



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją
leku Tresiba (insulina degludec)
we wskazaniu:
Leczenie cukrzycy u dorosłych
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4350.9.2016

Data ukończenia: 7 października 2016

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novo Nordisk Pharma 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. z 2014, poz. 782 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 i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novo Nordisk Pharma 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. z 2014, poz. 782 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 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

Wykaz wybranych skrótów

ADA	Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (<i>American Diabetes Association</i>)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AKW	Analiza kliniczna wnioskodawcy
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BiAsp	dwufazowa insulina aspart (<i>biphasic insulin aspart</i>)
b.i.d.	dwa razy dziennie (<i>bis in die</i>)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CSII	<i>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i>
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DBP	rozkurczone ciśnienie krwi (<i>diastolic blood pressure</i>)
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ETS	<i>extension trial set</i>
FAS	<i>full analysis set</i>
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FPG	poziom glukozy w osoczu na czczo (<i>fasting plasma glucose</i>)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GLP1RA	agonista receptora peptydu 1 glukagonopodobnego (glucagon-like peptide 1 receptor agonist)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
IAsp	insulina aspart

ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (<i>incremental cost effectiveness ratio</i>)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (<i>incremental cost utility ratio</i>)
IDeg	insulina degludec
IDet	insulina detemir
IGlar	insulina glargine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRD	bezwzględna częstość zdarzeń (<i>incidence rate difference</i>)
IRR	względna częstość zdarzeń (<i>incidence rate ratio</i>)
ITT	zgodnie z zaplanowanym leczeniem (<i>intention-to-treat</i>)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
LAA	długodziałające analogi insuliny (<i>long-acting insulin analogues</i>)
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2008 r., Nr 45, poz. 271, z późn. zm.)
LOCF	ekstrapolacja ostatniej obserwacji (<i>last observation carried forward</i>)
LY	lata życia (<i>life years</i>)
MD	różnica średnich (<i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (<i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (<i>number needed to treat</i>)
NPH	insulina ludzka (<i>Neutral Protamine Hagedorn</i>)
OAD	doustne leki przeciwcukrzycowe (<i>oral antidiabetic agents</i>)
OR	iloraz szans (<i>odds ratio</i>)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLA	placebo
PO	poziom odpłatności
p.p.	punkty procentowe (<i>percentage point</i>)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (<i>quality adjusted life years</i>)
q.d.	raz dziennie (<i>quaque die</i>)
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. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)

RB	korzyść względna (<i>relative benefit</i>)
RD	różnica ryzyka (<i>risk difference</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (<i>randomized clinical trial</i>)
RR	ryzyko względne (<i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (<i>risk sharing scheme</i>)
SAS	<i>safety analysis set</i>
SBP	skurczowe ciśnienie krwi (<i>systolic blood pressure</i>)
SD	odchylenie standardowe (<i>standard deviation</i>)
SE	błąd standardowy (<i>standard error</i>)
SGLT2	kotransporter glukozy-sodowy 2 (<i>sodium-glucose transport proteins</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMD	standaryzowana średnia różnic (<i>Standardized Mean Difference</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
t.i.d.	trzy razy dziennie (<i>ter in die</i>)
TTT	leczenie ukierunkowane na cel (<i>Treat to Target</i>)
T1DM	cukrzyca typu 1 (<i>Type 1 Diabetes Mellitus</i>)
T2DM	cukrzyca typu 2 (<i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>)
U, IU	jednostka (<i>Unit</i>)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów 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 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
WMD	średnia ważona różnic (<i>weighted mean difference</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 10/2015 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 2 stycznia 2015 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	12
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie.....	13
3.1.2.3 Ocena analityków Agencji.....	13
3.2. Problem zdrowotny.....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	14
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	14
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	20
3.5. Refundowane technologie medyczne	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	68
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....	90
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	90

4.2.2.2	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	91
4.3.	Komentarz Agencji	92
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	94
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	94
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	94
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	94
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	95
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	95
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	96
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	97
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	97
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	98
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	98
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	98
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	98
5.4.	Komentarz Agencji	99
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	100
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	100
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy.....	100
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	100
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	101
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	105
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy.....	105
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	107
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	108
6.4.	Komentarz Agencji	108
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	109
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	110
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	111
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	112
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	115
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	115
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	115
12.	Kluczowe informacje i wnioski	116
13.	Źródła.....	122
14.	Załączniki.....	125

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 28.04.2016 r.
PLR.4600.634(1).2016.MR

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833;
 - Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107857;
 - Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie cukrzycy u dorosłych

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30%

Proponowana cena zbytu netto:

Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833;



Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107857;



Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864



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

Podmiot odpowiedzialny

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880, Bagsværd, Dania

Wnioskodawca

Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o., ul. 17 Stycznia 45 B, 02-146 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 28.04.2016 r., znak PLR.4600.634(1).2016.MR (data wpływu do AOTMiT 5.05.2016 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833;
- Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107857;
- Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 7.06.2016, znak OT.4350.9.2016.AGi.2. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień.

Dnia 29.06.2016 r. Wnioskodawca wystąpił do Ministra Zdrowia z wnioskiem o zawieszenie postępowania w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku TRESIBA Penfill oraz TRESIBA FlexTouch. Pismami znak: PLR.4600.634(2).2016.MR, PLR.4600.636(1).2016.MR, PLR.4600.635(1).2016.MR z dnia 04.07.2016 r. (otrzymanym DW Agencji dnia 07.07.2016) Minister Zdrowia zawiesił postępowanie w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych TRESIBA Penfill oraz TRESIBA FlexTouch. W trakcie zawieszenia postępowania administracyjnego na wniosek strony, Agencja prowadziła z Ministerstwem Zdrowia korespondencję wyjaśniającą wątpliwości dotyczące właściwego poziomu odpłatności dla wnioskowanej technologii.

Dnia 27.09.2016 r. pismem znak PLR.4600.634(4).2016.MR z dnia 23.09.2016 r. otrzymano z MZ uzupełnienia analiz wraz z kopią postanowień MZ z dnia 23.09.2016 r. znak PLR.4600.634(3).2016.MR, PLR.4600.636(2).2016.MR oraz PLR.4600.635(2).2016.MR o podjęciu na wniosek strony postępowania administracyjnego w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych TRESIBA Penfill oraz TRESIBA FlexTouch.

Uzupełnienia wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań zostały przekazane Agencji w dniu 27.09.2016 r. pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.634(4).2016.MR z dnia 23.09.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], Warszawa, 2016
- Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna, [REDACTED], Warszawa, 2016
- Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza ekonomiczna, [REDACTED], Warszawa, 2016
- Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza wpływu na budżet, [REDACTED], Warszawa, 2016
- Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], Warszawa, 2016

oraz analizy przesłane w ramach uzupełnienie do raportu HTA dla leku Tresiba zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia PLR.4600.634(1).2016.MR z dnia 08.06.2016 r.:

- Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego, [REDACTED], Warszawa, 2016
- Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna, [REDACTED], Warszawa, 2016
- Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza kliniczna – dodatkowe dane kliniczne. [REDACTED] Warszawa, 2016.
- Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza ekonomiczna, [REDACTED] Warszawa, 2016
- Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza wpływu na budżet, [REDACTED], Warszawa, 2016
- Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza racjonalizacyjna, [REDACTED], Warszawa, 2016

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Tres ba Penfill, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833; Tres ba FlexTouch, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107857; Tres ba FlexTouch, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864
Kod ATC	A10AE06
Substancja czynna	insulina degludec
Wnioskowane wskazanie	Leczenie cukrzycy u dorosłych
Dawkowanie	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Produkt Tresiba jest insuliną bazową przeznaczoną do podskórnego podawania raz na dobę o dowolnej porze dnia, najlepiej o tej samej porze każdego dnia.</p> <p>Siła działania analogów insuliny, w tym insuliny degludec, wyrażana jest w jednostkach (j.). Jedna (1) jednostka (j.) insuliny degludec odpowiada 1 jednostce międzynarodowej (j.m.) insuliny ludzkiej, 1 jednostce insuliny glargine lub 1 jednostce insuliny detemir.</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt leczniczy Tresiba może być stosowany samodzielnie lub w skojarzeniu z doustnymi produktami przeciwcukrzycowymi, agonistami receptora GLP-1 i insuliną szybko działającą (bolus).</p> <p>W cukrzycy typu 1 produkt leczniczy Tres ba jest stosowany w skojarzeniu z insuliną krótko i (lub) szybko działającą w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę posiłkową.</p> <p>Produkt leczniczy Tresiba należy podawać zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta. Zaleca się optymalizację kontroli glikemii za pomocą dostosowania dawki na podstawie stężenia glukozy w osoczu.</p> <p>Tak, jak w przypadku wszystkich produktów insulinowych, dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie współistniejących chorób.</p> <p><u>Tres ba 100 jednostek/ml i Tresiba 200 jednostek/ml</u></p> <p>Produkt leczniczy Tresiba jest dostępny w dwóch stężeniach. Dla każdego stężenia odpowiednia dawka ustawiana jest w jednostkach. Stopnie zwiększania dawek są różne dla obu stężeń produktu leczniczego Tres ba.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla produktu Tres ba 100 jednostek/ml, dawkę od 1 do 80 jednostek na wstrzyknięcie można ustawić w odstępie co jedną jednostkę. • Dla produktu Tresiba 200 jednostek/ml, dawkę od 2 do 160 jednostek na wstrzyknięcie można ustawić w odstępie co dwie jednostki. Dawka wynosi połowę objętości insuliny bazowej 100 jednostek/ml. <p>Licznik podania dawki wskazuje ilość jednostek niezależnie od stężenia. Podczas zmiany stężenia leku nie należy przeliczać dawek.</p> <p><u>Elastyczność czasu podawania dawki</u></p> <p>W przypadkach, kiedy podanie leku o tej samej porze nie jest możliwe, produkt Tresiba umożliwia elastyczne dawkowanie. Zawsze należy zapewnić co najmniej 8-godzinną przerwę pomiędzy wstrzyknięciami.</p> <p>Pacjentom, którzy zapomnieli o przyjęciu dawki, zaleca się jak najszybsze jej przyjęcie, a następnie powrót do ustalonego harmonogramu podawania dawek.</p> <p><u>Dawka inicjująca</u></p> <p>Pacjenci z cukrzycą typu 2 Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 10 jednostek, po czym dawki dostosowywane są indywidualnie.</p> <p>Pacjenci z cukrzycą typu 1 Produkt leczniczy Tresiba powinien być stosowany raz na dobę jednocześnie</p>

	z insuliną posiłkową i wymaga indywidualnego dostosowania dawki.
Droga podania	podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Insulina degludec wiąże się swoiście z ludzkimi receptorami insuliny i daje ten sam efekt farmakologiczny co insulina ludzka. Działanie insuliny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby

Źródło: ChPL Tresiba

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 1. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	21 stycznia 2013, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia.
Status leku sierociego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Tresiba

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Tresiba (insulina degludec) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 2. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	Tres ba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833; [redacted] Tres ba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107857; [redacted] Tres ba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864 [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 – długo działające analogi insuliny
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 3. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie cukrzycy u dorosłych
--	-------------------------------

3.1.2.3 Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie zgodne jest z przedłożonymi przez wnioskodawcę analizami.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności (szczegóły w rozdziale 6.3.1. AWA) oraz kwalifikacja do grupy limitowej nie budzą zastrzeżeń. Brak uwag co do możliwości wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej

Zgodnie z Międzynarodową Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych wg ICD-10, wyróżnia się:

- E10 – Cukrzyca insulinozależna,
- E11 – Cukrzyca insulinoniezależna,
- E12 – Cukrzyca związana z niedożywieniem,
- E13 – Inne określone postacie cukrzycy,
- E14 – Cukrzyca nieokreślona.

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.

Epidemiologia

Na cukrzycę chorują osoby we wszystkich grupach wiekowych, a w szczególności w wieku od 45 do 64 lat. Choroba w największym stopniu dotyka obywateli krajów rozwijających się przy czym jedynie zaledwie 50-60% przypadków cukrzycy jest rozpoznawane.

Według danych przedstawionych IDF, rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2015 roku wynosiło 7,6 [5,6-21,5]%. Około 2,23 mln [1,6 - 6,3] mln osób w wieku 20-79 lat miało cukrzycę, a liczba zgonów związanych z cukrzycą wyniosła w ww. populacji 21 483. Według IDF w Polsce może być 8,5 mln [8,5 - 3,3] mln osób z niezdiagnozowaną cukrzycą. Odsetek cukrzycy typu 2 spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi 85-90%.

Chorobowość w Polsce dla cukrzycy typu 1 wynosi około 0,3%. Zapadalność w Polsce wzrasta od połowy lat 90. XX wieku i w latach 1989-2004 wynosiła średnio 10,2 (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok). Zachorowania pojawiają się głównie poniżej 30 roku życia. Chorobowość w Polsce dla cukrzycy typu 2 szacuje się na 1,6-4,7%, zaś zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) na około 200. Zachorowania dotyczą na ogół osób po 30. roku życia. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem do 70. r.ż., później się zmniejsza. Cukrzyca o znanej genetycznie etiologii typu MODY stanowi 3-5% wszystkich przypadków cukrzycy. Zapadalność na cukrzycę wtórną wzrasta z wiekiem i wynosi 3,6 na 100 000 osób na rok.

