłacalności waha się od 56% (porównanie IGlar + OAD vs MIX + OAD, bez RSS) do 85% (porównanie IGlar + OAD vs MIX, z RSS). Z perspektywy wspólnej natomiast prawdopodobieństwo opłacalności waha się od 50% (porównanie IGlar + OAD vs MIX + OAD, bez RSS) do 75% (porównanie IGlar + OAD vs MIX, z RSS).

Dla schematu leczenia IGlar + bolus + OAD z perspektywy NFZ, w zależności od komparatora oraz wariantu RSS, prawdopodobieństwo opłacalności waha się od 51% (porównanie IGlar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD, bez RSS) do 79% (porównanie IGlar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD, bez RSS). Z perspektywy wspólnej natomiast prawdopodobieństwo opłacalności waha się od 36% (porównanie IGlar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD, bez RSS) do 84% (porównanie IGlar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD, bez RSS).

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonywano obliczeń własnych Agencji.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności insuliny glargine (IGlar) w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (T2DM). Jako komparatory zostały wybrane:

- Insulina ludzka dodana do OAD (NPH + OAD) lub insuliny posiłkowej (NPH + bolus)
- Insulina detemir dodana do OAD (IDet + OAD) lub insuliny posiłkowej (IDet + bolus)
- Mieszanki ludzkich insulin lub analogów ludzkich insulin (MIX) w monoterapii lub w terapii dodanej do OAD.

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i wspólnej (poszerzonej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów). Uwzględniono koszty ocenianych leków, koszty monitorowania terapii, koszty profilaktyki i leczenia powikłań cukrzycy. Wyniki wyznaczono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Przedstawiono koszty leczenia pacjenta, oczekiwane przeżycie (LY) i oczekiwane przeżycie skorygowane jakością (QALY); inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) oraz ceny progowe dla preparatu insuliny glargine. Wyniki ekonomiczne dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 111 381 zł. Wyniki wyznaczono przy założeniu proponowanej umowy podziału ryzyka (RSS; założono takie same mechanizmy podziału ryzyka dla obu LAA) oraz bez RSS.

Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości.

Analiza użyteczności kosztów

Opłacalność schematu IGlar + OAD

W dożywotnym horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematem IGlar + OAD a schematami NPH + OAD, MIX + OAD oraz MIX wyniosły odpowiednio 0,164 QALY, 0,071 QALY, 0,188 QALY.

Z perspektywy NFZ różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGlar + OAD a schematami NPH + OAD, MIX + OAD i MIX wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 6 589/2 716 zł, 5 477/1 604 zł i 5 437/1 564 zł.

Z perspektywy wspólnej różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGlar + OAD a schematami NPH + OAD, MIX + OAD i MIX wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 11 812/7 939 zł, 7 327/3 454 zł i 11 919/8 046 zł.

Z perspektywy NFZ uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + OAD zamiast NPH + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 40 205/16 570 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 77 303/22 636 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + OAD zamiast MIX wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 28 940/8 323 zł.

Z perspektywy wspólnej uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + OAD zamiast NPH + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 72 076/48 443 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 103 411/48 746 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + OAD zamiast MIX wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 63 444/42 827 zł.

Opłacalność schematu IGlar + bolus + OAD

W dożywotnym horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematem IGlar + bolus + OAD a schematami NPH + bolus + OAD, MIX + OAD i IDet + bolus + OAD wyniosły odpowiednio 0,099 QALY, 0,129 QALY i 0,074 QALY.

Z perspektywy NFZ różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGlar + bolus + OAD a schematami NPH + bolus + OAD, MIX + OAD i IDet + bolus + OAD wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 9 590/4 916 zł, 7 526/2 851 zł i -5 282/-4 051 zł.

Z perspektywy wspólnej różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGlar + bolus + OAD a schematami NPH + bolus + OAD, MIX + OAD i IDet + bolus + OAD wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 16 203/11 528 zł, 12 933/8 258 zł i -7 979/-6 748 zł.

Z perspektywy NFZ uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + bolus + OAD zamiast NPH + bolus + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 96 788/49 611 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGlar + bolus + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości

58 133/22 026 zł, natomiast w porównaniu z IDet + bolus + OAD, IGLar + bolus + OAD dominuje, czyli jest zarówno tańszym i bardziej skutecznym w wariancie bez RSS, jak i z RSS.

Z perspektywy wspólnej uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + bolus + OAD zamiast NPH + bolus + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 163 525/116 346 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + bolus + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 99 894/63 786 zł, natomiast w porównaniu z IDet + bolus + OAD, IGLar + bolus + OAD dominuje, czyli jest zarówno tańszym i bardziej skutecznym w wariancie bez RSS, jak i z RSS.

Analiza minimalizacji kosztów

Różnice pomiędzy schematem IGLar + OAD a schematami IDet + OAD (na podstawie badań Meneghini 2013 i Rosenstock 2008) wyniosła mniej niż 0,05 QALY. W związku z powyższym dla tego porównania wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Z perspektywy NFZ całkowity roczny koszt terapii w schemacie IGLar + OAD wyniósł (bez RSS/z RSS) 1 769/1 297 zł, natomiast w schemacie IDet + OAD wyniósł 2 563/1 858 zł. Różnica całkowitych rocznych kosztów terapii pomiędzy schematami IGLar + OAD i IDet + OAD wyniosła -794/-560 zł wskazując, że terapia IGLar + OAD jest tańsza niż terapia IDet + OAD.

Z perspektywy wspólnej całkowity roczny koszt terapii w schemacie IGLar + OAD wyniósł (bez RSS/z RSS) 2 638/2 216 zł, natomiast w schemacie IDet + OAD wyniósł 3 862/3 157 zł. Różnica całkowitych rocznych kosztów terapii pomiędzy schematami IGLar + OAD i IDet + OAD wyniosła -1 224/-991 zł wskazując, że terapia IGLar + OAD jest tańsza niż terapia IDet + OAD.

Analiza progowa

Dla schematu IGLar + OAD w zależności od porównań, cena progowa preparatu Lantus waha się od 209,62 zł do 443,72 zł z perspektywy NFZ oraz od 204,27 zł do 309,77 zł z perspektywy wspólnej.

Dla schematu IGLar + bolus + OAD w zależności od porównań, cena progowa preparatu Lantus waha się od 217 zł do 376,22 zł z perspektywy NFZ oraz od 150,45 zł do 347,57 zł z perspektywy wspólnej.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Dla schematu leczenia IGLar + OAD z perspektywy NFZ w zależności od komparatora oraz wariantu RSS prawdopodobieństwo opłacalności waha się od 56% (porównanie IGLar + OAD vs MIX + OAD, bez RSS) do 85% (porównanie IGLar + OAD vs MIX, z RSS). Z perspektywy wspólnej natomiast prawdopodobieństwo opłacalności waha się od 50% (porównanie IGLar + OAD vs MIX + OAD, bez RSS) do 75% (porównanie IGLar + OAD vs MIX, z RSS).

Dla schematu leczenia IGLar + bolus + OAD z perspektywy NFZ, w zależności od komparatora oraz wariantu RSS, prawdopodobieństwo opłacalności waha się od 51% (porównanie IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD, bez RSS) do 79% (porównanie IGLar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD, bez RSS). Z perspektywy wspólnej natomiast prawdopodobieństwo opłacalności waha się od 36% (porównanie IGLar + bolus + OAD vs NPH + bolus + OAD, bez RSS) do 84% (porównanie IGLar + bolus + OAD vs IDet + bolus + OAD, bez RSS).

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) wnioskodawcy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2.

Przedmiotowy wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego, ponieważ aktualnie insulina glargine finansowana jest ze środków publicznych w węższym wskazaniu, tj.: u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% lub z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii (jest refundowana także u pacjentów z cukrzycą typu 1 od 2 r.ż.).

Populacja i wielkość sprzedaży

Liczebność populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 na insulinoterapii wyznaczono w oparciu o całkowite zużycie insuliny w Polsce (dane sprzedażowe otrzymane od wnioskodawcy za okres: XII.2006-IV.2014 r.), średnie dobowe zużycie insuliny na pacjenta (rożne dla różnych insuliny) oraz odsetka pacjentów z cukrzycą typu 2 w ogólnej populacji pacjentów z cukrzycą. W analizie założono, że liczba pacjentów odpowiada liczbie

pełnych rocznych terapii. W celu wyznaczenia liczebności populacji w kolejnych latach wykorzystano metodę regresji, którą przeprowadzono na danych sprzedażowych dla każdego rodzaju opakowania niezależnie. Na tej podstawie wyznaczono prognozowaną liczbę sprzedanych jednostek poszczególnych rodzajów insuliny w latach 2015-2016.

Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont czasowy (od 01 stycznia 2015 r.)

Kluczowe założenia

W analizie wyróżniono następujące grupy insuliny:

- insuliny krótkodziałające,
- insuliny o pośrednim czasie działania (NPH),
- mieszanki insuliny (MIX),
- długodziałające analogi insuliny (LAA), w tym: insulina glargine (IGlar) oraz insulina detemir (IDet).

W scenariuszu aktualnym założono, że zostanie zachowany obecny status refundacyjny leków. W scenariuszu prognozowanym przyjęto, że od 1 stycznia 2015 r. LAA będą finansowane u wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2, a sposób refundacji pozostałych insuliny nie ulegnie zmianie w stosunku do stanu obecnego.

Ponadto w scenariuszu aktualnym analizy wzięto pod uwagę rzeczywistą odpłatność płatnika za insulinę glargine – [redacted] w ramach aktualnej umowy podziału ryzyka (RSS) [redacted] (analogiczne zasady przyjęto dla insuliny detemir). Natomiast w scenariuszu prognozowanym uwzględniono nowy RSS, polegający [redacted] (analogiczne zasady przyjęto dla insuliny detemir).

Ponadto założono, że wraz z refundacją insuliny glargine, w populacji docelowej możliwe będzie również rozpoczęcie finansowania insuliny detemir. LAA finansowane są w ramach jednej grupy limitowej z odpłatnością 30% limitu finansowania, który wyznaczony jest na podstawie ceny insuliny glargine. Taki sam sposób finansowania założono w przypadku rozszerzenia wskazań refundacyjnych LAA na wszystkich pacjentów z cukrzycą.

Rozpowszechnienie LAA (oraz pozostałych rodzajów insuliny) w scenariuszu aktualnym wyznaczono na podstawie aktualnych trendów sprzedaży insuliny w Polsce (wyznaczonych na podstawie danych sprzedażowych wnioskodawcy). Rozpowszechnienie LAA (w tym insuliny glargine) u pacjentów z cukrzycą typu 2, po rozszerzeniu kryteriów refundacyjnych, wyznaczono przy zastosowaniu danych dotyczących rozpowszechnienia LAA u pacjentów z cukrzycą typu 1 skompilowanych z danymi dotyczącymi gotowości do współpłacenia. W analizie przyjęto, że pierwszym roku od rozpoczęcia refundacji LAA w grupie wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 osiągnięte zostanie 75% z prognozowanego rozpowszechnienia, natomiast w drugim roku analizy – pełne rozpowszechnienie.

Pacjenci mogą stosować insulinę w różnych schematach: monoterapię insuliny krótkodziałających, NPH, LAA lub mieszanek insulinowych, a także kombinacje wyżej wymienionych insuliny. Na podstawie badania „Pacjenter” oszacowano, że [redacted]

[redacted] W związku z czym w analizie założono, że roczną liczbę terapii wyznaczają wyłącznie MIX, NPA oraz LAA.

W analizie przyjęto, że LAA będzie zastępować insulinę NPH oraz mieszanki insulinowe w populacji docelowej (odpowiednio [redacted] - na podstawie raportu Insulinoterapia).

Tabela 93. Udział poszczególnych insuliny w populacji z cukrzycą typu 2 [wg tab. 15, 19-20 BIA wnioskodawcy].

Scenariusz	Insuliny	2015 r.	2016 r.
Aktualny	NPH	[redacted]	[redacted]
	MIX	[redacted]	[redacted]
	LAA	[redacted]	[redacted]
	krótkodziałające	[redacted]	[redacted]
Prognozowany	NPH	21,16%	18,17%
	MIX	61,85	58,99%
	LAA	17,00%	22,84%
	• Lantus	78,26%	78,43%
	• Levemir	21,74%	21,57%

	krótkodziałające	32,45%	34,47%
--	------------------	--------	--------

Koszty

W analizie uwzględniono koszty ponoszone na insuliny (preparaty dystrybuowane w sprzedaży aptecznej), a także koszty leczenia epizodów hipoglikemii, koszty związane z redukcją dawki insuliny krótkodziałającej i zużyciem pasków do pomiaru glikemii (w celu wyznaczenia oszczędności związanych ze stosowaniem LAA w miejsce insuliny NPH lub MIX).

Koszty określono na podstawie obwieszczenia MZ z dnia 24.06.2014 r. oraz danych uwzględnionych w AKL wnioskodawcy i badania obserwacyjnego LIVE-DE 2007 oraz AE wnioskodawcy.

Nie uwzględniono kosztów wizyt lekarskich, kosztów podania leków (igły) oraz kosztów powikłań cukrzycy. Pominęto także koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych. W analizie założono, że koszty te należą do kategorii kosztów nieróżniących, które nie będą mieć wpływu na wielkość oszacowanych wydatków inkrementalnych.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Liczbę pacjentów z T2DM z populacji docelowej oszacowano przy uwzględnieniu danych sprzedażowych dotyczących sprzedaży insuliny w Polsce skompilowanych z danymi epidemiologicznymi. Wszystkie źródła danych, jak również ich kompilacja, związane są z różnego rodzaju niepewnością. Z tego względu uzyskane wyniki poddane zostały szerokiej walidacji i wydają się spójnie oddawać zużycie insuliny w Polsce.
- W analizie założono, że finansowanie ze środków publicznych LAA w T2DM nie zmieni zużycia insuliny krótkodziałających w populacji pacjentów przechodzących z insuliny NPH na LAA. W rzeczywistości pacjenci stosujący LAA mogą nie stosować insuliny krótkodziałających w takiej wielkości, jak dzieje się to w przypadku terapii NPH.
- Liczbę pacjentów stosujących insuliny krótkodziałające w populacji docelowej z T2DM wyznaczono na podstawie odpowiednich relacji wynikających z danych sprzedażowych oraz przyjętych założeń. Rzeczywista liczba pacjentów stosujących insuliny krótkodziałające w populacji docelowej może odbiegać od uzyskanej w ramach obliczeń niniejszej analizy.
- W analizie dawkowanie poszczególnych rodzajów insuliny określono na podstawie wyników raportu „Insulinoterapia”. Rzeczywiste zużycie insuliny może odbiegać od uwzględnionego w niniejszej analizie. Pozostałe źródła danych pozwalają na stwierdzenie, iż przyjęte wartości we właściwy sposób odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce.
- Rozpowszechnienie insuliny Lantus[®] w populacji pacjentów z T2DM, którzy rozpoczną terapię LAA w przypadku rozszerzenia kryteriów refundacyjnych wyznaczono przy założeniu, że będzie ono takie samo jak rozpowszechnienie insuliny Lantus[®] w populacji pacjentów z T1DM (przy uwzględnieniu różnic w gotowości do współpłacenia pacjentów z T1DM i T2DM). W rzeczywistości rozpowszechnienie to może być inne.
- W analizie przyjęto stopniowe przechodzenie pacjentów z populacji docelowej z insuliny NPH i MIX na LAA. Oznacza to, że w pierwszym roku analizy nie zostanie osiągnięte pełne prognozowane rozpowszechnienie LAA. Założenie to najprawdopodobniej będzie mieć odzwierciedlenie w rzeczywistości, nie wiadomo jednak, jaki odsetek pacjentów z populacji docelowej faktycznie rozpocznie stosowanie preparatów LAA.
- W analizie podstawowej uwzględniono koszty ponoszone na insuliny (preparaty dystrybuowane w sprzedaży aptecznej). Nie uwzględniono kosztów wizyt lekarskich, kosztów podania leków (igły), kosztów monitorowania glikemii (testy paskowe, lancety) oraz kosztów powikłań cukrzycy. Pominęto ponadto koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych.
- W analizie wyznaczono potencjalne dodatkowe oszczędności wynikające z zastosowania insuliny glargine zamiast insuliny NPH. Obliczenia oparto o dane z badań klinicznych (w zakresie epizodów ciężkiej hipoglikemii) oraz o dane z badania obserwacyjnego LIVE-DE.
- W analizie nie uwzględniono możliwości zmiany leku wyznaczającego podstawę limitu w uwzględnionych grupach limitowych.
- W analizie założono, że wraz z rozszerzeniem kryteriów refundacyjnych dla insuliny glargine nastąpi również analogiczna zmiana dla insuliny detemir. W celu ujęcia rzeczywistych wydatków płatnika publicznego na długodziałające analogi insuliny, w analizie dla insuliny detemir przyjęto zasady umowy podziału ryzyka analogiczne, jak dla insuliny glargine (tak, aby odpłatność płatnika za opakowanie obu insuliny była taka sama). W rzeczywistości umowa podziału ryzyka zawarta z płatnikiem publicznym przez producenta insuliny detemir może być inna od uwzględnionej w niniejszej analizie.”

Analiza wrażliwości**Tabela 94. Warianty i ich parametry uwzględnione w analizie wrażliwości [wg tab. 8, 13, 15, 18, 23, 55 BIA wnioskodawcy].**

Warianty	Zmieniony parametr		Wartość parametru	
			Rok 1	Rok 2
Wariant A1	Liczebność populacji docelowej	Dane sprzedażowe LAA od IX.2013 r.*	559 676	590 896
Wariant A2		Dane epidemiologiczne	554 776	571 116
Wariant B1	Rozpowszechnienie LAA w cukrzycy typu 2	Nie uwzględniono WTP oraz wysycenie rynku: 75% w 1. roku i 100% w 2. roku	21,37%	28,73%
Wariant B2		Uwzględniono WTP, wysycenie rynku: 100% w 1. roku i 100% w 2. roku	22,66%	22,84%
Wariant C1	Rozszerzenie wskazania refundacyjnego ty ko dla insuliny glargine (bez insuliny detemir)		100%	100%
Wariant D1	Zastępowanie insuliny NPH i MIX przez LAA	W pierwszej kolejności zastępowanie NPH	100% dla NPH, 0% dla MIX	
Wariant D2		W pierwszej kolejności zastępowanie MIX	100% dla MIX, 0% dla NPH	
Wariant E1	Dawkowanie insuliny	Na podstawie badania „Pacjenter”		

*czas, od którego Lantus jest refundowany u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% lub z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii; WTP – gotowości do współpłacenia.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**Tabela 95. 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/?	Horyzont analizy wynosi 2 lata, jednak trudno stwierdzić czy w tym czasie nastąpi stabilizacja na rynku w analizowanym wskazaniu. Wnioskodawca twierdzi, że „należy spodziewać się szybkiego ustalenia stanu równowagi ze względu na oczekiwania społeczne w zakresie finansowania” produktu leczniczego Lantus.
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?	Nie dotyczy	Dane udostępnione przez NFZ dotyczą także pacjentów z cukrzycą typu 1, w związku z czym na ich podstawie trudno wyciągnąć jakiegokolwiek wnioski.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lantus aktualnie znajduje się na liście leków refundowanych z poziomem odpłatności 30%.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	Lantus aktualnie znajduje się na liście leków refundowanych w grupie: 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	-
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	?	Patrz poniżej.

analizy?		
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	?	W związku z brakiem dostępu do niektórych materiałów źródłowych, nie można było przeprowadzić pełnej weryfikacji podanych w analizie informacji (patrz poniżej).

