

# **Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy**

Analiza kliniczna – dodatkowe dane kliniczne



Warszawa

2016

**Autorzy raportu:**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Adres do korespondencji:**

[Redacted]  
[Redacted]

**Recenzja:**

Opracowanie nierecenzowane

**Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

**Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:**

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

## **Spis treści**

<b>Spis treści</b> .....	<b>3</b>
<b>Skróty i akronimy</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Dodatkowe dowody naukowe</b> .....	<b>5</b>
1.1 Badania randomizowane nieopublikowane.....	5
1.1.1 SWITCH 1.....	5
1.1.2 SWITCH 2.....	8
1.2 Badania obserwacyjne.....	12
1.2.1 Ghosal 2016.....	12
1.2.2 Evans 2015.....	13
1.2.3 Kobuke 2016.....	14
1.2.4 Landstedt-Hallin 2015.....	16
1.2.5 Okada 2015.....	17
1.2.6 Shimoda 2016.....	18
1.2.7 Yamamoto 2016.....	20
1.3 Nieopublikowane opracowania wtórne.....	21
1.4 Podsumowanie.....	23
<b>Spis tabel</b> .....	<b>33</b>
<b>Piśmiennictwo</b> .....	<b>34</b>

## Skróty i akronimy

IDeg	insulina degludec
IGlar	insulina glargine
IRR	względna częstość zdarzeń (ang. <i>incidence rate ratio</i> )
MD	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
NPH	insulina ludzka (ang. <i>Neutral Protamine Hagedorn</i> )
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral antidiabetic agents</i> )
q.d.	raz dziennie (łac. <i>quaque die</i> )
p.p.	punkty procentowe (ang. <i>percentage point</i> )
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
U	jednostka (ang. <i>Unit</i> )

## 1 Dodatkowe dowody naukowe

W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono wyniki dwóch nieopublikowanych randomizowanych badań klinicznych (porównanie insuliny degludec z insuliną glargine w populacji chorych z cukrzycą typu 1 oraz w populacji chorych z cukrzycą typu 2 w terapii skojarzonej z OAD), wyniki 7 badań obserwacyjnych dotyczących insuliny degludec oraz wyniki nieopublikowanego opracowania wtórnego (metaanaliza 8 randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie insuliny degludec i insuliny glargine w populacji chorych z cukrzycą typu 1 i 2 w horyzoncie czasowym do 2 lat).

### 1.1 Badania randomizowane nieopublikowane

#### 1.1.1 SWITCH 1

Badanie **SWITCH 1** [1] było międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z randomizacją typu *crossover*. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji chorych z cukrzycą typu 1.

Chorzy byli włączeni do badania w przypadku stwierdzenia co najmniej jednego spośród wymienionych czynników ryzyka wystąpienia hipoglikemii:

- $\geq 1$  epizod poważnej hipoglikemii w ciągu ostatniego roku;
- umiarkowana przewlekła niewydolność nerek;
- nieświadomość objawów w hipoglikemii;
- czas trwania cukrzycy  $\geq 15$  lat;
- epizod hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 tygodni.

Do badania włączono łącznie 501 chorych, których randomizowano do grup: insuliny degludec i insuliny glargine. Średni wiek chorych wynosił 45,9 roku, zaś mężczyźni stanowili 53,7%. Średnie HbA<sub>1c</sub> wynosiło 7,6%.

Insulina aspart była podawana 2-4 razy dziennie jako insulina posiłkowa. Dawkę insuliny bazowej (degludec/glargine) modyfikowano w ciągu 16 tygodni (*titration period*) w celu uzyskania docelowego stężenia glukozy na poziomie 71-90 mg/dl, natomiast dawkę insuliny bolus - w celu uzyskania docelowego stężenia na poziomie 71-108 mg/dl. Okres podtrzymania dawki (*maintenance period*) trwał kolejne 16 tygodni. Następnie nastąpiła zmiana stosowanego leczenia (*crossover*, bez okresu wymywania, *wash-out*).

W badaniu wykazano porównywalną skuteczność insuliny degludec i glargine w zakresie redukcji HbA<sub>1c</sub> zarówno w pierwszym okresie leczenia (przed *crossover*; MD=0,03 p.p. [95%CI: -0,10; 0,15], p=ns), jak i w drugim okresie leczenia (po *crossover*; MD=0,11 p.p. [95%CI: -0,00; 0,23], p=ns). Średnia wartość HbA<sub>1c</sub> pod koniec pierwszego okresu

leczenia wynosiła 6,92% w grupie IDeg i 6,78% w grupie IGlar, natomiast pod koniec drugiego okresu leczenia - odpowiednio 6,95% i 6,97%

Obserwowano redukcję poziomu glukozy w osoczu na czczo w pierwszym okresie leczenia zarówno w grupie IDeg, jak i w grupie IGlar. W drugim okresie leczenia obserwowano dalszą redukcję w grupie IDeg oraz nieznaczny wzrost w grupie IGlar (brak podanych wartości liczbowych).

Częstości występowania hipoglikemii w badaniu SWITCH 1 przedstawiono w poniższej tabeli

Tab. 1. Częstości występowania hipoglikemii w badaniu SWITCH 1.

	[Deg		[Glar		[Deg vs [Glar* [RR [95% CI], p
	Częst. ośc., n [%]	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	Częst. ośc., n [%]	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	
<b>Okres podtrzymania dawki</b>					
Ciężka lub potwierdzona objawowa hipoglikemia	323 (77,3)	2 200,9	337 (79,9)	2 462,7	0,89 [0,85; 0,94], p<0,0001
Ciężka lub potwierdzona nocna objawowa hipoglikemia	137 (32,8)	277,1	182 (43,1)	428,6	0,64 [0,56; 0,73], p<0,0001
Ciężka hipoglikemia	43 (10,3)	69,1	72 (17,1)	92,2	0,65 [0,48; 0,89], p<0,05
<b>Cały okres leczenia</b>					
Ciężka lub potwierdzona objawowa hipoglikemia	377 (83,0)	2 044,2	398 (86,5)	2 168,0	0,94 [0,91; 0,98], p<0,05
Ciężka lub potwierdzona nocna objawowa hipoglikemia	210 (46,3)	281,2	248 (53,9)	371,9	0,75 [0,68; 0,83], p<0,05
Ciężka hipoglikemia	90 (19,8)	86,4	119 (25,9)	104,8	0,74 [0,61; 0,90], p<0,05

\* dane z abstraktu konferencyjnego.

Zmiana masy ciała była porównywalna w grupach IDeg i IGLar zarówno w pierwszym, jak i w drugim okresie leczenia (odpowiednio: 2,6 vs 2,7 kg oraz 0,7 vs 0,0 kg).

Liczby zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych były porównywalne w grupach IDeg i IGLar (odpowiednio: 356,8 zdarzeń/100 pacjento-lat vs 358,5 zdarzeń/100 pacjento-lat oraz 39,0 zdarzeń/100 pacjento-lat vs 45,1 zdarzeń/100 pacjento-lat). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli, infekcja górnych dróg oddechowych i hipoglikemia.

Zgon wystąpił u 1 chorego w grupie IDeg (zaburzenia wydychania) oraz u 3 chorych w grupie IGLar (ostry zespół wieńcowy, zgon z przyczyn sercowych, zapalenie płuc).

**W badaniu SWITCH 1 wykazano korzyść IDeg w porównaniu z IGLar w zakresie częstości występowania hipoglikemii oraz udowodniono, że zmiana IGLar na IDeg jest bezpieczna w populacji chorych z cukrzycą typu 1.**

**Wykazano:**

- **istotnie statystycznie mniejsze liczby zdarzeń ciężkiej lub potwierdzonej hipoglikemii w okresie podtrzymania dawki (11%) i w całym okresie leczenia (6%);**
- **istotnie statystycznie mniejsze liczby zdarzeń ciężkiej lub potwierdzonej nocnej hipoglikemii w okresie podtrzymania dawki (36%) i w całym okresie leczenia (25%);**
- **istotnie statystycznie mniejsze liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w okresie podtrzymania dawki (35%) i w całym okresie leczenia (26%);**
- **istotnie statystycznie mniejsze odsetki chorych z ciężką hipoglikemią zarówno w okresie podtrzymania dawki, jak i w całym okresie leczenia.**

**Wykazano także porównywalną skuteczność insuliny degludec i glargine w zakresie standardowych parametrów skuteczności oraz w zakresie bezpieczeństwa.**

### **1.1.2 SWITCH 2**

Badanie SWITCH 2 [2] było międzynarodowym, wieloośrodkowym badaniem klinicznym z randomizacją typu crossover. Badanie przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine, jako terapie dodane do doustnych leków przeciwcukrzycowych (OAD) w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Chorzy byli włączeni do badania w przypadku stwierdzenia co najmniej jednego spośród wymienionych czynników ryzyka wystąpienia hipoglikemii:

- **≥1 epizod poważnej hipoglikemii w ciągu ostatniego roku;**
- **umiarkowana przewlekła niewydolność nerek;**
- **nieświadomość objawów w hipoglikemii;**



- ekspozycja na insulinę  $\geq 5$  lat;
- epizod hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 tygodni

Chorzy włączeni do badania byli wcześniej leczeni insuliną bazową z lub bez OAD, z wyjątkiem sulfonilomocznika/meglitynidu.