Przebieg naturalny i rokowanie

Przebieg naturalny cukrzycy typu 1 jest zależny od tempa utraty komórek β . U dzieci i młodzieży obserwowany jest nagły początek choroby w następstwie gwałtownego wyczerpania się rezerw wydzielniczych komórek β (często pierwszymi dostrzeżonymi objawami bywają kwasica i śpiączka ketonowa), które jest również przyczyną chwiejnego przebiegu choroby (wahania glikemii od

hiperglikemii do śpiączki hipoglikemicznej). Chwiejny przebieg choroby przyspiesza rozwój przewlekłych powikłań, które mogą pojawiać się już od 5. roku trwania choroby. W przypadku osób dorosłych choroba nie rozpoczyna się z reguły śpiączką ketonową, przebieg choroby nie jest tak dynamiczny, objawy narastają wolno (czasem przez kilka miesięcy). Wolniejszy przebieg może jednak spowodować zainicjowanie rozwoju przewlekłych powikłań w następstwie niekontrolowanej hiperglikemii.

Cukrzyca typu 2 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 chorobą postępującą. 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.

Źródło: Analiza weryfikacyjna Agencji AOTM-OT-4350-22/2014

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 4. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych

Liczba pacjentów	Rok					
	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Dane NFZ						
Rozpoznanie główne wg ICD – 10: E10 (cukrzyca typu 1)	411 875	393 833	363 088	342 164	327 891	313 173
Rozpoznanie główne wg ICD – 10: E11 (cukrzyca typu 2)	1 524 628	1 548 735	1 558 010	1 585 403	1 627 909	1 631 143
Rozpoznanie główne: cukrzyca (typu 1 i 2)	1 936 503	1 942 568	1 921 098	1 927 567	1 955 800	1 944 316
Liczba pacjentów stosujących produkty lecznicze zawierające insulinę	584 575	595 256	587 385	606 401	619 030	630 788
Dane eksperta na podstawie OT.4350.13.2016						
Rozpoznanie cukrzyca	2 500 000					
Pacjenci wymagający insulinoterapii	Ok. 25% pacjentów z cukrzycą – 625 000					

Z danych udostępnionych przez NFZ wynika, że pacjenci stosujący insulinoterapię stanowią 30-32% wszystkich pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy (ogółem). W 2015 roku populacja pacjentów stosujących insulinoterapię wynosiła 630 788 osób, co pokrywa się z oszacowaniem eksperta. Opinia eksperta wskazuje na wyższą liczbę osób chorujących na cukrzycę w Polsce w porównaniu z danymi NFZ.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 8.07.2016 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy, skupiono się na insulinoterapii.

Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach internetowych następujących organizacji:

- Guidelines International Network;
- Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ;

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH;
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN;
- New Zealand Guidelines Group;
- American Diabetes Association, ADA;
- Canadian Diabetes Association, CDA;
- American College of Physicians, ACP;
- European Association for the Study of Diabetes, EASD;
- International Diabetes Federation, IDF;
- strony polskich towarzystw naukowych (Polskie Towarzystwo Diabetologiczne - PTD).

Wykorzystano również przegląd wytycznych zamieszczony w analizach wnioskodawcy.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTD 2016, Polska	<p>Insulinoterapia u chorych na cukrzycę typu 1</p> <p>U chorych na cukrzycę typu 1 insulinoterapia jest jedynym sposobem leczenia. Rekomendowany model stanowi intensywna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych wstrzyknień lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny.</p> <p>Insulinoterapia u chorych na cukrzycę typu 2</p> <p>Cukrzyca typu 2 ma charakter progresywny. Narastanie zaburzeń patofizjologicznych leżących u jej podłoża, szczególnie defektu komórki beta, powoduje konieczność stopniowej intensyfikacji leczenia, w tym rozpoczęcia insulinoterapii. Często insulinoterapia jest niezbędna do uzyskania normoglikemii.</p> <p>I. Kryteria rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> — niedawno rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu): • glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii; — nieskuteczność leków doustnych ($HbA_{1c} > 7\%$ mimo intensyfikacji terapii behawioralnej). <p>II. Wskazania do zmiany dotychczasowego sposobu leczenia hipoglikemizującego (z terapii doustnymi lekami hipoglikemizującymi, stosowanymi w niektórych przypadkach w połączeniu z agonistą receptora GLP-1) na leczenie skojarzone z insuliną w przypadku stwierdzenia niewyrównania glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> — kilkakrotne potwierdzenie utrzymującego się stanu hiperglikemii; <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> — nieskuteczne próby skorygowania potencjalnie usuwalnych przyczyn hiperglikemii, takich jak: • błędy dietetyczne, • zbyt mała aktywność fizyczna, • nieregularne przyjmowanie doustnych leków hipoglikemizujących (brak współpracy), • infekcje, • nieadekwatna dawka leków doustnych. <p>III. Wskazania do rozpoczęcia insulinoterapii, niezależnie od wartości glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> — ciąża; — cukrzyca typu LADA (latent autoimmune diabetes in adults); — cukrzyca związana z mukowiscydozą; — życzenie pacjenta. U pacjentów z cukrzycą LADA i nadwagą lub otyłością korzystne jest stosowanie metforminy w modelu skojarzonym z insulinoterapią. <p>IV. Wskazania do czasowej insulinoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> — dekompensacja cukrzycy wywołana przez przejściowymi przyczynami (infekcja, uraz, kortykoterapia itp.); — zabieg chirurgiczny;

<p>— udar mózgu;</p> <p>— zabieg przezskórnej wewnątrznaczyniowej angioplastyki wieńcowej (PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty);</p> <p>— ostry zespół wieńcowy;</p> <p>— inne ostre schorzenia wymagające hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej.</p> <p>V. Algorytm insulinoterapii</p> <p>1. Insulina o przedłużonym działaniu (izofanowa — NPH, analog długodziałający) w jednym wstrzyknięciu:</p> <p>— przy hiperglikemii porannej — wieczorem; zastosowanie analogów długodziałających zmniejsza ryzyko hipoglikemii nocnych i ciężkich;</p> <p>— przy normoglikemii na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia — rano (do rozważenia wielokrotne wstrzyknięcia insuliny krótkodziałającej w przypadku hiperglikemii poposiłkowej).</p> <p>W wybranych przypadkach, kiedy wprowadzenie insuliny było zbyt długo odwlekane, w wyniku czego u pacjenta występuje nasilona hiperglikemia, a odsetek HbA_{1c} znacznie przekracza cel terapeutyczny, można rozważyć wprowadzenie od razu mieszanek insulinowych lub intensywnej insulinoterapii, która powinna być brana pod uwagę szczególnie u pacjentów w relatywnie młodym wieku o długim oczekiwany okresie przeżycia. Nie ma obecnie przekonujących dowodów na większą efektywność terapeutyczną lub bezpieczeństwo mieszanek ludzkich bądź analogowych. Ostateczny wybór preparatu powinien mieć charakter indywidualny, z uwzględnieniem preferencji pacjenta dotyczących liczby posiłków oraz kosztów terapii.</p> <p>2. Dawka początkowa wynosi 0,2 j./kg mc. lub 10 j.</p> <p>3. Leki doustne i leki inkretynowe można stosować w średniej dawce dobowej u osób leczonych insuliną:</p> <p>— 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;</p> <p>— przy prawidłowej masie ciała można rozważyć jej skojarzenie z pochodnymi sulfonilomocznika.</p> <p>4. Weryfikacja wyrównania glikemii w ciągu 4–5 dni ze stopniowym zwiększeniem dawki o 4–8 j. na podstawie wyników samokontroli, aż do uzyskania pełnego wyrównania.</p> <p>5. 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> <p>6. W przypadku zapotrzebowania na insulinę > 80 j. na dobę należy rozważyć trzecie wstrzyknięcie insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego w porze obiadu, ewentualnie rozważyć wdrożenie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć (intensywnej insulinoterapii).</p> <p>7. Podczas stosowania dużych dawek insuliny, powyżej 100 j. na dobę (świadczących o insulinooporności), należy uwzględnić przyczyny takiego zjawiska i wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Zaleca się podjęcie próby zmniejszenia stopnia insulinooporności poprzez zastosowanie 72–96-godzinnej podskórnej lub dożylnego ciągłego wlewu insuliny.</p> <p>Intensywna insulinoterapia</p> <p>Intensywną insulinoterapię realizuje się według podobnych zasad we wszystkich typach cukrzycy za pomocą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby lub w przypadku cukrzycy typu 1 — przy użyciu osobistej pompy do ciągłej podskórnej infuzji insuliny.</p> <p>I. Zasady intensywnej insulinoterapii:</p> <p>— codzienna samokontrola glikemii;</p> <p>— samodzielne podejmowanie przez chorego decyzji o modyfikacji dawki insuliny i ewentualnych dawkach dodatkowych, w zależności od wartości oznaczonej glikemii, zapotrzebowania energetycznego i aktywności fizycznej;</p> <p>— precyzyjne określenie docelowych wartości glikemii;</p> <p>— odpowiednia edukacja terapeutyczna i żywieniowa oraz motywacja chorego;</p> <p>— możliwość szybkiego kontaktu chorego z zespołem prowadzącym leczenie;</p> <p>— w cukrzycy typu 2 wlew podskórny za pomocą osobistej pompy insulinowej nie jest postępowaniem rutynowym.</p> <p>II. Algorytmy wielokrotnych wstrzyknięć:</p> <p>— insulina krótkodziałająca lub analog szybko działający przed posiłkami; oraz</p> <p>— insulina o przedłużonym działaniu izofanowa (NPH) lub długodziałający analog insuliny w celu zapewnienia stałego, podstawowego stężenia insuliny przed snem i/lub w godzinach porannych.</p> <p>W niektórych przypadkach cukrzycy typu 2 przy prawidłowej glikemii na czczo wystarczające jest stosowanie</p>
--

	<p>jedynie insulin krótkodziałających okołoposiłkowo.</p> <p>III. Algorytm leczenia osobistymi pompami insulinowymi</p> <p>Terapia osobistymi pompami insulinowymi powinna być prowadzona w ośrodkach posiadających doświadczenie w tego rodzaju leczeniu. Jest metodą stosowaną w cukrzycy typu 1 i niektórych postaciach choroby z grupy innych specyficznych typów cukrzycy (np. w przebiegu mukowiscydozy).</p> <p>1. Wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> — konieczność zastosowania małych dawek insuliny (np. u dzieci); — nawracające, nieprzewidywalne epizody hipoglikemii; — nieświadomość hipoglikemii; — nieregularny styl życia i nieregularne spożywanie posiłków; — hiperglikemia o brzasku; — cukrzyca przedciążowa, trudna do wyrównania metodą wielokrotnych wstrzyknięć; — preferencje chorego przy założeniu akceptacji poniesienia kosztów leczenia pompą. <p>2. Przeciwwskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> — niski poziom intelektualny lub edukacyjny pacjenta; — brak współdziałania chorego; — brak kontaktu z poradnią specjalistyczną.
<p>ADA 2016, USA</p>	<p>Cukrzyca typu 1 Większość osób z cukrzycą typu 1 powinna być leczona wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny (trzy do czterech zastrzyków dziennie z insuliny bazowej i posiłkowej) lub ciągłym podskórnym wlewem insuliny. A</p> <p>Należy rozważyć edukowanie osób z cukrzycą typu 1 na temat dostosowywania dawki insuliny posiłkowej do spożycia węglowodanów, przedposiłkowego stężenia glukozy we krwi i oczekiwanej aktywności. E</p> <p>Większość osób z cukrzycą typu 1 powinna wykorzystywać analogi insuliny w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii. C</p> <p>Osoby które z powodzeniem stosowały pompę insulinową (ang. continuous subcutaneous insulin infusion – ciągły podskórny wlew insuliny) powinny mieć możliwość kontynuacji leczenia po przekroczeniu 65 r.ż.</p> <p>Cukrzyca typu 2 Metformina, jeśli nie jest przeciwwskazana i jeśli jest tolerowana, to jest preferowaną terapią w rozpoczynaniu leczenia cukrzycy typu 2. C</p> <p>Należy rozważyć rozpoczęcie leczenia insuliną (wraz lub bez dodatkowych leków) u pacjentów z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2 i wyraźnie objawowym i / lub podwyższonym poziomem glukozy we krwi lub podwyższonym HbA_{1c}. E</p> <p>Jeśli monoterapia bez insuliny przy maksymalnej tolerowanej dawce nie pozwala na osiągnięcie lub utrzymanie docelowych wartości HbA_{1c} przez ponad 3 miesiące, należy dodać drugi lek doustny GLP1R lub insulinę bazową. Przy planowaniu leczenia powinno brać się pod uwagę skuteczność, koszty, potencjalne działania uboczne, wagę, choroby współistniejące, ryzyko hipoglikemii i preferencje pacjenta. E</p> <p>Nie powinno się opóźniać insulinoterapii w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie osiągają docelowych wartości glikemii. B</p> <p>Jako insuliny bazowe możliwe do wykorzystania w terapii wymieniono (NPH, glargine, detemir, degludec)</p>
<p>NICE 2015, Wielka Brytania</p>	<p>Cukrzyca typu 1 <u>Schemat leczenia insuliną:</u> Zaproponować wielokrotne podania insuliny w ciągu dnia (MDI) w schemacie basal-bolus raczej niż podanie dwa razy na dzień mieszanek insulinowych; nie oferować nowo zdiagnozowanym chorym schematów innych niż insulina bazowa z bolusem (tj. podawanych dwa razy na dzień mieszanek insulinowych, samej insuliny bazowej, lub samych insulin w bolusach);</p> <ul style="list-style-type: none"> • insuliny o długim czasie działania: <ul style="list-style-type: none"> ○ zaproponować podanie dwa razy na dzień insuliny detemir jako insuliny bazowej; ○ rozważyć jako alternatywną insulinę bazową: <ul style="list-style-type: none"> ▪ obecnie stosowaną insulinę u osoby osiągającej założone cele kliniczne; ▪ podawaną raz na dzień insulinę glargine lub insulinę detemir jeżeli chory nie akceptuje podania dwa razy na dzień lub podawaną raz na dzień insulinę glargine jeżeli insulina detemir nie jest tolerowana; ○ rozważyć inne schematy terapii insulinowej jeżeli powyższe nie pozwalają osiągnąć założonych celów ; • ciągły podskórny wlew insuliny (CSII lub pompa insulinowa): <ul style="list-style-type: none"> ○ u chorych ≥ 12 r.ż. u chorych z powtarzającymi się hipoglikemiami lub z HbA_{1c} $\geq 8,5\%$ • insuliny szybko działające: <ul style="list-style-type: none"> ○ odnośnie insuliny podawanej przy posiłkach, proponować szybko działające analogi insuliny wstrzykiwane przed posiłkami, zamiast szybko działających rozpuszczalnych insulin ludzkich i zwierzęcych; ○ nie zalecać rutynowego stosowania szybko działających analogów insuliny po posiłkach; ○ w razie silnych preferencji dotyczących insuliny podawanej przy posiłku, respektować decyzję