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

Dane dotyczące rozpowszechniania, zużycia zasobów oraz aktualnie obowiązującego RSS pochodzą od wnioskodawcy, w związku z brakiem materiałów źródłowych, nie było możliwości przeprowadzenia ich weryfikacji.

Należy mieć na uwadze, że oszacowania dodatkowych oszczędności wynikających z redukcji epizodów hipoglikemii (patrz Tabela 99) oparto w większości na wynikach nie istotnych statystycznie, a odsetek osób hospitalizowanych w związku z wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii zaczerpnięto z badania DCCT dotyczącego insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 1 (brak danych dla wnioskowanej populacji), w związku z czym należy podchodzić do nich z ostrożnością. Ponadto wartym zaznaczenia jest fakt, iż oszacowania dodatkowych oszczędności wynikających z zastosowania proponowanego przez wnioskodawcę RSS

W BIA wnioskodawcy podano, że „w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów”. Natomiast model finansowy ma ściśle określone parametry możliwe do edycji przez użytkownika, co uniemożliwia przeprowadzenie pełnej weryfikacji analizy wrażliwości dla wszystkich testowanych parametrów.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 96. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej.

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	Rok 1: 103 795 Rok 2: 135 383
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 546 980 Rok 2: 571 976
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	36 173*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 27 890 Rok 2: 34 723
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 72 754 Rok 2: 102 473

*oszacowania na 2013 r.

Przedstawiane poniżej oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na danych dotyczących zużycia insulin (dane sprzedażowe).

Tabela 97. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [wg tab. 42-43 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Insuliny długodziałające, w tym	20,42*	25,45*
• Lantus	16,45*	20,54*
• Levemir	3,97*	4,90*
insuliny o pośrednim czasie działania (NPH)	69,28	73,24
mieszanki insulin (MIX)	311,13	318,92
insuliny krótkodziałające	125,59	135,81
ŁĄCZNIE	526,42*	553,41*
Perspektywa wspólna (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych + świadczeniobiorca)		
Insuliny długodziałające, w tym	32,07*	39,95*
• Lantus	25,68*	32,06*

• Levemir	6,39*	7,89*
insuliny o pośrednim czasie działania (NPH)	74,33	78,58
mieszanki insuliny (MIX)	377,72	387,18
insuliny krótkodziałające	160,02	173,04
ŁĄCZNIE	644,14	678,75

*z aktualnym RSS.

Tabela 98. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [wg tab. 44-47 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
Insuliny długodziałające, w tym	49,17 / 63,40*	69,31 / 90,39*
• Lantus	39,62 / 51,08*	55,95 / 72,97*
• Levemir	9,56 / 12,32*	13,36 / 17,42*
insuliny o pośrednim czasie działania (NPH)	51,48	46,35
mieszanki insuliny (MIX)	295,97	296,03
insuliny krótkodziałające	135,85	151,31
ŁĄCZNIE	532,48 / 546,70*	563,00 / 584,08*
Perspektywa wspólna (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych + świadczeniobiorca)		
Insuliny długodziałające, w tym	79,55 / 93,77*	112,12 / 133,20*
• Lantus	63,68 / 75,14*	89,94 / 106,95*
• Levemir	15,87 / 18,63*	22,18 / 26,24*
insuliny o pośrednim czasie działania (NPH)	55,23	49,73
mieszanki insuliny (MIX)	359,33	359,39
insuliny krótkodziałające	173,09	192,80
ŁĄCZNIE	667,20 / 681,42*	714,30 / 735,11*

*odpowiednio z proponowanym RSS / z aktualnym RSS.

Tabela 99. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – analiza podstawowa [wg tab. 48-51 BIA wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
	Insuliny długodziałające, w tym	+28,75 / +42,97*	+43,87 / +64,94*
	• Lantus	+23,16 / +34,62*	+35,41 / +52,43*
	• Levemir	+5,59 / +8,35*	+8,45 / +12,52*
	insuliny o pośrednim czasie działania (NPH)	-17,80 / -17,80	-26,89 / -26,89
	mieszanki insuliny (MIX)	-15,15 / -15,15	-22,89 / -22,89
	insuliny krótkodziałające	+10,26 / +10,26	+15,50 / +15,50
	ŁĄCZNIE	+6,06 / +20,29*	+9,59 / +30,66*
	Redukcja epizodów hipoglikemii	-0,25	-0,37
	Redukcja dawki insuliny krótkodziałającej	-1,43	-2,16
	Zmniejszenie zużycia pasków do pomiaru glikemii	-0,76	-1,14
		-1,58 / 0*	-1,67 / 0*
	ŁĄCZNIE z dodatkowymi oszczędnościami	+2,05 / +17,85*	+4,24 / +26,99*
	Perspektywa wspólna (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych + świadczeniobiorca)		
	Insuliny długodziałające, w tym	+47,48 / +61,70*	+72,17 / +93,25*
	• Lantus	+38,00 / +49,46*	+57,88 / +74,90*
• Levemir	+9,48 / +12,24*	+14,29 / +18,35*	
insuliny o pośrednim czasie działania (NPH)	-19,10	-28,85	
mieszanki insuliny (MIX)	-18,40	-27,79	
insuliny krótkodziałające	+13,07	+19,75	
ŁĄCZNIE	+23,06 / +37,29*	+35,28 / +56,36*	
Redukcja epizodów hipoglikemii	-0,25	-0,38	

Cukrzyca typu 2

Redukcja dawki insuliny krótkodziałającej	-1,82	-2,75
Zmniejszenie zużycia pasków do pomiaru glikemii	-1,10	-1,66
	-1,58 / 0*	-1,67 / 0*
ŁĄCZNIE z dodatkowymi oszczędnościami	18,31 / 34,12*	28,81 / 51,56*

*odpowiednio z proponowanym RSS / z aktualnym RSS.

Prognozowany wzrost wydatków z perspektywy płatnika publicznego związany z finansowaniem insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2, wyniesie 6,06 mln zł w 2015 r. i 9,59 mln zł w 2016 r. w wariantcie uwzględniającym nowy RSS oraz 20,29 mln zł w 2015 r. i 30,66 mln zł w 2016 r. w wariantcie uwzględniającym aktualnie obowiązujący RSS. W tym koszty inkrementalne na insulinę glarginę wyniosą 23,16-35,41 mln zł przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS i 34,62-52,43 mln zł przy aktualnym RSS w latach 2015-2016.

Wzrost wydatków NFZ zmniejszy się, przy uwzględnieniu oszacowań dodatkowych oszczędności i będzie wynosił w wariantcie z nowym RSS (z aktualnym RSS): 2,05 mln zł (17,85 mln zł) w 1. roku i 4,24 mln zł (26,99 mln zł) w 2. roku finansowania.

Prognozowany wzrost wydatków z perspektywy wspólnej związany z finansowaniem insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą typu 2, wyniesie 23,06 mln zł w 2015 r. i 35,28 mln zł w 2016 r. w wariantcie uwzględniającym nowy RSS oraz 37,29 mln zł w 2015 r. i 56,36 mln zł w 2016 r. w wariantcie uwzględniającym aktualnie obowiązujący RSS. W tym koszty inkrementalne na insulinę glarginę wyniosą 38,00-57,88 mln zł przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS i 49,46-74,90 mln zł przy aktualnym RSS w latach 2015-2016.

Wzrost wydatków NFZ zmniejszy się, przy uwzględnieniu oszacowań dodatkowych oszczędności i będzie wynosił w wariantcie z nowym RSS (z aktualnym RSS): 18,31 mln zł (34,12 mln zł) w 1. roku i 28,81 mln zł (51,56 mln zł) w 2. roku finansowania.

Tabela 100. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – jednokierunkowa analiza wrażliwości [wg tab. 58-59, 62-63 BIA wnioskodawcy].

Warianty analizy wrażliwości	Lantus		Inkrementalne wydatki – łącznie**	
	Rok 1	Rok 2	Rok 1	Rok 2
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych				
Analiza podstawowa	23,16 / 34,62*	35,41 / 52,43*	2,05 / 17,85*	4,24 / 26,99*
Wariant A1	17,50 / 27,14*	27,15 / 41,53*	0,52 / 14,50*	2,04 / 22,30*
Wariant A2	23,49 / 35,12*	35,36 / 52,35*	1,69 / 18,11*	3,81 / 26,95*
Wariant B1	33,37 / 49,08*	49,82 / 72,85*	4,22 / 25,31*	7,31 / 37,50*
Wariant B2	36,37 / 53,34*	35,41 / 52,43*	4,86 / 27,51*	4,24 / 26,99*
Wariant C1	29,95 / 44,24*	45,59 / 66,84*	2,27 / 18,45*	4,57 / 27,88*
Wariant D1	23,16 / 34,62*	35,41 / 52,43*	-1,71 / 14,10*	-1,43 / 21,31*
Wariant D2	23,16 / 34,62*	35,41 / 52,43*	10,72 / 26,53*	17,35 / 40,10*
Wariant E1	22,52 / 33,66*	34,43 / 50,98*	0,91 / 16,91*	2,58 / 25,54*
Perspektywa wspólna (podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych + świadczeniobiorca)				
Analiza podstawowa	38,00 / 49,46*	57,88 / 74,90*	18,31 / 34,12*	28,81 / 51,56*
Wariant A1	29,13 / 38,77*	44,95 / 59,32*	13,79 / 27,77*	22,45 / 42,71*
Wariant A2	38,54 / 50,17*	57,79 / 74,78*	18,18 / 34,60*	28,34 / 51,48*
Wariant B1	54,40 / 70,12*	81,04 / 104,07*	27,28 / 48,37*	41,45 / 71,65*
Wariant B2	59,23 / 76,20*	57,88 / 74,90*	29,91 / 52,56*	28,81 / 51,56*
Wariant C1	48,91 / 63,20*	74,23 / 95,49*	18,55 / 34,73*	29,18 / 52,49*
Wariant D1	38,00 / 49,46*	57,88 / 74,90*	14,11 / 29,91*	22,46 / 45,21*
Wariant D2	38,00 / 49,46*	57,88 / 74,90*	28,02 / 43,83*	43,49 / 66,24*
Wariant E1	36,95 / 48,09*	56,28 / 72,82*	17,11 / 33,11*	27,06 / 50,02*

*odpowiednio z proponowanym RSS / z aktualnym RSS; ** wydatki z uwzględnieniem dodatkowych oszczędności (redukcja epizodów hipoglikemii, zmniejszenie zużycia pasków do pomiaru glikemii, zmniejszenie dawki insuliny krótkodziałających, RSS obejmujący pacjentów z cukrzycą typu 1).

Z perspektywy NFZ największe wydatki na insulinoterapię u pacjentów z cukrzycą typu 2 wyniosły 10,72-17,35 mln zł w kolejnych 2. latach finansowania przy uwzględnieniu nowego RSS oraz 27,51-40,10 mln zł w kolejnych 2. latach finansowania przy aktualnie obowiązującym RSS. Natomiast najmniejsze wydatki wynosiły -1,71 mln zł w 2015 r. i -1,43 mln zł w 2016 r. przy uwzględnieniu nowego RSS oraz 14,10-21,31 mln zł w 2015-2016 r. przy aktualnie obowiązującym RSS.

Z perspektywy wspólnej największe wydatki na insulinoterapię u pacjentów z cukrzycą typu 2 wyniosły 29,91 mln zł w 2015 r. i 43,49 mln zł w 2016 r. przy uwzględnieniu nowego RSS oraz 52,56 mln zł w 2015 r. i

71,65 mln zł w 2016 r. przy aktualnie obowiązującym RSS. Natomiast najmniejsze wydatki wynosiły 13,79-22,45 mln zł w kolejnych 2. latach finansowania przy uwzględnieniu nowego RSS oraz 27,77-42,71 mln zł w 2015-2016 r. przy aktualnie obowiązującym RSS.

Analiza wrażliwości spowodowała zmianę wnioskowania w stosunku do analizy podstawowej – dając oszczędności z perspektywy NFZ w wariantcie uwzględniającym nowy RSS (-1,71 mln zł w 2015 r. i -1,43 mln zł w 2016 r.) przy zmianie parametru jakim było – zastępowanie LAA w pierwszej kolejności przez NPH.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) wnioskodawcy było oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o rozszerzeniu finansowania ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) do całej populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 (bez aktualnie obowiązujących ograniczeń). Analizę wykonano w 2 letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent). W scenariuszu aktualnym założono, że zostanie zachowany obecny status refundacyjny leków, w tym Lantus i Levemir są finansowane u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c \geq 8% lub z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Natomiast w scenariuszu nowym przyjęto, że zarówno produkt leczniczy Lantus, jak i Levemir będą refundowane we wnioskowanym wskazaniu, a sposób refundacji pozostałych insulin nie zmieni się. Scenariusz aktualny oraz scenariusz przyszły bez RSS odpowiada sytuacji, w której wnioskodawca [redacted] – aktualny RSS, natomiast w scenariuszu przyszłym z RSS [redacted] – zaproponowany RSS; takie same zasady przyjęto dla leku Levemir. Insuliny długodziałające będą wypierały z rynku insuliny NPH i MIX, w 1. roku ich rozpowszechnienie wyniesie 75%, a w 2. roku – 100%. W analizie uwzględniono koszty insulin oraz koszty leczenia epizodów hipoglikemii, koszty związane z redukcją dawki insuliny krótkodziałającej i koszty związane ze zużyciem pasków do pomiaru glikemii (w celu oszacowania oszczędności związanych ze stosowaniem LAA w miejsce insulin NPH lub MIX).

Podjęcie pozytywnej decyzji o rozszerzeniu wskazania refundacyjnego do pacjentów z cukrzycą typu 2 dla insulin długodziałających, związane będzie z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ wynoszącymi w wariantcie z nowym RSS (z aktualnym RSS): ok 6,1 mln zł (20,3 mln zł) w 2015 r. i 9,6 mln zł (30,7 mln zł) w 2016 r. W tym koszty inkrementalne na insulinę glarginę w wariantcie z nowym RSS (aktualnym RSS) wyniosą: 23,2-35,4 mln zł (34,6-52,4 mln zł) w latach 2015-2016. Biorąc pod uwagę dodatkowe oszczędności (redukcja epizodów hipoglikemii, dawki insuliny krótkodziałającej i pasków do pomiaru glikemii, [redacted]) wydatki z perspektywy NFZ na insulinoterapię u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszą się w wariantcie z nowym RSS (z aktualnym RSS) do 2,1 mln zł (17,9 mln zł) w 1. roku i 4,2 mln zł (27,0 mln zł) w 2. roku finansowania.

Podjęcie powyższej decyzji związane będzie także z dodatkowymi kosztami z perspektywy wspólnej wynoszącymi w wariantcie z nowym RSS (z aktualnym RSS): 23,1 mln zł (37,3 mln zł) w 2015 r. i 35,3 mln zł (56,4 mln zł) w 2016 r. W tym koszty inkrementalne na insulinę glarginę w wariantcie z nowym RSS (aktualnym RSS) wyniosą: 38,0-57,9 mln zł i 49,5-74,9 mln zł w latach 2015-2016.

Biorąc pod uwagę dodatkowe oszczędności wydatki z perspektywy wspólnej na insulinoterapię u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszą się w wariantcie z nowym RSS (z aktualnym RSS) do 18,3 mln zł (34,1 mln zł) w 1. roku i 28,8 mln zł (51,6 mln zł) w 2. roku finansowania.

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zaproponowany przez wnioskodawcę RSS polega na [redacted]

Zastosowanie zaproponowanego RSS w stosunku do aktualnego RSS spowoduje zmniejszenie kosztów inkrementalnych ponoszonych przez NFZ na produkt leczniczy Lantus o ok 33-32,5% oraz na łączne koszty inkrementalne insulinoterapii o ok 78-74% (przy uwzględnieniu jedynie oszczędności wynikających z zastosowania RSS) w kolejnych dwóch latach BIA wnioskodawcy.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawcy było przedstawienie rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z BIA wnioskodawcy, dotyczącej finansowania ze środków publicznych preparatu Lantus w leczeniu cukrzyki typu 2. W związku z założeniem, że wraz z rozszerzeniem kryteriów refundacyjnych insuliny glargine we wnioskowanej populacji pacjentów zmieniają się również kryteria refundacyjne dla insuliny detemir, przedstawione rozwiązania dotyczą ogólnie refundacji długodziałających analogów insuliny.

Wnioskodawca jako rozwiązanie zaproponował promocję tańszych leków z grupy limitowej 2.0 – Inhibitory pompy protonowej – stosowane doustnie. Ich promocja będzie prowadzić do zmiany udziałów w grupie limitowej tak, że tańsze leki zajmować będą wyższe udziały sprzedaży w grupie limitowej. Może to doprowadzić do zmiany najdroższego z najtańszych leków dopełniających 15% sprzedaży w grupie a, co za tym idzie, zmiany podstawy limitu na tańszy lek. Finalnie rozwiązanie takie może doprowadzić do zmniejszonych wydatków płatnika publicznego na leki z rozważanej grupy limitowej.

Lekiem wyznaczającym podstawę limitu finansowania w przedmiotowej grupie limitowej jest Helicid 20 (kaps., 20 mg), którego cena hurtowa za opakowanie wynosi 0,47 zł / LDD. Natomiast najtańszym lekiem z grupy jest Agastin (kaps. dojel. twarde, 20 mg), którego cena hurtowa za LDD wynosi 0,36 zł.

Tabela 101. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę [wg tab. 4 AR wnioskodawcy].

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków [zł]	
	1 rok	2 rok
Promocja tańszych leków z grupy limitowej 2.0 (obniżenie limitu o 5%)	5,28	5,28
ŁĄCZNIE	10,56 zł	

Oszczędności związane z promowaniem tańszych leków z grupy limitowej 2.0 skutkującym obniżeniem ceny opakowania stanowiącego podstawę limitu finansowania o 5% wynoszą ok. 5,28 mln zł każdego roku. „Ponadto osiągalne jest wyższe obniżenie ceny podstawy limitu finansowania wynikające ze wzrostu odsetka pacjentów korzystających z tańszych preparatów generycznych, które przyniosłoby jeszcze większe oszczędności dla NFZ”.