Do badania włączono łącznie 721 chorych, których randomizowano do grup: insuliny degludec i insuliny glargine. Średni wiek chorych wynosił 61,4 roku, zaś mężczyźni stanowili 53,1%. Średnie HbA<sub>1c</sub> wynosiło 7,6%, natomiast czas trwania cukrzycy - 14,1 roku.

Dawkę insuliny bazowej (degludec/glargine) modyfikowano w ciągu 16 tygodni (*titration period*) w celu uzyskania docelowego stężenia glukozy na poziomie 71-90 mg/dl. Okres podtrzymania dawki (*maintenance period*) trwał kolejne 16 tygodni. Następnie nastąpiła zmiana stosowanego leczenia (*crossover*, bez okresu wymywania, *wash-out*).

W badaniu wykazano porównywalną skuteczność insuliny degludec i glargine w zakresie redukcji HbA<sub>1c</sub> zarówno w pierwszym, jak i w drugim okresie leczenia. Średnia wartość HbA<sub>1c</sub> pod koniec pierwszego okresu leczenia wynosiła 7,06% w grupie IDeg i 6,98% w grupie IGlar, natomiast pod koniec drugiego okresu leczenia - odpowiednio 7,08% i 7,11%.

Obserwowano redukcję poziomu glukozy w osoczu na czczo w pierwszym okresie leczenia zarówno w grupie IDeg, jak i w grupie IGlar. W drugim okresie leczenia obserwowano utrzymanie się redukcji w grupie IDeg oraz nieznaczny wzrost w grupie IGlar (brak podanych wartości liczbowych).

Częstości występowania hipoglikemii w badaniu SWITCH 2 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 2. Częstości występowania hipoglikemii w badaniu SWITCH 2.

	[Deg		[Glar		[Deg vs [Glar* [RR [95%CI], p
	Częstotść, n [%]	Liczba zdarzeń/100 pacjentów-lat	Częstotść, n [%]	Liczba zdarzeń/100 pacjentów-lat	
Okres podtrzymania dawki		n=632		n=618	
Ciężka lub potwierdzona objawowa hipoglikemia	142 (22,5)	185,6	195 (31,6)	265,4	0,70 [0,607; 0,801], p<0,0001
Ciężka lub potwierdzona nocna objawowa hipoglikemia	61 (9,7)	55,2	91 (14,7)	93,6	0,58 [0,455; 0,744], p<0,0001
Ciężka hipoglikemia	10 (1,6)	5,3	15 (2,4)	9,1	0,54 [0,209; 1,419], p=ns
Cały okres leczenia		n=671		n=665	
Ciężka lub potwierdzona objawowa hipoglikemia	243 (36,2)	219,9	277 (41,7)	275,1	0,77 [0,703; 0,846], p<0,0001
Ciężka lub potwierdzona nocna objawowa hipoglikemia	116 (17,3)	72,0	145 (21,8)	88,4	0,75 [0,638; 0,886], p=0,007
Ciężka hipoglikemia	15 (2,2)	4,4	26 (3,9)	9,4	0,49 [0,257; 0,935], p=0,0306

\* dane z abstraktu konferencyjnego.

Zmiana masy ciała była porównywalna w grupach IDeg i IGlar zarówno w pierwszym, jak i w drugim okresie leczenia (odpowiednio: 1,5 vs 1,8 kg oraz 0,9 vs 0,5 kg).

Liczby zdarzeń niepożądanych i poważnych zdarzeń niepożądanych były porównywalne w grupach IDeg i IGlar (odpowiednio: 332,6 zdarzeń/100 pacjento-lat vs 360,1 zdarzeń/100 pacjento-lat oraz 20,6 zdarzeń/100 pacjento-lat vs 25,0 zdarzeń/100 pacjento-lat). Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi (u  $\geq 5\%$  chorych) były zapalenie nosogardzieli i infekcja górnych dróg oddechowych.

Zgon wystąpił u 2 chorych w grupie IDeg (z przyczyn sercowo-naczyniowych) oraz u 5 chorych w grupie IGlar (1 zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, 1 zgon nieokreślony, 1 zgon z przyczyn związanych z wątrobą i drogami żółciowymi, 2 zgony z powodu nowotworów).

**W badaniu SWITCH 2 wykazano korzyść IDeg w porównaniu z IGlar (jako terapii dodanych do OAD) w zakresie częstości występowania hipoglikemii w populacji chorych z cukrzycą typu 2.**

**Wykazano:**

- **istotnie statystycznie mniejsze liczby zdarzeń ciężkiej lub potwierdzonej hipoglikemii w okresie podtrzymania dawki (30%) i w całym okresie leczenia (23%);**
- **istotnie statystycznie mniejsze liczby zdarzeń ciężkiej lub potwierdzonej nocnej hipoglikemii w okresie podtrzymania dawki (42%) i w całym okresie leczenia (25%);**
- **istotnie statystycznie mniejsze liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w całym okresie leczenia (51%);**
- **mniejsze liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w okresie podtrzymania dawki (46%, wynik nieistotny statystycznie);**
- **mniejsze odsetki chorych z ciężką hipoglikemią zarówno w okresie podtrzymania dawki, jak i w całym okresie leczenia.**

**Wykazano także porównywalną skuteczność insuliny degludec i głargine w zakresie standardowych parametrów skuteczności oraz w zakresie bezpieczeństwa.**

## 1.2 Badania obserwacyjne

### 1.2.1 Ghosal 2016

Badanie **Ghosal 2016** [3] było retrospektywnym badaniem obserwacyjnym z grupą kontrolną. Celem badania była ocena parametrów klinicznych związanych z rozpoczęciem leczenia insuliną degludec lub insuliną glargine w praktyce klinicznej.

Do badania włączono chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności terapii doustnej (co najmniej 2 doustne leki przeciwcukrzycowe), którzy rozpoczęli leczenie insuliną degludec (n=33) lub insuliną glargine (n=31).

Dane dotyczące skuteczności były dostępne dla okresu do 6 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia insuliną grupy insuliny degludec i insuliny glargine były zbliżone pod względem płci, wieku, masy ciała, HbA<sub>1c</sub> i czasu trwania cukrzycy. Średni wiek chorych leczonych insuliną degludec wynosił 56,09 roku, natomiast chorych leczonych insuliną glargine - 58,97 roku. Czas trwania cukrzycy wynosił odpowiednio 12,15 i 9,93 roku, natomiast mężczyźni stanowili 58 i 58%.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki badania Ghosal 2016 pod koniec obserwacji.

Tab. 3. Zmiana parametrów klinicznych w badaniu Ghosal 2016.

	[Deg	[Glar	p
<b>HbA<sub>1c</sub></b>			
Wartość początkowa, %, średnia (SD)	8,58 (1,34)	8,42 (0,89)	0,573
Wartość po 6 mies., %, średnia (SD)	7,12 (0,64)	7,32 (0,72)	0,247
Zmiana, p.p., średnia (SD)	1,45 (1,17)	1,09 (0,55)	0,124
p	<0,001	<0,001	-
<b>Poziom glukozy w osoczu na czczo, mg/dl</b>			
Wartość początkowa, średnia (SD)	182,88 (37,25)	182,35 (34,85)	0,954
Wartość po 6 mies., średnia (SD)	107,00 (19,25)	109,55 (24,20)	0,642
Zmiana, średnia (SD)	75,88 (40,15)	72,81 (37,71)	0,755
p	<0,001	<0,001	-
<b>Masa ciała, kg</b>			
Wartość początkowa, średnia (SD)	65,27 (9,32)	65,87 (10,17)	0,807
Wartość po 6 mies., średnia (SD)	66,12 (8,96)	67,52 (9,65)	0,551
Zmiana, średnia (SD)	0,85 (1,43)	1,65 (2,12)	0,082
p	<0,001	<0,001	-

Po 6 miesiącach trwania terapii w grupach insuliny glargine i insuliny degludec obserwowano zbliżoną zmianę HbA<sub>1c</sub> (-1,09 vs -1,45 p.p., p=0,124), zbliżoną zmianę poziomu glukozy w osoczu na czczo (-72,81 vs -75,88 mg/dl, p=0,755) oraz zbliżoną zmianę masy ciała (1,65 vs 0,85 kg, p=0,082). U chorych leczonych insuliną degludec obserwowano istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń hipoglikemii (12 vs 40) oraz istotnie statystycznie mniejszą dawkę insuliny (18,61 vs 25,68 U/d, p=0,002). 41% chorych w grupie insuliny glargine oraz 69% chorych w grupie insuliny degludec osiągnęło poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7%.