	<p>pacjenta;</p> <ul style="list-style-type: none"> • mieszanki insulinowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ rozważyć terapię opartą na mieszankach insuliny ludzkiej podawanych dwa razy dziennie, jeśli zastosowanie kilkukrotnych wstrzyknięć insuliny basal-bolus dziennie jest niemożliwe, a wybrana została terapia opierająca się na podawaniu dwa razy dziennie mieszanek insulinowych; ○ rozważyć próbę terapii mieszankami analogów insuliny podawanymi 2 razy dziennie, jeśli pacjent stosujący 2 razy dziennie mieszanki insuliny ludzkiej doświadcza hipoglikemii, która wpływa na jego jakość życia; <p>rozważyć dodanie metforminy do stosowanego schematu leczenia insuliną, jeśli BMI pacjenta wynosi ponad 25 kg/m² (23 kg/m² dla pacjentów z Azji) i chce on poprawić kontrolę glikemii minimalizując jednocześnie efektywną dawkę insuliny.</p> <p>Cukrzyca typu 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku braku kontroli poziomu glukozy poprzez modyfikację stylu życia (HbA_{1c} 6,5%) leczenie metforminą: <ul style="list-style-type: none"> ○ jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana można rozważyć leczenie: inhibitorem DPP-4, pioglitazonem (przeciwwskazany u niektórych chorych) lub sulfonilomocznikiem; • pierwsza intensyfikacja (tj. terapia podwójna) – w przypadku braku kontroli poziomu glukozy (HbA_{1c} 7,5%) rozważyć terapię podwójną, tj. dodanie do metforminy: inhibitora DPP-4, pioglitazonu lub sulfonilomocznika, SGLT-2; <ul style="list-style-type: none"> ○ jeżeli metformina jest przeciwwskazana albo nie jest tolerowana a stosowane leczenie początkowe nie przynosi efektu, należy rozważyć terapię podwójną za pomocą: inhibitora DPP-4 i pioglitazonu, inhibitora DPP-4 i sulfonilomocznika lub pioglitazonu i sulfonilomocznika; • druga intensyfikacja (tj. terapia potrójna) – w przypadku braku kontroli poziomu glukozy (HbA_{1c} 7,5%) rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapię potrójną: metformina, inhibitor DPP-4 i sulfonilomocznik albo metformina, pioglitazon i sulfonilomocznik, a bo metformina, SGLT-2 i pioglitazon lub sulfonilomocznik; ○ terapię insuliną; ○ jeżeli metformina jest przeciwwskazana a bo nie jest tolerowana rozważyć terapię insuliną; • jeżeli terapia potrójna nie jest skuteczna, nie jest tolerowana albo jest przeciwwskazana, rozważyć terapię skojarzoną metforminą, sulfonilomocznikiem i GLP1 u chorych z BMI ≥35 kg/m² i określonymi problemami medycznymi i psychologicznymi związanymi z otyłością oraz chorych z BMI <35 kg/m², dla których insulinoterapia powodowałaby znaczące implikacje w pracy zawodowej lub utrata masy ciała związana byłaby z korzyściami w odniesieniu do innych istotnych chorób współistniejących związanych z otyłością; • insulinoterapia: <ul style="list-style-type: none"> ○ w przypadku rozpoczęcia terapii insuliną należy kontynuować terapię metforminą (u chorych bez przeciwwskazań lub bez braku tolerancji); ○ insulinoterapię można rozpocząć od: <ul style="list-style-type: none"> ▪ insuliny NPH podawanej raz lub dwa razy dziennie w zależności od potrzeby, ▪ insuliny NPH i insuliny krótko działającej (przy HbA_{1c} ≥9,0%) podawanych oddzielnie lub w postaci mieszanek insulinowych (dwufazowe) insuliny ludzkiej, ▪ alternatywnie z wykorzystaniem długo działających analogów insuliny (detemir, glargine), jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> • chory potrzebuje pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny – wykorzystanie długo działających analogów insuliny (detemir, glargine) zredukuje częstość wstrzyknięć z dwóch do jednego na dobę, • tryb życia chorego jest ograniczony przez nawracające objawowe epizody hipoglikemii, • chory w przeciwnym przypadku wymagałby insuliny NPH dwa razy dziennie w połączeniu z doustnymi lekami obniżającymi poziom cukru, ▪ rozważyć stosowanie mieszanek (dwufazowych) zawierających krótko działające analogi insuliny raczej niż mieszanek (dwufazowych) zawierających preparaty krótko działającej insuliny ludzkiej, jeżeli: <ul style="list-style-type: none"> • chory preferuje zastrzyki bezpośrednio przed posiłkiem lub, • hipoglikemia jest problemem lub, • poziom glukozy we krwi wzrasta znacznie po posiłkach, ▪ rozważyć zmianę insuliny NPH na długo działające analogi insuliny (detemir, glargine) u osób które: <ul style="list-style-type: none"> • nie osiągnęły docelowej wartości HbA_{1c} ze względu na znaczącą hipoglikemię lub, • doświadczają znaczącej hipoglikemii w trakcie terapii insuliną NPH bez względu na poziom HbA_{1c} lub • nie mogą stosować urządzeń potrzebnych do wstrzyknięcia insuliny NPH, ale które mogą samodzielnie wstrzyknąć sobie insulinę w sposób bezpieczny i dokładny w przypadku zmiany na terapię długo działającymi analogami insuliny lub, • wymagają pomocy ze strony opiekuna lub służby zdrowia przy wstrzykiwaniu insuliny, i u których zmiana na terapię długo działającymi analogami insuliny spowoduje redukcję dziennej liczby zastrzyków. <p>Należy monitorować pacjentów którzy stosują terapię insuliną bazową (NPH, detemir, glargine) pod względem zapotrzebowania na krótko działające insuliny stosowane przed posiłkami.</p> <p>Należy monitorować pacjentów którzy stosują terapię mieszanką (dwufazową) pod względem dalszego zapotrzebowania na krótko działające insuliny stosowane przed posiłkami lub pod względem zmiany na insulinę bazową (NPH, detemir, glargine) jeśli nie udaje się kontrolować stężenia glukozy we krwi.</p>
CDA 2013	<p>Cukrzyca typu 1</p> <p>Aby osiągnąć docelowe wartości glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1, powinno się stosować insulinę w</p>

<p>(aktualizacja 2016 dla cukrzycy typu 2), Kanada</p>	<p>schemacie 'basal-bolus' lub CSII jako część schematu intensywnego leczenia cukrzycy (stopień rekomendacji A, poziom 1A).</p> <p>Stosowanie szybko działających analogów insuliny w bolusie, w połączeniu z odpowiednią insuliną bazową, zamiast zwykłej insuliny zalecane jest w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia hipoglikemii, poprawy poziomu HbA_{1c} (stopień rekomendacji B, poziom 2) oraz osiągnięcia docelowego poposiłkowego stężenia glukozy (stopień rekomendacji B, poziom 2).</p> <p>Stosowanie szybko działających analogów insuliny (aspart lub lispro) zalecane jest u dorosłych z cukrzycą typu 1.</p> <p>Długo działające analogi insuliny (detemir, glargine) mogą być zastosowane jako insulina bazowa (stopień rekomendacji B, poziom 2) w celu redukcji ryzyka hipoglikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla detemir; stopień rekomendacji C, poziom 3 dla glargine), w tym nocnych epizodów hipoglikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2 dla detemir; stopień rekomendacji D, konsensus dla glargine).</p> <p>Cukrzyca typu 2</p> <ol style="list-style-type: none"> U osób z nowym rozpoznaniem cukrzycy typu 2: <ol style="list-style-type: none"> Metformina może być stosowana od momentu postawienia diagnozy, w połączeniu ze zmianą stylu życia (Klasa D konsensus). Jeżeli poziom HbA_{1c} < 8,5% i pacjent nie osiąga docelowych wartości glikemii poprzez zmianę stylu życia w ciągu 2-3 miesięcy, należy rozpocząć terapię przeciwhiperqlikemiczną z metforminą (Klasa A poziom 1A) Jeżeli poziom HbA_{1c} ≥8,5%, należy rozpocząć terapię lekami przeciwhiperqlikemicznymi w połączeniu ze zmianą stylu życia i rozważyć rozpoczęcie terapii skojarzonej z wykorzystaniem dwóch leków, z których jednym może być insulina (stopień rekomendacji D, konsensus). Osoby z objawami hiperglikemii oraz dekompensacji metabolicznej powinni otrzymać początkowy schemat przeciwhiperqlikemiczny zawierający insulinę z lub bez metforminy (stopień rekomendacji D, konsensus). Metformina powinna być lekiem pierwszego wyboru stosowanym w monoterapii (stopień rekomendacji A, poziom 1A), dla osób z otyłością; stopień rekomendacji D, konsensus dla osób bez nadwagi). Jeżeli nie osiągnięto docelowej wartości glikemii zalecane jest dodanie do metforminy leków z innych klas leków przeciwhiperqlikemicznych, w tym insuliny, lub stosowanie tych leków w skojarzenia ze sobą (stopień rekomendacji D, konsensus), przy czym zmiany lub dodanie leków przeciwhiperqlikemicznych powinny mieć na celu uzyskanie docelowego poziomu HbA_{1c} w ciągu 3-6 miesięcy (stopień rekomendacji D, konsensus). U pacjentów z kliniczną postacią choroby układu krążenia u których nie osiąga się docelowych wartości glikemii należy dodać inhibitor SGLT2 (stopień rekomendacji A, poziom 1A dla empaglifozynu) Leczenie farmakologiczne powinno być zindywidualizowane i powinno uwzględniać charakterystykę pacjenta (stopień rekomendacji D, konsensus): <ol style="list-style-type: none"> stopień hiperglikemii, ryzyko hiperglikemii, nadwagę lub otyłość, choroby układu krążenia lub liczne czynniki ryzyka obecność chorób współistniejących, preferencje pacjenta, możliwość dostępu do leczenia, W przypadku dodania insuliny bazowej do leków przeciwhiperqlikemicznych, długo działające analogi (detemir lub glargine) mogą być użyte zamiast NPH o średnim czasie działania w celu redukcji ryzyka nocnej i objawowej hipoglikemii (stopień rekomendacji A, poziom 1A). W przypadku dodania insuliny w formie bolusu do leków przeciwhiperqlikemicznych, szybko działające analogi mogą być stosowane zamiast zwykłej insuliny w celu poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji B, poziom 2) oraz w celu redukcji ryzyka hipoglikemii (stopień rekomendacji D, konsensus). Wszystkie osoby z cukrzycą typu 2 stosujące lub rozpoczynające terapię insuliną lub lekami indukującymi wydzielanie insuliny powinny być poinformowane o zapobieganiu, rozpoznawaniu oraz leczeniu hipoglikemii indukowanej lekami (stopień rekomendacji D, konsensus).
<p>SIGN 2013, Szkocja</p>	<p>Cukrzyca typu 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Zintensyfikowana terapia cukrzycy typu 1 u dorosłych powinna obejmować zwykłą insulinę ludzką lub szybko działający analog insuliny (stopień rekomendacji B). U dorosłych z cukrzycą typu 1, u których występują ciężkie lub nocne epizody hipoglikemii, i którzy stosują zintensyfikowaną insulinoterapię zalecane są analogi insuliny bazowej. U osób, u których nie występują epizody ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zalecane jest stosowanie analogów bazowych lub insuliny NPH (stopień rekomendacji B). Terapia CSII związana jest z umiarkowaną poprawą kontroli glikemii i powinna być rozważona u pacjentów niezdolnych do osiągnięcia docelowych wartości glikemii (stopień rekomendacji A). Terapia CSII powinna być rozważona u pacjentów, którzy doświadczają nawracających epizodów ciężkiej hipoglikemii (stopień rekomendacji B). W celu zmniejszenia długotrwałych powikłań m. kronaczyniowych, celem dla wszystkich młodych ludzi z cukrzycą jest optymalizacja kontroli glikemii do prawidłowego poziomu (stopień rekomendacji A). <p>Cukrzyca typu 2</p> <ul style="list-style-type: none"> Docelowy poziom HbA_{1c} 7% jest uzasadniony w celu redukcji ryzyka chorób mikrokrążenia oraz makroangiopatii. Docelowy poziom HbA_{1c} 6,5% może być odpowiedni w momencie postawienia diagnozy. Cel powinien być ustalany indywidualnie w celu zrównoważenia korzyści i negatywnych skutków, w szczególności hipoglikemii oraz przyrostu masy ciała (stopień rekomendacji A). Inhibitory DPP-4 mogą być stosowane w celu poprawy kontroli stężenia glukozy we krwi (stopień rekomendacji A). Leki z grupy agonistów GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd) można stosować w celu poprawy kontroli glikemii u dorosłych z otyłością (BMI ≥30 kg/m²), z cukrzycą typu 2, którzy stosują metforminę i/lub pochodną