Należy mieć na uwadze, że przedstawione rozwiązanie pozwala na pokrycie dodatkowych wydatków ponoszonych na insulinoterapię przez NFZ w związku z rozszerzeniem refundacji produktu leczniczego Lantus w wariantcie z zaproponowanym RSS, natomiast nie kompensuje wydatków w wariantcie z aktualnym RSS.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych przeprowadzono zgodnie z opisem zawartym w rozdziale 3.1.1

Tabela 102. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
PTD, Polska, 2014	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę	Brak informacji	W ramach insulinoterapii zalecane m.in. analogi długodziałające
ADA, USA, 2014	Standardy leczenia w cukrzycy	Brak informacji	Brak zaleceń odnoszących się bezpośrednio do zastosowania insuliny glargine. Dokument zaleca ogólnie insulinoterapię.
ADA/EASD, USA/Europa, 2012	Leczenie hiperglikemii w cukrzycy typu 2	Przegląd literatury medycznej	Ostatecznie, wielu pacjentów może wymagać insulinoterapii lub insulinoterapii w połączeniu z innymi środkami do kontroli poziomu glukozy. Jako insulinę bazalną można zastosować insulinę glargine.
Świat, IDF,	Światowe wytyczne leczenia cukrzycy	Brak informacji	Insulina glargine wskazana jako jedna z insulin do rozpoczęcia

Cukrzyca typu 2

2012	typu 2		insulinoterapii w T2DM
Świat, IDF/ISPAD 2011	Światowe wytyczne leczenia cukrzycy u dzieci i dorosłych	Brak informacji	Insulina glargine wskazana jako jedna z insulin w leczeniu T2DM
Szkocja, SIGN, 2010	Leczenie cukrzycy	Przegląd systematyczny literatury medycznej	Insuliny bazalne (w tym insulina glargine) powinny być stosowane w przypadku ryzyka występowania hipoglikemii

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W dniu 5 sierpnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania leku Lantus w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2.

Przeszukano następujące źródła danych:

- National Institute for Health and Care Excellence, NICE - www.nice.org.uk/;
- Haute Autorité de Santé, HAS - www.has-sante.fr/;
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH – www.cadth.ca
- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC - www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac
- Scottish Medicines Consortium, SMC - www.scottishmedicines.org.uk/

Tabela 103. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC (Australia), 2006	Insulin glargine, injection, 100 units per mL, 10 mL vials and 3 mL x 5 cartridges, Lantus®	Zalecenia: PBAC zaleca umieszczenie leku Lantus na liście PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych i dzieci oraz cukrzycy typu 2 u dorosłych u których do kontroli hiperglikemii wymagane jest stosowanie insuliny. Uzasadnienie: Akceptacja efektywności kosztowej wynikającej z obniżenia ceny.
SMC (Szkocja), 2013	insulin glargine 100units/ml solution for injection in a vial, cartridge, pre-filled pen (Lantus®, Cliostar®, Lantus®SoloStar®) (No: 860/13)	Zalecenia: SMC akceptuje ograniczone zastosowanie insuliny glargine w obrębie NHS Scotland w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 2 rż. Ograniczenie dotyczy pacjentów, u których opuszcza się stosowanie analogów insuliny. W T2DM stosowanie powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których dochodzi do nawracających epizodów hipoglikemii, lub którzy wymagają asysty w trakcie iniekcji. Uzasadnienie: brak
CED (Kanada – Ontario), 2009, 2010	Insulin glargine (Lantus SoloStar®) 100 IU/mL, 3mL pre-filled pens for injection	Zalecenia: CED rekomenduje wpisanie insuliny glargine do Receptariusza w leczeniu cukrzycy Uzasadnienie: wygoda użytkownika wstrzykiwacza
	INSULIN GLARGINE (Lantus®) 10mL vial, 3mL cartridge	Zalecenia: Komitet oceny leków (CED) nie zaleca umieszczenia preparatu Lantus w Receptariuszu, chyba że jego cena ulegnie znacznemu obniżeniu. Uzasadnienie: brak przekonujących dowodów, że insulina glargine (Lantus) jest lepsza od NPH, w odniesieniu do kontroli stężenia glukozy we krwi oraz występowanie epizodów hipoglikemii rozpatrywanych łącznie (mniejszy koszt alternatywny).
HAS (Francja), 2014	LANTUS 100 unités/ml, solution injectable en flacon Boîte de 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 359 464 9 2) LANTUS 100 unités/ml, solution injectable en cartouche Boîte de 5 cartouches de 3 ml (CIP : 34009 354 632 0 3) LANTUS OptiSet 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli Boîte de 5 stylos pré-remplis de 3 ml (CIP : 34009 356 519 7 6) LANTUS SoloStar 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli Boîte de 5 stylos pré-remplis de 3 ml (CIP : 34009 377 229 8 8)	Zalecenia: Komisja przejrzystości rekomenduje wpisanie Lantusa na listę środków refundowanych w leczeniu cukrzycy typu 1 (u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 6 rż) oraz cukrzycy typu 2 (u dorosłych)
NICE (Wielka Brytania), 2002	Wytyczne w sprawie stosowania długo działających analogów insuliny w leczeniu cukrzycy - insulina glargine	Zalecenia: Insulina glargine nie jest rekomendowana do rutynowego stosowania u pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy wymagają leczenia insuliną. W tej populacji, IGLar może być stosowana u pacjentów, którzy dodatkowo spełniają następujące kryteria: • Wymagają pomocy od opiekunów lub profesjonalistów opieki medycznej, w wykonywaniu iniekcji insulin.

Cukrzyca typu 2

		<ul style="list-style-type: none"> Ich tryb życia jest znacząco ograniczony przez nawracające, nieprzyjemne epizody hipoglikemii. Istnieje potrzeba wstrzyknięcia podstawowych insulin w połączeniu z doustnymi środkami przeciwcukrzycowymi (dwa razy dziennie).
CADTH/CEDAC (Kanada) 2006	INSULIN GLARGINE (Lantus®) 10mL vial, 3mL cartridge, INSULIN GLARGINE (Lantus®) 10mL vial, 3mL cartridge	<p>Zalecenia: CEDAC podtrzymuje negatywną rekomendację dla insuliny glargine we wskazaniu: leczenie pacjentów >17 rż z cukrzycą typu 1 lub 2, którzy do kontroli glikemii potrzebują podstawowych długo działających insulin.</p> <p>Uzasadnienie: Badania kliniczne nie wykazały istotnej statystycznie ani klinicznie różnicy w poziomie HbA1c pomiędzy grupami przyjmującymi insulinę glargine a pacjentami leczonymi insulinami NPH (cukrzyca typu 1 i 2). Koszt insuliny glargine wynosi 5,50\$ za 100 jednostek, natomiast koszt NPH – 1,67 \$</p> <p>Komisja jest świadoma, że istnieją badania RCTs w których insulina glargine w porównaniu z NPH może być skuteczniejsza w redukcji epizodów hipoglikemicznych, jednak nie uzasadnia to, zawyżenia przez Podmiot Odpowiedzialny kosztów za QALY.</p> <p>CEDAC uważa, że aby uzasadnić refundację należałoby znacząco obniżyć cenę insuliny glargine.</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 104. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Lantusa w leczeniu cukrzycy typu 2 - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTD, 2014	+			W ramach insulinoterapii zalecane m.in. analogi długodziałające
	USA	ADA, 2014	?	?	?	Brak zaleceń odnoszących się bezpośrednio do zastosowania insuliny glargine. Dokument zaleca ogólnie insulinoterapię.
	Świat	IDF, 2012	+			Insulina glargine wskazana jako jedna z insulin do rozpoczęcia insulinoterapii w T2DM
	Świat	IDF/ISPAD 2011	+			Insulina glargine wskazana jako jedna z insulin w leczeniu T2DM
	USA/Europa	ADA/EASD, 2012	+			Jako insulinę bazalną można zastosować insulinę glargine.
	Szkocja	Szkocja, SIGN, 2010	+			Insuliny bazalne (w tym insulina glargine) powinny być stosowane w przypadku ryzyka występowania hipoglikemii
Rekomendacje refundacyjne	Australia	PBAC, 2006	+			Leczenie cukrzycy typu 2 u dorosłych u których do kontroli hiperglikemii wymagane jest stosowanie insuliny.
	Szkocja	SMC, 2013		+		W T2DM stosowanie powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których dochodzi do nawracających epizodów hipoglikemii, lub którzy wymagają asysty w trakcie iniekcji.
	Kanada - Ontario	CED 2009			+	Dla INSULIN GLARGINE (Lantus®) 10mL vial, 3mL cartridge
		CED 2010	+			Insulin glargine (Lantus SoloStar®) 100 IU/mL, 3mL pre-filled pens for injection
	Francja	HAS, 2014	+			-
	Wielka Brytania	NICE, 2002			+	Rekomendacja negatywna ośnossie stosowania rutynowego. IGlar może być stosowana u pacjentów z T2DM jedynie w przypadku, gdy: <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci wymagają pomocy od opiekunów lub profesjonalistów opieki medycznej, w wykonywaniu iniekcji insulin. Ich tryb życia jest znacząco ograniczony przez nawracające, nieprzyjemne epizody hipoglikemii. Istnieje potrzeba wstrzyknięcia podstawowych insulin w połączeniu z doustnymi środkami przeciwcukrzycowymi (dwa razy dziennie).
Kanada	CADTH/CEDAC, 2006			+	-	

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 105. Warunki finansowania wnioskowanych leków ze środków publicznych w krajach UE i EFTA.

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	Tak	100% (dopłata pacjenta w wysokości 5,3 EUR)	<p>Lista jasnożółta (light yellow box) - konieczność udokumentowania hipoglikemii w dokumentacji medycznej.</p> <p>2 linia leczenia dla pacjentów z cukrzycą, gdy z uwagi na udokumentowane objawowe, powracające nocne hipoglikemie nie jest skuteczna terapia insulinami z grup ATC: A10AC, A10AD; A10AE (insuliny z listy zielonej) stosowanymi w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi oraz dla pacjentów z cukrzycą zagrożonych dużym ryzykiem hipoglikemii, w szczególności dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pacjentów poddawanych intensywnej insulinoterapii - pacjentów z niedokrwinną chorobą serca - pacjentów z "nieświadomością" hipoglikemii - pacjentów z neuropatią autonomiczną - pacjentów z retinopatią cukrzycową - zawodowych kierowców <p>Refundacja na podstawie zatwierdzenia przez głównego lekarza kasy chorych (kontrolującego) na okres 12 mies.</p>	Nie
Belgia	tak	100%	<p>1 linia leczenia w cukrzycy typu I i typu II w schemacie Basal-Bolus - dla pacjentów objętych umową (konwencją) diabetologiczną potrzebujących 2 lub więcej wstrzyknięć insuliny</p> <p>Cukrzyca typu II:</p> <p>Refundacja Lantusa w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi jako 2 linia leczenia po niepowodzeniu terapii NPH lub terapii mieszankami insuliny (w jednorazowym podaniu) zdefiniowanym jako: HbA1c > 7,5% lub ciężkie hipoglikemie.</p> <p>Po niepowodzeniu 6-miesięcznej terapii Lantusem w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, zdefiniowanym jako HbA1c > 7,5%, możliwe jest zastosowanie i refundacja schematu Basal Plus (Lantus + wstrzyknięcie insuliny szybko działającej) dla pacjentów wymagających 2 wstrzyknięć insuliny.</p> <p>Refundacja odnawialna co 12 miesięcy przy spełnieniu jednego z warunków:</p> <ul style="list-style-type: none"> - HbA1c < 7,5% w ciągu ostatnich 3 miesięcy, lub - pacjenci doświadczają ciężkich hipoglikemii podczas leczenia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w skojarzeniu z NPH lub mieszankami; natomiast brak ciężkich hipoglikemii podczas terapii Lantusem 	Nie
Bułgaria	Lantus do wstrzykiwaczy OptiPen/ClikSTAR		Nie dotyczy - brak w obrocie	
	Lantus SoloStar	tak	100%	<p>Refundacja dla pacjentów po niepowodzeniu 6-miesięcznej terapii NPH z towarzyszącymi:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. HbA1c > 9% 2. BMI > 30 kg/m² 3. częstymi nocnymi hipoglikemiami 4. FGP > 10mmol/l <p>Refundacja we wskazaniach wg ICD10: E10.2, E10.3, E10.4, E10.5, E10.9, E11.</p> <p>Terapię może zainicjować tylko endokrynolog.</p> <p>Refundacja na podstawie protokołów akceptowanych przez Płatnika - refundacja przez 6 miesięcy. W celu przedłużenia na kolejne 6 miesięcy konieczność ponownej oceny dokumentacji medycznej pacjenta (art. 78.2 Ustawy o Ubezpieczeniu Zdrowotnym)</p>
Cypr	tak	100%	Brak ograniczeń	Nie

Czechy	Lantus do wstrzykiwaczy OptiPen/ClikSTAR	tak	1663,07 CZK	Ograniczenie preskrypcji: Diabetolog, Endokrynolog, Internista; Ograniczenie wskazań: Pacjenci z cukrzycą I i II typu, po niepowodzeniu dotychczasowego leczenia zdefiniowanym jako HbA1c \geq 6,0% /IFCC/, lub po niepowodzeniu terapii insulinami ludzkimi, zdefiniowanym jako powtarzające się, ciężkie hipoglikemii.	Nie	
	Lantus SoloStar	tak	1741,11 CZK	W przypadku, gdy w ciągu 3 miesięcy terapii insuliną glargine nie nastąpi znacząca poprawa kontroli glikemii (spadek HbA1c co najmniej o 10% lub znaczne zmniejszenie liczby incydentów hipoglikemii) terapia długodziałającym analogiem insuliny nie jest dłużej wskazana.	Nie	
Dania	Tak	do 100%	Poziom refundacji uzależniony od kwoty wydatków pacjenta na leki, jakie poniósł od początku roku.			Nie
			<i>Progi refundacji w 2014 r.</i>			
			Roczne wydatki pacjenta na leki [DKK]	Powyżej 18 rż	Poniżej 18 rż	
			< 915	0%	60%	
			915 – 1 495	50%	60%	
			1 495 – 3 235	75%	75%	
			> 3 235	85%	85%	
			<i>Próg refundacji dla przewlekle chorych</i>			
			Dorośli: wydatki > 17 468 DKK (odpłatność pacjenta 3 775 DKK)	100%	-	
Dzieci i młodzież < 18 rż: wydatki > 21 515 DKK (odpłatność pacjenta 3 775 DKK)	-	100%				
Estonia	tak	100% (dopłata pacjenta w wysokości 1,28 EUR za 2-mies. terapię)	100% refundacji we wskazaniach wg ICD 10: O24-O24, E13-E14, E10-E11, P70.2-P70.2, E89.1-E89.1	Nie		
Finlandia	tak	100% (dopłata 3 EUR za każdorazowy zakup)	brak ograniczeń	Nie		
Francja	tak	100% dla przewlekle chorych (dla pozostałych 65%)	brak ograniczeń	Nie		
Grecja	tak	100%	brak ograniczeń	Nie		
Hiszpania	Lantus do wstrzykiwaczy OptiPen/ClikSTAR	Nie dotyczy - brak w obrocie				
	Lantus SoloStar	Tak	90 % (dla przewlekle chorych + max dopłata 4,2 EUR)	brak ograniczeń	Nie	
Holandia	Tak	100%	brak ograniczeń	Nie		
Irlandia	Tak	100%	brak ograniczeń	Nie		
Islandia	Lantus do wstrzykiwaczy OptiPen/ClikSTAR	Nie dotyczy - brak w obrocie				

Cukrzyca typu 2

	Lantus SoloStar	Tak	100%	brak ograniczeń	Nie
Liechtenstein		tak	90%	brak ograniczeń	Nie
Litwa	Lantus do wstrzykiwaczy OptiPen/ClikSTAR			Nie dotyczy - brak w obrocie	
	Lantus SoloStar	Tak	100%	Rozpoczęcie terapii przez lekarza specjalistę.	Nie
Luksemburg		tak	100%	brak ograniczeń	Nie
Łotwa		Tak	100%	Ograniczenie wskazania ICD-10: E10.0 - E10.9; E11.0-E11.9 Refundacja we wskazaniach E10.0 - E10.9 (cukrzyca typu 1): Preskrypcja przez endokrynologa. Dla pacjentów, u których podczas intensywnej insulinoterapii NPH stosowanej przez 3 miesiące nie osiągnięto: HbA1c<6,5% Refundacja we wskazaniach E11.0 - E11.9 (cukrzyca typu II): Preskrypcja przez endokrynologa. Dla pacjentów, u których: 1. przy stosowaniu diety i po 6 miesięcznej insulinoterapii NPH nie osiągnięto HbA1c<7% oraz dokumentacja medyczna zawiera wpis o ciężkich hipogl kemiach. 2. ze stężeniem peptydu C <1,1 ng / ml.	Nie
Malta	Lantus do wstrzykiwaczy OptiPen/ClikSTAR	Tak	100%	Ograniczenie preskrypcji: Endokrynolog. Refundacja w cukrzycy typu I dla pacjentów powyżej 6 roku życia, po niepowodzeniu sześciomiesięcznej terapii insulinowej, potrzebujących do 4 wstrzyknięć na dobę, z częstymi zaburzeniami gl kemii oraz z co najmniej dwoma hipoglikemiami nocnymi tygodniowo (refundacja wg protokołu nr 101). Refundacja przyznawana na roczne okresy.	Nie
	Lantus SoloStar	Tak	100%	brak ograniczeń	Nie
Niemcy		tak	100% (dopłata pacjenta 10%: min 5 EUR-max. 10 EUR)	Refundacja zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi. Możliwość przepisania - do poziomu ceny insuliny ludzkiej (w przeliczeniu na dawkę konieczną do uzyskania zamierzonego celu terapeutycznego). Kryterium to nie obowiązuje pacjentów z alergią na insuliny ludzkie oraz tych, u których w związku z intensywną insulinoterapią utrzymuje się wysokie ryzyko ciężkich hipoglikemii.	Nie
Norwegia		tak	62% refundacji przy rocznych wydatkach pacjenta na leki < 2 040 NOK. 100% refundacji dla dzieci <12 rż oraz po przekroczeniu przez pacjenta rocznych wydatków na leki w wysokości 2 040 NOK Maksymalna dopłata pacjenta do jednej recepty 520 NOK	Refundacja ogólna: we wskazaniu wg ICD10: E10 (ICPC-2: T89) - cukrzyca insulinozależna (typu I). Refundacją są objęci ty ko pacjenci, w przypadku których optymalne leczenie insuliną NPH okaże się nieskuteczne ze względu na: częste lub poważne nocne hipoglikemie, na skutek przyjmowania insuliny - duże wahania glikemii, które uniemożliwiają osiągnięcie odpowiedniej kontroli poziomu cukru we krwi. Leczenie może rozpocząć wyłącznie lekarz specjalista chorób wewnętrznych, pediatria lub lekarz pracujący w oddziale szpitalnym o takiej specjalności. Refundacja indywidualna: we wskazaniu wg ICD10: E11 (ICPC-2: T90) - cukrzyca typu II (2 linia po niepowodzeniu terapii NPH) Warunki: Dla pacjentów z częstymi lub poważnymi hipoglikemiami nocnymi pojawiającymi się na skutek przyjmowania insuliny lub pacjentów, u których duże wahania glikemii uniemożliwiają osiągnięcie odpowiedniego poziomu kontroli poziomu cukru we krwi. We wniosku należy podać ostatnią zmierzoną wartość HbA1c (udokumentować wynik). Wymóg dotyczący wcześniejszego leczenia: Optymalne leczenie insuliną NPH z grupy ATC: A10AC lub A10AD Wymogi dot. specjalności lekarza: Leczenie przeprowadza lekarz specjalista chorób wewnętrznych, pediatria lub lekarz pracujący w oddziale szpitalnym o takiej specjalności.	Nie
Portugalia		tak	100%	Formalnie refundacja ty ko cukrzycy typu I. Z uwagi na wysokość przewidzianego w budżecie limitu finansowania terapii insuliną glargine i brak formalnych ścieżek ubiegania się o terapię refundację otrzymują również pacjenci z cukrzycą typu II.	Nie
Rumunia		tak	100%	Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi. Leczenie rozpoczyna lekarz specjalista. Cukrzyca jest leczona w ramach krajowego programu leczenia cukrzycy.	Nie