**Wyniki badania sugerują, że w praktyce klinicznej (*real world*) rozpoczęcie insulinoterapii chorych z cukrzycą typu 2 od leczenia insuliną degludec związane jest istotnie statystycznie mniejszą liczbą zdarzeń hipoglikemii i istotnie statystycznie mniejszą dawką insuliny przy zachowaniu podobnej kontroli glikemii niż w przypadku rozpoczęcia insulinoterapii od leczenia insuliną glargine.**

### 1.2.2 Evans 2015

Badanie **Evans 2015** [4] było retrospektywnym, jednośrodkowym badaniem obserwacyjnym. Celem badania była ocena zmiany leczenia insuliną glargine lub insuliną detemir na terapię insuliną degludec.

W badaniu analizowano dane 51 chorych z cukrzycą (35 chorych z cukrzycą typu 1 i 16 chorych z cukrzycą typu 2), u których zmiana leczenia spowodowana była głównie hipoglikemią (39/51, 76,5%), w horyzoncie do 37 tygodni (średnio 25,5 tygodnia).

Średni czas trwania cukrzycy u analizowanych chorych wynosił 18,2 roku u chorych z cukrzycą typu 1 oraz 16,2 roku u chorych z cukrzycą typu 2, natomiast średni wiek - odpowiednio 35,0 i 62,8 roku. Mężczyźni stanowili odpowiednio 43 i 56%.

W poniższej tabeli przedstawiono obserwowane zmiany parametrów klinicznych po zmianie leczenia insuliną glargine lub insuliną detemir na terapię insuliną degludec.

Tab. 4. Obserwowane zmiany parametrów klinicznych po zmianie leczenia insuliną glargine lub insuliną detemir na terapię insuliną degludec w cukrzycy typu 1 (n=35) i cukrzycy typu 2 (n=16).

	Wartość początkowa, Średnia (SD)	Wartość na koniec obserwacji, Średnia (SD)	Średnia zmiana, Średnia (SD)	Zmiana procentowa, %
HbA <sub>1c</sub> , p.p.				
Cukrzyca typu 1	9,4 (0,8)	8,9 (0,9)	-0,5 (0,3)	-5,6
Cukrzyca typu 2	9,4 (1,1)	8,7 (1,0)	-0,7 (0,3)	-7,2
Dawka insuliny bazowej, U				
Cukrzyca typu 1	27,7 (13,3)	34,8 (18,6)	7,1 (7,0)	27,6

	Wartość początkowa, Średnia (SD)	Wartość na koniec obserwacji, Średnia (SD)	Średnia zmiana, Średnia (SD)	Zmiana procentowa, %
Cukrzyca typu 2	76,3 (37,5)	87,0 (43,5)	10,7 (12,3)	14,2
Hipoglikemia, liczba zdarzeń/tydzień				
Cukrzyca typu 1	3,9 (0,9)	0,4 (0,3)	-3,6 (0,9)	-90,7
Cukrzyca typu 2	1,0 (1,4)	0,08 (0,1)	-1,0 (1,3)	-90,3
Masa ciała, kg				
Cukrzyca typu 1	76,2 (11,0)	77,0 (10,7)	0,8 (1,6)	1,1
Cukrzyca typu 2	101,5 (23,3)	102,8 (23,0)	1,3 (1,1)	1,4

U większości chorych (48/51, 94,1%) obserwowano redukcję HbA<sub>1c</sub>. Średnia redukcja HbA<sub>1c</sub> wynosiła 0,52 (SD=0,3) p.p. u chorych z cukrzycą typu 1 i 0,68 (SD=0,25) p.p. u chorych z cukrzycą typu 2.

Obserwowano redukcję liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii o >90% zarówno u chorych z cukrzycą typu 1, jak i u chorych z cukrzycą typu 2.

Średni wynik kwestionariusza oceniającego satysfakcję z leczenia (podskale: satysfakcja z leczenia, niepokój związany z cukrzycą, przewidywalność stężenia glukozy we krwi, lęk przed hipoglikemią, wiara w modyfikację dawkowania, wiara w skuteczność; 1=dużo gorsze, 3=brak zmian, 5=dużo lepsze) wynosił ≥3,7 pkt.

**W badaniu obserwowano redukcję liczby zdarzeń hipoglikemii, redukcję HbA<sub>1c</sub> oraz wzrost poziomu satysfakcji pacjentów z leczenia w przypadku zmiany leczenia insuliną glargine lub insuliną detemir na terapię insuliną degludec.**

### 1.2.3 Kobuke 2016

Badanie **Kobuke 2016** [5] było prospektywnym badaniem obserwacyjnym. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w praktyce klinicznej.

Chorych z Japonii z cukrzycą typu 1 i 2, którzy zmienili leczenie insuliną bazową na terapię insuliną degludec obserwowano prospektywnie przez okres 24 tygodni. Do badania włączono 80 chorych, w tym 44 chorych z cukrzycą typu 1 i 36 chorych z cukrzycą typu 2. Średni wiek chorych z cukrzycą typu 1 wynosił 58,1 roku, natomiast chorych z cukrzycą typu 2 - 60 lat. Mężczyźni stanowili odpowiednio 38,6 i 58,3%, natomiast średnie HbA<sub>1c</sub> wynosiło odpowiednio 7,8 i 7,7%.

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki badania Kobuke 2016.

Tab. 5. Średnie zmiany HbA<sub>1c</sub>, wskaźnika masy ciała (BMI) i dobowej dawki insuliny w badaniu Kobuke 2016.

	Wartość początkowa, średnia (SD)	Wartość po 4 tyg., średnia (SD)	Wartość po 12 tyg., średnia (SD)	Wartość po 24 tyg., średnia (SD)
<b>HbA<sub>1c</sub>, mmol/mol</b>				
Cukrzyca typu 1	62 (10)	61 (10)	60 (10)	62 (9)
Cukrzyca typu 2	60 (11)	57 (13)	59 (11)	58 (10)*
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>				
Cukrzyca typu 1	21,7 (3,1)	21,5 (2,7)	21,4 (3,0)	21,6 (2,9)
Cukrzyca typu 2	24,4 (5,0)	24,2 (5,4)	24,2 (5,3)	24,1 (5,2)
<b>Dobowa dawka insuliny, U/kg masy ciała</b>				
<b>Cukrzyca typu 1</b>				
Insulina bazowa	0,25 (0,11)	0,22 (0,09)*	0,20 (0,83)*	0,20 (0,08)*
Insulina bolus	0,40 (0,15)	0,39 (0,14)	0,38 (0,14)*	0,37 (0,14)*
Łącznie	0,65 (0,21)	0,61 (0,18)*	0,58 (0,18)*	0,57 (0,17)*
<b>Cukrzyca typu 2</b>				
Insulina bazowa	0,20 (0,10)	0,20 (0,10)	0,20 (0,10)	0,20 (0,09)
Insulina bolus	0,30 (0,16)	0,29 (0,14)	0,29 (0,16)	0,28 (0,12)
Łącznie	0,50 (0,22)	0,47 (0,19)	0,49 (0,23)	0,47 (0,18)

\* p < 0,05 względem wartości początkowej.

Tab. 6. Zmiana częstości występowania hipoglikemii w badaniu Kobuke 2016.

	Cukrzyca typu 1 (n=44)			Cukrzyca typu 2 (n=36)		
	Łącznie	Ciężka	Noona	Łącznie	Ciężka	Noona
<b>Wartość początkowa</b>						
Liczba chorych z hipoglikemią	19	1	9	1	0	1
Liczba zdarzeń	81	1	21	1	0	1
Liczba zdarzeń/pacjento-rok	22,09	0,27	5,72	0,33	0	0,33
<b>Wartość po 24 tygodniach</b>						
Liczba chorych z hipoglikemią	17	0	2	2	0	0
Liczba zdarzeń	39	0	3	3	0	0
Liczba zdarzeń/pacjento-rok	10,64*	0	0,82*	1	0	0

\* p < 0,05 względem wartości początkowej.