	<p>sulfonylomocznika. Lek z grupy agonistów GLP-1 zwykle dodaje się jako lek w trzeciej linii leczenia u osób, u osób które nie osiągnęły docelowej glikemii przy zastosowaniu terapii dwulekowej z wykorzystaniem metforminy i pochodnej sulfonylomocznika – jako alternatywa dla dodania terapii insuliną (stopień rekomendacji A).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doustna terapia metforminą i pochodnymi sulfonylomocznika powinny być kontynuowane w przypadku rozpoczęcia terapii insuliną w celu utrzymania lub poprawy kontroli glikemii (stopień rekomendacji A). • Podczas początkowej terapii insuliną, zalecane jest podawanie insuliny bazowej przed snem i dostosowanie dawki do porannego stężenia glukozy (na czczo). Jeżeli poziom HbA_{1c} nie osiąga wartości docelowej należy rozważyć dodanie insuliny posiłkowej (stopień rekomendacji A). • Podawanie insuliny NPH raz dziennie (przed snem) zalecane jest podczas dodania insuliny do terapii metforminą lub pochodną sulfonylomocznika. Analogi insuliny bazowej należy rozważyć jeżeli istnieją obawy dotyczące ryzyka hipoglikemii (stopień rekomendacji A). • Rozpuszczalna insulina ludzka lub szybko działający analog insuliny mogą być użyte przy intensyfikacji insulinoterapii w celu poprawy lub utrzymania kontroli glikemii (stopień rekomendacji A).
<p>IDF, 2012</p> <p>Międzynarodowe</p>	<p>Cukrzyca typu 2</p> <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 przeciwcukrzycowe również mogą być stosowane. • Insulinoterapię rozpoczyna się od insuliny podstawowej (np. insulina NPH, insulina glargine lub insulina detemir) raz dziennie, lub insuliną premix (dwufazowa insulina) raz lub 2 razy dziennie.
<p>ADA/EA SD, 2012 (akt. 2015) USA/Europa</p>	<p>Cukrzyca typu 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeżeli nie ma przeciwwskazań, metformina jest optymalnym lekiem w pierwszej linii leczenia. • Po terapii metforminą, leczenie skojarzone z jednym lub dwoma doustnymi lekami lub lekami w formie iniekcji jest uzasadnione i ma na celu zminimalizowanie efektów ubocznych tam, gdzie jest to możliwe. • Ostatecznie, wielu pacjentów może wymagać insulinoterapii lub insulinoterapii w połączeniu z innymi lekami w celu kontroli poziomu glukozy (w wytycznych wymieniana jest najpierw insulina bazowa, a następnie dodanie bolusu lub zastosowanie mieszanek insulinowych). • U większości pacjentów leczenie rozpoczyna się od zmian w stylu życia. <p>Leczenie metforminą rozpoczyna się w momencie lub na krótko po postawieniu diagnozy.</p> <p>Jeśli pacjent nie osiąga docelowych wartości glikemii po około 3 miesiącach, należy rozważyć wybór 1 z 6 opcji leczenia (metformina z sulfonylomocznikiem lub TZD lub inhibitorem DPP-4 lub inhibitorem SGLT2, lub agonistą receptora GLP-1 lub insuliną bazową). Wybór leku jest oparty na preferencjach pacjenta, jest również związany z charakterystyką pacjenta, leku i choroby. Celem jest zmniejszenie glikemii z obniżeniem ryzyka działań niepożądanych, w szczególności hipoglikemii. U pacjentów z nietolerancją metforminy zaleca się zaproponować inny lek (sulfonylomocznik lub TZD lub inhibitor DPP-4 lub inhibitor SGLT2 lub agonista receptora GLP-1 lub insulina bazowa), jeśli konieczne jest rozpoczęcie terapii trójlekowej, u osób nietolerujących metforminy uzasadnionym jest podawanie terapii trójlekowej składającej się z innych leków (sulfonylomocznik lub TZD lub inhibitor DPP-4 lub inhibitor SGLT2 lub agonista receptora GLP-1 lub insulina bazowa). Należy rozważyć terapię dwulekową kiedy HbA_{1c} ≥9%.</p> <p>Insulina może być skuteczna w sytuacji w której inne leki nie są skuteczne i powinna być traktowana jako część terapii skojarzonej, gdy hiperglikemia jest ciężka, zwłaszcza jeśli pacjent ma objawy lub jeśli widoczne są jakiegokolwiek oznaki kataboliczne (utrata masy ciała, jakiegokolwiek ketoza). Należy rozważyć terapię skojarzoną z insuliną (insulina bazowa + metformina + insulina posiłkowa lub GLP-1-RA) przy stężeniu glukozy we krwi ≥300-350 mg/dL i/lub HbA_{1c} ≥10-12%.</p> <p>Wymieniane insuliny bazowe (NPH, glargine, detemir, degludec).</p>

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Nie otrzymano żadnej odpowiedzi.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są w następujących wskazaniach:

Cukrzyca:

- Acarbosum
- Gliclazidum
- Glimepiridum

- Glipizidum
- Glucagonum
- Insulini injectio neutralis + Insulinum isophanum
- Insulini injectio neutralis
- Insulinum aspartum
- Insulinum glulisinum
- Insulinum humanum
- Insulinum isophanum
- Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis
- Insulinum lisprum, injectio neutralis
- Metforminum

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):

- Insulinum glargine

Cukrzyca typu 1 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):

- Insulinum detemirum

Powyższe substancje czynne refundowane są za odpłatnością 30% lub ryczałtową.

Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli w załączniku nr 1.

Z danych NFZ wynika, iż w roku 2015 zrefundowano łącznie 6 543 177 opakowań produktów leczniczych zawierających insulinę, w okresie styczeń – czerwiec 2016 zrefundowano 3 213 778 opakowań.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 5. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>cukrzyca typu 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • insulina glargine, • insulina detemir, • insulina NPH, • placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa). <p>cukrzyca typu 2*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • insulina glargine, • insulina detemir, • insulina NPH, • mieszanki insulinowe, • placebo (na potrzeby analizy bezpieczeństwa). <p>*komparator główny: schemat z insuliną w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową; komparator dodatkowy: schemat z insuliną bazową w połączeniu z insuliną bolus.</p>	<p>Wnioskodawca dokonał wyboru komparatorów powołując się na:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wytyczne kliniczne (PTD, NICE), 2. Rekomendacje AOTMiT, 3. Dane NFZ (produkty refundowane), 4. Opinie ekspertów klinicznych. 	<p>Komparatory dobrane prawidłowo, właściwe uzasadnienie.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec (Tresiba) w cukrzycy typu 1 oraz cukrzycy typu 2 zgodnie ze schematem PICO zdefiniowanym w ramach analizy problemu decyzyjnego.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z cukrzycą	badania przeprowadzone w populacji azjatyckiej	zgodna z wnioskiem refundacyjnym
Interwencja	insulina degludec (niezależnie od preparatu ¹)	-	możliwość wnioskowania z wyników przeglądu o wynikach, jakie będą uzyskiwane w praktyce klinicznej
Komparatory	insulina glargine ² , insulina detemir, insulina NPH (w populacji chorych z cukrzycą typu 1 i 2), mieszanki insulinowe (w populacji chorych z cukrzycą typu 2) – niezależnie do preparatu.	-	prawidłowo dobrane
Punkty końcowe	ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • zmiana HbA_{1c}, • odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7%, • odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} ≤6,5%, • zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG), • dawka insuliny (bazowa, bolus) stosowana w badaniu, ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • zgony, • poważne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń), • zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń), • przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, • zmiana masy ciała, • epizody hipo- i hiperglikemii (odsetek pacjentów, liczba zdarzeń), jakość życia.	prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia,	Uwzględniono zarówno zastępcze punkty końcowe jak i istotne klinicznie punkty końcowe

¹ Tresiba® Penfil® 100 IU/ml 5x3 ml, Tresiba® Flextouch® 100 IU/ml 5x3 ml, Tresiba® Flextouch® 200 IU/ml, 3x3 ml.

² Insulina glargine 100 U/ml (wykluczono inne postaci leku ze względu na brak dostępności w Polsce – zgodnie z Indekssem Leków Medycyny Praktycznej <http://indeks.mp.pl>).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> opublikowane, randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej lub pojedynczej ślepej próby lub otwarte badania pierwotne³ przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych (w przypadku grup skrzyżowanych, jeżeli była taka możliwość, analizowano dane z pierwszego okresu badania, tj. do momentu skrzyżowania), 	<ul style="list-style-type: none"> artykuły przeglądowe i poglądowe, listy do redakcji, opisy przypadków, badania wtórne, protokoły z badań klinicznych badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych 	w ramach analizy dodatkowej przedstawiono również wyniki z badań obserwacyjnych
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> horyzont czasowy obserwacji: ≥ 12 tygodni (zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego z 2013 roku, odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie 	-	Brak uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Embase, Medline (Pubmed) i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 24.02.2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Pubmed, OvidSP i Cochrane Library w oparciu o strategię wyszukiwania zawarte w Zał. 2. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 20.05.2016 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeprowadzonego przeglądu badań pierwotnych zidentyfikowano badania dla populacji chorych z cukrzycą typu 1 oraz dla populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Do przeglądu systematycznego **zakwalifikowano 11 badań (18 publikacji) oceniających bezpośrednio stosowanie insuliny degludec (Tresiba) w porównaniu z wybranym komparatorem:**

w cukrzycy typu 1:

- trzy badania porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine w schemacie 'basal-bolus' w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1, Birkeland 2011;
- jedno badanie porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną detemir w schemacie 'basal-bolus' w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1: Davies 2014;

w cukrzycy typu 2:

- sześć badań porównujących stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine jako insuliny bazowej w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w populacji dorosłych

³ Celem AKW był możliwie najpełniejszy opis stosowanej technologii, z tego względu w metodzie przeszukiwania baz danych uwzględniono również badania otwarte. Brak zaślepienia badań, w których oceniano insulinę jest częstą praktyką i wynika z kwestii etycznych – ma na celu ograniczenie liczby wstrzyknięć w ciągu dnia.

pacjentów z cukrzycą typu 2: BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long, Zinman 2011 ([analiza podstawowa](#));

- jedno badanie porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine w schemacie 'basal-bolus' w populacji dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2: BEGIN Basal-Bolus Type 2 ([analiza dodatkowa](#)).

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną NPH i mieszkankami insulinowymi.

Dodatkowo, po dacie przeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych, odnaleziono randomizowane badanie kliniczne porównujące insulinę degludec z placebo stosowanymi w skojarzeniu z liraglutylem i metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2 (badanie BEGIN: ADD TO GLP-1). Badanie włączono do analizy zgodnie z uwagami AOTMiT w celu spełnienia minimalnych wymagań dla analiz HTA. Wyniki badania przedstawiono głównie w kontekście dodatkowej analizy bezpieczeństwa insuliny degludec na końcu rozdziału 4.2.1.

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).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Cukrzyca typu 1			
BEGIN Basal-Bolus Type 1 <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia IDeg vs IGlar/IDet insulina degludec q.d. N=472 insulina glargine q.d. N=157 okres po randomizacji: 52 tyg. + 52 tyg. fazy przedłużonej	KRYTERIA WŁĄCZENIA: dorośli (≥ 18 lat); zdiagnozowana cukrzyca typu 1 trwająca ≥ 1 rok; terapia dowolną insuliną w schemacie 'basal-bolus' trwająca ≥ 1 rok przed badaniem przesiewowym; $HbA_{1c} \leq 10,0\%$ (86 mmol/mol); BMI $\leq 35,0$ kg/m ² .	Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> • redukcja poziomu HbA_{1c} po 52 tyg. leczenia. W badaniu oceniano również: <ul style="list-style-type: none"> • poziom glukozy w osoczu na czczo (FPG), • 9-punktowy profil samokontroli poziomu glukozy w osoczu, • jakość życia (HRQoL), zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, dawka insuliny, masa ciała. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowe wyniki badań związane z badaniem fizykalnym, funduskopia, EKG, testy laboratoryjne (w tym test na obecność przeciwciał).
BEGIN Flex T1 <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia IDeg vs IGlar/IDet insulina degludec Forced-Flex q.d. N=164 insulina degludec q.d. N=165 insulina glargine q.d. N=164 okres po randomizacji: 26 tyg. + 1 tyg. okres wymywania + 26 tyg. fazy przedłużonej	KRYTERIA WŁĄCZENIA: dorośli (≥ 18 lat); cukrzyca typu 1 (zdiagnozowana klinicznie i leczona schematem 'basal-bolus') trwająca ≥ 12 m-cy, terapia oparta na wstrzyknięciach w ciągu ostatnich 3 miesięcy; bieżąca terapia dowolną insuliną bazową (insulina glargine, insulina detemir, insulina NPH) w jednym bądź dwóch wstrzyknięciach w ciągu dnia oraz nie więcej niż trzy wstrzyknięcia insuliny bolus (np. insulina aspart, insulina lispro, insulina glulizynowa, insulina ludzka) stosowanej jako posiłkowa insulina bolus; $HbA_{1c} \leq 10,0\%$; BMI $\leq 35,0$ kg/m ² ; zdolność do samodzielnego prowadzenia leczenia insuliną potwierdzona (słownie w czasie wizyty skринingowej) zmianą dawki bolusu insuliny w ciągu 2 m-cy poprzedzających badanie przesiewowe; zdolność i gotowość do stosowania się do protokołu leczenia.	Pierwszorzędowy punkt końcowy: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA_{1c} po 26 tyg. leczenia. W badaniu oceniano również: <ul style="list-style-type: none"> • laboratoryjny pomiar poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG), • 9-punktowy profil samokontroli poziomu glukozy w osoczu, • bezpieczeństwo, w tym zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, dawka insuliny, masa ciała, przeciwciała, standardowa laboratoryjna i kliniczna ocena bezpieczeństwa.