Cukrzyca typu 2

Słowacja	Lantus do wstrzykiwaczy OptiPen/ClikSTAR	tak	100%	Ograniczenie wskazań: terapię można zastosować u pacjentów: a) po niepowodzeniu terapii insuliną bazową bądź mieszkankami lub intensywną insulinoterapią, z minimum 3 udokumentowanymi epizodami hipoglikemii w miesiącu, przy towarzyszącym HbA1C > 7% lub z poważnymi zaburzeniami wzroku lub zaburzeniami motorycznymi kończyn górnych, b) po niepowodzeniu terapii skojarzonej dwoma doustnymi preparatami przeciwcukrzycowymi w maksymalnych dawkach, przy towarzyszącym HbA1C > 7%. Warunkiem refundacji tej linii leczenia jest wartość BMI powyżej 30 kg/m ² oraz inne objawy zespołu metabolicznego (nadciśnienie, zaburzenia gospodarki lipidowej), które wystąpiły przed rozpoczęciem leczenia Ograniczenie preskrypcji: diabetolog, endokrynolog	Nie
	Lantus SoloStar	tak	97% - co stanowi 53,1 EUR (1,61 EUR dopłata pacjenta)		Nie
Słowenia		tak	100%	Pacjenci z ciężką do kontrolowania cukrzycą typu I i II. Rozpoczęcie terapii przez lekarza specjalistę.	Nie
Szwajcaria		tak	90%	brak ograniczeń	Nie
Szwecja		tak	<p>Pacjent płaci pełną cenę za leki do wysokości 1 100 SEK.</p> <p>Następnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pomiędzy 1 101 SEK i 2 100 SEK, pacjenci płaci 50% kosztów leków. • Pomiędzy 2 101 SEK i 3 900 SEK, pacjenci płaci 25% kosztów leków. • Pomiędzy 3 901 SEK i 5 400 SEK, pacjenci płaci 10% kosztów leków. <p>Jeśli pacjent kupił leki na receptę wchodzące w skład systemu zwrotu kosztów za 2 200 PLN, pacjent nie płaci za pozostałe leki okresie 12 m-cy</p>	<p>Poziom refundacji uzależniony od wydatków pacjenta na leki w ciągu roku. Po przekroczeniu kwoty rocznych wydatków pacjenta na leki w wysokości 2200 koron refundacja 100%</p> <p>W przypadku cukrzycy typu 1 - bez ograniczeń</p> <p>W przypadku cukrzycy typu II - 2 linia leczenia po niepowodzeniu terapii innymi insulinami, zdefiniowanym jako powracające hipoglikemie.</p>	Nie

Cukrzyca typu 2

Węgry	tak	100% lub 50% (dopłata pacjenta: 300 HUF za opakowanie)	50% refundacji: udokumentowana cukrzyca typu II po niepowodzeniu trwającej przynajmniej 3 miesiące terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi: Niepowodzenie zdefiniowane jako nieosiągnięcie HbA1c <7%. Insulina glargine dodana do terapii doustnej. 100% refundacji: w cukrzycy typu I i typu II jako 2 linia leczenia po niepowodzeniu terapii NPH wymagającej 3 lub więcej wstrzyknięć na dobę. Warunki rozpoczęcia terapii Lantusem: - obecność ciężkich hipoglikemii (przed upływem 3 miesięcy stosowania NPH) lub - obecność 3 hipoglikemii na miesiąc, a także utrzymujący się poziom HbA1c ≥8% (po trwającej przynajmniej 3 miesiące terapii NPH). Po upływie roku terapia (i refundacja) jest kontynuowana jeżeli zrobione w okresie ostatnich 6 miesięcy 2 pomiary HbA1c wskazują na wartość < 8% lub dochodzi do zniesienia ciężkich hipoglikemii (pacjenci dorośli). Kontynuacja terapii (i refundacji) po upływie roku dla pacjentów poniżej 18 roku życia - jeżeli w ciągu ostatnich 6 miesięcy nastąpiła redukcja HbA1c przynajmniej o 2% w porównaniu do pomiarów wyjściowych podczas terapii NPH lub jeśli HbA1c < 8%. W przypadku nieosiągnięcia zamierzonego poziomu HbA1c powrót do terapii NPH lub kontynuacja terapii Lantusem z refundacją 50%. Po upływie 1 roku Lantus może być ponownie stosowany z refundacją 100% jeśli osiągnięto docelowy poziom HbA1c (z refundacją 50%) lub roczna terapia NPH nie jest skuteczna (HbA1c ≥8 lub występują przynajmniej 3 hipoglikemie miesięcznie). Ograniczenie preskrypcji: internista, pediatra, endokrynolog Przez 1 rok od rozpoczęcia leczenia terapia musi być prowadzona przez lekarza specjalistę. Następnie Lantus może być przepisywany przez lekarza internistę.	Nie
Wielka Brytania	tak	100%	Cukrzyca typu I bez ograniczeń Ograniczenie dot. cukrzycy typu II: 2 linia leczenia po niepowodzeniu terapii NPH, zdefiniowanym jako HbA1c >7,5% dla pacjentów: * którzy potrzebują pomocy medycznej w podawaniu insuliny - jeśli LAA redukują ilość wstrzyknięć, * którzy doświadczają epizodów hipoglikemii wpływających znacząco na ich styl życia (codzienne funkcjonowanie) * którzy nie są w stanie samodzielnie wykonywać zastrzyków systemem do podania NPH * u których stosowanie NPH wymaga dwóch wstrzyknięć na dobę w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi	Nie
Włochy	tak	100%	brak ograniczeń	Nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Lantusa, preparat Lantus do wstrzykiwaczy OptiPen/ClikSTAR oraz Lantus SoloStar są finansowane w odpowiednio 26 i 30 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej leki są refundowane w 100%. W żadnym z krajów nie są stosowane stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Lantus do wstrzykiwaczy OptiPen/ClikSTAR jest finansowany w 5, a Lantus SoloStar w 6 krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*² (w tabeli oznaczone czcionką bold). We wspomnianych krajach lek jest refundowany w 100%. Aktualny wykaz krajów o PKB zbliżonym do Polski - <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830>. W niektórych krajach brak Lantusa do wstrzykiwaczy OptiPen/ClikSTAR w obrocie.



11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 106. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Lantusa w leczeniu cukrzycy typu 2.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek	„Lantus (glargine) jest długodziałającym analogiem insuliny. Bezszczytowy profil farmakokinetyczny zapewnia możliwość uzyskania stabilniejszego profilu dobowego glikemii w ciągu doby.	„Nie znajduję argumentów przeciw „	„Powinna być refundowana „

² Na podstawie danych publ kowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

	<p>Warunkuje to mniejsze ryzyko hipoglikemii zwłaszcza nocnej (evidence based) i lepsze wyrównanie metaboliczne (doświadczenie kliniczne) „</p> <p>„W piśmiennictwie znajdują się dość liczne wyniki badań klinicznych, w tym sponsorowane przez producenta Lantusa, wskazujące na umiarkowanie większą skuteczność (lepsza kontrola glikemii, mniejszy przyrost masy ciała i mniejsze ryzyko występowania hipoglikemii u osób leczonych tym długo działającym analogiem insuliny niż w przypadku stosowania insuliny NPH. Istnieją również dane wskazujące na korzyści ekonomiczne ze stosowania tego preparatu</p> <p>Nie stanowią one jednak dla mnie wystarczająco silnego argumentu, którym mógłbym uzasadnić jednoznacznie rozszerzenie obecnie obowiązujących, ściśle zdefiniowanych wskazań do stosowania insuliny glargine (Lantus) u chorych na cukrzycę typu 2 (T2DM). Dla podjęcia stanowiska wspierającego decyzję o ewentualnej refundacji w nieprecyzyjnym, bardzo szerokim wskazaniu, jakim jest leczenie T2DM musiałbym zapoznać się z danymi NFZ informującymi ile wydano na finansowanie ze środków publicznych dotychczasowych wskazań do stosowania tego produktu w roku 2013/2014 i jakie przyniosło to zyski w różnych aspektach, w tym m.in.: czy poprawiono kontrolę glikemii, czy odnotowano mniejszą liczbę powikłań, w tym ciężkich hipoglikemii, czy zmniejszono dawkę insuliny oraz czy zmniejszono zużycie pasków do samokontroli glikemii itd.. Jeśli potwierdzają one doniesienia piśmiennictwa o przewadze Lantusa nad insuliną NPH to wsparłbym rozważenie jego finansowania ze środków publicznych. Warunkiem koniecznym byłoby jednak po zrewidowaniu wskazania, które moim zdaniem jest zbyt szerokie – bo co to znaczy: do leczenia cukrzycy typu 2 – kiedy, u jakiego pacjenta itd?”</p>	<p>„Wprowadzenie tak szerokiego wskazania, jakim jest leczenie T2DM z wielokrotność obciążenie budżetu przeznaczonego na ochronę zdrowia. Jestem głęboko przekonany, że większość chorych na T2DM leczonych dotychczas z powodzeniem insuliną NPH i nie tylko, byłaby przekierowywana na leczenie insuliną glargine (Lantus). Ponadto w wielu przypadkach insulinoterapię T2DM rozpoczynano by również od stosowania tego preparatu.</p> <p>Według dostępnych danych skuteczność hipoglikemizująca Lantusa w zakresie zmniejszania odsetka HbA1c (jako insuliny bazowej) przewyższa umiarkowanie skuteczność insuliny NPH a ryzyko ciężkich hipoglikemii w przebiegu leczenia tym preparatem nie jest aż tak spektakularnie mniejsze niż w trakcie stosowania insuliny NPH. Brakuje też długoterminowych, randomizowanych badań klinicznych porównujących wpływ Lantusa i insuliny NPH na częstość powikłań naczyniowych T2DM. Dlatego też decyzję o refundacji Lantusa we wskazaniu leczenie cukrzycy typu 2 podejmowałbym z dużą ostrożnością. Nie mam natomiast wątpliwości, że przewaga Lantusa nad insuliną NPH jest widoczna u chorych na cukrzycę typu 1 (T1DM). W tym przypadku refundacja ze środków publicznych znajduje, w moim głębokim przekonaniu, pełne uzasadnienie.</p>	<p>„Na obecnym etapie nie widzę silnych podstaw do rozszerzenia wskazań w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii medycznej dla leczenia cukrzycy typu 2. Nie dysponuje bowiem danymi, które zaznaczyłem w pkt a (czy poprawiła się kontrola glikemii, czy zanotowano mniejszą liczbę powikłań, w tym ciężkich hipoglikemii itp.). Jak mi wiadomo AOTM szacował wydatki związane z nowymi wskazaniami do Lantusa na poziomie 8 milionów zł tj 0.4% z kwoty zaoszczędzonej przez NFZ na refundację leków w 2012 r. Prognozował również, że kwota wydatków będzie dodatkowo obniżona dzięki oszczędnościom, które będą pochodzić z redukcji częstości hipoglikemii, redukcji dobowej dawki insuliny bazalnej oraz zmniejszenia zużycia testów paskowych do pomiaru glikemii, w trakcie stosowania insuliny glargine. Jestem ciekawy czy szacunki te się sprawdziły. Jeśli prognoza potwierdziła się to zapewne moje obecne, ostrożne stanowisko mogłoby ulec radykalnej zmianie i wsparłbym rozszerzenie wskazań do stosowania Lantusa u chorych na T2DM (nie jednak do leczenia T2DM – to wskazanie, to wskazanie rzeka)”</p>
	<p>„Zgodnie z zaleceniami PTD na rok 2014 wdrożenie insulinoterapii u osób chorych na cukrzycę typu 2, w przypadku nieskuteczności leków doustnych, powinno być oparte o stosowanie terapii łączonej metforminą i insuliną bazową (insulina NPH lub długodziałający analog insuliny).</p> <p>Lantus powinien być refundowany u wszystkich chorych z cukrzycą typu 2. Jest to lek o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie, co wykazano w licznych badaniach klinicznych, przeglądach systematycznych jak i badaniach obserwacyjnych (Bibliografia wyszczególniona w punkcie 10)Wnioski z dostępnych badań klinicznych są w większości spójne i wskazują, że Lantus umożliwia prawidłową kontrolę glikemii (HbA1c) przy niższej częstości występowania hipoglikemii (głównie ciężkich i nocnych) w porównaniu do dostępnych insulin (NPH i mieszanek) refundowanych już w cukrzycy typu 2. Korzystny wpływ ze stosowania Lantusa w</p>	<p>-</p>	<p>Lantus jest lekiem o udowodnionej skuteczności i bezpieczeństwie u pacjentów z cukrzycą typu 2. Aspektem odróżniającym Lantus od dostępnych na rynku insulin jest szczyt działania.</p> <p>Lantus jest preparatem o bezszczytowym 24-godzinny profilu działania, podczas gdy inne dostępne preparaty insuliny podstawowych osiągają szczyt działania w ciągu kilku godzin po podaniu zwiększając istotnie możliwość wystąpienia hipoglikemii w tym także szczególnie niebezpiecznych – hipoglikemii nocnych. Po wyraźnym szczytzie następuje spadek ich aktywności i działania. Lantus natomiast naśladuje fizjologiczne 24-godzinne wydzielanie insuliny w organizmie zdrowego człowieka.</p> <p>Lantus podawany jest wyłącznie raz na dobę o stałej wybranej przez pacjenta porze.</p>

	<p>odniesieniu do redukcji HbA1c przy niższym ryzyku hipoglikemii, wykazano zarówno u chorych inicjujących terapię, jak i u chorych kontynuujących terapię insuliną, u których wcześniejsza insulinoterapia nie przyniosła oczekiwanych efektów. Lantus utrzymuje właściwy poziom HbA1c przez dłuższy okres stosowania i nie zwiększa ryzyka hipoglikemii, co w kolejnych latach przekłada się na redukcję powikłań cukrzycowych, a w rezultacie zmniejszenie kosztów leczenia chorych na cukrzycę. Hipoglikemia jest zjawiskiem częstym u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną. Konieczność wielokrotnego podawania insuliny może dodatkowo potęgować to ryzyko. Stosowanie modelu terapeutycznego opartego o preparat Lantus, pozwala najlepiej naśladować fizjologiczne poziomy insuliny u człowieka. Ponadto sposób dawkowania preparatu Lantus (raz na dobę) poprawia jakość leczenia i współpracę pacjenta. Lantus jest finansowany we wszystkich krajach UE. Nie ma przeciwwskazań do finansowania Lantusa ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza.”</p>		<p>Inne dostępne insuliny wymagają częstszego podania, zwykle dwa razy na dobę. Dla porównania czas działania insuliny NPH wynosi 14 +/-3 godziny co wiąże się z koniecznością dwukrotnego jej podawania w ciągu doby. Lantus może być stosowany o dowolnej, ale stałej porze dnia, co pozwala pacjentowi dopasować leczenie do stylu życia (praca zmianowa, różne godziny przyjmowania posiłków głównych, itd.), dzięki temu poprawia się znacznie współpraca pacjenta w zakresie stosowania leku oraz zmniejsza obciążenie leczeniem.</p> <p>Lantus zmniejsza istotnie występowanie ciężkich i nocnych hipoglikemii a poprzez zdolność do uzyskania we krwi pożądanego poziomu HbA1c i utrzymania prawidłowej kontroli glikemii, redukuje ryzyko powikłań mikro- i makroangiopatycznych, także tych odległych w czasie, przez co zmniejsza całkowity koszt leczenia chorych na cukrzycę typu 2.</p>
--	--	--	---

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych: Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717 we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2, wpłynął do AOTM dnia 04 lipca 2014 r., pismami znak: MZ-PLR-460-20367-47/SM/14 i MZ-PLR-460-20367-48/SM/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji) to lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji) 30%. Wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka.

Produkt leczniczy Lantus stanowił już trzykrotnie przedmiot obrad Rady Przejrzystości (RP) lub Rady Konsultacyjnej (RK), m.in. we wnioskowanym wskazaniu (leczenie cukrzycy typu 2), jak i w węższym wskazaniu, obejmującym aktualnie refundowane wskazanie (pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat. W tym ostatnim przypadku, zarówno RP jak i Prezes Agencji opowiedzieli się za finansowaniem leku.

Problem zdrowotny

Wnioskowane wskazanie dotyczy cukrzycy typu 2 (ICD-10 E11 - cukrzyca insulinoniezależna). W cukrzycy typu 2 stwierdza się upośledzenie działania insuliny i brak dostatecznego kompensacyjnego wzrostu wydzielania tego hormonu. Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-4,7%, średnio 3,5% (wg WHO). Zapadalność (na 100 000 osób / rok) w Polsce szacuje się na ok. 200. Podstawowym celem leczenia cukrzycy wszystkich typów jest obniżenie stężenia glukozy do wartości zbliżonych do prawidłowych. W cukrzycy typu 2 wskazana jest stopniowa intensyfikacja leczenia w miarę narastania hiperglikemii.

Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 należą: metformina (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną), pochodne sulfonilomocznika (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy), insuliny bazalne w monoterapii (średnio-długodziałające insuliny – insulina izofanowa NPH oraz o długim czasie działania - insulina detemir), leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną), leki inkretynowe (inhibitor peptydazy dipeptydylowej IV – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną oraz agoniści peptydu glukagonopodobnego typu – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy), leki hamujące α -glukozydazę (akarboza – w monoterapii, jeżeli chory nie może otrzymywać innego OAD lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy) oraz agoniści receptorów jądrowych PPAR- γ – tiazolidynodiony (pioglitazon – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy).

Skuteczność kliniczna

Analiza kliniczna skuteczności klinicznej została wykonana na podstawie przeglądu systematycznego z metaanalizą.

IGlar + OAD \pm bolus vs NPH + OAD \pm bolus

Wyniki badania Rosenstock 2009 wskazują, że IGLar w porównaniu z insuliną NPH w długoletnim horyzoncie czasowym odznacza się istotnie statystycznie: niższym zapotrzebowaniem na dawkę insuliny bazalnej (MD=-10,47 [-15,84; -5,10]), mniejszym przyrostem masy ciała [(MD=-1,20 [-1,26; -1,14]) oraz mniejszą częstością hipoglikemii objawowych (MD=-1,95 [-3,77; -0,13]).