W populacji chorych z cukrzycą typu 1 nie obserwowano różnic w średniej wartości HbA<sub>1c</sub> na początku obserwacji i po 24 tygodniach (odpowiednio: 62 i 62 mmol/mol, p=0,768). Obserwowano natomiast zmniejszenie średniej dawki insuliny (insulina bazowa: z 0,25 do 0,20 U/kg, p<0,001; insulina bolus: z 0,40 do 0,37 U/kg, p=0,001). Częstość występowania hipoglikemii (liczba zdarzeń/pacjento-rok) istotnie statystycznie zmniejszyła się po zmianie leczenia insuliną bazową na terapię insuliną degludec. Obserwowano tendencję do poprawy satysfakcji chorych z kontroli hipoglikemii w populacji chorych z cukrzycą typu 1.

W populacji chorych z cukrzycą typu 2 obserwowano istotnie statystycznie mniejszą średnią wartość HbA<sub>1c</sub> po 24 tygodniach w porównaniu do wartości początkowej (58 vs 60 mmol/mol, p<0,05), przy zbliżonej dawce insuliny.

**Wyniki badania sugerują, że zmiana leczenia insuliną bazową na terapię insuliną degludec może utrzymać kontrolę glikemii przy zmniejszeniu dawki insuliny oraz zmniejszeniu częstości występowania hipoglikemii w populacji chorych z cukrzycą typu 1, a także może poprawić kontrolę glikemii przy utrzymaniu stosowanej dawki insuliny w populacji chorych z cukrzycą typu 2.**

#### **1.2.4 Landstedt-Hallin 2015**

Badanie **Landstedt-Hallin 2015** [6] było prospektywnym, jednoramiennym, obserwacyjnym badaniem klinicznym. Celem badania była ocena zmiany leczenia insuliną bazową na terapię insuliną degludec w populacji chorych z cukrzycą typu 1 w praktyce klinicznej.

Do badania włączono 357 chorych, których średni wiek wynosił 47,4 roku, a średni czas trwania cukrzycy - 23,7 roku. Mężczyźni stanowili 54%. Insuliną bazową stosowaną przez chorych przed zmianą terapii była: insulina glargine (n=216), insulina detemir (n=131), insulina NPH (n=5) oraz ciągły podskórny wlew insuliny (n=5).

Mediana okresu obserwacji wynosiła 20 tygodni.

U chorych powodami zmiany terapii były (u większości chorych wystąpił >1 powód):

- stosowanie insuliny bazowej 2 razy dziennie (n=237, 66%);
- brak satysfakcji z poziomem HbA<sub>1c</sub> (n=211, 59%);
- problem z niestabilnym stężeniem glukozy/hipoglikemią (n=161, 45%);
- trudności z przyjmowaniem insuliny o określonej porze (n=46, 13%).

Większość chorych (n=330, 92%) nie raportowała zdarzeń ciężkiej hipoglikemii przed zmianą terapii. U 27 chorych wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie ciężkiej hipoglikemii w ciągu 4 miesięcy przed zmianą.

U chorych, dla których dostępne były dane dotyczące HbA<sub>1c</sub> (n=356), obserwowano redukcję HbA<sub>1c</sub> po zmianie terapii (68,9 [SD=15,7] vs 65,8 [SD=14,3] mmol/mol, MD=3,2 [SD=9,3] mmol/mol, p<0,0001).



U chorych, dla których dostępne były dane dotyczące hipoglikemii (n=349), obserwowano redukcję liczby zdarzeń hipoglikemii (od 8,2 [SD=8,9] do 6,4 [SD=7,6] zdarzeń/pacjenta/4 tygodnie,  $p<0,0001$ ) oraz redukcję liczby zdarzeń hipoglikemii nocnej (od 1,6 [SD=2,9] do 0,7 [2,0] zdarzeń/pacjenta/4 tygodnie,  $p<0,0001$ ). Mediana redukcji dawki insuliny (bazowa + positkowa) wynosiła 12%.

**We dług autorów badania z powodu obserwowanej poprawy kontroli glikemii i redukcji dawki insuliny należy przypuszczać, że insulina degludec stanowi klinicznie użyteczną opcję terapeutyczną. Niezbędne jest przeprowadzenie kontrolowanych badań klinicznych w celu potwierdzenia wyników w większej populacji chorych w praktyce klinicznej.**

### **1.2.5 Okada 2015**

Badanie **Okada 2015** [7] było obserwacyjnym badaniem interwencyjnym. Celem badania była ocena wpływu na jakość życia zmiany leczenia insuliną bazową na terapię insuliną degludec u chorych z cukrzycą typu 1 i 2.

Do badania włączono łącznie 10 chorych z cukrzycą typu 1 i 20 chorych z cukrzycą typu 2, z wystarczającą kontrolą glikemii, którzy otrzymywali insulinę glargine lub detemir w ciągu ostatnich 6 miesięcy. Okres obserwacji w badaniu wynosił 24 tygodnie.

Średni wiek chorych z cukrzycą typu 1 wynosił 52,1 roku, natomiast chorych z cukrzycą typu 2 - 61,9 roku. Czas trwania cukrzycy wynosił odpowiednio 7,5 i 14,6 roku, natomiast mężczyźni stanowili 50 i 55%. Przed zmianą terapii 80% chorych z cukrzycą typu 1 i 65% chorych z cukrzycą typu 2 było leczonych insuliną glargine. Pozostali chorzy byli leczeni insuliną detemir. Wszyscy chorzy z cukrzycą typu 1 i 35% chorych z cukrzycą typu 2 stosowało insulinę positkową.

W badaniu wykazano brak istotnych statystycznie zmian jakości życia mierzonej przy pomocy kwestionariusza DTR-QOL (*Diabetes Therapy-Related Quality of Life*, wynik od 0 do 100, wyższy wynik odzwierciedla lepszą jakość życia) u chorych z cukrzycą typu 1 podczas trwania badania. U chorych z cukrzycą typu 2 obserwowano istotną statystycznie poprawę wyniku całkowitego kwestionariusza DTR-QOL (na początku badania: 54,8 [SD=11,3] pkt; po 12 tygodniach: 60,7 [SD=12,0] pkt,  $p<0,05$ ; po 24 tygodniach: 59,0 [SD=12,9] pkt,  $p<0,05$ ) oraz podskali „niepokój i niezadowolenie z leczenia” (na początku badania: 42,5 [SD=18,0] pkt; po 12 tygodniach: 52,5 [SD=17,0] pkt,  $p<0,005$ ; po 24 tygodniach: 52,7 [SD=14,0] pkt,  $p<0,05$ ).

W subpopulacji chorych z cukrzycą typu 2 stosujących insulinę degludec w skojarzeniu z OAD (n=13) obserwowano istotną statystycznie poprawę, podczas gdy u pozostałych chorych (n=7) zmiana nie była istotna statystycznie.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniu Okada 2015.

Tab. 7. Zmiana drugorzędowych punktów końcowych w badaniu Okada 2015.

	Wartość początkowa, Średnia (SD)	Wartość po 12 tyż., Średnia (SD)	Wartość po 24 tyż., Średnia (SD)
Stężenie glukozy we krwi, mg/dl			
Cukrzyca typu 1	160,8 (68,7)	150,2 (37,4)	149,4 (46,7)
Cukrzyca typu 2	152,9 (61,5)	141,1 (50,0)	142,1 (51,5)
Stężenie 1,5-anhydroglucitolu, µg/ml			
Cukrzyca typu 1	6,9 (5,5)	7,8 (6,5)	9,7 (8,8)
Cukrzyca typu 2	8,0 (4,9)	10,4 (7,2)	10,4 (5,5)
Dawka insuliny bolus, U/dzień			
Cukrzyca typu 1	20,3 (6,5)	19,4 (7,1)	19,0 (7,3)
Cukrzyca typu 2	19,9 (5,7)	20,1 (5,5)	20,0 (5,6)
Dawka insuliny bazowej, U/dzień			
Cukrzyca typu 1	14,4 (5,1)	12,3 (5,0)*	12,3 (6,1)*
Cukrzyca typu 2	13,4 (7,6)	11,9 (6,7)*	11,4 (6,3)*
Masa ciała, kg			
Cukrzyca typu 1	58,7 (11,4)	57,9 (10,8)	57,5 (11,1)
Cukrzyca typu 2	66,6 (14,7)	66,8 (14,7)	66,9 (14,6)

\* p &lt; 0,05 vs wartość początkowa.