<p>Birkeland 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk</p>	<p>wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia IDeg vs IGlar/IDet</p> <p>insulina degludec q.d. N=59 insulina degludec q.d. N=60 insulina glargine q.d. N=59</p> <p>okres po randomizacji: 16 tyg.</p>	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA: kobiety i mężczyźni w wieku 18-75 lat; zdiagnozowana cukrzyca typu 1 trwająca ≥ 12 m-cy przed włączeniem do badania; nieprzerwane leczenie insuliną w dowolnym schemacie; poziom A_{1c} 7,0-11,0%.</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom A_{1c} po 16 tyg. leczenia. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiany dawki insuliny bazowej i posiłkowej, • laboratoryjny pomiar poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG), • 9-punktowy profil samokontroli poziomu glukozy w osoczu (pomiar wykonywany przed oraz 2 godziny po każdym posiłku). <p>W badaniu oceniano również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tolerancję i bezpieczeństwo, w tym epizody hipoglikemii, zdarzenia niepożądane (w tym reakcje w miejscu wstrzyknięcia), przeciwciała przeciw insulinie w surowicy (specyficzne dla IDeg i IAsp oraz krzyżowe dla IDeg i IAsp), masa ciała, czynności życiowe, badanie fizykalne, funduskopia, EKG, standardowe pomiary biochemicznej i hematologicznej, • jakość życia (ocena za pomocą kwestionariusza SF-36 wersja 2).
<p>Davies 2014</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk</p>	<p>wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia IDeg vs IGlar/IDet</p> <p>insulina degludec q.d. N=303 insulina detemir q.d. N=153</p> <p>okres po randomizacji: 26 tyg.</p>	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA: dorośli (≥ 18 lat lub ≥ 20 lat w Japonii); zdiagnozowana cukrzyca typu 1 trwająca ≥ 12 m-cy; terapia dowolną insuliną w schemacie 'basal-bolus' trwająca ≥ 12 m-cy przed badaniem przesiewowym; poziom $HbA_{1c} \leq 10,0\%$ ($85,8$ mmol/mol) i $BMI \leq 35,0$ kg/m² w badaniu przesiewowym.</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana poziomu HbA_{1c} po 26 tyg. leczenia. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • laboratoryjny pomiar poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG), • 9-punktowy profil samokontroli poziomu glukozy w osoczu, • dawka insuliny bazalnej oraz insuliny posiłkowej. <p>W badaniu oceniano również:</p> <p>bezpieczeństwo, w tym liczba epizodów hipoglikemii, zdarzenia niepożądane, masa ciała, standardowa kliniczna i laboratoryjna ocena (w tym przeciwciała przeciw insulinie), EKG, badanie i fotografia dna oka, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.</p>
<p>Cukrzyca typu 2</p>			

<p>BEGIN-EASY AM</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk</p>	<p>wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia IDeg vs IGLar insulina degludec 3TW N=230 insulina glargine q.d. N=230</p> <p>okres po randomizacji: 26 tyg.</p>	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <p>wiek ≥ 18 lat; cukrzyca typu 2 ≥ 6 m-cy; HbA_{1c} 7,0-10,0% (53-86 mmol/mol; włącznie); BMI ≤ 45 kg/m²; pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną (dozwolona była wcześniejsza krótka terapia insuliną – do 14 dni; leczenie w trakcie hospitalizacji lub w czasie cukrzycy ciężkowej przez okres >14 dni); terapia metforminą w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami stymulującymi wydzielanie insuliny (SU lub glinidy), inhibitorami DPP-4, inhibitorem α-glukozydazy (akarboza) w stałej dawce przez co najmniej 3 m-ce przed pierwszą wizytą w minimalnej dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dla metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu (w tym preparaty złożone) – 1500 mg dziennie lub maksymalna tolerowana dawka (≥ 1000 mg dziennie); • dla leków stymulujących wydzielanie insuliny (SU lub glinidy) – minimum połowa maksymalnej dawki dobowej zgodnie z lokalnymi przepisami; • dla inhibitorów DPP-4 – minimum połowa maksymalnej dawki dobowej zgodnie z lokalnymi przepisami; • dla inhibitora α-glukozydazy (akarbozy) – minimum połowa maksymalnej dawki dobowej lub maksymalna tolerowana dawka. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poziom HbA_{1c} po 26 tyg. leczenia. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7%, • laboratoryjny pomiar zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG), • dawka insuliny, • 9-punktowy profil samokontroli poziomu glukozy w osoczu, • jakość życia (HRQoL) oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 wersja 2. <p>W badaniu oceniano również: bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane (częstość występowania i nasilenie), epizody hipoglikemii, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, masa ciała, analizy laboratoryjne, badanie fizykalne, czynności życiowe, funduskopia, EKG.</p>
--	---	--	--

<p>BEGIN-EASY PM</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk</p>	<p>wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia IDeg vs IGLar</p> <p>insulina degludec 3TW N=233 insulina glargine q.d. N=234</p> <p>okres po randomizacji: 26 tyg.</p>	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA: wiek ≥ 18 lat; cukrzyca typu 2 trwająca ≥ 6 m-cy; HbA_{1c} 7,0-10,0% (53-86 mmol/mol; włącznie); BMI ≤ 45 kg/m²; pacjenci uprzednio nieleczeni insuliną (dozwolona była wcześniejsza krótka terapia insuliną – do 14 dni; leczenie w trakcie hospitalizacji lub w czasie cukrzycy ciężawej przez okres >14 dni); terapia metforminą w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami stymulującymi wydzielanie insuliny (SU lub glinidy), inhibitorami DPP-4, inhibitorem α-glukozydazy (akarboza) w stałej dawce przez co najmniej 3 m-ce przed pierwszą wizytą w minimalnej dawce:</p> <ul style="list-style-type: none"> dla metforminy w monoterapii lub w skojarzeniu (w tym preparaty złożone) – 1500 mg dziennie lub maksymalna tolerowana dawka (≥ 1000 mg dziennie); dla leków stymulujących wydzielanie insuliny (SU lub glinidy) – minimum połowa maksymalnej dawki dobowej zgodnie z lokalnymi przepisami; dla inhibitorów DPP-4 – minimum połowa maksymalnej dawki dobowej zgodnie z lokalnymi przepisami; dla inhibitora α-glukozydazy (akarbozy) – minimum połowa maksymalnej dawki dobowej lub maksymalna tolerowana dawka. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom HbA_{1c} po 26 tyg. leczenia. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} $<7\%$, laboratoryjny pomiar zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG), dawka insuliny, 9-punktowy profil samokontroli poziomu glukozy w osoczu, jakość życia (HRQoL) oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 wersja 2. <p>W badaniu oceniano również: bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane (częstość występowania i nasilenie), epizody hipoglikemii, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, masa ciała, analizy laboratoryjne, badanie fizykalne, czynności życiowe, funduskopia, EKG.</p>
<p>BEGIN FLEX</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk</p>	<p>wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia IDeg vs IGLar</p> <p>insulina degludec Flex q.d. N=229 insulina degludec q.d. N=228 insulina glargine q.d. N=230</p> <p>okres po randomizacji: 26 tyg.</p>	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA: dorośli (≥ 18 lat); zdiagnozowana cukrzyca typu 2 trwająca ≥ 6 m-cy; BMI $\leq 40,0$ kg/m²; bieżąca terapia ≥ 1 doustnym lekiem przeciw cukrzycowym (początkowy poziom HbA_{1c} 7,0-11,0%, włącznie) lub dowolną insuliną bazową w monoterapii lub w skojarzeniu z ≥ 1 OAD (początkowy poziom HbA_{1c} 7,0-10,0%, włącznie); zdolność i gotowość do stosowania się do protokołu leczenia. Dopuszczalne OAD obejmowały następujące leki stosowane w niezmięnionej dawce przez ≥ 3 m-ce przed pierwszą wizytą:</p> <ul style="list-style-type: none"> metformina (w monoterapii lub w skojarzeniu) w dawce 1500 mg/dzień lub maksymalnej tolerowanej dawce dobowej (≥ 1000 mg/dzień), leki stymulujące wydzielanie insuliny (pochodne sulfonilomocznika lub glinidy) w dawce wynoszącej co najmniej połowę maksymalnej dawki dobowej zgodnie z lokalnymi przepisami, pioglitazon w dawce wynoszącej co najmniej połowę maksymalnej dawki dobowej zgodnie z lokalnymi przepisami lub w maksymalnej tolerowanej dawce. 	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c} po 26 tyg. leczenia. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} $<7\%$, laboratoryjny pomiar zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG), dawka insuliny, 9-punktowy profil samokontroli poziomu glukozy w osoczu, <p>W badaniu oceniano również: bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, masa ciała, analizy laboratoryjne (hematologia, biochemia, test na obecność przeciwciał), badanie fizykalne, czynności życiowe, funduskopia, EKG.</p>

<p>BEGIN LOW VOLUME</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk</p>	<p>wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia IDeg vs IGLar</p> <p>insulina degludec q.d. N=230 insulina glargine q.d. N=230</p> <p>okres po randomizacji: 26 tyg.</p>	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA: dorośli pacjenci z cukrzycą typu 2 trwającą ≥ 6 m-cy, którzy nie stosowali wcześniej terapii insuliną; HbA_{1c} 7,0-10,0% (53-86 mmol/mol; włącznie); BMI $\leq 45,0$ kg/m²; wcześniejsza terapia metforminą z dodatkiem lub bez OAD trwająca ≥ 3 m-ce; pacjenci kwalifikujący się do intensyfikacji leczenia.</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana HbA_{1c} po 26 tyg. leczenia. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone epizody hipoglikemii wymagające leczenia, • laboratoryjny pomiar zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG), • zmienność wewnątrzsobnicza mierzona współczynnikiem zmienności, • odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7% (<53 mmol/mol) bez potwierdzonych epizodów hipoglikemii, <p>Wspomagające drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 9-punktowy profil samokontroli poziomu glukozy w we krwi, • odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7% (<53 mmol/mol), • jakość życia (HRQoL). <p>W badaniu oceniano również: bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, dawka insuliny, masa ciała, badanie fizykalne, czynności życiowe, funduskopia, EKG, testy laboratoryjne (w tym test na obecność przeciwciał).</p>
<p>BEGIN Once Long</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk</p>	<p>wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia IDeg vs IGLar</p> <p>insulina degludec q.d. N=773 insulina glargine q.d. N=257</p> <p>okres po randomizacji: 52 tyg. + 1 tydz, okres wymywania + 78 tyg. fazy przedłużonej</p>	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA: wiek ≥ 18 lat; zdiagnozowana cukrzyca typu 2 trwająca ≥ 6 m-cy; A_{1c} 7-10% (włącznie); BMI ≤ 40 kg/m²; terapia OAD (metformina w monoterapii lub w skojarzeniu z jakimkolwiek lekiem stymulującym wydzielanie insuliny [SU, glinidy, inhibitory DPP-4] lub inhibitorem α-glukozydazy) w niezmienionej dawce i częstotliwości przez ≥ 3 m-ce przed badaniem przesiewowym.</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zmiana A_{1c} po 52 tyg. leczenia. <p>Inne oceniane punkty końcowe dotyczące skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • laboratoryjny pomiar zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG), • SMBG, • odsetek pacjentów osiągających A_{1c} <7%, • ocena stanu zdrowia w obszarze fizycznym oceniane za pomocą skróconej wersji kwestionariusza SF-36. <p>W badaniu oceniano również: bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, dawka insuliny, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, nieprawidłowości związane z badaniem fizykalnym, czynności życiowe, funduskopia, EKG, badania laboratoryjne (w tym na obecność przeciwciał).</p>

<p>Zinman 2011</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk</p>	<p>wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia IDeg vs IGLar insulina degludec 3TW^{VI} N=62 insulina degludec q.d. N=60 insulina degludec q.d. N=61 insulina glargine q.d. N=62</p> <p>okres przed randomizacją: 3 tyg. okres po randomizacji: 16 tyg.</p>	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA: wiek 18-75 lat; zdiagnozowana cukrzyca typu 2 trwająca ≥ 3 m-ce; HbA_{1c} 7,0-11,0%; BMI 23-42 kg/m²; brak wcześniejszej terapii insuliną; terapia jednym bądź dwoma doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (metformina, inhibitor α-glukozydazy, pochodna sulfonylomocznika, meglitynidy) trwająca ≥ 2 m-ce w stabilnej dawce równej co najmniej połowie maksymalnej dozwolonej dawki (do maksymalnej dozwolonej dawki); pacjenci kwalifikujący się do badania przerwali terapię uprzednio stosowanymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i rozpoczęli 2 tyg. okres doboru dawki metforminy (dawkę zwiększano do 2000 mg na dzień – po 1000mg w porze śniadania oraz wieczornego posiłku), a następnie uczestniczyli w 1 tyg. okresie utrzymywania dawki metforminy – pacjenci ci kwalifikowali się do randomizacji jeżeli maksymalna dawka dobową metforminy (2000 mg) lub maksymalna tolerowana dawka dobową metforminy (1500 mg) pozostały niezmienione w okresie utrzymywania dawki, i jeżeli średni poziom glukozy we krwi (mierzony samodzielnie) przed śniadaniem wynosił $\geq 7,5$ mmol/l (pomiar wykonany w ciągu trzech kolejnych dni tuż przed randomizacją).</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> poziom HbA_{1c} po 16 tyg. leczenia. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> laboratoryjny pomiar zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG), wymagana dawka insuliny, 9-punktowy profil samokontroli poziomu glukozy w we krwi. <p>W badaniu oceniano również: bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zmiana masy ciała, nieprawidłowe wyniki analiz laboratoryjnych (hematologia, biochemia, test na obecność przeciwciał), badanie fizykalne, czynności życiowe, fundoskopia, EKG.</p>
<p>BEGIN Basal-Bolus Type 2*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk</p>	<p>wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone bez zaślepienia IDeg vs IGLar insulina degludec q.d. N=755 insulina glargine q.d. N=251</p> <p>okres po randomizacji: 52 tyg. + 26 tyg. fazy przedłużonej</p>	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA: dorośli (≥ 18 lat); cukrzyca typu 2 (zdiagnozowana klinicznie) trwająca ≥ 6 m-cy; bieżąca terapia dowolnym schematem insuliny (gotowa mieszanina insuliny, własna mieszanina insuliny, wyłącznie insulina bazowa, schemat 'basal-bolus' (≥ 1 wstrzyknięcie insuliny bolus), wyłącznie insulina bolus, pompa insulinowa) przez ≥ 3 m-ce \pm doustne leki przeciwcukrzycowe stosowane przed pierwszą wizytą; HbA_{1c} 7,0-10,0% (włącznie); BMI $\leq 40,0$ kg/m²; zdolność i gotowość do stosowania się do protokołu leczenia.</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c} po 52 tyg. leczenia. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> laboratoryjny pomiar zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (FPG), 9-punktowy profil samokontroli poziomu glukozy w osoczu, posiłkowy wzrost poziomu glukozy w osoczu, czas do uzyskania docelowych wartości glikemii na czczo w granicach 3,9-$<$5,0 mmol/l w 4- lub 9-punktowym profilu SMPG, jakość życia (HRQoL). <p>W badaniu oceniano również: bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii, dawka insuliny, badanie fizykalne, masa ciała, czynności życiowe, fundoskopia, EKG, testy laboratoryjne.</p>

*badanie wykluczone z analizy podstawowej ze względu na stosowanie insuliny degludec w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus' (wyniki badania opisano w ramach analizy dodatkowej w aneksie).