IGlar + OAD vs NPH + OAD

IGlar + OAD w porównaniu z NPH + OAD prowadzi do istotnie statystycznie większej redukcji poziomu HbA1c (MD = -0,07 [-0,13; -0,01]), zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii nocnych (RB = 1,23 [1,08; 1,41]) oraz zmniejsza glikemię na czczo (MD = -0,15 mmol/l [-0,25;

-0,05]). Ponadto, w grupie IGLar istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii objawowych (MD = -0,41 [-0,65; -0,16]), nocnych (MD = -1,93 [-3,16; -0,69]), nocnych objawowych (MD = -0,74 [-1,06; -0,42]) oraz ciężkich (MD = -0,09 [-0,17; -0,02]), a także niższy był odsetek pacjentów doświadczających hipoglikemii nocnej (RR = 0,63 [0,51; 0,77]). Końcowa dawka dobową insuliny była nieznacznie wyższa w grupie IGLar (MD = 2,56U [0,97; 4,16]).

IGlar + OAD vs MIX

IGlar + OAD w porównaniu z MIX istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii nocnych (RB = 1,61 [1,22; 2,13]) i docelowy poziom FBG (RB = 2,18 [1,61; 2,95]) oraz HbA1c (RB = 1,49 [1,03; 2,16]), a także zmniejsza glikemię na czczo (MD = -0,93 mmol/l [-1,39; -0,46]) i obniża średni poziom HbA1c (MD = -0,36% [-0,54; -0,18]). Ponadto, w grupie IGLar istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii ogółem (MD = -5,80 [-8,72; -2,88]), objawowej (MD = -3,11 [-4,95; -1,27]) i nocnej (MD = -0,53 [-1,05; -0,01]).

IGlar + OAD vs MIX + OAD

IGlar+OAD istotnie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu glikemii na czczo (RB=1,96 [1,28; 3,01]), przy słabiej wyrażonym wpływie na redukcję średniego poziomu HbA1c (MD=0,26% [0,12; 0,40]) w porównaniu do MIX+OAD. W grupie IGLar istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii ogółem (MD=-4,89 [-7,41; -2,36]) oraz hipoglikemii objawowych (MD=-6,03 [-9,62; -2,44]). W grupie IGLar+OAD zanotowano także istotnie mniejszy przyrost masy ciała (MD=-1,27 kg [-1,56; -0,97]), jak również niższą końcową dawkę dobową insuliny (MD=-0,08 U/kg [-0,14; -0,03]) w porównaniu do MIX+OAD. Pacjenci stosujący IGLar raportowali istotnie statystycznie lepszą jakość życia wg DSC-R (parametry ogółem) niż pacjenci leczeni MIX+OAD (MD=-2,2 pkt; p=0,03).

IGlar + OAD vs IDet + OAD

IGlar + OAD w porównaniu z IDet + OAD cechuje się lepszym wyrównaniem glikemicznym wyrażonym odsetkiem pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c≤6,5% bez hipoglikemii objawowych (RB = 1,76 [1,02; 3,05]), a także przyczynia się do osiągnięcia docelowej glikemii u większego odsetka pacjentów (RB = 1,26 [1,06; 1,49]). Stosowanie IGLar wiązało się z nieco większym przyrostem masy ciała (MD = 0,93 kg [0,63; 1,23]), natomiast zużycie insuliny było istotnie statystycznie mniejsze (MD = -19,45 [-23,12; -15,79]) niż w przypadku IDet. Odnotowano również zwiększoną częstość hipoglikemii ogółem (MD=1,22; p = 0,034) w porównaniu do grupy IDet. Satysfakcja z leczenia mierzona w skali DTSQ była znamienne statystycznie większa w grupie IGLar niż u pacjentów z ramienia IDet (MD = 1,80 pkt; p < 0,001). Również jakość życia wg DSC-R w domenie odnoszącej się do bólu neuropatycznego wskazywała na istotną statystycznie przewagę IGLar + OAD nad IDet + OAD (MD = 1,20 pkt; p = 0,027).

IGlar + bolus ± OAD vs NPH + bolus ± OAD

W grupie IGLar istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnych (RR = 0,77 [0,63; 0,94]) oraz ciężkich (RD = -0,02 [-0,03; -0,001]).

IGlar + bolus ± OAD vs MIX ± OAD

IGlar + bolus ± OAD w porównaniu z MIX + OAD istotnie statystycznie zwiększa odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii (RB = 1,68 [1,13; 2,48]), poprawia redukcję glikemii na czczo (odpowiednio RB = 1,54 [0,99; 2,40]; p = 0,0224) i zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu FPG (MD = -0,80 mmol/l [-1,39; -0,21]).

IGlar + bolus ± OAD vs IDet + bolus ± OAD

IGlar+bolus±OAD w porównaniu z IDet+bolus±OAD istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu HbA1c bez hipoglikemii (RB = 1,24 [1,03; 1,49]), docelowego poziomu glikemii na czczo (RB = 1,38 [1,11; 1,72]) oraz w większym stopniu redukuje poziom HbA1c (MD = -0,25% [-0,40; -0,09]). W grupie IGLar obserwowano większy przyrost masy ciała (MD=1,24 kg [0,59; 1,89]) w porównaniu do grupy kontrolnej.

W przypadku niniejszej analizy klinicznej nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji - tj. analiza zawiera randomizowane badania dowodzące wyższości leku nad technologiami medycznymi refundowanymi w danym wskazaniu.

Skuteczność praktyczna

Pacjenci niepoddani dotąd insulinoterapii

Badania oceniające I linię insulinoterapii wskazują, iż IGLar w porównaniu z NPH charakteryzuje się większą redukcją poziomu HbA1c lub niższym ryzykiem hipoglikemii, w tym zdarzeń o ciężkim nasileniu. Terapia IGLar w porównaniu z NPH wymagała niższej dawki insuliny i miała porównywalny wpływ na masę ciała, przy niższym ryzyku hospitalizacji.

W populacji uprzednio nieleczonej insuliną zastosowanie IGLar w porównaniu z MIX zapewniało porównywalną kontrolę glikemii, przy niższym ryzyku hipoglikemii oraz mniejszym przyroście masy ciała. Pacjenci rozpoczynający insulinoterapię od IGLar uzyskiwali większą redukcję HbA1c, przy porównywalnym wpływie na poziom glikemii na czczo niż chorzy, u których w ramach inicjacji terapii zastosowano IDet. Odsetek osób uzyskujących docelowe wartości HbA1c i glikemii na czczo był zbliżony w obu grupach. Obie terapie nie różniły się istotnie statystycznie pod względem wpływu na masę ciała i częstości hipoglikemii ogółem.

Pacjenci z historią wcześniejszej insulinoterapii

Dodatkowe, uzupełniające dane na temat efektywności IGLar w populacji docelowej pochodzą z badań nRCT, przeprowadzonych w populacji po nieskutecznym leczeniu NPH. Wskazują one, że stosowanie IGLar w porównaniu z NPH (niezależnie od schematu) zapewnia lepszą kontrolę glikemii wyrażoną znamienne statystycznie większą redukcją poziomu HbA1c o 0,74% do 1,10%, większą redukcją glikemii na czczo o -1,10 do -1,90 mmol/l oraz znamienne statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów uzyskujących docelowe wartości HbA1c, przy porównywalnym wpływie na masę ciała. W grupie IGLar obserwowano również mniejszą częstość występowania hipoglikemii, zarówno ogółem (MD = -1,2; p < 0,001), jak również objawowych (MD od -0,27 do -0,3; p < 0,001), nocnych (MD od -0,5 do -0,6; p < 0,001) i ciężkich (MD = -0,03; p < 0,001). Ponadto, intensyfikacja insulinoterapii z zachowaniem IGLar jako insuliny bazalnej w porównaniu do zmiany dotychczasowej terapii na IDet pozwala na numerycznie większą redukcję poziomu HbA1c, a także istotnie statystycznie zwiększa odsetek osób uzyskujących redukcję poziomu HbA1c < 8%. Z kolei u chorych wcześniej leczonych IDet wdrożenie IGLar zamiast kontynuacji IDet pozwala na znamienne lepszą redukcję poziomu HbA1c (MD = -0,32%, p = 0,0095) oraz zwiększa odsetek chorych z HbA1c < 8% (RB = 1,17 [1,04; 1,31]) nie wpływając przy tym na ryzyko hipoglikemii.

Wyniki badań jednoramiennych wskazują, że zastosowanie IGLar u pacjentów nieskutecznie leczonych NPH, MIX i IDet pozwala uzyskać poprawę kontroli glikemii wyrażoną redukcją średniego poziomu HbA1c o 1,17% oraz średniego poziomu glikemii na czczo o 2,78 mmol/l. W trakcie stosowania IGLar nie obserwowano przyrostu masy ciała, odsetek chorych doświadczających hipoglikemii objawowych mieścił się w przedziale od 9 do 28%, a hipoglikemii nocnych od 3 do 19%. Sporadycznie raportowano hipoglikemie ciężkie (<1% pacjentów).

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniach RCT w większości porównań nie wykazano znamienych statystycznie różnic w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych. W przypadku porównania IGLar + OAD vs MIX+OAD w populacji nieleczonej uprzednio insuliną, w grupie IGLar+OAD istotnie niższe było ryzyko działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania (RR=0,41 [0,22; 0,76]) oraz ciężkich działań niepożądanych (RR=0,71 [0,52; 0,82]) w porównaniu do MIX+OAD. Natomiast porównując IGLar + OAD vs IDet + OAD w populacji nieleczonej uprzednio insuliną, w grupie IGLar istotnie statystycznie niższe były ryzyko wystąpienia reakcji w miejscu podania (RR = 0,34 [0,18; 0,65]) oraz działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania (RR = 0,42 [0,26; 0,70]).

W badaniach nRCT, w populacji pacjentów niepoddanych wcześniej insulinoterapii, analiza bezpieczeństwa wykazała, iż stosowanie IGLar cechuje się niższym ryzykiem hospitalizacji w porównaniu ze stosowaniem NPH. Wyniki badań w populacji pacjentów poddanych wcześniej insulinoterapii wskazują, że: IGLar w porównaniu z MIX po nieskutecznym leczeniu IGLar cechuje się brakiem wpływu na ryzyko hospitalizacji, a kontynuacja terapii IGLar w porównaniu z IDet po nieskutecznym leczeniu IGLar lub IDet cechuje się brakiem wpływu na ryzyko hospitalizacji z powodu hipoglikemii.

W przypadku porównania IGLar posttest vs pretest, w żadnym z odnalezionych badań nie podano informacji umożliwiających określenie, czy ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zmieniło się w sposób znamienne statystycznie po zmianie terapii na IGLar. Działania niepożądane ogółem raportowano u średnio 3,5% stosujących IGLar po wcześniejszej insulinoterapii. Ciężkie działania niepożądane, działania niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem oraz zgony raportowano sporadycznie (mniej niż 1% leczonych).

Dane dotyczące oceny ryzyka nowotworów w trakcie terapii IGLar wskazały na brak związku pomiędzy stosowaniem leku Lantus a wzrostem ryzyka rozwoju nowotworów. W badaniu RCT, w którym IGLar porównywano z brakiem leczenia insuliną (BSC) w długoletnim horyzoncie czasowym (średnio 6 lat), nie wykazano związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy terapią IGLar a ryzykiem nowotworów. Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa wykazały, że w grupie IGLar w porównaniu z NPH obserwowano znamienne statystycznie redukcję ryzyka powikłań cukrzycowych, w tym zdarzeń makronaczyniowych (HR = 0,61 [0,44; 0,84]), chorób naczyniowych mózgu (HR = 0,51 [0,28; 0,94]), a także stopy cukrzycowej (HR = 0,611; p = 0,04).

Wg ChPL Lantus, najczęściej ($\geq 1/10$) występującym działaniem niepożądanym w leczeniu insuliną jest hipoglikemia, może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza użyteczności kosztów

Opłacalność schematu IGLar + OAD

W dożywotnim horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematem IGLar + OAD a schematami NPH + OAD, MIX + OAD oraz MIX wyniosły odpowiednio 0,164 QALY, 0,071 QALY, 0,188 QALY.

Z perspektywy NFZ różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGLar + OAD a schematami NPH + OAD, MIX + OAD i MIX wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 6 589/2 716 zł, 5 477/1 604 zł i 5 437/1 564 zł.

Z perspektywy wspólnej różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGLar + OAD a schematami NPH + OAD, MIX + OAD i MIX wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 11 812/7 939 zł, 7 327/3 454 zł i 11 919/8 046 zł.

Z perspektywy NFZ uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + OAD zamiast NPH + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 40 205/16 570 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 77 303/22 636 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + OAD zamiast MIX wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 28 940/8 323 zł.

Z perspektywy wspólnej uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + OAD zamiast NPH + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 72 076/48 443 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 103 411/48 746 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + OAD zamiast MIX wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 63 444/42 827 zł.

Opłacalność schematu IGLar + bolus + OAD

W dożywotnim horyzoncie czasowym różnice pomiędzy schematem IGLar + bolus + OAD a schematami NPH + bolus + OAD, MIX + OAD i IDet + bolus + OAD wyniosły odpowiednio 0,099 QALY, 0,129 QALY i 0,074 QALY.

Z perspektywy NFZ różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGLar + bolus + OAD a schematami NPH + bolus + OAD, MIX + OAD i IDet + bolus + OAD wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 9 590/4 916 zł, 7 526/2 851 zł i -5 282/-4 051 zł.

Z perspektywy wspólnej różnice całkowitych kosztów terapii pomiędzy IGLar + bolus + OAD a schematami NPH + bolus + OAD, MIX + OAD i IDet + bolus + OAD wyniosły odpowiednio (bez RSS/z RSS) 16 203/11 528 zł, 12 933/8 258 zł i -7 979/-6 748 zł.

Z perspektywy NFZ uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + bolus + OAD zamiast NPH + bolus + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 96 788/49 611 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + bolus + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 58 133/22 026 zł, natomiast w porównaniu z IDet + bolus + OAD, IGLar + bolus + OAD dominuje, czyli jest zarówno tańszym i bardziej skutecznym w wariacie bez RSS jak i z RSS.

Z perspektywy wspólnej uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + bolus + OAD zamiast NPH + bolus + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości (bez RSS/z RSS) 163 525/116 346 zł. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania schematu IGLar + bolus + OAD zamiast MIX + OAD wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości 99 894/63 786 zł, natomiast w porównaniu z IDet + bolus + OAD, IGLar + bolus + OAD dominuje, czyli jest zarówno tańszym i bardziej skutecznym w wariacie bez RSS jak i z RSS.

Analiza minimalizacji kosztów

Różnice pomiędzy schematem IGLar + OAD, a schematem IDet + OAD wyniosła mniej niż 0,05 QALY, stąd dla tego porównania wykonano analizę minimalizacji kosztów.

Z perspektywy NFZ całkowity roczny koszt terapii w schemacie IGLar + OAD wyniósł (bez RSS/z RSS) 1 769/1 297 zł, natomiast w schemacie IDet + OAD wyniósł 2 563/1 858 zł. Różnica całkowitych rocznych kosztów terapii pomiędzy schematami IGLar + OAD i IDet + OAD wyniosła -794/-560 zł wskazując, że terapia IGLar + OAD jest tańsza niż terapia IDet + OAD.

Z perspektywy wspólnej całkowity roczny koszt terapii w schemacie IGLar + OAD wyniósł (bez RSS/z RSS) 2 638/2 2167 zł, natomiast w schemacie IDet + OAD wyniósł 3 862/3 157 zł. Różnica całkowitych rocznych

kosztów terapii pomiędzy schematami IGlar + OAD i IDet + OAD wyniosła -1 224/-991 zł wskazując, że terapia IGlar + OAD jest tańsza niż terapia IDet + OAD.

Analiza progowa

Dla schematu IGlar + OAD w zależności od porównań, cena progowa preparatu Lantus waha się od 209,62 zł do 443,72 zł z perspektywy NFZ oraz od 204,27 zł do 309,77 zł z perspektywy wspólnej.

Dla schematu IGlar + bolus + OAD w zależności od porównań, cena progowa preparatu Lantus waha się od 217 zł do 376,22 zł z perspektywy NFZ oraz od 150,45 zł do 347,57 zł z perspektywy wspólnej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Podjęcie pozytywnej decyzji o rozszerzeniu wskazania refundacyjnego do pacjentów z cukrzycą typu 2 dla insulin długodziałających, związane będzie z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ wynoszącymi w wariantcie z nowym RSS (z aktualnym RSS): ok 6,1 mln zł (20,3 mln zł) w 2015 r. i 9,6 mln zł (30,7 mln zł) w 2016 r. W tym koszty inkrementalne na insulinę glarginę w wariantcie z nowym RSS (aktualnym RSS) wyniosą: 23,2-35,4 mln zł (34,6-52,4 mln zł) w latach 2015-2016. Biorąc pod uwagę dodatkowe oszczędności (redukcja epizodów hipoglikemii, dawki insuliny krótkodziałającej i pasków do pomiaru glikemii,) wydatki z perspektywy NFZ na insulinoterapię u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszą się w wariantcie z nowym RSS (z aktualnym RSS) do 2,1 mln zł (17,9 mln zł) w 1. roku i 4,2 mln zł (27,0 mln zł) w 2. roku finansowania.

Podjęcie powyższej decyzji związane będzie także z dodatkowymi kosztami z perspektywy wspólnej wynoszącymi w wariantcie z nowym RSS (z aktualnym RSS): 23,1 mln zł (37,3 mln zł) w 2015 r. i 35,3 mln zł (56,4 mln zł) w 2016 r. W tym koszty inkrementalne na insulinę glarginę w wariantcie z nowym RSS (aktualnym RSS) wyniosą: 38,0-57,9 mln zł i 49,5-74,9 mln zł w latach 2015-2016.

Biorąc pod uwagę dodatkowe oszczędności wydatki z perspektywy wspólnej na insulinoterapię u pacjentów z cukrzycą typu 2 zmniejszą się w wariantcie z nowym RSS (z aktualnym RSS) do 18,3 mln zł (34,1 mln zł) w 1. roku i 28,8 mln zł (51,6 mln zł) w 2. roku finansowania.

Wnioskodawca wnioskuję o pozostawienie leku w stniejącej grupie limitowej - 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnalezione wytyczne kliniczne z Polski (PTD 2014), Szkocji (SIGN 2010) oraz międzynarodowe (IDF/ISPAD 2011, IDF 2012, ADA/EASD 2012) zalecają stosowanie insuliny glargine w leczeniu cukrzycy typu 2. Amerykańskie wytyczne ADA z 2014 nie wskazują konkretnie możliwości zastosowania insuliny glargine – zalecają insulinoterapię ogólnie.

Pozytywne rekomendacje finansowe odnośnie zastosowania Lantusa w leczeniu cukrzycy typu 2 wydali: australijski PBAC (2006), kanadyjski (Ontario dla Lantusa SoloStar) CED (2010). Szkocki SMC w roku 2013 wydał rekomendację pozytywną z zastrzeżeniem, iż stosowanie leku powinno być ograniczone do tych pacjentów, u których dochodzi do nawracających epizodów hipoglikemii, lub którzy wymagają asysty w trakcie iniekcji. Rekomendacje negatywne wydały natomiast: kanadyjski (Ontario) CED w 2009 r. (Lantusa w kartridżu), brytyjski NICE w 2009 r. oraz kanadyjski CEDAC w 2006 r.