W badaniu wykazano brak istotnych statystycznie różnic w zakresie średniej wartości HbA<sub>1c</sub> na początku badania i po 24 tygodniach obserwacji zarówno dla cukrzycy typu 1, jak i typu 2 (brak podanych wartości liczbowych). Nie obserwowano także istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmiany dawki insuliny bolus i zmiany masy ciała. Dawka insuliny bazowej po 24 tygodniach była istotnie statystycznie mniejsza niż na początku badania (chorzy z cukrzycą typu 1: 14,4 [SD=5,1] vs 12,3 [SD=6,1] U, p < 0,05; chorzy z cukrzycą typu 2: 13,4 [SD=7,6] vs 11,4 [SD=6,3] U, p < 0,05).

W badaniu nie obserwowano zdarzeń ciężkiej hipoglikemii lub stężenia glukozy we krwi < 60 mg/dl.

**Zmiana leczenia insuliną bazową na terapię insuliną degludec powoduje istotną statystycznie poprawę jakości życia chorych z cukrzycą typu 2, stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe, poprzez redukcję stresu psychicznego lub niepokoju spowodowanego leczeniem.**

### 1.2.6 Shimoda 2016

Badanie **Shimoda 2016** [8] było prospektywnym badaniem obserwacyjnym. Celem badania była ocena długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec

stosowanej w schemacie basal-bolus u chorych z Japonii z cukrzycą typu 1 i 2 w praktyce klinicznej.

Do badania włączono 93 chorych z cukrzycą typu 1 i 135 chorych z cukrzycą typu 2. Średni wiek chorych z cukrzycą typu 1 wynosił 53,3 roku, natomiast chorych z cukrzycą typu 2 - 63,3 roku. Czas trwania cukrzycy wynosił odpowiednio 12,9 i 15,0 roku, natomiast mężczyźni stanowili 46 i 55%. Przed zmianą terapii 63,4% chorych z cukrzycą typu 1 i 43,7% chorych z cukrzycą typu 2 było leczonych insuliną glargine. Pozostali chorzy byli leczeni insuliną detemir.

Okres obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy.

W badaniu wykazano istotną statystycznie poprawę HbA<sub>1c</sub> od 8,7 [SD=1,4]% na początku badania do 8,4 [SD=1,4]% na koniec badania u chorych z cukrzycą typu 1 (p<0,01) oraz od 8,1 [SD=1,4]% na początku badania do 7,8 [SD=1,3]% na koniec badania u chorych z cukrzycą typu 2 (p<0,001).

Obserwowano istotny statystycznie wzrost wskaźnika masy ciała (BMI) u chorych z cukrzycą typu 1 (od 22,2 [SD=3,3] kg/m<sup>2</sup> do 22,6 [SD=3,5] kg/m<sup>2</sup>, p<0,01) oraz brak istotnych statystycznie zmian u chorych z cukrzycą typu 2 (od 25,0 [SD=4,0] kg/m<sup>2</sup> do 25,2 [SD=4,5] kg/m<sup>2</sup>, p=0,522).

Dawki insuliny bazowej były porównywalne na początku i na koniec badania zarówno u chorych z cukrzycą typu 1, jak i cukrzycą typu 2. Obserwowano istotną statystycznie redukcję dawki insuliny bolus u chorych z cukrzycą typu 1 (p<0,01) oraz brak istotnych statystycznie zmian u chorych z cukrzycą typu 2.

W poniższej tabeli przedstawiono zmiany częstości występowania hipoglikemii obserwowane w badaniu Shimoda 2016.

Tab. 8. Zmiana częstości występowania hipoglikemii w badaniu Shimoda 2016.

	Cukrzyca typu 1 (n=93)		Cukrzyca typu 2 (n=135)	
	Przed zmianą terapii (mies. -1 do 0)	Po zmianie terapii (mies. 3 do 6)	Przed zmianą terapii (mies. -1 do 0)	Po zmianie terapii (mies. 3 do 6)
<b>Hipoglikemia łączna</b>				
Liczba chorych z hipoglikemią, n (%)	63 (67,7)	61 (65,6)	51 (37,8)	52 (38,5)
Liczba zdarzeń	378	719	134	187
Liczba zdarzeń/pacjento-rok, średnia (SD)	4,06 (5,60)	2,58 (4,49)*	0,99 (1,97)	0,46 (1,42)*
<b>Hipoglikemia nocna</b>				
Liczba chorych z hipoglikemią, n (%)	22 (23,7)	19 (20,4)	8 (5,9)	4 (3,0)

	Cukrzyca typu 1 (n=93)		Cukrzyca typu 2 (n=135)	
Liczba zdarzeń	53	38	17	6
Liczba zdarzeń/pacjento-rok, średnia (SD)	0,57 (1,36)	0,14 (0,32)*	0,13 (0,58)	0,02 (0,10)*
<b>Hipoglikemia ciężka</b>				
Liczba chorych z hipoglikemią, n (%)	1 (1,1)	1 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Liczba zdarzeń	1	2	0	0
Liczba zdarzeń/pacjento-rok, średnia (SD)	0,01 (0,10)	0,01 (0,07)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)

\*  $p < 0,05$  względem wartości początkowej (przed zmianą terapii).

**W badaniu wykazano, że zarówno w przypadku chorych z cukrzycą typu 1, jak i w przypadku chorych z cukrzycą typu 2 zmiana leczenia insuliną glargine lub detemir na terapię insuliną degludec związana jest z poprawą kontroli glikemii oraz istotną redukcją liczby zdarzeń hipoglikemii.**

### 1.2.7 Yamamoto 2016

Badanie **Yamamoto 2016** [9] było wieloośrodkowym, prospektywnym badaniem obserwacyjnym. Celem badania była ocena zmiany leczenia insuliną glargine na terapię insuliną degludec w populacji chorych z cukrzycą typu 1.

Do badania włączono 21 chorych z cukrzycą typu 1 stosujących insulinę glargine w schemacie basal-bolus. Średni wiek chorych wynosił 55 lat, natomiast mężczyźni stanowili 23,8%. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 13,9 roku.

Chorych obserwowano przez 5 dni po zmianie terapii.

W badaniu obserwowano istotną statystycznie redukcję średniej amplitudy zmian glikemii (MAGE, *Mean Amplitude of Glucose Excursions*) po zmianie terapii ( $p=0,028$ ) oraz istotną statystycznie redukcję pola pod krzywą dziennego poziomu glukozy we krwi  $<70$  mg/dl ( $p=0,046$ ). Wymagana dawka insuliny była mniejsza o 25% w przypadku terapii insuliną degludec, jednak 24-godzinne stężenie glukozy nie różniło się pomiędzy stosowanymi terapiami.

**Według autorów badania przy zmianie leczenia insuliną glargine na terapię insuliną degludec wymagane jest zmniejszenie dawki insuliny w celu redukcji ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Insulina degludec jest skutecznym i obiecującym długodziałającym analogiem insuliny, który redukuje częstość występowania hipoglikemii i zapewnia kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 1.**

### 1.3 Nieopublikowane opracowania wtórne

Abstrakt konferencyjny **Philis-Tsimikas 2016** [10] przedstawia wyniki metaanalizy 8 randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie insuliny degludec i insuliny glargine w populacji chorych z cukrzycą typu 1 i 2 w horyzoncie czasowym do 2 lat. Celem metaanalizy była ocena częstości występowania hipoglikemii u chorych leczonych insuliną degludec i insuliną glargine.

Do metaanaliz włączono:

- badania przeprowadzone w populacji chorych z cukrzycą typu 1 (BEGIN BB T1 LONG, FLEX T1);
- 6 badań przeprowadzonych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (BEGIN ONCE LONG, BB T2, ONCE ASIA, FLEX T2, LOW VOLUME, ONCE).

Metaanalizy przeprowadzono w trzech subpopulacjach: chorych z cukrzycą typu 1 (IDeg: n=637; IGlar: n=321), chorych z cukrzycą typu 2 nieleczonych wcześniej insuliną (IDeg: n=1 845; IGlar: n=910) oraz chorych z cukrzycą typu 2 (IDeg: n=2 817; IGlar: n=1 388).

Wyniki metaanaliz przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 9. Metaanaliza liczby zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii.

	IDeg vs IGlar [RR [95% CI], p
<b>Cały okres leczenia</b>	
Chorzy z cukrzycą typu 1	1,08 [0,94; 1,23], p=ns
Chorzy z cukrzycą typu 2 wcześniej nieleczeni insuliną	0,82 [0,71; 0,94], p<0,05
Chorzy z cukrzycą typu 2	0,85 [0,76; 0,94], p<0,05
<b>Okres podtrzymania dawki</b>	
Chorzy z cukrzycą typu 1	1,01 [0,87; 1,18], p=ns
Chorzy z cukrzycą typu 2 wcześniej nieleczeni insuliną	0,76 [0,64; 0,90], p<0,05
Chorzy z cukrzycą typu 2	0,80 [0,71; 0,91], p<0,05

Tab. 10. Metaanaliza liczby zdarzeń nocnej potwierdzonej hipoglikemii.