Tabela 8. Charakterystyka badania BEGIN: ADD TO GLP-1.

Badanie	Metoda badania	Liczebność populacji	Populacja	Porównywane interwencje, n	Kryteria włączenia	Punkty końcowe	Charakterystyka populacji
BEGIN: ADD TO GLP-1 Źródło finansowania: Novo Nordisk	międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. 129 ośrodków w 11 krajach Hipoteza: superiority okres po randomizacji: 26 tyg.*	346†	chorzy z cukrzycą typu 2 nieskutecznie leczeni metforminą w skojarzeniu z liraglutylem	<ul style="list-style-type: none"> insulina degludec q.d., N=174** placebo q.d., N=172** 	dorośli (≥18 lat); cukrzyca typu 2 nieleczona wcześniej insuliną; BMI ≤45 kg/m ² ; stosowanie metforminy ± sulfonilomocznik/glinidy/inhibitor DPP-4/eksenatyd; HbA _{1c} 7,5-10,0% u chorych leczonych metforminą w monoterapii lub HbA _{1c} 7,0-9,0% u chorych leczonych terapią skojarzoną*	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> redukcja poziomu HbA _{1c} po 26 tyg. leczenia; <u>W badaniu oceniano również:</u> poziom glukozy w osoczu na czczo (FPG); odsetek pacjentów osiągających poziom HbA _{1c} <7%; 8-punktowy profil samokontroli poziomu glukozy w osoczu; zmiana masy ciała; jakość życia; dawka insuliny/placebo; zdarzenia niepożądane; epizody hipoglikemii.	<u>IDeg:</u> % mężczyzn: 56,3%; wiek, średnia: 57,0 lat; masa ciała, średnia: 90,7 kg; czas trwania cukrzycy, średnia: 9,7 lat; HbA _{1c} , średnia: 7,6%; <u>PLA:</u> % mężczyzn: 60,5%; wiek, średnia: 57,3 lat; masa ciała, średnia: 94,0 kg; czas trwania cukrzycy, średnia: 9,3 lat; HbA _{1c} , średnia: 7,6%;

† 534 chorych włączonych do fazy wstępnej badania (stosowanie liraglutylu dodanego do terapii metforminą), 346 chorych włączonych do fazy randomizowanej; * 15 tygodni fazy wstępnej poprzedzającej fazę randomizowaną; ** terapia dodana do liraglutylu 1,8 mg i metforminy.

* wszystkie poprzednie terapie przeciwhiperglykemiczne zostały przerwane przed włączeniem chorych do fazy wstępnej badania.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 5.2.1. AKL wnioskodawcy oraz w aneksie do AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana przy pomocy metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. Brano pod uwagę opis procesu randomizacji, opis metody zaślepienia badania oraz opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania nota sumaryczna wynosiła 5 punktów.

Szczegóły dot. oceny jakości badań zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w AKW wnioskodawcy **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**

Analitik Agencji potwierdził ocenę autorów AKW.

Tabela 9. Ocena jakości badań pierwotnych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego: według skali Jadad oraz zdefiniowanych dodatkowych kryteriów.

Kod badania	Randomizacja	Metoda podwójnie ślepej próby	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad
CUKRZYCA TYPU 1				
BEGIN Basal-Bolus Type 1	2	0	1	3
BEGIN Flex T1	2	0	1	3
Birkeland 2011	2	0	1	3
Davies 2014	2	0	1	3
CUKRZYCA TYPU 2				
IDeg vs IGlar/IDet				
BEGIN-EASY AM	2	0	1	3
BEGIN-EASY PM	2	0	1	3
BEGIN FLEX	2	0	1	3
BEGIN LOW VOLUME	2	0	1	3
BEGIN Once Long	2	0	1	3
Zinman 2011	2	0	1	3
BEGIN Basal-Bolus Type 2	2	0	1	3

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- „umiarkowana jakość badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z wybranym komparatorem włączonych do przeglądu – średnia ocena w skali Jadad wyniosła 3,0 pkt. Obniżenie oceny wynikało wyłącznie z braku zaślepienia badań. Należy mieć na uwadze fakt, że badania z insuliną często prowadzone są bez zaślepienia ze względów etycznych (unikanie niepotrzebnych dodatkowych wstrzykiwań), jak również z braku dostępności odpowiednich urządzeń do wstrzykiwania placebo, które umożliwiłyby przeprowadzenie badania z zaślepieniem. Dodatkowo, ze względu na potwierdzanie wyników badaniami laboratoryjnymi w punktach końcowych finalnie różnicujących technologie (np. potwierdzona hipoglikemia), ryzyko obciążenia błędem nie wydaje się istotnie wpływać na wyniki.”
- „w badaniach z leczeniem ukierunkowanym na cel (ang. *treat-to-target*, TTT) dawka insuliny degludec oraz komparatora jest indywidualnie i ciągle dostosowywana w celu osiągnięcia zbliżonych celów glikemicznych w porównywanych grupach. Metodyka badań ukierunkowanych na cel jest zgodna z wytycznymi FDA, wedle których w badaniach tego typu każda różnica pomiędzy terapiami jest wykrywana za pomocą innych parametrów, np. odsetka hipoglikemii. Uzyskanie podobnego stopnia kontroli glikemii w obu grupach (test na non-inferiority) umożliwia interpretowanie wyników porównania pomiędzy grupami w zakresie częstości i ciężkości hipoglikemii. W przypadku dwóch spośród włączonych badań bezpośrednio oceniających stosowanie insuliny degludec nie testowano (i tym samym nie potwierdzono) hipotezy niemniejszej skuteczności – badanie Birkeland 2011 i Zinman 2011. W dwóch kolejnych badaniach nie uzyskano podobnego poziomu kontroli glikemii w grupie insuliny degludec i komparatora (insuliny glargine) w horyzoncie 26 tyg. – badanie BEGIN EASY AM i BEGIN EASY PM. Tym samym wyników pochodzących z powyższych badań nie uwzględniono w metaanalizie punktów końcowych związanych ze skutecznością oraz hipoglikemią.”
- „różnicowanie schematu dawkowania insuliny degludec w ramach włączonych badań. W trzech badaniach (BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, Zinman 2011) IDeg stosowana była trzy razy w

tygodniu, a w dwóch badaniach stosowana była w ustalonych odstępach czasu pomiędzy wstrzyknięciami wynoszących minimum 8 a maksimum 40 godzin (BEGIN Flex T1, BEGIN FLEX). W trzech spośród ww. badań, tj. BEGIN Flex T1, BEGIN FLEX, Zinman 2011, insulina degludec stosowana była w więcej niż jednej grupie pacjentów (w tym w grupie, w której IDeg przyjmowano raz dziennie, zgodnie z zaleceniami ChPL). Tym samym jedynie w przypadku wyników z badania BEGIN EASY AM oraz BEGIN EASY PM nie było możliwości uwzględnienia ich w metaanalizie dot. punktów końcowych związanych ze skutecznością i hipoglikemią. W przypadku pozostałych badań analizowano wyniki dla insuliny degludec stosowanej raz dziennie.”

- „analizę bezpieczeństwa insuliny degludec prowadzono bez względu na sposób dawkowania insuliny degludec oraz metodykę badania – przyjęto podejście, w którym wnioskowanie oparto o wyniki pochodzące z najdłuższego horyzontu czasowego, dla którego dostępne były wyniki (o ile populacja była zgodna lub zbliżona do populacji w pozostałych badaniach). Powyższe podejście pozwala na szerszą ocenę bezpieczeństwa ocenianego leku, tym samym nie wydaje się, aby stanowiło istotne ograniczenie niniejszej analizy.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Cukrzyca typu 1 u dorosłych

Porównanie insuliny degludec z insuliną glargine

We wszystkich badaniach zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. We wszystkich badaniach opisano metodę randomizacji i była ona prawidłowa. Wszystkie badania opublikowane w formie pełnotekstowej przeprowadzone zostały bez zaślepienia, stąd ten element oceniono wg. Jadad na 0 pkt.

Podsumowując, badania dla insuliny degludec były umiarkowanej jakości – średnia ocena w skali Jadad wyniosła 3,0 pkt. Obniżenie oceny wynikało wyłącznie z braku zaślepienia badań. Nie wydaje się jednak, aby brak zaślepienia wpływał w sposób istotny na wyniki dot. skuteczności, mierzone laboratoryjnie.

Porównanie insuliny degludec z insuliną detemir

Ocena badania w skali Jadad wyniosła 3,0 pkt. Obniżenie oceny wynikało wyłącznie z braku zaślepienia badań. Nie wydaje się jednak, aby brak zaślepienia wpływał w sposób istotny na wyniki dot. skuteczności, mierzone laboratoryjnie.

Cukrzyca typu 2 u dorosłych

Porównanie insuliny degludec z insuliną glargine

We wszystkich badaniach zastosowano proces randomizacji pacjentów do badanych grup. We wszystkich badaniach opisano metodę randomizacji i była ona prawidłowa. Wszystkie badania opublikowane w formie pełnotekstowej przeprowadzone zostały bez zaślepienia, stąd ten element oceniono wg. Jadad na 0 pkt.

Podsumowując, badania dla insuliny degludec były umiarkowanej jakości – średnia ocena w skali Jadad wyniosła 3,0 pkt. Obniżenie oceny wynikało wyłącznie z braku zaślepienia badań.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „celem analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec w leczeniu cukrzycy. Za ograniczenie można uznać brak badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną NPH i mieszanekami insulinowymi oraz założenie, że wyższość kliniczna insuliny degludec nad insuliną glargine wskazuje na dominację również względem insuliny NPH i mieszanek insulinowych. Jednak wyniki dostępne w Analizie Weryfikacyjnej AOTMiT z 2014 roku jednoznacznie wskazują na większą skuteczność i bezpieczeństwo insuliny glargine w porównaniu z insuliną NPH i mieszanekami insulinowymi. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego insuliny degludec i insuliny NPH/mieszanek insulinowych uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy i wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania insuliny degludec i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH/mieszanek insulinowych.”