13. Źródła

Piśmiennictwo

- ADA 2014 Standards of Medical Care in Diabetes – 2014. American Diabetes Association. Diabetes Care Volume 37, Supplement 1, January 2014
- Al-Shaikh 2006 Al-Shaikh AR. (2006) Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice - daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Pakistan Journal of Medical Sciences* 22(1):14–17.
- Arakaki 2013 Arakaki RF, Blevins TC, Wise JK, Liljenquist DR, Jiang HH, Jacobson JG, Martin SA, Jackson JA. (2013) Comparison of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine once daily added to oral antihyperglycaemic medications and exenatide in type 2 diabetes: a prospective randomized open-label trial. *Diabetes Obes Metab*.
- Arakaki 2010 Arakaki RF, Blevins TC, Liljenquist DR, Wise JK, Jiang HH, Schneider KK, Jacobson JG, Martin SA, Jackson JA. (2010) Efficacy and safety of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine added to oral antihyperglycaemic medications and exenatide in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 53:S390–S391.
- Bagust 2005 Bagust A, Beale S. Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data. *Health Economics*. 2005; 14(3):217–230.
- Bahia 2009 Bahia L. Cost-Minimization analysis comparing insulin glargine to insulin detemir in the treatment of type 2 diabetes mellitus patients in Brazil. ISPOR 2nd Latin America Conference; wrzesień 2009; Rio de Janeiro, Brazil. .
- Baser 2013 Baser O, Tangirala K, Wei W, Xie L. (2013) Real-world outcomes of initiating insulin glargine-based treatment versus premixed analog insulins among US patients with type 2 diabetes failing oral antidiabetic drugs. *Clinicoecon Outcomes Res* 5:497–505.
- Baser 2012 Baser O, Tangirala M, Wei W, Xie L. (2012) Real world outcomes of initiating glargine-based insulin treatment vs. analog premix insulin among patients with type 2 diabetes failing oral antidiabetic drugs. *Diabetes* 61:A303.
- Belanger 2009 Belanger D, Cameron CG. Economic evaluation of long-acting insulin analogues for the treatment of patients with type- 1 and type-2 diabetes mellitus in Canada. ISPOR 14th Annual International Meeting; maj 2009; Orlando, FL, USA. .
- Bellia 2013 Bellia A, Babini AC, Marchetto PE, Arsenio L, Lauro D, Lauro R. (2013) Effects of switching from NPH insulin to insulin glargine in patients with type 2 diabetes: the retrospective, observational LAUREL study in Italy. *Acta Diabetol*.
- Blonde 2009 Blonde L, Vaur L, Levin P, Kendall DM. (2009) Glycaemic outcomes 1 year after initiation of insulin glargine or detemir in type 2 diabetes in the US. *Diabetologia* 52(S1):S350–S351.
- Borah 2012 Borah BJ, Darkow T, Bouchard J, Agren M, Forma F, Alemayehu B. (2009) A comparison of insulin use, glycemic control, and health care costs with insulin detemir and insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 31(0149-2918 (Print)):623–631.
- Bowering 2012 Bowering K, Reed VA, Felicio J, Landry J, Ji L, Oliveira J. (2012) A study comparing insulin lispro mix 25 with glargine plus lispro therapy in patients with Type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control on oral anti-hyperglycaemic medication: results of the PARADIGM study. *Diabet Med* 29(9):e263–e272.
- Brändle 2007 Brändle M, Azoulay M, Greiner RA. Cost-effectiveness and cost-utility of insulin glargine compared with NPH insulin based on a 10-year simulation of long-term complications with the Diabetes Mellitus Model in patients with type 2 diabetes in Switzerland. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2007; 45(4):203–220.
- Brändle 2009 Brändle M, Erny-Albrecht KM, Goodall G, i in. Exenatide versus insulin glargine: a cost-effectiveness evaluation in patients with Type 2 diabetes in Switzerland. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2009; 47(8):501–515.
- Brändle 2011 Brändle M, Azoulay M, Greiner R-A. Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes mellitus, modeling the interaction between hypoglycemia and glycemic control in Switzerland. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2011; 49(3):217–230.
- Brod 2007 Brod M, Cobden D, Lammert M, Bushnell D, Raskin P. (2007) Examining correlates of treatment satisfaction for injectable insulin in type 2 diabetes: lessons learned from a clinical trial comparing biphasic and basal analogues. *Health Qual Life Outcomes* 5:8.
- Brod 2006 Brod M, Lammert M, Raskin P. (2005) Comparison of treatment satisfaction of twice-daily BIAsp 70/30 with once-daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes [abstract]. *Diabetes* 54(1):A114.
- Bruhn 2009 Bruhn D, Malhan S, Kavuncubasi S, i in. Cost-effectiveness of exenatide versus insulin glargine for the treatment of type-2 diabetes in Turkey: a long-term health economic analysis. ISPOR 12th Annual European Congress; październik 2009; Paris, France.
- Bullano 2006 Bullano MF, Fisher MD, Grochulski WD, Menditto L, Willey VJ. (2006) Hypoglycemic events and glycosylated hemoglobin values in patients with type 2 diabetes mellitus newly initiated on insulin glargine or premixed insulin combination products. *Am J Health Syst Pharm* 63(24):2473–2482.
- Buse 2009 Buse JB, Wolfenbittel BH, Herman WH, Shemonsky NK, Jiang HH, Fahrback JL, Scism-Bacon JL, Martin SA. (2009) DURability of basal versus lispro mix 75/25 insulin efficacy (DURABLE) trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine added to oral antihyperglycemic drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32(6):1007–1013.
- Buse 2011 Buse JB, Wolfenbittel BH, Herman WH, Hippler S, Martin SA, Jiang HH, Shenouda SK, Fahrback JL. (2011) The DURability of Basal versus Lispro mix 75/25 insulin Efficacy (DURABLE) trial: comparing the durability of lispro mix 75/25 and glargine. *Diabetes Care* 34(1935-5548 (Electronic)):249–255.
- Buturovic 2013 Buturovic BA, Lekic A, Grulovic N. (2013) Improved glycaemic control with insulin glargine as part of a basal-bolus regimen in T2DM patients inadequately controlled on premixed therapy. *Med Arh* 67(5):342–345.
- CADTH 2008 An Economic Evaluation of Insulin Analogues for the Treatment of Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Canada. http://www.cadth.ca/media/pdf/compus_Economic_IA_Report.pdf (25.9.2012).
- Cameron 2009 Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009; 180(4):400–407.
- Cao 2013 Cao Z, Thomson E, Ling Z, Miao R, Wei W. Does device matter and at what cost? Real-worlds comparative study of insulin Glargine treatment using disposable pen versus vial/syringe in medicaid patients with type-2 Diabetes Mellitus. 2013; 16:156.
- Caporale 2008 Caporale JE, Pichon-Riviere A, Augustovski FA, i in. Cost comparison of insulin glargine and insulin detemir in type 2 diabetes mellitus in Argentina: a trial-based probabilistic model. ISPOR 11th Annual European Congress; listopad 2008; Athens, Greece. .
- Carlos 2013 Carlos F, Ramirez-Gamez J. Economic Evaluation of Insulin Lispro Mix 25 with Glargine in the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Patients in the Mexican Public Health Care System in Mexico. ISPOR 4th Latin America Conference; 2013; Buenos Aires, Argentina. .
- CED 2009 INSULIN GLARGINE (Lantus®) 10mL vial, 3mL cartridge. Committee to Evaluate Drugs (CED). March 2009.
- CED 2010 100 IU/mL, 3mL pre-filled pens for injection. Committee to Evaluate Drugs (CED). August 2010.

Cukrzyca typu 2

- CEDAC 2006 CEDAC FINAL RECOMMENDATION on RECONSIDERATION And REASONS for RECOMMENDATION. INSULIN GLARGINE RESUBMISSION (Lantus® – Sanofi-Aventis Canada Inc.). Common Drug Review. Final Recommendation – October 25, 2006
- Chang 2010 Chang J, Sun F, Li H. Evaluating the cost-effectiveness of therapy conversion from basal insulin to biphasic insulin aspart 30/70 in patients with type 2 diabetes in China: a modelling study of long-term costs and health outcomes. ISPOR 4th Asia Pacific Conference; wrzesień 2010; Phuket, Thailand. .
- ChPL Lantus CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO Lantus 100 jednostek/ml, roztwór do wstrzykiwań w fiolce http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000284/WC500036082.pdf
- Clarke 2002 Clarke P, Gray A, Holman R. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). Medical decision making: an international journal of the Society for Medical Decision Making. 2002; 22(4):340–349.
- Cobden 2005 Cobden D, Nicklasson L, Raskin P, i in. Comparative evaluation of the long-term cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 30 and insulin glargine in a sub-population of poorly controlled patients with type 2 diabetes receiving oral antidiabetic agents. ISPOR Eighth European Congress; listopad 2005; Florence, Italy. .
- Cobden 2006 Cobden D, Valentine WJ, Koenen C, i in. Comparative outcomes-based health economic evaluation of type 2 diabetes patients on basal insulin analogs. ISPOR Ninth Annual European Congress; październik 2006; Copenhagen, Denmark.
- Contreras-Hernandez 2007 Contreras-Hernandez I, Mould-Quevedo J, Salinas-Escudero G, i in. A pharmacoeconomic evaluation for the treatment of mexican patients with diabetes type 2. ISPOR First Latin America Conference; wrzesień 2007; Cartagena, Colombia. .
- Coyle 2008 Coyle D, Coyle K, Valentine WJ, i in. Canadian cost-utility analysis comparing exenatide versus insulin glargine in patients with type two diabetes. ISPOR 13th Annual International Meeting; maj 2008; Toronto, Ontario, Canada. .
- Currie 2006 Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, i in. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. Current Medical Research and Opinion. 2006; 22(8):1523–1534.
- Currie 2007 Currie CJ, Poole CD, Tetlow T, Holmes P, McEwan P. (2007) The outcome of care in people with type 1 and type 2 diabetes following switching to treatment with either insulin glargine or insulin detemir in routine general practice in the UK: A retrospective database analysis. Curr.Med.Res.Opin.Suppl. 23(1):S33–S39.
- Davidson 2013 Davidson JA, Wolffenbuttel BH, Arakaki RF, Caballero AE, Jiang HH, Hardin DS. (2013) Impact of race/ethnicity on efficacy and safety of two starter insulin regimens in patients with type 2 diabetes: a posthoc analysis of the DURABLE trial. Ethn Dis 23(4):393–400.
- Davies 2008 Davies M, Sinnassamy P, Storms F, Gomis R. (2008) Insulin glargine-based therapy improves glycemic control in patients with type 2 diabetes sub-optimally controlled on premixed insulin therapies. Diabetes Res.Clin Pract. 79(1872-8227 (Electronic)):368–375.
- Davies 2005 Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R. (2005) Improvement of Glycemic Control in Subjects With Poorly Controlled Type 2 Diabetes Comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. Dia Care 28(6):1282–1288.
- Davies 2013 Davis KL, Tangirala M, Meyers JL, Wei W. (2013) Real-world comparative outcomes of US type 2 diabetes patients initiating analog basal insulin therapy. Current Medical Research and Opinion 29(9):1083–1091.
- Davies 2012 Davis KL, Wei W, Meyers J, Kilpatrick BS, Pandya N. (2012) A retrospective study of basal insulin analogs in elderly nursing home residents with type-2 diabetes. Journal of the American Geriatrics Society 60:S51.
- Dong 2010 Dong H. A cost-minimization analysis for type 2 diabetes with insulin glargine compared to insulin detemir in a basal supported oral therapy in China. ISPOR 15th Annual International Meeting; maj 2010; Atlanta, GA, USA. .
- Du 2011 Du J, Wei W. et al. (2011) Real-World Outcomes of Initiating Two Different Basal Insulin Therapies Via Disposable Pens Among Patients with Type 2 Diabetes in US Employer-Sponsored Health Plans. Value in Health - VALUE HEALTH 14(7): Page A476, November 2011.
- Dungan 2012 Dungan KM, Buse JB, Herman WH, Arakaki RF, Jiang HH, Jacobson JG, Fahrbach JL. (2012) Potential for use of 1,5-anhydroglucitol when initiating insulin therapy in people with type 2 diabetes and suboptimal control with oral antidiabetic drugs. Diabetes Res.Clin Pract. 96(1872-8227 (Electronic)):e66–e69.
- Dziewiatka 2009 Dziewiatka M, Kostrzevska K, Krzystek J, i in. Cost-utility of insulin glargine in combination therapy with oral agents compared with premix insulin with or without oral agents in type 2 diabetes. The Polish perspective. ISPOR 12th Annual European Congress; październik 2009; Paris, France. .
- EASD/ADA 2012 S. E. Inzucchi & R. M. Bergenstal & J. B. Buse & M. Diamant & E. Ferrannini & M. Nauck & A. L. Peters & A. Tsapas & R. Wender & D. R. Matthews. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia DOI 10.1007/s00125-012-2534-0
- Edwards 2006 Edwards KL, Irons BK, Xu T. Cost-effectiveness of intermediate or long-acting insulin versus exenatide in type 2 diabetes mellitus patients not optimally controlled on dual oral diabetes medications. Pharmacy Practice. 2006; 4(3):129–133.
- Eliashewitz 2006 Eliashewitz FG, Calvo C, Va buena H, Ruiz M, Aschner P, Villena J, Ramirez LA, Jimenez J. (2006) Therapy in type 2 diabetes: insulin glargine vs. NPH insulin both in combination with glimepiride. Arch. Med. Res. 37(4):495–501.
- Eliasson 2014 Eliasson B, Ekström N, Bruce Wirta S, Odén A, Fard MP, Svensson A-M. (2014) Metabolic effects of Basal or premixed insulin treatment in 5077 insulin-naïve type 2 diabetes patients: registry-based observational study in clinical practice. Diabetes Ther 5(1):243–254.
- Ericsson 2013 Ericsson Å, Pollock RF, Hunt B, i in. Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. Journal of medical economics. 2013; 16(12):1442–1452.
- Esposito 2008 Esposito K, Ciotola M, Maiorino MI, Gualdiero R, Schisano B, Ceriello A, Beneduce F, Feola G, Giugliano D. (2008) Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. Ann Intern Med 149(8):531–539.
- Evans 2013 Evans M, Chubb B, Christensen T, i in. Cost-Effectiveness of Insulin Degludec Compared with Insulin Glargine for Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Initiating Insulin Therapy in the UK. ISPOR 16th Annual European Congress; 2013; Dublin, Ireland. .
- Evans 2014 Evans M, Wolden M, Gundgaard J, i in. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine for patients with type 2 diabetes treated with basal insulin - from the UK health care cost perspective. Diabetes, obesity & metabolism. 2014; 16(4):366–375.
- Fahrbach 2008 Fahrbach J, Jacober S, Jiang H, Martin S. (2008) The DURABLE trial study design: comparing the safety, efficacy, and durability of insulin glargine to insulin lispro mix 75/25 added to oral antihyperglycemic agents in patients with type 2 diabetes. J Diabetes Sci.Technol 2(1932-2968 (Electronic)):831–838.
- Fenwick 2012 Fenwick EK, Xie J, Ratcliffe J, i in. The impact of diabetic retinopathy and diabetic macular edema on health-related quality of life in type 1 and type 2 diabetes. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2012; 53(2):677–684.
- Fonseca 2004 Fonseca V, Bell DS, Berger S, Thomson S, Mecca TE. (2004) A comparison of bedtime insulin glargine with bedtime neutral protamine hagedorn insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of patients taking once-daily insulin in a multicenter, randomized, parallel group study. Am. J. Med. Sci. 328(5):274–280.
- Fonseca 2013 Fonseca T, Clegg J, Caputo G, i in. The cost-effectiveness of exenatide once weekly compared with exenatide twice daily and insulin glargine for the treatment of patients with type two diabetes and body mass index ≥ 30 kg/m² in Spain. Journal of medical economics.

2013; 16(7):926–938.