	IDeg vs IGlar [RR [95% CI], p
<b>Cały okres leczenia</b>	
Chorzy z cukrzycą typu 1	0,80 [0,67; 0,96], p<0,05

	IDeg vs IGlar
	[RR, [95% CI], p]
Chorzy z cukrzycą typu 2 wcześniej nieleczeni insuliną	0,61 [0,48; 0,78], p ≤ 0,05
Chorzy z cukrzycą typu 2	0,68 [0,58; 0,81], p ≤ 0,05
Okres podtrzymania dawki	
Chorzy z cukrzycą typu 1	0,73 [0,60; 0,90], p ≤ 0,05
Chorzy z cukrzycą typu 2 wcześniej nieleczeni insuliną	0,54 [0,40; 0,72], p ≤ 0,05
Chorzy z cukrzycą typu 2	0,65 [0,53; 0,80], p ≤ 0,05

Wyniki metaanalizy wykazały korzyść IDeg w porównaniu z IGlar w zakresie częstości występowania hipoglikemii.

**Zgodnie z wnioskami autorów przeprowadzona metaanaliza dostarcza dowodów na korzyść związaną ze stosowaniem insuliny degludec w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń hipoglikemii (w szczególności potwierdzonej hipoglikemii nocnej) w porównaniu ze stosowaniem insuliny glargine.**

## **1.4 Podsumowanie**

**Na podstawie badania SWITCH 1 (nieopublikowane badanie randomizowane typu crossover) wykazano korzyść IDeg w porównaniu z IGlar w zakresie częstości występowania hipoglikemii oraz udowodniono, że zmiana IGlar na IDeg jest bezpieczna w populacji chorych z cukrzycą typu 1. Wykazano także porównywalną skuteczność insuliny degludec i glargine w zakresie standardowych parametrów skuteczności oraz w zakresie bezpieczeństwa.**

**Na podstawie badania SWITCH 2 (nieopublikowane badanie randomizowane typu crossover) wykazano korzyść IDeg w porównaniu z IGlar (jako terapii dodanych do OAD) w zakresie częstości występowania hipoglikemii w populacji chorych z cukrzycą typu 2. Wykazano także porównywalną skuteczność insuliny degludec i glargine w zakresie standardowych parametrów skuteczności oraz w zakresie bezpieczeństwa.**

**Przedstawione wyniki badań obserwacyjnych sugerują, że zmiana leczenia insuliną bazową na terapię insuliną degludec związana jest z utrzymaniem kontroli glikemii przy zmniejszeniu liczby zdarzeń hipoglikemii. Wiarygodność badań obserwacyjnych, ze względu na brak grupy kontrolnej, może być obniżona.**

**Redukcję liczby zdarzeń hipoglikemii związaną ze stosowaniem insuliny degludec w porównaniu do stosowania insuliny glargine wykazano również w nieopublikowanej metaanalizie 8 randomizowanych badań klinicznych z okresem obserwacji do 2 lat.**

Szczegółowe wnioski autorów poszczególnych badań przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 11. Charakterystyka i wnioski dla badań obserwacyjnych włączonych do analizy klinicznej w ramach dodatkowych dowodów.

Badanie	Metoda badania	Populacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Interwencja, n	Wyniki	Wnioski autorów
<b>SWITCH 1</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 1	501	2x32 tygodnie (crossover)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• insulina degludec q.d., n=501</li> <li>• insulina glargine q.d., n=501</li> </ul>	<p><u>IDeg vs IGlar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>: przed crossover; MD=0,03 p.p. [95% CI: -0,10; 0,15], p=ns; po crossover; MD=0,11 p.p. [95% CI: -0,00; 0,23], p=ns;</li> <li>• Hipoglikemia – cały okres leczenia:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ciężka lub potwierdzona objawowa hipoglikemia: [RR=0,94 [95% CI: 0,91; 0,98], p&lt;0,05;</li> <li>o Ciężka lub potwierdzona no ma objawowa hipoglikemia: [RR=0,75 [95% CI: 0,68; 0,83], p&lt;0,05;</li> <li>o Ciężka hipoglikemia: [RR=0,74 [95% CI: 0,61; 0,90], p&lt;0,05.</li> </ul> </li> </ul>	<p>W badaniu SWITCH 1 wykazano korzyść IDeg w porównaniu z IGlar w zakresie częstości występowania hipoglikemii oraz udowodniono, że zmiana IGlar na IDeg jest bezpieczna w populacji chorych z cukrzycą typu 1. Wykazano także porównywalną skuteczność insuliny degludeci glargine w zakresie standardowych parametrów skuteczności oraz w zakresie bezpieczeństwa.</p>
<b>SWITCH 2</b>	międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby	dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2	721	2x32 tygodnie (crossover)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• insulina degludec q.d. + OAD, n=721</li> <li>• insulina glargine q.d. + OAD, n=721</li> </ul>	<p><u>IDeg vs IGlar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>: p=ns (brak podanych wartości liczbowych);</li> <li>• Hipoglikemia – cały okres leczenia:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>o Ciężka lub potwierdzona objawowa hipoglikemia: [RR=0,77 [95% CI: 0,703; 0,846], p&lt;0,0001;</li> <li>o Ciężka lub potwierdzona no ma</li> </ul> </li> </ul>	<p>W badaniu SWITCH 2 wykazano korzyść IDeg w porównaniu z IGlar (jako terapii dodanych do OAD) w zakresie częstości występowania hipoglikemii w populacji chorych z cukrzycą typu 2.</p>



Badanie	Metoda badania	Populacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Interwencja, n	Wyniki	Wnioski autorów
						objawowa hipoglikemia: [RR=0,75 [95%CI: 0,638; 0,886], p=0,007; o Ciężka hipoglikemia: [RR=0,49 [95%CI: 0,257; 0,935], p=0,0306.	Wykazano także porównywalną skuteczność insuliny degludec i glargine w zakresie standardowych parametrów skuteczności oraz w zakresie bezpieczeństwa.
Ghosal 2016	retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	chorzy z cukrzycą typu 2	64	6 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>insulina degludec, n=33</li> <li>insulina glargine, n=31</li> </ul>	<p><u>[Deg vs iGlar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub>: -1,45 vs -1,09 p.p., p=0,124];</li> <li>odsetek chorych osiągających HbA<sub>1c</sub> ≤7: 69 vs 41%;</li> <li>zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo: -75,88 vs -72,81 mg/dl, p=0,755;</li> <li>zmiana masy ciała: 0,85 vs 1,65 kg, p=0,082;</li> <li>liczba zdarzeń hipoglikemii: 12 vs 40, p&lt;0,05;</li> <li>dawka insuliny: 18,61 vs 25,68 U/d, p=0,002.</li> </ul>	Wyniki badania sugerują, że w praktyce klinicznej ( <i>real world</i> ) rozpoczęcie insulinoterapii chorych z cukrzycą typu 2 od leczenia insuliną degludec związane jest istotnie statystycznie mniejszą liczbą zdarzeń hipoglikemii i istotnie statystycznie mniejszą dawką insuliny przy zachowaniu podobnej kontroli glikemii niż w przypadku rozpoczęcia insulinoterapii od leczenia insuliną glargine.
Evans 2015	retrospektywne jednoosłdkowe badanie	chorzy z cukrzycą typu 1 i 2	51 (35 chorych z cukrzycą	do 37 tyg. (średnio 25,5 tyg.)	insulina degludec, n=51	<p><u>Cukrzyca typu 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub>: -0,5 p.p., -5,6%;</li> <li>zmiana dawki insuliny bazowej: 7,1 U, 27,6%;</li> </ul>	W badaniu obserwowano redukcję liczby zdarzeń hipoglikemii, redukcję HbA <sub>1c</sub> oraz wzrost poziomu