- „brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec z wybranym komparatorem, w których oceniano wpływ stosowanych terapii na przeżycie całkowite chorych w długofalowych obserwacjach. Przy czym należy podkreślić, że zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie: glikemii, ciśnienia tętniczego, lipidogramu oraz masy ciała. Oznaczenie hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) jest niezbędnym elementem monitorowania leczenia cukrzycy i poziom HbA_{1c} ≤ 7% stanowi kryterium ogólne wyrównania gospodarki węglowodanowej według ww. zaleceń. W przypadku braku osiągnięcia kontroli stężenia glukozy we krwi na docelowym poziomie, intensyfikuje się leczenie. Odsetek HbA_{1c} odzwierciedla średnie stężenie glukozy we krwi, w okresie około 3 miesięcy poprzedzających oznaczenie. Wartości HbA_{1c} pozwalają zatem na ocenę skuteczności terapii, a na ich podstawie podejmowane są decyzje kliniczne dotyczące kontynuacji lub zmiany terapii przeciwcukrzycowej u chorego. Zgodnie z wytycznymi ADA/EASD 2012, związek pomiędzy ryzykiem powikłań mikro- i makronaczyniowych a glikemią (mierzoną HbA_{1c}) jest udowodniony, tym samym utrzymanie odpowiedniego poziomu glikemii pozostaje głównym celem terapii.”
- „w badaniach oceniane były inne istotne punkty końcowe takie jak: jakość życia czy zdarzenia niepożądane. Warto podkreślić, że hipoglikemia, która może stanowić element oceny zarówno skuteczności jak i bezpieczeństwa, jest punktem końcowym o jednoznacznej interpretacji klinicznej i może być uznana jako istotny punkt końcowy.”
- „różnice w sposobie definiowania punktów końcowych, w tym epizodów hipoglikemii, co utrudnia kompleksową analizę wszystkich typów zdarzeń i skutkuje analizą tylko najbardziej zbieżnie definiowanych danych. Ograniczeniem są także różnice w sposobie raportowania niektórych wyników, m.in. dotyczących hipoglikemii, w których liczbę epizodów przedstawiono w postaci liczby epizodów/pacjento-lata lub liczby epizodów/100 pacjento-lat. W efekcie, przy wtórnym wyznaczaniu liczby epizodów z tych badań konieczne było przeprowadzenie obliczeń, w wyniku których uzyskiwano liczbę epizodów w zaokrągleniu do najbliższej liczby całkowitej. Przy czym wyniki te prawdopodobnie w większości przypadków nie odzwierciedlają rzeczywistej liczby zdarzeń raportowanych w badaniu z uwagi na niską dokładność parametrów, na podstawie których je wyznaczono. Tym samym dane przedstawione w ramach dodatkowych dowodów naukowych uzyskane w metaanalizach danych indywidualnych pacjentów stanowią istotne uzupełnienie niniejszego przeglądu.”
- „ograniczeniem uogólnionych wniosków wyciąganych na podstawie wielu rodzajów parametrów (różne definicje) i typów prezentacji danych (względne i bezwzględne) jest konieczność ostrożnego wnioskowania i wskazywania przewag jednej technologii nad drugą. W przypadkach, w których wyniki niejednoznacznie wskazywały na korzyść kliniczną (np. brak istotności statystycznej dla części parametrów) stosowano interpretację »skuteczność porównywana lub mniejsza/większa«.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Do analizy ilościowej skuteczności włączono trzy badania bezpośrednio porównujące insulinę degludec z insuliną glargine (komparator główny) w populacji chorych z cukrzycą typu 1, jedno badanie porównujące insulinę degludec z insuliną detemir (komparator dodatkowy) w populacji chorych z cukrzycą typu 1 oraz siedem badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną glargine (komparator główny) w populacji chorych z cukrzycą typu 2. Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną NPH i mieszankami insulinowymi. W oparciu o rekomendację AOTMiT dla insuliny glargine stosowanej w cukrzycy typu 1 i 2, leczenie insuliną glargine związane jest z większą skutecznością i bezpieczeństwem w porównaniu ze stosowaniem insuliny NPH i mieszanek insulinowych. Stąd, przy ograniczeniach porównania pośredniego insuliny degludec i insuliny NPH/mieszanek insulinowych uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawiono dla bezpośredniego porównania insuliny degludec i insuliny glargine, jako leku co najmniej porównywalnego do insuliny NPH/mieszanek insulinowych. Wyższość kliniczna insuliny degludec nad insuliną glargine będzie wskazywać na dominację również względem insuliny NPH/mieszanek insulinowych.

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście (dla badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec). Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub p-value odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano na podstawie wykresów, jeśli nie zamieszczono danych w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na

potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez pomnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie). W przypadku braku danych dot. liczby zdarzeń wyznaczano je wtórnie w oparciu o liczbę epizodów w przeliczeniu na pacjento-lata, o ile dane te były dostępne, w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej. Jeżeli w badaniu raportowano zarówno liczbę zdarzeń jak i liczbę epizodów w przeliczeniu na pacjento-lata, w pierwszej kolejności ekstrahowano liczbę zdarzeń (również wówczas, gdy wyznaczona przez autorów niniejszego przeglądu liczba zdarzeń w przeliczeniu na pacjento-lata różniła się od wartości raportowanej w badaniu) – założono, że są to dane bardziej wiarygodne. Brak ww. danych liczbowych w raporcie świadczy o braku takich danych w publikacji źródłowej i braku możliwości ich wyliczenia przez autorów niniejszego przeglądu. W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu pierwotnym, o ile definicje punktu końcowego i charakterystyka poszczególnych badań były zbliżone, przeprowadzono także metaanalizę wyników.

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz oraz metaanaliz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu p, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (ang. *risk difference*, RD) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym p. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH.

Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym bądź obu ramionach nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

Dane ciągłe przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, średniej różnicy (ang. *weighted mean difference*; WMD) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p. Zgodnie z *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* v. 5.1.0 w metaanalizie punktów ciągłych przy obliczaniu średniej różnicy wykorzystywano raportowane w badaniu średnie zmiany (wraz z odchyleniem standardowym w obu grupach) lub w przypadku braku takich danych, wyznaczane przez autorów niniejszego opracowania różnice między wartością końcową a początkową, o ile w badaniu podana była wartość p lub SD dla takiej różnicy. W przypadku, gdy w publikacji p określone było jako np. $<0,001$ lub $<0,01$, obliczenia wykonywano odpowiednio dla wartości $p=0,001$ oraz $p=0,01$. Podejście takie należy uznać za konserwatywne – takie przyjęcie prowadzi do oszacowania błędu danego badania z góry, a przez to do mniejszej wagi tego badania i większego oszacowanego błędu wyniku całej metaanalizy.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.2.7 oraz arkusza MS Excel 2010.

Analizę liczby zdarzeń przeprowadzono z wykorzystaniem bezwzględnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate difference*, IRD) oraz względnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate ratio*, IRR).

Dla obu powyższych miar wyznaczono 95% przedziały ufności (95% CI). W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu pierwotnym przeprowadzono także metaanalizę wyników. W tym celu wykorzystano język R z pakietem 'metafor'. Zarówno dla bezwzględnej jak i względnej częstości zdarzeń model efektów losowych stosowano w przypadku, gdy test na heterogeniczność dla modelu efektów stałych osiągnął wartość p-value $<0,05$. W niniejszej analizie obie miary (IRD, IRR) prezentowano w przeliczeniu na pacjento-lata.

Ze względu na zdecydowanie większą sprzedaż (76%) główny komparator dla insuliny degludec spośród insulin długodziałających w warunkach polskich („istniejąca praktyka”) stanowi insulina glargine. Z tego względu w analizie podstawowej wyniki porównań bezpośrednich insuliny degludec z poszczególnymi insulinami długodziałającymi (insuliną glargine i insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 1) analizowano osobno. Wyniki metaanaliz dla porównania z IGlar/IDet łącznie przedstawiono w aneksie (szczegółowe wyniki w AKL wnioskodawcy).

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (długodziałające analogi insuliny, insulina NPH i mieszanki insulinowe) będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus. W związku z tym w ramach analizy podstawowej w cukrzycy typu 2 analizowano badania oceniające stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ocena skuteczności insuliny degludec w cukrzycy typu

2 w schemacie 'basal-bolus' przedstawiono pod koniec rozdziału 4.2.1. (szczegółowe wyniki w AKL wnioskodawcy).

Analiza kliniczna w opinii analityka została przeprowadzona prawidłowo.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Cukrzyca typu 1

IDeg vs IGlar/IDet

Do analizy skuteczności włączono wszystkie badania bezpośrednie porównujące stosowanie insuliny degludec z wybranym komparatorem zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla cukrzycy typu 1:

- dla porównania IDeg vs IDet: Davies 2014,
- dla porównania IDeg vs IGlar: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1, Birkeland 2011.

Analiza ilościowa skuteczności dla insuliny degludec stosowanej w ramach schematu 'basal-bolus' w cukrzycy typu 1 była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- zmiana HbA_{1c},
- odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7%,
- odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} ≤6,5%,
- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo,
- dawka insuliny (bazowa, bolus) stosowana w badaniu,
- jakość życia,
- hipoglikemia.

Zmiana HbA_{1c}

Zmiana poziomu HbA_{1c} (mierzona w punktach procentowych) oceniana była we wszystkich włączonych badaniach dot. cukrzycy typu 1: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1, Birkeland 2011 oraz Davies 2014.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki z badania BEGIN Flex T1 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą redukcję poziomu HbA_{1c} (p.p.) w horyzoncie 26 tyg. w przypadku terapii insuliną degludec, stosowanej w grupie IDeg Free-Flex w porównaniu do IGlar (MD=0,18, 95% CI=(0,04; 0,32), p=0,0138) oraz w grupie IDeg w porównaniu do IGlar (MD=0,17, 95% CI=(0,02; 0,32), p=0,0318). Również porównanie połączonych wyników dla obu grup IDeg z wynikami dla grupy IGlar wskazuje na istotną statystycznie mniejszą redukcję w grupie insuliny degludec: MD=0,17, 95% CI=(0,04; 0,30), p=0,0111. Hipoteza *non-inferiority* została potwierdzona w badaniu.

W pozostałych badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (szczegóły – Tab. 26 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy (dla obu wariantów) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie ocenianego punktu końcowego (szczegóły – Ryc. 2 i 3 w AKW).

Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

W badaniu Birkeland 2011 wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGLar (szczegóły – Tab. 26 w AKW).

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki z badania Davies 2014 wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze IDeg lub IDet w zakresie ocenianego punktu końcowego (szczegóły – Tab. 26 w AKW).

Tabela 10. Zmiana HbA_{1c} (p.p.) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
				N	średni a	SD	N	średni a	SD		
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar											
BEGIN Flex T1	26 tyg.	FAS	IDeg Forced-Flex	164	-0,40	0,59	164	-0,58	0,72	0,18 (0,04; 0,32)	0,0138
			IDeg	165	-0,41	0,71				0,17 (0,02; 0,32)	
			IDeg (łącznie)	329	-0,41	0,65				0,17 (0,04; 0,30)	
	52 tyg.	ETS	IDeg Free-Flex	329	-0,13	0,67	164	-0,21	0,73	0,08 (-0,05; 0,21)	0,2395
			IDeg Free-Flex	239	-0,08	0,66	133	-0,18	0,74	0,10 (-0,05; 0,25)	0,1953

Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7%

Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7% oceniano w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 (porównanie IDeg vs IGLar) i Davies 2014 (porównanie IDeg vs IDet).

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 1 wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze którejkolwiek z porównywanych interwencji w zakresie ocenianego punktu końcowego (szczegóły – Tab. 27 w AKW).

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze którejkolwiek z porównywanych interwencji w zakresie ocenianego punktu końcowego (szczegóły – Tab. 27 w AKW).

Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} ≤6,5%

Insulina degludec vs insulina detemir

Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} ≤6,5% oceniano w badaniu Davies 2014 (porównanie IDeg vs IDet). Wyniki wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze którejkolwiek z porównywanych interwencji w zakresie ocenianego punktu końcowego (szczegóły – Tab. 28 w AKW).

Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) oceniana była we wszystkich włączonych badaniach dot. cukrzyca typu 1: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1, Birkeland 2011 oraz Davies 2014.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki badania BEGIN Flex T1 wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) w przypadku terapii insuliną degludec (grupa IDeg) w porównaniu do insuliny glargine w horyzoncie 26 tyg.: MD=-1,21, 95% CI=(-2,33; -0,09), p=0,0342. Również wyniki fazy przedłużonej (52 tyg.) wskazują na przewagę insuliny degludec (IDeg Free-Flex) w porównaniu z komparatorem w zakresie ocenianego punktu końcowego: MD=-1,12, 95% CI=(-2,11; -0,13), p=0,0264.

W pozostałych badaniach nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami (szczegóły – Tab. 29 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji poziomu glukozy na czczo (mmol/l) pomiędzy porównywanymi terapiami.

Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

W badaniu Birkeland 2011 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGLar (szczegóły – Tab. 29 w AKW).

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki z badania Davies 2014 wskazują na istotną statystycznie przewagę insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie ocenianego punktu końcowego w horyzoncie 26 tyg.: MD=-1,66, 95% CI=(-2,37; -0,95), p<0,0001. Również wyniki fazy przedłużonej (52 tyg.) wskazują na przewagę insuliny degludec w porównaniu z komparatorem w zakresie ocenianego punktu końcowego: MD=-1,11, 95% CI=(-1,83; -0,40), p=0,0025.

Tabela 11. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar											
BEGIN Flex T1	26 tyg.	FAS	IDeg Forced-Flex	164	-1,28	5,03	164	-1,33	5,21	0,05 (-1,06; 1,16)	0,9296
			IDeg	165	-2,54	5,11				-1,21 (-2,33; -0,09)	0,0342
			IDeg (łącznie)	329	-1,91	5,11				-0,58 (-1,55; 0,39)	0,2417
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	329	-1,73	5,32	164	-0,61	5,23	-1,12 (-2,11; -0,13)	0,0264
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet											
Davies 2014	26 tyg.	FAS	IDeg	302	-	-	153	-	-	-1,66 (-2,37; -0,95)	<0,0001
	52 tyg.	FAS	IDeg	302	-	-	153	-	-	-1,11 (-1,83; -0,40)	0,0025

Dawka insuliny

Porównywano dawkę insuliny bazowej oraz insuliny bolus stosowanej na koniec badania w grupie interwencji i komparatora.

Insulina bazowa

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanalizy:

W żadnym spośród włączonych do analizy badań porównujących IDeg i IGLar nie uzyskano istotnych statystycznie różnic w stosowanej dawce insuliny (szczegóły w Tab. 30 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie niższą dawkę (U/kg) insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine stosowaną w horyzoncie 26-52 tyg. (Ryc. 5 w AKW):

- WMD=-0,04, 95% CI=(-0,07; -0,01), p=0,02.

Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanalizy:

W badaniu Birkeland 2011 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGLar (szczegóły w Tab. 30 w AKW).

Insulina degludec vs insulina detemir

W badaniu Davies 2014 średnia dawka insuliny degludec (U/kg) była niższa niż średnia dawka insuliny detemir (U/kg) po 26 tyg. badania: MD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,01), p=0,0258. Wyniki pochodzące z fazy przedłużonej ww. badania (horyzont 52 tyg.) były nieistotne statystycznie.