- Forst 2010 Forst T, Larbig M, Hohberg C, Forst S, Diessel S, Borchert M, Roth W, Pfützner A. (2010) Adding insulin glargine vs. NPH insulin to metformin results in a more efficient postprandial beta-cell protection in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 12(5):437–441.
- Franek 2009 Franek E, Kalra S, Smahelova A, Thomsen H, Strojek K. (2009) One daily initiation with biphasic insulin aspart 30 (BIAsp 30) versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs—a randomized controlled trial. *Diabetologia* 52(1):550.
- Fritsche 2003 Fritsche A, Schweitzer MA, Häring H-U. (2003) Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 138(12):952–959.
- Fritsche 2010 Fritsche A, Larbig M, Owens D, Haring HU. (2010) Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes—results of the GINGER study. *Diabetes Obes Metab* 12(2):115–123.
- Fritsche 2010 Fritsche A, Larbig M, Haring HU. (2010) A basal-bolus regimen of insulin glargine and insulin glulisine results in a lower rate of hypoglycaemia relative to endpoint HbA1c versus twicedaily premixed insulin in type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 53:S232.
- Fritsche 2009 Fritsche A, Larbig M, Bohler S, Haring HU. (2009) Superior efficacy of a basal-bolus regimen with insulins glargine (GLAR) and glulisine (GLU) vs a twice-daily pre-mixed insulin (PREMIX) regimen in type 2 diabetes (T2D) patients - Results of the GINGER subanalysis. *Diabetes* 58.
- Giugliano 2014 Giugliano D, Tracz M, Shah S, Calle-Pascual A, Mistodie C, Duarte R, Sari R, Woo V, Jiletovcovi AO, Deinhard J, Wille SA, Kijanski J. (2014) Initiation and gradual intensification of premixed insulin lispro therapy versus Basal (+/-) mealtime insulin in patients with type 2 diabetes eating light breakfasts. *Diabetes Care* 37(2):372–380.
- Giugliano 2011 Giugliano D, Cleall S, Pontiroli AE, Koivisto V. (2011) Randomised open-label trial of insulin lispro suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients. *Diabetologia* 54(Suppl1):421–422.
- Goodall 2008 Goodall G, Jendle JH, Valentine WJ, i in. Biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in insulin naïve type 2 diabetes patients: modelling the long-term health economic implications in a Swedish setting. *International Journal of Clinical Practice*. 2008; 62(6):869–876.
- Goodall 2011 Goodall G, Costi M, Timlin L, i in. [Cost-effectiveness of exenatide versus insulin glargine in Spanish patients with obesity and type 2 diabetes mellitus]. *Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición*. 2011; 58(7):331–340.
- Gordon 2010 Gordon J, Pockett RD, Tetlow AP, McEwan P, Home PD. (2010) A comparison of intermediate and long-acting insulins in people with type 2 diabetes starting insulin: an observational database study. *Int J Clin Pract*. 64(1742-1241 (Electronic)):1609–1618.
- Grima 2007 Grima DT, Thompson MF, Sauriol L. Modelling cost effectiveness of insulin glargine for the treatment of type 1 and 2 diabetes in Canada. *PharmacoEconomics*. 2007; 25(3):253–266.
- Hallinen 2012 Hallinen T, Soini E, Asseburg C, i in. Cost effectiveness of insulin glargine compared to other long-acting basal insulins in the treatment of Finnish type 1 and type 2 diabetes patients based on individual studies. *Dosis*. 2012; 28:145–164.
- Hammer 2007 Hammer H, Klinge A. (2007) Patients with type 2 diabetes inadequately controlled on premixed insulin: effect of initiating insulin glargine plus oral antidiabetic agents on glycaemic control in daily practice. *Int J Clin Pract*. 61(1368-5031 (Print)):2009–2018.
- Hajos 2012 Hajos TRS, Pouwer F, de Grooth R, Holleman F, Twisk JWR, Diamant M, Snoek FJ. (2012) The longitudinal association between glycaemic control and health-related quality of life following insulin therapy optimisation in type 2 diabetes patients. A prospective observational study in secondary care. *Qual Life Res* 21(8):1359–1365.
- HAS 2014 COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 7 mai 2014. LANTUS 100 unités/ml, solution injectable en flacon, Boîte de 1 flacon de 10 ml (CIP : 34009 359 464 9 2); LANTUS 100 unités/ml, solution injectable en cartouche, Boîte de 5 cartouches de 3 ml (CIP : 34009 354 632 0 3); LANTUS OptiSet 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli, Boîte de 5 stylos pré-remplis de 3 ml (CIP : 34009 356 519 7 6); LANTUS SoloStar 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli, Boîte de 5 stylos pré-remplis de 3 ml (CIP : 34009 377 229 8 8)
- Haukka 2013 Haukka J, Hoti F, Erästö P, Saukkonen T, Mäkimattila S, Korhonen P. (2013) Evaluation of the incidence and risk of hypoglycemic coma associated with selection of basal insulin in the treatment of diabetes: a Finnish register linkage study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 22(12):1326–1335.
- Heintjes 2010 Heintjes EM, Thomsen TL, Penning-van Beest FJ, Christensen TE, Herings RM. (2010) Glycemic control and long-acting insulin analog utilization in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther* 27(1865-8652 (Electronic)):211–222.
- Heintjes 2010 Heintjes E, Thomsen TL, Penning FJA, Christensen T, Herings RMC. (2010) Glycaemic control and insulin utilisation in patients with type 2 diabetes initiated on a long-acting insulin analogue in a dutch real-life setting. *Value in Health* 13(3):A55.
- Herman 2011 Herman WH, Buse JB, Arakaki RF, Dungan KM, Jiang HH, Jacobson JG, Fahrback JL. (2011) Concomitant oral antihyperglycemic agent use and associated treatment outcomes after initiation of insulin therapy. *Endocr.Pract.* 17(1934-2403 (Electronic)):563–567.
- Hogy 2005 Hogy B, Janka H, Huppertz E. Economic evaluation of the laptop-study results. *ISPOR Eighth European Congress; listopad 2005; Florence, Italy*. .
- Holleman 2011 Holleman F, Wang EC, Bolli GB. (2011) Detemir is associated with higher insulin dose compared to insulin glargine across a wide BMI-Range. *Diabetes* 60(1):A287.
- Home 2013 Home PD, Bolli G b., Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, Pilorget V, Dain M-P, Riddle M c. (2014) Modulation of insulin dose titration by a hypoglycaemia sensitive algorithm: insulin glargine vs. NPH insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2014 Jun 24.
- Home 2013 Home P, Soewondo P, Shaffie A, i in. Short and Long-Term Cost-Effectiveness of Switching Therapy from Insulin Glargine to Biphasic Insulin Aspart 30 in People with Type 2 Diabetes in Saudi Arabia and India. *ISPOR 18th Annual International Meeting; 2013; Nowy Orlean, USA*. .
- Hsia 2011 Hsia SH. (2011) Insulin glargine compared to NPH among insulin-naïve, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract* 91(3):293–299.
- IDF 2012 Clinical Guidelines Task Force. (2012) Wytuczne IDF. Global Guideline for type 2 diabetes. *International Diabetes Federation* available at: <http://www.idf.org/sites/default/files/IDF%20T2DM%20Guideline.pdf>
- IDF/ISPAD 2011 IDF, ISPAD. (2011) Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence. *IDF* available at: https://www.ispad.org/sites/default/files/resources/files/idf-ispad_diabetes_in_childhood_and_adolescence_guidelines_2011_0.pdf
- Ilag 2009 Ilag LL, Mao X. (2009) Prandial-basal insulin regimens to improve mealtime glycaemia in type 2 diabetes: comparison of two approaches in starting and intensifying insulin. *Diabetologia* 52(S1):S379–S380.
- Ilag 2009 Ilag L, Mao X, Campbell M, Hayes C. (2009) Expectations and experiences with insulin therapy in the prandial-basal insulin regimens to improve mealtime glycaemia in type 2 diabetes study. *Can.J.Diabetes* 33(3):295.
- Informator o umowach NFZ. Informator o zawartych umowach - Biuletyn Informacji Publicznej NFZ.

Cukrzyca typu 2

- Ionescu 2012 Ionescu Targoviste, Wrona, Schubert, i in. Cost-effectiveness of insulin detemir in people with type 2 diabetes in Romania. ISPOR 15th Annual European Congress; listopad 2012; Berlin, Germany. .
- Jain 2010 Jain SM, Mao X, Escalante-Pulido M, Vorokhobina N, Lopez I, Ilag LL. (2010) Prandial-basal insulin regimens plus oral antihyperglycaemic agents to improve mealtime glycaemia: initiate and progressively advance insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 12(11):967–975.
- Janka 2007 Janka HU, Hassel F, Walzer S, i in. Economic analysis of the treatment with insulin glargine plus oral antidiabetics (BOT) compared to twice daily premixed insulin (CT) based on the Laptop trial. ISPOR Tenth Annual European Congress; październik 2007; Dublin, Ireland.
- Janka 2005 Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. (2005) Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28(2):254–259.
- Janka 2007 Janka HU, Plewe G, Busch K. (2007) Combination of oral antidiabetic agents with basal insulin versus premixed insulin alone in randomized elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 55(2):182–188.
- Jurgrin 2013 Jurgrin A, Lamotte M, Malfait M, i in. The Cost-Utility of Insulin Degludec Compared with Current Standard of Care in The Management of Type One And Type Two Diabetes Mellitus in Belgium. ISPOR 16th Annual European Congress; 2013; Dublin, Ireland. .
- Jovanovic 2011 Jovanovic L, Peters A, Jiang H, Hardin D. (2011) Durability of glycaemic control with insulin lispro mix 25 vs glargine for older patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 54:S428.
- Jovanović 2014 Jovanović L, Peters AL, Jiang HH, Hardin DS. (2014) Durability of glycaemic control with insulin lispro mix 75/25 versus insulin glargine for older patients with type 2 diabetes. *Aging Clin Exp Res* 26(2):115–21.
- Kann 2006 Kann PH, Wascher T, Zackova V, Moeller J, Medding J, Szocs A, Mokan M, Mrev je F, Regulski M. (2006) Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin Aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114(9):527–532.
- Kennedy 2009 Kennedy L, Vin k A, Chaudhuri A, Rhoads G, Vaur L, Fonseca VA. (2009) Risk of microvascular events following initiation of insulin glargine or NPH insulin in type 2 diabetes in the US. *Diabetologia* 52(S1):S453.
- Koivisto 2011 Koivisto V, Cleall S, Pontiroli AE, Giugliano D. (2011) Comparison of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine once daily in basal-bolus therapies with insulin lispro in type 2 diabetes patients: a prospective randomized open-label trial. *Diabetes Obes Metab* 13(12):1149–1157.
- Komun kat DGL. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń-listopad 2013).
- Komun kat DGL. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do listopada 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951> (7.3.2014).
- Komun kat DGL. Komunikat DGL. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach lekowych i chemioterapii, narastająco od początku roku do listopada 2013 r. <http://www.nfz.gov.pl/new/?katnr=0&dzialnr=2&artnr=5951> (7.3.2014).
- Korhonen 2012 Korhonen P, Haukka J, Hoti F, Erasto P, Makimattila S, Saukkonen T. The risk of first severe hypoglycaemia depends on the type of basal insulin but does not differ between patients with type 1 and type 2 diabetes: EpiHypo Study. 2012; 55:254.
- Kotowa 2009 Kotowa W, Reichelt A, Pfohl M, i in. Lower long-term costs in German type-2-diabetics starting a basal supported oral therapy (bot) with insulin glargine compared to NPH-insulin. ISPOR 12th Annual European Congress; październik 2009; Paris, France.
- Kvapil 2011 Kvapil M, Krivska B, Avy ZR. (2011) Switching from an NPH insulin to an insulin glargine basal-bolus regimen improves glycaemic control in diabetic patients: The linda study. *Diabetes* 60:A621.
- Lammert 2004 Lammert M, Palmer A, Roze S, i in. Long term cost effectiveness of biphasic insulin aspart 30/70 versus insulin glargine in insulin naive patients with type-2 diabetes poorly controlled on oral hypoglycaemic agents in Danish, Dutch, Finnish, French, German, Norwegian, Spanish, Swedish and UK. ISPOR Seven Annual European Congress; październik 2004; Hamburg, Germany. .
- Laubner 2013 Laubner K, Molz K, Kerner W, Karges W, Lang W, Dapp A, Schütt M, Best F, Seufert J, Holl RW. (2013) Daily insulin doses and injection frequencies of Neutral Protamine Hagedorn (NPH) insulin, insulin detemir and glargine in type 1 and type 2 diabetes: a multicenter analysis of 51 964 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Metab. Res. Rev.*
- Lechleitner 2005 Lechleitner M, Roden M, Haehling E, Mueller M. (2005) Insulin glargine in combination with oral antidiabetic drugs as a cost-equivalent alternative to conventional insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Wien. Klin. Wochenschr.* 117(17):593–598.
- Leahy 2007 Leahy J, Dain M, Rhoads G, Kennedy L. (2007) PDB14 2-YEAR GLYCEMIC CONTROL FOLLOWING INITIATION OF INSULIN GLARGINE VERSUS NPH INSULIN IN INDIVIDUALS WITHTYPE 2 DIABETES (T2DM). *Value in Health* 10(6):A257–A258.
- Lee 2010 Lee LJ, Fahrback JL, Nelson LM, McLeod LD, Martin SA, Sun P, Weinstock RS. (2010) Effects of insulin initiation on patient-reported outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the durable trial. *Diabetes Res. Clin Pract.* 89(1872-8227 (Electronic)):157–166.
- Lee 2012 Lee WJ, Song K-H, Noh JH, i in. Health-related quality of life using the EuroQol 5D questionnaire in Korean patients with type 2 diabetes. *Journal of Korean Medical Science.* 2012; 27(3):255–260.
- Lieverse 2012a Lieverse L, Rodriguez M, Czupryniak L, Landgraf W, Pilorget V, Dain MP, Kvapil M. (2012) Improved glycaemic control with once-daily insulin glargine in people with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin detemir/OAD combination therapy (RESOLUTE). Berlin, Germany available at: <http://www.easdvirtualmeeting.org/resources/2062>.
- Lieverse 2012b Lieverse L, Rodriguez M, Czupryniak L, Landgraf W, Pilorget V, Dain MP, Kvapil M. Improved glycaemic control with once-daily insulin glargine in people with type 2 diabetes inadequately controlled on insulin detemir/OAD combination therapy (RESOLUTE). 48th EASD Annual Meeting; 1 October 2012; Berlin, Germany.
- Lieverse 2013 Lieverse A, Rodriguez M, Czupryniak L, Loizeau V, Pilorget V, Dain MP, Kvapil M. (2013) Glycaemic Control of Type 2 diabetics with Insulin Glargine in everyday Practice. *Diabetes Stoffwechsel und Herz* 22(3):141–147.
- Marks 2008 Marks JB. (2008) How do detemir and glargine compare when added to oral agents in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4(9):490–491.
- Massi 2003 Massi Benedetti M, Humburg E, Dressler A, Ziemer M. (2003) A one-year, randomised, multicentre trial comparing insulin glargine with NPH insulin in combination with oral agents in patients with type 2 diabetes. *Horm. Metab. Res.* 35(3):189–196.
- Mathieu 2013 Mathieu C, Storms F, Tits J, Veneman TF, Colin IM. (2013) Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: the ATLANTIC study. *Acta Clin Belg* 68(1):28–33.
- McEwan 2006 McEwan P, Tetlow AP, Holmes P, i in. The relative cost effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin in the United Kingdom in people with type 2 diabetes. ISPOR Ninth Annual European Congress; październik 2006; Copenhagen, Denmark.
- McEwan 2007 McEwan P, Mehin N, Tetlow AP, i in. The relative cost effectiveness of switching to insulin glargine versus NPH insulin in insulin naïve and non insulin naïve type 2 diabetes patients using UK real life data. ISPOR Tenth Annual European Congress; październik 2007; Dublin, Ireland.

Cukrzyca typu 2

- McEwan 2007 McEwan P, Mehin N, Tetlow AP, i in. The relative cost effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin using UK real life data in patients with type 2 diabetes mellitus. ISPOR Twelfth Annual International Meeting; maj 2007; Arlington, VA, USA.
- McEwan 2007 McEwan P, Poole CD, Tetlow T, i in. Evaluation of the cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin for the treatment of Type 2 diabetes in the UK. *Current Medical Research and Opinion*. 2007; 23(s1):S21–S31.
- McEwan 2008 McEwan P, Woehl A, Kawalec P, i in. Is insulin glargine a cost-effective option for treatment of patients naive to insulin treatment with type 2, baseline Hb1AC above 8% and age below 65 years in comparison to NPH and premix in Poland? ISPOR 11th Annual European Congress; listopad 2008; Athens, Greece.
- McEwan 2008 McEwan P, Woehl A, Kawalec P, i in. Cost-utility of insulin glargine compared to pre mix in type 2 from public payer perspective in Poland. ISPOR 11th Annual European Congress; listopad 2008; Athens, Greece. .
- McEwan 2008 McEwan P, Woehl A, Kawalec P, i in. Is insulin glargine a cost effective option in treatment of patients with type DM1 with baseline HBA1A above 8% in comparison to NPH and premix in Poland? ISPOR 11th Annual European Congress; listopad 2008; Athens, Greece.
- Meneghini 2013 Meneghini L, Kesavadev J, Demissie M, Nazeri A, Hollander P. (2013) Once-daily initiation of basal insulin as add-on to metformin: a 26-week, randomized, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 15(8):729–736.
- Miao 2013 Miao R, Wei W, Baser O, Xie L. (2013) Real world outcomes of adding rapid-acting insulin versus switching to analog premix insulin among US patients with type 2 diabetes treated with insulin glargine. *Patient Prefer Adherence* 7:951–960.
- Minshall 2008 Minshall ME, Tunis SL, Sauriol L. Cost-effectiveness of insulin glargine compared to insulin detemir for type 1 (T1DJM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients in canadian payer setting. ISPOR 11th Annual European Congress; listopad 2008; Athens, Greece.
- Minshall 2008 Minshall ME, Sauriol L. Cost-effectiveness of insulin glargine plus oral antidiabetic drugs (ODAS) compared to premixed insulin for type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients in the canadian payer setting. ISPOR 11th Annual European Congress; listopad 2008; Athens, Greece.
- Miser 2010 Miser WF, Arakaki R, Jiang H, Scism-Bacon J, Anderson PW, Fahrback JL. (2010) Randomized, open-label, parallel-group evaluations of basal-bolus therapy versus insulin lispro premixed therapy in patients with type 2 diabetes mellitus failing to achieve control with starter insulin treatment and continuing oral antihyperglycemic drugs: a noninferiority intensification substudy of the DURABLE trial. *Clin Ther* 32(5):896–908.
- Mittendorf 2009 Mittendorf T, Smith-Palmer J, Timlin L, i in. Evaluation of exenatide vs. insulin glargine in type 2 diabetes: cost-effectiveness analysis in the German setting. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2009; 11(11):1068–1079.
- Moczulski 2010 Moczulski D. red. *Wielka Interna: Diabetologia*. Medical Tribune Polska 2010.
- Moses 2008 Moses AC, Raskin P, Khutoryansky N. (2008) Does serum 1,5-anhydroglucitol establish a relationship between improvements in HbA1c and postprandial glucose excursions? Supportive evidence utilizing the differential effects between biphasic insulin aspart 30 and insulin glargine. *Diabet. Med.* 25(2):200–205
- Neilson 2009 Neilson A, Pscherer S, Dippel F. Cost savings in type 2 diabetes with insulin glargine compared to insulin detemir in basal supported oral therapy (bot) in Germany. ISPOR 12th Annual European Congress; październik 2009; Paris, France.
- Neilson 2009 Neilson A, Pscherer S, Dippel F, i in. Cost savings in type 2 diabetes with insulin glargine compared to insulin detemir in a basal-bolus treatment concept in Germany. ISPOR 12th Annual European Congress; październik 2009; Paris, France.
- NICE 2002 Guidance on the use of long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes – insulin glargine.. *Technology Appraisal No. 53*, National Institute for Clinical Excellence December 2002.
- NICE 2010 Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes mellitus. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13248/51259/51259.pdf> (25.9.2012).
- Obwieszczenie MZ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. <http://www2.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=33240> (7.3.2014).
- Palmer 2010 Palmer JL, Beaudet A, White J, i in. Cost-effectiveness of biphasic insulin aspart versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in China. *Advances in Therapy*. 2010; 27(11):814–827.
- Palmer 2010 Palmer J, Pinto C, Duarte R, i in. Cost-effectiveness of exenatide versus insulin glargine and versus biphasic insulin aspart for the treatment of type 2 diabetes in Portugal: a long-term health economic analysis. ISPOR 13th Annual European Congress; listopad 2010; Prague, Czech Republic.
- PBAC 2006 Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Lantus. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2006-03/insulin-glargine>
- Pfohl 2011 Pfohl M, Dippel F, Kostev K, i in. Basal supported oral therapy with insulin glargine results in longer persistence and lower costs compared with insulin detemir in type 2 diabetics in Germany. *Health Outcomes Research in Medicine*. 2011; 2:e39–e50.
- Pollock 2012 Pollock RF, Curtis BH, Valentine WJ. A long-term analysis evaluating the cost-effectiveness of biphasic insulin lispro mix 75/25 and mix 50/50 versus long-acting basal insulin analogs in the United States. *Journal of medical economics*. 2012; 15(4):766–775.
- Pscherer 2010 Pscherer S, Dietrich ES, Dippel F-W, i in. Cost comparison of insulin glargine with insulin detemir in a basal-bolus regime with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes in Germany. *German Medical Science: GMS e-journal*. 2010; 8:
- PSUR Okresowy raport o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR - 2012).
- PTD 2014 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. (2014) Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. 3(Supl. A):
- Ramirez de Arellano 2013 Ramirez de Arellano A, Orozco-Beltran D, Mezquita-Raya P, i in. Cost-Effectiveness Analysis of Insulin Degludec Compared With Current Standard of Care in The Management of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in The Spanish Health System. ISPOR 16th Annual European Congress; 2013; Dublin, Ireland. .
- Ray 2007 Ray JA, Valentine WJ, Roze S, i in. Insulin therapy in type 2 diabetes patients failing oral agents: cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in the US. *Diabetes, Obesity & Metabolism*. 2007; 9(1):103–113.
- Ray 2007 Ray JA, Boye KS, Yurgin N, i in. Exenatide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes in the UK: a model of long-term clinical and cost outcomes. *Current Medical Research and Opinion*. 2007; 23(3):609–622.
- Raskin 2005 Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A. (2005) Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 28(2):260–265.
- Raskin 2007 Raskin PR, Hollander PA, Lewin A, Gabbay RA, Bode B, Garber AJ. (2007) Basal insulin or premix analogue therapy in type 2 diabetes patients. *Eur J Intern Med* 18(1):56–62.
- Reyes-Lopez 2009 Reyes-Lopez A, Lemus A. Comparative study of annual treatment cost of glargine insulin and detemir insulin in patients with type 2 diabetes mellitus in Mexico. ISPOR 2nd Latin America Conference; wrzesień 2009; Rio de Janeiro, Brazil. .