Badanie	Metoda badania	Populacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Interwencja, n	Wyniki	Wnioski autorów
	obserwacyjne		typu 1 i 16 chorych z cukrzycą typu 2)			<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana liczby z darz ef hipoglikemii/tydz.: -3,6 z darz ef, -90,7%;</li> <li>• zmiana masy ciała: 0,8 kg, 1,1%.</li> </ul> <p><u>Cukrzyca typu 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA<sub>1c</sub>: -0,7 p.p., -7,2%;</li> <li>• zmiana dawki insuliny bazowej: 10,7 U, 14,2%;</li> <li>• zmiana liczby z darz ef hipoglikemii/tydz.: -1,0 z darz ef, -90,3%;</li> <li>• zmiana masy ciała: 1,3 kg, 1,4%.</li> </ul>	satysfakcji pacjentów z leczenia w przypadku zmiany leczenia insuliną glargine lub insuliną detemir na terapię insuliną degludec.
Kobuke 2016	prospektywne badanie obserwacyjne	chorzy z cukrzycą typu 1 i 2	80 (44 chorych z cukrzycą typu 1 i 36 chorych z cukrzycą typu 2)	24 tyg.	• insulina degludec, n=80	<p><u>Cukrzyca typu 1:</u></p> <p>wartości po 24 tyg. p względem wartości początkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>: 62 mmol/mol, p=ns;</li> <li>• BMI: 21,6 kg/m<sup>2</sup>, p=ns;</li> <li>• dobowy dawka insuliny bazowej: 0,20 U/kg, p&lt;0,05;</li> <li>• dobowy dawka insuliny bolus: 0,37 U/kg, p&lt;0,05;</li> <li>• dobowy dawka insuliny łącznie: 0,57 U/kg, p&lt;0,05;</li> </ul>	Wyniki badania sugerują, że zmiana leczenia insuliną bazową na terapię insuliną degludec może utrzymać kontrolę glikemii przy zmniejszeniu dawki insuliny oraz zmniejszeniu częstości występowania hipoglikemii w populacji chorych z cukrzycą typu 1, a także może poprawić kontrolę glikemii przy utrzymaniu stosowanej dawki insuliny w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Badanie	Metoda badania	Populacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Interwencja, n	Wyniki	Wnioski autorów
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba zdarzeń hipoglikemii/pacjento-rok: 10,64, <math>p &lt; 0,05</math>;</li> <li>• liczba zdarzeń hipoglikemii ciężkiej hipoglikemii/pacjento-rok: 0, <math>p = ns</math>;</li> <li>• liczba zdarzeń hipoglikemii nocnej hipoglikemii/pacjento-rok: 0,82, <math>p &lt; 0,05</math>.</li> </ul> <p><u>Cukrzyca typu 2:</u></p> <p>wartości po 24 tyg. <math>p</math> względem wartości początkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>: 5,8 mmol/mol, <math>p &lt; 0,05</math>;</li> <li>• BMI: 24,1 kg/m<sup>2</sup>, <math>p = ns</math>;</li> <li>• dobowy dawka insuliny bazowej: 0,20 U/kg, <math>p = ns</math>;</li> <li>• dobowy dawka insuliny bolus: 0,28 U/kg, <math>p = ns</math>;</li> <li>• dobowy dawka insuliny łącznie: 0,47 U/kg, <math>p = ns</math>;</li> <li>• liczba zdarzeń hipoglikemii/pacjento-rok: 1, <math>p = ns</math>;</li> <li>• liczba zdarzeń hipoglikemii ciężkiej hipoglikemii/pacjento-rok: 0, <math>p = ns</math>;</li> <li>• liczba zdarzeń hipoglikemii nocnej hipoglikemii/pacjento-rok: 0, <math>p = ns</math>.</li> </ul>	

Badanie	Metoda badania	Populacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Interwencja, n	Wyniki	Wnioski autorów
Landstedt-Hallin 2015	prospektywne badanie obserwacyjne	chorzy z cukrzycą typu 1	357	20 tyg.	• insulina degludec, n=357	<p>Wartość początkowa vs wartość końcowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>: 68,9 [SD=15,7] vs 65,8 [SD=14,3] mmol/mol, MD=3,2 [SD=9,3] mmol/mol, p&lt;0,0001;</li> <li>• liczba zdarzeń hipoglikemii: 8,2 [SD=8,9] vs 6,4 [SD=7,6] zdarzeń/pacjenta/4 tygodnie, p&lt;0,0001;</li> <li>• liczba zdarzeń hipoglikemii nocnej: 1,6 [SD=2,9] vs 0,7 [2,0] zdarzeń/pacjenta/4 tygodnie, p&lt;0,0001;</li> <li>• mediana redukcji dawki insuliny: 12%.</li> </ul>	Według autorów badania z powodu obserwowanej poprawy kontroli glikemii i redukcji dawki insuliny należy przypuszczać, że insulina degludec stanowi klinicznie użyteczną opcję terapeutyczną. Niezbędne jest przeprowadzenie kontrolowanych badań klinicznych w celu potwierdzenia wyników w większej populacji chorych w praktyce klinicznej.
Okada 2015	obserwacyjne badanie interwencyjne	chorzy z cukrzycą typu 1 i 2	30 (10 chorych z cukrzycą typu 1 i 20 chorych z cukrzycą typu 2)	24 tyg.	• insulina degludec, n=30	<p><u>Cukrzyca typu 1:</u> wartości po 24 tyg. p względem wartości początkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie glukozy we krwi: 149,4 mg/dl, p=ns;</li> <li>• stężenie 1,5-anhydroglucitolu: 9,7 µg/ml, p=ns;</li> <li>• dawka insuliny bolus: 19,0 U/dzień, p=ns;</li> </ul>	Zmiana leczenia insuliną bazową na terapię insuliną degludec powoduje istotną statystycznie poprawę jakości życia chorych z cukrzycą typu 2, stosujących doustne leki przeciwcukrzycowe, poprzez redukcję stresu psychicznego lub niepokoję spowodowanego leczeniem.

Badanie	Metoda badania	Populacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Interwencja, n	Wyniki	Wnioski autorów
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• dawka insuliny bazowej: 12,3 U/dzień, <math>p &lt; 0,05</math>;</li> <li>• masa ciała: 57,5 kg, <math>p = ns</math>.</li> </ul> <p><u>Cukrzyca typu 2:</u> wartości po 24 tyg. p względem wartości początkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stężenie glukozy we krwi: 142,1 mg/dl, <math>p = ns</math>;</li> <li>• stężenie 1,5-anhydroglucitolu: 10,4 <math>\mu\text{g/ml}</math>, <math>p = ns</math>;</li> <li>• dawka insuliny bolus: 20,0 U/dzień, <math>p = ns</math>;</li> <li>• dawka insuliny bazowej: 11,4 U/dzień, <math>p &lt; 0,05</math>;</li> <li>• masa ciała: 66,9 kg, <math>p = ns</math>;</li> <li>• wynik całkowity kwestionariusza DTR-QOL: na początku badania: 54,8 [SD=11,3] pkt; po 24 tygodniach: 59,0 [SD=12,9] pkt, <math>p &lt; 0,05</math>.</li> </ul>	
Shimoda 2016	prospektywne badanie obserwacyjne	chorzy z cukrzycą typu 1 i 2	228 (93 chorych z cukrzycą typu 1 i 135)	12 mies.	• insulina degludec, n=228	<p><u>Cukrzyca typu 1:</u> wartości na początku vs wartości końcowa, p względem wartości początkowej</p>	W badaniu wykazano, że zarówno w przypadku chorych z cukrzycą typu 1, jak i w przypadku chorych z cukrzycą typu 2 zmiana

Badanie	Metoda badania	Populacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Interwencja, n	Wyniki	Wnioski autorów
			chorych z cukrzycą typu 2)			<ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>: 8,7 [SD=1,4] % na początku badania vs 8,4 [SD=1,4] % na koniec badania, p&lt;0,01;</li> <li>• BMI: 22,2 [SD=3,3] kg/m<sup>2</sup> vs 22,6 [SD=3,5] kg/m<sup>2</sup>, p&lt;0,01;</li> <li>• dawka insuliny bazowej: p=ns;</li> <li>• dawka insuliny bolus: p&lt;0,01;</li> <li>• liczba zdarzeń hipoglikemii/pacjento-rok: 4,06 vs 2,58, p&lt;0,05;</li> <li>• liczba zdarzeń hipoglikemii nocnej/pacjento-rok: 0,57 vs 0,14, p&lt;0,05;</li> <li>• liczba zdarzeń hipoglikemii ciężkiej/pacjento-rok: 0,01 vs 0,01, p=ns.</li> </ul> <p><u>Cukrzyca typu 2:</u> wartości na początku vs wartości końcowa, p względem wartości początkowej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HbA<sub>1c</sub>: 8,1 [SD=1,4] % na początku badania vs 7,8 [SD=1,4] % na koniec badania, p&lt;0,001;</li> <li>• BMI: 25,0 [SD=4,0] kg/m<sup>2</sup> vs 25,2 [SD=4,5] kg/m<sup>2</sup>, p=0,522;</li> </ul>	leczenia insuliną glargine lub detemir na terapię insuliną degludec związana jest z poprawą kontroli glikemii oraz istotną redukcją liczby zdarzeń hipoglikemii.