Cukrzyca typu 2

- Rhoads 2009 Rhoads GG, Kos borod M, Nesto RW, Fonseca VA, Lu SE, Zhang Q, Foody JM. (2009) Comparison of incidence of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus following initiation of neutral protamine Hagedorn insulin versus insulin glargine. *Am J Cardiol* 104(1879-1913 (Electronic)):910–916.
- Rhoads 2011 Rhoads GG, Dain MP, Zhang Q, Kennedy L. (2011) Two-year glycaemic control and healthcare expenditures following initiation of insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Obes.Metab* 13(1463-1326 (Electronic)):711–717.
- Riddle 2003 Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. (2003) The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 26(11):3080–3086.
- Riddle 2013 Riddle MC, Rosenstock J, Vlainic A, Gao L. (2013) Randomized, 1-year comparison of three ways to initiate and advance insulin for type 2 diabetes: twice-daily premixed insulin versus basal insulin with either basal-plus one prandial insulin or basal-bolus up to three prandial injections. *Diabetes Obes Metab.* 2014 May;16(5):396-402.
- Robbins 2007 Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, Milicevic Z, Jones CA, Sarwat S, Tan MH. (2007) Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. *Clin Ther* 29(11):2349–2364.
- Robbins 2006 Robbins DC, Beisswenger PJ, Moses R. (2006) Comparison of insulin lispro mid mix plus metformin with glargine plus metformin on HbA1c and blood glucose profiles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 49(1):603–604.
- Robbins 2006 Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A. (2006) Thrice-daily lispro mid mixture plus metformin improved glycemic control better than glargine plus metformin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 55(1):A132. Strojek K, Bebakar W, Khutsoane D, Pesic M, Smahelova A, Thomsen H, Kalra S. (2009) Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. *Curr Med Res Opin* 28(12):2887–2894.
- Rosenstock 2008 Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthaner G. (2008) A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 51(3):408–416.
- Rosenstock 2001 Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, Park GD, Donley DW, Edwards MB. (2001) Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care* 24(4):631–636.
- Ruhnau 2005 Ruhnau K, Schneider KK, Schweitzer M.A. Introduction of insulin glargine to basal-bolus therapy improves metabolic control in patients with type 2 diabetes in everyday clinical practice. *EASD*; 2005; Athens, Greece.
- Scheen 2012 Scheen A, Rosenstock J, Schmitt H, Jiang HH, Ivanyi T. (2012) Monnier's hypothesis revisited: postprandial (PPG) vs fasting (FPG) hyperglycemia at baseline and response to basal or premixed insulin stratified by HbA1c target achieved. *Diabetologia* 55(Suppl 1):S89–90.
- Schiel 2007 Schiel R, Muller UA. (2007) Efficacy and treatment satisfaction of once-daily insulin glargine plus one or two oral antidiabetic agents versus continuing premixed human insulin in patients with type 2 diabetes previously on long-term conventional insulin therapy: the Switch pilot study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 115(10):627–633.
- Schoffski 2008 Schoffski O, Dippel F-W, Breitscheidel L, i in. Health care resource utilization and cost in insulin-dependent patients with type 2 diabetes under real world conditions in Germany: live-spp study. *ISPOR 11th Annual European Congress; listopad 2008; Athens, Greece.* .
- Scholten 2008 Scholten T, Holle R, Landgarf W, i in. Insulin glargine and NPH insulin-based regimens reveal comparable total direct treatment costs in type 2 diabetes patients. The long-acting insulin glargine vs. NPH insulin cost evaluation study in Germany (live-de). *ISPOR 11th Annual European Congress; listopad 2008; Athens, Greece.* .
- Schre ber Schreiber S, Ferlinz K, Donaubaue B. (2007) Efficacy of combining insulin glulisine with basal insulin glargine in patients with type 1 and type 2 diabetes previously on premixed insulin therapy. *Diabetologia* 50(Suppl1):S410.
- Schre ber Schreiber S, Landgraf W, Bohler S. (2009) Efficacy and tolerability of insulin glargine in ICT. *Diabetes Stoffwechsel Herz* 18(2):91–98.
- Sharplin 2009a Sharplin P, Gordon J, Peters JR, Tetlow AP, Longman AJ, McEwan P. (2009) Improved glycaemic control by switching from insulin NPH to insulin glargine: a retrospective observational study. *Cardiovasc.Diabetol.* 8(1475-2840 (Electronic)):3.
- Sharplin 2009b Sharplin P, Gordon J, Peters JR, Tetlow AP, Longman AJ, McEwan P. (2009) Switching from premixed insulin to glargine-based insulin regimen improves glycaemic control in patients with type 1 or type 2 diabetes: a retrospective primary-care-based analysis. *Cardiovasc.Diabetol.* 8(1475-2840 (Electronic)):9.
- Shestakova 2009 Shestakova MV, Glinkina IV. Insulin glargine (GLAR) and NPH insulin (NPH) in real life in Russia in patients with type 2 diabetes (T2D). 2009; 58:
- Shyangdan 2011 Shyangdan D, Cummins E, Royle P, i in. Liraglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Health technology assessment (Winchester, England).* 2011; 15 Suppl 1:77–86.
- SIGN 2010 Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (2010) Management of diabetes: a national clinical guideline. available at: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>
- Skudaev 2011 Skudaev S, Verbovaya N. (2011) Glargine utilisation in Russia: A prospective study to evaluate patients switched from NPH insulin to insulin glargine compared with those maintained on NPH. *Value in Health* 14(7):A473.
- SMC 2012 Assessment of exenatide. SMC No. (785/12). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/exenatide_Byetta_FINAL_May_2012_for_website.pdf (25.9.2012).
- SMC 2013 Assessment of insulin degludec. SMC No. (856/13). http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/insulin_degludec_Tresiba_FINAL_March_2013_for_website.pdf (25.3.2014).
- SMC 2014 Assessment of insulin degludec. SMC No. (856/13) Resubmission. http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/insulin_degludec_Tresiba_Resubmission_FINAL_Feb_2014_for_website.pdf (25.3.2014).
- SMC 2013 Insulin glargine 100units/ml solution for injection in a vial, cartridge, pre-filled pen (Lantus®, CI kstar®, Lantus®Solostar®) (No: 860/13). https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/insulin_glargine_Lantus_Abbreviated_FINAL_March_2013_for_website.pdf
- Smith 2009 Smith I, Borahw B, Aagrenz M. (2009) Comparative analysis of treatment outcomes for patients on insulin detemir and insulin glargine. *Diabet.Med.* 26:136.
- Solomon 2013 Solomon MD, Vijan S, Forma FM, Conrad RM, Summers NT, Lakdawalla DN. (2013) The impact of insulin type on severe hypoglycaemia events requiring inpatient and emergency department care in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 102(3):175–182.
- Solomon 2012 Solomon M, V jan S, Forma F, Conrad R, Summers N, Lakdawalla D. (2012) The impact of insulin type on severe hypoglycemia events requiring inpatient and emergency department care in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 61:A102.
- Statystyka JGP Narodowy Fundusz Zdrowia - Statystyka JGP.
- Storms 2010 Storms G, Colin I, Veneman T, Mathieu C. (2010) Switching from premixed insulin to basal?bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: Results of the ATLANTIC study. *Diabetologia* 53:S384.

Cukrzyca typu 2

- Strojek 2010 Strojek K, Shi C, Carey MA, Jacober SJ. (2010) Addition of insulin lispro protamine suspension or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens: a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 12(10):916–922.
- Strojek 2009 Strojek K, Bebakar WM, Duma T, Pestic M, Smahelova A, Thomsen H, Kalra S. Once-Daily Initiation with NovoMix® 30 (BIAsp 30) vs Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes Inadequately Controlled with Oral Drugs: A Randomized Controlled Trial. 2009 546–P.
- Sun 2007 Sun P, Wang R, Jacober S. (2007) The effectiveness of insulin initiation regimens in patients with type 2 diabetes mellitus: a large national medical records review study comparing a basal insulin analogue to premixed insulin. *Curr Med Res.Opin* 23(1473-4877 (Electronic)):3017–3023.
- Swinnen 2009a Swinnen SGHA, Snoek FJ, Dain M-P, DeVries JH, Hoekstra JBL, Holleman F. (2009) Rationale, design, and baseline data of the insulin glargine (Lantus) versus insulin detemir (Levemir) Treat-To-Target (L2T3) study: A multinational, randomized noninferiority trial of basal insulin initiation in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 11(11):739–743.
- Swinnen 2010 Swinnen SG, Dain M-P, Aronson R, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AF, Snoek FJ, Devries JH, Hoekstra JB, Holleman F. (2010) A 24-week, randomized, treat-to-target trial comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care* 33(6):1176–1178.
- Swinnen 2009b Swinnen SGH, Dain MP, Aronson R, Roberts D, Davies M, Gerstein HC, Pfeiffer AFH, DeVries JH, Hoekstra JBL, Holleman F. Once daily insulin glargine requires a significantly lower dose than insulin detemir twice daily to achieve good glycaemic control in patients with type 2 diabetes failing oral therapy. *Diabetologia* 2009,52(1):380.
- Swinnen 2009c Swinnen SG, Hajos T, Holleman F, Dain M, DeVries J, Hoekstra J, Snoek FJ. (2009) The impact of starting insulin glargine versus insulin detemir on quality of life (QOL) and treatment satisfaction (TS) in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs (OGLDS). Abstrakt konferencyjny A412.
- Szczeklik 2013 Interna Szczeklika 2013. Podręcznik chorób wewnętrznych. Medycyna Praktyczna, Kraków 2013.
- Szmurło 2013 Szmurło D, Kostrzevska K, Fundament T, i in. Insulin Glargine is Cost-Effective in Treatment of Patients With Diabetes Type 2 in Whom NPH Insulin does not Provide Adequate Glycaemic Control – the Case of Poland. ISPOR 18th Annual International Meeting; 2013; Nowy Orlean, USA. .
- Thompson 2005 Thompson M, Sauriol L, Grima D. Health economic evaluation of insulin glargine for the treatment of type 1 and type 2 diabetes. ISPOR Eighth European Congress; listopad 2005; Florence, Italy. .
- Tilling 2011 Tilling C, Vora J, Keech M, i in. A cost comparison of a basal bolus regimen (insulin glargine and insulin glulisine) with a conventional pre-mixed insulin regimen in type 2 diabetes patients the Ginger study. ISPOR 16th Annual International Meeting; maj 2011; Baltimore, MD, USA. .
- Tilling 2011 Tilling C, Owens D, Keech M. Insulin glargine plus ohas versus biphasic insulin in type 2 diabetes a cost comparison. ISPOR 16th Annual International Meeting; maj 2011; Baltimore, MD, USA. .
- Tilling 2011 Tilling C, Evans L, Keech M. Cost savings in type 2 diabetes (t2d) with insulin glargine compared with insulin detemir in the UK. ISPOR 16th Annual International Meeting; maj 2011; Baltimore, MD, USA. .
- Tunis 2010 Tunis SL, Sauriol L, Minshall ME. Cost effectiveness of insulin glargine plus oral antidiabetes drugs compared with premixed insulin alone in patients with type 2 diabetes mellitus in Canada. *Applied health economics and health policy*. 2010; 8(4):267–280.
- Ulotka FDA LANTUS (insulin glargine [rDNA origin] injection) solution for subcutaneous injection Initial U.S. Approval: 2000. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/021081s057lbl.pdf
- Valentine 2005 Valentine WJ, Palmer AJ, Lammert M, i in. Long-term clinical and cost outcomes of treatment with biphasic insulin aspart 30/70 versus insulin glargine in insulin naïve type 2 diabetes patients: cost-effectiveness analysis in the UK setting. *Current Medical Research and Opinion*. 2005; 21(12):2063–2071.
- Valentine 2007 Valentine WJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, i in. Therapy conversion to insulin detemir among patients with type 2 diabetes treated with oral agents: a modeling study of cost-effectiveness in the United States. *Advances in therapy*. 2007; 24(2):273–290.
- Valentine 2008 Valentine WJ, Goodall G, Aagren M, i in. Evaluating the cost-effectiveness of therapy conversion to insulin detemir in patients with type 2 diabetes in Germany: a modelling study of long-term clinical and cost outcomes. *Advances in therapy*. 2008; 25(6):567–584.
- Varewijck 2012 Varewijck AJ, Janssen JA, Vahatalo M, Hoffland LJ, Lamberts SW, Yki-Jarvinen H. (2012) Addition of insulin glargine or NPH insulin to metformin monotherapy in poorly controlled type 2 diabetic patients decreases IGF-I bioactivity similarly. *Diabetologia* 55(1432-0428 (Electronic)):1186–1194.
- Varo 2012 Varol, Wilson, Norrbacka, i in. Cost-effectiveness of adding twice-daily exenatide to basal insulin in patients with type 2 diabetes in Scotland. ISPOR 15th Annual European Congress; listopad 2012; Berlin, Germany. .
- Verges 2012 Verges B, Brun JM, Tawil C, Alexandre B, Kerlan V. (2012) Strategies for insulin initiation: insights from the French LIGHT observational study. *Diabetes Metab Res.Rev* 28(1520-7560 (Electronic)):97–105.
- Verges 2009 Verges B, Brun JM, Tawil C, Alexandre B, Kerlan V. (2009) Long-acting insulin analogue therapy initiation and follow-up by healthcare practitioners in patients with type 2 diabetes mellitus uncontrolled with oral antidiabetic drugs: the LIGHT Study. *Diabetologia* 52(S1):S382.
- Wang 2013 Wang L, Wei W, Miao R, Xie L, Baser O. (2013) Real-world outcomes of US employees with type 2 diabetes mellitus treated with insulin glargine or neutral protamine Hagedorn insulin: a comparative retrospective database study. *BMJ Open*, 2013 Apr 30;3(4). pii: e002348
- Warren 2004 Warren E, Weatherley-Jones E, Chilcott J, i in. Systematic review and economic evaluation of a long-acting insulin analogue, insulin glargine. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2004; 8(45):iii, 1–57.
- Waugh 2010 Waugh N, Cummins E, Royle P, i in. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*. 2010; 14(36):1–248.
- Wei 2014 Wei W, Zhou S, Miao R, Pan C, Xie L, Baser O, Gill J. (2014) Much ado about nothing? A real-world study of patients with type 2 diabetes switching Basal insulin analogs. *Adv Ther* 31(5):539–560.
- Woehl 2008 Woehl A, Evans M, Tetlow AP, i in. Evaluation of the cost effectiveness of exenatide versus insulin glargine in patients with sub-optimally controlled type 2 diabetes in the United Kingdom. *Cardiovascular Diabetology*. 2008; 7:24.
- Woo 2010 Woo VC, Stewart J, Gottesman I. Improved Diabetes Control with Insulin Glargine in Advanced T2DM Patients (pts) Previously on NPH-Based Intensive Treatment. 70th Scientific Sessions, ADA; 2010; Orlando, Florida. .
- Wolffenbuttel 2008 Wolffenbuttel BHR, Buse J, Herman WH, Jiang H, Fahrback J, Palaisa M, Martin S. (2008) The DURABLE trial 24-week results: safety and efficacy of insulin lispro mix 25 vs insulin glargine added to oral antihyperglycaemic agents (OOHAs) in patients with type 2 diabetes (T2D). Abstrakt konferencyjny EASD.
- Wolffenbuttel 2010 Wolffenbuttel BHR, Buse JB, Herman WH, Hippler SE, Martin SA, Jiang HH, Scism-Bacon JL, Fahrback JL. (2010) The DURABLE Trial: comparing durability of lispro mix 25 vs glargine. Abstrakt konferencyjny EASD.
- Wolffenbuttel 2009 Wolffenbuttel BH, Klaff LJ, Bhushan R, Fahrback JL, Jiang H, Martin S. (2009) Initiating insulin therapy in elderly patients with Type 2 diabetes: efficacy and safety of lispro mix 25 vs. basal insulin combined with oral glucose-lowering agents. *Diabet.Med* 26(1464-5491

(Electronic):1147–1155.

- Xie 2011 Xie L, Wei W, Pan C, Du J, Baser O. (2011) A real-world study of patients with type 2 diabetes initiating basal insulins via disposable pens. *Adv Ther* 28(1865-8652 (Electronic)):1000–1011.
- Yang 2010 Yang L, Christensen T, White J, i in. Cost-effectiveness of switching patients with type 2 diabetes from insulin glargine to insulin detemir in a Chinese setting: a health economic model based on the PREDICTIVE study. *Value in Health*. 2010; 13(3):A5.
- Yang 2012 Yang L, Christensen T, Sun F, i in. Cost-effectiveness of switching patients with type 2 diabetes from insulin glargine to insulin detemir in Chinese setting: a health economic model based on the PREDICTIVE study. *Value in health: the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012; 15(1 Suppl):S56–59.
- Yki-Järvinen Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K, McNulty S, Hänninen J, Levänen H, Lahtonen R, Ryysy L. (2006) Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 49(3):442–451.
- Yki-Järvinen Yki-Järvinen H, Dressler A, Ziemer M. (2000) Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *HOE 901/3002 Study Group. Diabetes Care* 23(8):1130–1136.
- Zick 2007 Zick R, Petersen B, Richter M, Haug C. (2007) Comparison of continuous blood glucose measurement with conventional documentation of hypoglycemia in patients with Type 2 diabetes on multiple daily insulin injection therapy. *Diabetes Technol Ther* 9(6):483–492.
- Zjadic-Rotkvic 2012 Zjadic-Rotkvic V, Cigrovski-Berkovic M, Grulovic N, Barsic B. (2012) Efficacy and safety of a basal-bolus regimen with insulin glargine in patients with type 2 diabetes after failing premix insulin therapy: A multicenter postmarketing study. *Diabetol.Croat.* 41(1):41–48.

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego, Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 25 lipiec 2014;
- Zal. 2. [REDACTED] Analiza kliniczna, Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 25 lipiec 2014 wraz z aneksem
- Zal. 3. [REDACTED] Analiza ekonomiczna, Zastosowanie insuliny glargine (Lantus®) w terapii cukrzycy typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 09 lipiec 2014 wraz z aneksem
- Zal. 4. [REDACTED] Analiza wpływu na budżet, Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 09 lipiec 2014
- Zal. 5. [REDACTED] Analiza wpływu na budżet, Insulina glargine (Lantus®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, 09 lipiec 2014