Badanie	Metoda badania	Populacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Interwencja, n	Wyniki	Wnioski autorów
						<ul style="list-style-type: none"> <li>• dawka insuliny bazowej: p=ns;</li> <li>• dawka insuliny bolus: p=ns;</li> <li>• liczba zdarzeń hipoglikemii/pacjento-rok: 0,99 vs 0,46, p&lt;0,05;</li> <li>• liczba zdarzeń hipoglikemii nocnej/pacjento-rok: 0,13 vs 0,02, p&lt;0,05;</li> <li>• liczba zdarzeń hipoglikemii ciężkiej/pacjento-rok: 0,00 vs 0,00, p=ns.</li> </ul>	
Yamamoto 2016	wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne	chorzy z cukrzycą typu 1	21	5 dni	• insulina degludec, n=21	W badaniu obserwowano istotną statystycznie redukcję średniej amplitudy zmian glikemii (MAGE, Mean Amplitude of Glucose Excursions) po zmianie terapii (p=0,028) oraz istotną statystycznie redukcję pola podkrzywą dziennego poziomu glukozy we krwi <70 mg/dl (p=0,046). Wymagana dawka insuliny była mniejsza o 25% w przypadku terapii insuliną degludec, jednak 24-godzinne stężenie glukozy nie różniło się pomiędzy stosowanymi terapiami.	Według autorów badania przy zmianie leczenia insuliną glargine na terapię insuliną degludec wymagane jest zmniejszenie dawki insuliny w celu redukcji ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Insulina degludec jest skutecznym i obiecującym długodziałającym analogiem insuliny, który redukuje częstość występowania hipoglikemii i zapewnia kontrolę glikemii u chorych z

Badanie	Metoda badania	Populacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Interwencja, n	Wyniki	Wnioski autorów
							cukrzycą typu 1.
Philis-Tsimikas 2016	metaanaliza 8 randomizowanych badań klinicznych	chorzy z cukrzycą typu 1 i 2	[Deg, n=3454 [Glar, n=1709	Do 2 lat	<ul style="list-style-type: none"> <li>insulina degludec, n=3454</li> <li>insulina glargine, n=1709</li> </ul>	<p><b>[Deg vs [Glar:</b> Potwierdza hipoglikemia, cały okres leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 1: IRR=1,08 [95%CI: 0,94; 1,23], p=ns;</li> <li>chorzy z cukrzycą typu 2 wcześniej nieleczeni insulin: IRR=0,82 [95%CI: 0,71; 0,94], p&lt;0,05;</li> <li>chorzy z cukrzycą typu 2: IRR=0,85 [95%CI: 0,76; 0,94], p&lt;0,05.</li> </ul> <p>Nocna potwierdza hipoglikemia, cały okres leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z cukrzycą typu 1: IRR=0,80 [95%CI: 0,67; 0,96], p&lt;0,05;</li> <li>chorzy z cukrzycą typu 2 wcześniej nieleczeni insulin: IRR=0,61 [95%CI: 0,48; 0,78], p&lt;0,05;</li> <li>chorzy z cukrzycą typu 2: IRR=0,68 [95%CI: 0,58; 0,81], p&lt;0,05.</li> </ul>	Zgodnie z wnioskami autorów przeprowadzona metaanaliza dostarcza dowodów na korzyść związaną ze stosowaniem insuliny degludec w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia zdarzeń hipoglikemii (w szczególności potwierdzonej hipoglikemii nocnej) w porównaniu ze stosowaniem insuliny glargine.



## Spis tabel

Tab. 1. Częstości występowania hipoglikemii w badaniu SWITCH 1.....	7
Tab. 2. Częstości występowania hipoglikemii w badaniu SWITCH 2.....	10
Tab. 3. Zmiana parametrów klinicznych w badaniu Ghosal 2016.....	12
Tab. 4. Obserwowane zmiany parametrów klinicznych po zmianie leczenia insuliną glargine lub insuliną detemir na terapię insuliną degludec w cukrzycy typu 1 (n=35) i cukrzycy typu 2 (n=16).....	13
Tab. 5. Średnie zmiany HbA <sub>1c</sub> , wskaźnika masy ciała (BMI) i dobowej dawki insuliny w badaniu Kobuke 2016.....	15
Tab. 6. Zmiana częstości występowania hipoglikemii w badaniu Kobuke 2016.....	15
Tab. 7. Zmiana drugorzędowych punktów końcowych w badaniu Oka da 2015.....	18
Tab. 8. Zmiana częstości występowania hipoglikemii w badaniu Shimoda 2016.....	19
Tab. 9. Metaanaliza liczby zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii.....	21
Tab. 10. Metaanaliza liczby zdarzeń nocnej potwierdzonej hipoglikemii.....	21
Tab. 11. Charakterystyka i wnioski dla badań obserwacyjnych włączonych do analizy klinicznej w ramach dodatkowych dowodów.....	24

## Piśmiennictwo

1. A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, Both With Insulin Aspartas Mealtime Insulin in Subjects With Type 1 Diabetes (SWITCH 1).  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02034513?intr=degludec&titles=switch&rank=2> ostatni dostęp: 2016.07.26. [dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę].  
Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Thim Hansen Ch, Nielsen TSS, Warren M. SWITCH 1: reduced hypoglycemia with insulin degludec (IDeg) versus insulin glargine (IGlar), both U100, in patients with T1D at high risk of hypoglycemia: a randomized, double-blind, crossover trial. Conference abstract. Presented at the American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions, 10-14 June 2016, New Orleans, LA, USA.
2. A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, With or Without OADs in Subjects With Type 2 Diabetes (SWITCH 2).  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02030600?intr=degludec&titles=switch&rank=1> ostatni dostęp: 2016.07.26. [dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę].  
Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, de la Rosa R, Handelsman Y, Troelsen LN, Kvist K, Norwood P. SWITCH 2: reduced hypoglycemia with insulin degludec (IDeg) versus insulin glargine (IGlar), both U100, in patients with T2D at high risk of hypoglycemia: a randomized, double-blind, crossover trial. Conference abstract. Presented at the American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions, 10-14 June 2016, New Orleans, LA, USA.
3. Ghosal S, Sinha B, Gangopadhyay KK. Insulin glargine versus insulin degludec in patients failing on oral therapy in type 2 diabetes: A retrospective real world comparative data from India. *Diabetes Metab Syndr.* 2016 Jul-Sep;10(3):161-5.
4. Evans M, McEwan P, Foos V. Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice--a case-based evaluation. *J Med Econ.* 2015 Feb;18(2):96-105.
5. Kobuke K, Yoneda M, Nakanishi S, Ohno H, Maeda S, Egusa G. Efficacy and safety of insulin degludec in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes: 24-week results from the observational study in routine clinical practice. *J Diabetes Investig.* 2016 Jan; 7(1):94-9.
6. Landstedt-Hallin L. Changes in HbA1c, insulin dose and incidence of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes after switching to insulin degludec in an outpatient setting: an observational study. *Curr Med Res Opin.* 2015 Aug;31(8):1487-93.
7. Okada M, Okada M, Nishigami J, Yamaaki N, Furukawa K, Ohyama K, Shimada T, Sai Y. Effect of switching basal insulin regimen to degludec on quality of life in Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *J Pharm Health Care Sci.* 2015 Sep 30;1:26. doi: 10.1186/s40780-015-0027-2.

8. Shimoda S, Sato M, Sekigami T, Motoshima H, Yoshimura R, Fukuda K, Matsuo Y, Noda H, Okubo M, Ichimori S, Fujisawa K, Fukunaga M, Araki E; Kumamoto Insulin Degludec Observational (KIDUNA) Study Group A 1-year, prospective, observational study of Japanese outpatients with type 1 and type 2 diabetes switching from insulin glargine or detemir to insulin degludec in basal-bolus insulin therapy (Kumamoto Insulin Degludec Observational study). *J Diabetes Investig.* 2016 Feb 9 doi: 10.1111/jdi.12496. [Epub ahead of print]
9. Yamamoto C, Miyoshi H, Fujiwara Y, Kameda R, Ichiyama M, Nomoto H, Kameda H, Nakamura A, Atsumi T. Degludec is superior to glargine in terms of daily glycemic variability in people with type 1 diabetes mellitus. *Endocr J.* 2016; 63(1):53-60.
10. Philis-Tsimikas A, Bode BW, Del Prato S, Gross JL, Mathieu Ch, Troelsen LN, Van Leeuwen MC, Zinman B. Meta-analysis comparing hypoglycemia rates of insulin degludec with insulin glargine across clinical trials with up to 2 years' duration. Conference abstract. Presented at the American Diabetes Association, 76th Annual Scientific Sessions, 10-14 June 2016, New Orleans, LA, USA.