Tabela 12. Dawka insuliny bazowej (U/kg): koniec badania – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Jedn.	Grupa	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p	Stosunek dawki IDeg/IGlar
					N	Śr.	SD	N	Śr.	SD			
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet													
dawka dobową													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	301	0,36	0,17	152	0,41	0,25	-0,05 (-0,09; -0,01)	0,0258	0,88
	52 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	301	0,36	0,19	152	0,44	0,27	-0,08 (-0,73; 0,57)	0,8086	0,82

* wszyscy pacjenci poddani leczeniu, którzy brali udział w analizie.

Insulina bolus

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki badania BEGIN Flex T1 wskazują, że stosowanie insuliny degludec wiąże się z istotnie statystycznie mniejszym zużyciem insuliny bolus (U/kg) w porównaniu do grupy insuliny glargine. Wyniki po 26 tyg. badania wskazują, że średnia różnica pomiędzy grupą IDeg a IGlar wynosi w populacji SAS: MD=-0,09, 95% CI=(-0,17; -0,01), p=0,0267, zaś różnica pomiędzy połączonymi grupami IDeg a IGlar wynosi (również po 26 tyg.): MD=-0,08, 95% CI=(-0,15; -0,01), p=0,0345. Także wyniki pochodzące z fazy przedłużonej ww. badania (horyzont 52 tyg.) wskazują na mniejsze zużycie insuliny bolus (U/kg) w grupie IDeg Free-Flex w porównaniu z grupą IGlar: MD=-0,07, 95% CI=(-0,14; 0,00), p=0,0399. Wyniki z pozostałych badań dla porównania insuliny degludec z insuliną glargine były nieistotne statystycznie (szczegóły w Tab. 31 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie niższą dawkę insuliny bolus stosowanej w grupie IDeg w porównaniu do grupy IGlar w horyzoncie 26-52 tyg.:

- WMD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,01), p=0,008.

Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

W badaniu Birkeland 2011 nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGlar (szczegóły w Tab. 31 w AKW).

Insulina degludec vs insulina detemir

W badaniu Davies 2014 po 26 tyg. badania średnia dawka insuliny bolus (U/kg) w grupie IDeg była istotnie statystycznie niższa niż w grupie IDet: MD=-0,09, 95% CI=(-0,16; -0,02), p=0,0129. Wyniki pochodzące z fazy przedłużonej ww. badania (horyzont 52 tyg.) były nieistotne statystycznie.

Tabela 13. Dawka insuliny bolus (U/kg): koniec badania – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Jedn.	Grupa	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p	Dawka IDeg/IGlar
					N	Śr.	SD	N	Śr.	SD			
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar													
dawka dobową													
BEGIN Flex T1	26 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	164	0,35	0,15	161	0,42	0,46	-0,07 (-0,14; 0,00)	0,0671	0,83
				Forced-Flex	165	0,33	0,23						
				IDeg (łącznie)	329	0,34	0,19						
	52 tyg.	SAS	U/kg	IDeg Free-Flex	329	0,35	0,19	161	0,42	0,41	-0,07 (-0,14; 0,00)	0,0399	0,83
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet													
dawka dobową													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	301	0,54	0,35	152	0,63	0,37	-0,09 (-0,16; -0,02)	0,0129	0,86
	52 tyg.	SAS	U/kg	IDeg	301	0,55	0,41	152	0,63	0,41	-0,08 (-1,22; 1,06)	0,8903	0,87

Jakość życia (HRQoL)

Jakość życia oceniano wyłącznie w dwóch badaniach dot. porównania insuliny degludec z insuliną glargine: BEGIN Basal-Bolus Type 1 i Birkeland 2011. W obu badaniach ocena dokonywana była za pomocą kwestionariusza SF-36.

Kwestionariusz SF-36

Insulina degludec vs insulina glargine

W badaniu Birkeland 2011 nie przedstawiono wyników dla grupy IDeg (B) ze względu na to, że opracowanie kliniczne tego preparatu zostało przerwane. Wyniki z ww. badania wskazują, że terapia insuliną degludec w porównaniu do insuliny glargine wiąże się z istotnie statystycznie większym wzrostem jakości życia ocenianym za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie następujących elementów wymiaru mentalnego:

- ogółem: MD=3,01, 95% CI=(0,31; 5,71), p=0,0311;
- funkcjonowanie społeczne: MD=8,04, 95% CI=(1,86; 14,22), p=0,0121;
- poczucie zdrowia psychicznego: MD=2,46, 95% CI=(0,09; 4,83), p=0,0442.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znaczenia statystycznego (szczegóły w AKW).

Tabela 14. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGl											
Wymiar mentalny: ogółem											
BEGIN B-B Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-	-	157	-	-	0,00 (-1,30; 1,30)	1,0000
Birkeland 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	1,88	7,53	59	-1,13	7,45	3,01 (0,31; 5,71)	0,0311
Wymiar mentalny: funkcjonowanie społeczne											
BEGIN B-B Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-	-	157	-	-	0,30 (-0,90; 1,60)	0,6382
Birkeland 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	5,20	17,21	59	-2,84	17,05	8,04 (1,86; 14,22)	0,0121
Wymiar mentalny: poczucie zdrowia psychicznego											
BEGIN B-B Type 1	52 tyg.	FAS	IDeg	472	-	-	157	-	-	0,20 (-1,10; 1,40)	0,7539
Birkeland 2011	16 tyg.	ITT	IDeg (A)	59	1,39	6,61	59	-1,07	6,53	2,46 (0,09; 4,83)	0,0442

Hipoglikemia

Częstość występowania oraz liczba zdarzeń hipoglikemii analizowana była we wszystkich badaniach dot. cukrzycy typu 1 włączonych do niniejszego przeglądu. Wyniki przedstawiono poniżej.

Ciężka hipoglikemia

Ciężka hipoglikemia raportowana była we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu dla cukrzycy typu 1.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkiej hipoglikemii pomiędzy porównywanymi interwencjami (szczegóły w Tab. 33 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała, że stosowanie insuliny degludec wiąże się z istotnie statystycznie mniejszą liczbą zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w porównaniu ze stosowaniem insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg. (wyniki z badania BEGIN Flex T1, porównanie IDeg Free-Flex vs IGl) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- populacja SAS:
 - IRD=-0,198, 95% CI=(-0,307; -0,088), p=0,0004,
 - IRR=0,505, 95% CI=(0,358; 0,712), p=0,0001,
- populacja ETS:
 - IRD=-0,198, 95% CI=(-0,32; -0,077), p=0,0014,
 - IRR=0,504, 95% CI=(0,341; 0,745), p=0,0006.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znaczenia statystycznego (szczegóły w Tab. 35 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ciężkiej hipoglikemii pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy liczbą zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy insuliny glargine, zarówno dla miary względnej (IRR_{FE}) jak i bezwzględnej (IRD_{FE}) w horyzoncie 26-104 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata.

Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

W badaniu Birkeland 2011 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w liczbie zdarzeń ciężkiej hipoglikemii pomiędzy IDeg i IGl (szczegóły w Tab. 35 w AKW).

Insulina degludec vs insulina detemir

W badaniu Davies 2014 wykazano brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania ciężkiej hipoglikemii pomiędzy IDeg i IDet (szczegóły w Tab. 35 w AKW).

Tabela 15. Ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Komparator		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
BEGIN Flex T1	SAS	IDeg Forced-Flex	25	81,72	40	80,22	-0,193 (-0,388; 0,003)	0,0535	0,614 (0,372; 1,011)	0,0554
		IDeg	33	82,22			-0,097 (-0,304; 0,109)		0,3560	0,805 (0,508; 1,276)
		IDeg (łącznie)	58	163,94			-0,145 (-0,324; 0,035)	0,1135	0,710 (0,474; 1,062)	0,0951
		IDeg Free-Flex	66	327,87	64	160,45	-0,198 (-0,307; -0,088)	0,0004	0,505 (0,358; 0,712)	0,0001
	ETS	IDeg Free-Flex	48	238,18	53	132,54	-0,198 (-0,32; -0,077)	0,0014	0,504 (0,341; 0,745)	0,0006

Ciężka hipoglikemia nocna

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki dot. częstości występowania oraz liczby zdarzeń dla ciężkiej hipoglikemii nocnej raportowane były wyłącznie w badaniu BEGIN Flex T1.

Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania analizowanego punktu końcowego (szczegóły w Tab. 36 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń związanych z ciężką hipoglikemią nocną w przypadku terapii insuliną degludec w porównaniu do terapii insuliną glargine w przeliczeniu na pacjento-lata:

- horyzont 26 tyg.:
 - populacja SAS, wyniki połączone dla IDeg:
 - IRD=-0,101, 95% CI=(-0,202; -0,001), p=0,0479,
 - IRR=0,419, 95% CI=(0,194; 0,907), p=0,0272,
- horyzont 52 tyg.:
 - populacja SAS, grupa IDeg Free-Flex:
 - IRD=-0,088, 95% CI=(-0,15; -0,026), p=0,0053,
 - IRR=0,356, 95% CI=(0,187; 0,678), p=0,0017,
 - populacja ETS, grupa IDeg Free-Flex:
 - IRD=-0,101, 95% CI=(-0,173; -0,028), p=0,0062,
 - IRR=0,334, 95% CI=(0,163; 0,683), p=0,0027.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej.

Tabela 16. Ciężka hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
BEGIN Flex T1	SAS	IDeg Forced-Flex	6	81,72	14	80,22	-0,101 (-0,21; 0,008)	0,0683	0,421 (0,162; 1,095)	0,0760
		IDeg	6	82,22			-0,102 (-0,21; 0,007)		0,0666	0,418 (0,161; 1,088)
		IDeg (łącznie)	12	163,94			-0,101 (-0,202; -0,001)	0,0479	0,419 (0,194; 0,907)	0,0272
		IDeg Free-Flex	16	327,87	22	160,45	-0,088 (-0,15; -0,026)	0,0053	0,356 (0,187; 0,678)	0,0017
	ETS	IDeg Free-Flex	12	238,18	20	132,54	-0,101 (-0,173; -0,028)	0,0062	0,334 (0,163; 0,683)	0,0027

Potwierdzona hipoglikemia ogółem

Potwierdzona hipoglikemia ogółem raportowana była we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu dla cukrzycy typu 1.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem pomiędzy IDeg i IGlar (Tab. 39 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń dla porównania IDeg i IGlar wykazała istotnie statystycznie:

- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg w porównaniu do IGlar w horyzoncie 52 tyg. (wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1) w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - IRD=1,328, 95% CI=(0,203; 2,452), p=0,0206,
 - IRR=1,035, 95% CI=(1,005; 1,066), p=0,0218,
- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem (wyniki z badania BEGIN Flex T1) w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - w horyzoncie 26 tyg.:
 - w grupie IDeg w porównaniu z IGlar:
 - IRD=8,601, 95% CI=(5,783; 11,419), p<0,0001,
 - IRR=1,108, 95% CI=(1,071; 1,146), p<0,0001,
 - w grupie połączonej dla IDeg w porównaniu z IGlar:
 - IRD=5,661, 95% CI=(3,249; 8,072), p<0,0001,
 - IRR=1,071, 95% CI=(1,040; 1,103), p<0,0001,
 - w horyzoncie 52 tyg.:
 - w grupie IDeg Free-Flex w porównaniu z IGlar (populacja SAS):
 - IRD=4,702, 95% CI=(3,180; 6,224), p<0,0001,
 - IRR=1,074, 95% CI=(1,049; 1,100), p<0,0001,
 - w grupie IDeg Free-Flex w porównaniu z IGlar (populacja ETS):
 - IRD=4,102, 95% CI=(2,418; 5,786), p<0,0001,
 - IRR=1,067, 95% CI=(1,039; 1,096), p<0,0001.

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem pomiędzy IDeg i IGlar.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w zakresie miary względnej (IRR_{RE}) oraz na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie miary bezwzględnej (IRD_{RE}) w horyzoncie 26-52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata (Ryc. 13 i 14 w AKW):

- IRD_{RE}=4,7204, 95% CI=(-0,2927; 9,7336), p=0,0650,
- IRR_{RE}=1,0698, 95% CI=(1,0214; 1,1205), p=0,0043.

Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

Analiza liczby zdarzeń dla porównania IDeg i IGlar wykazała istotnie statystycznie (szczegóły w AKW) mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w horyzoncie 16 tyg. (wyniki z badania Birkeland 2011) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w grupie IDeg (A) w porównaniu z IGlar:
 - IRD=-18,296, 95% CI=(-23,219; -13,373), p<0,0001,
 - IRR=0,724, 95% CI=(0,663; 0,790), p<0,0001,
- w grupie IDeg (B) w porównaniu z IGlar:
 - IRD=-6,702, 95% CI=(-11,849; -1,555), p=0,0107,
 - IRR=0,899, 95% CI=(0,828; 0,976), p=0,0107,

- w grupie połączonej IDeg w porównaniu z IGlar
 - IRD=-12,45, 95% CI=(-16,891; -8,009), p<0,0001,
 - IRR=0,812, 95% CI=(0,756; 0,872), p<0,0001.

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem pomiędzy IDeg i IDet (Tab. 39 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń dla porównania IDeg i IDet wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg w porównaniu do grupy IDet w horyzoncie 52 tyg. (wyniki z badania Davies 2014) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=-1,479, 95% CI=(-2,695; -0,263), p=0,017,
- IRR=0,962, 95% CI=(0,933; 0,993), p=0,0165.

Tabela 17. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Komparator		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	SAS	IDeg	18 389	470,38	5 796	153,47	1,328 (0,203; 2,452)	0,0206	1,035 (1,005; 1,066)	0,0218
BEGIN Flex T1	SAS	IDeg Forced-Flex	6 734	81,72	6 394	80,22	2,703 (-0,070; 5,476)	0,0561	1,034 (0,999; 1,070)	0,0562
		IDeg	7 260	82,22			8,601 (5,783; 11,419)	<0,0001	1,108 (1,071; 1,146)	<0,0001
		IDeg (łącznie)	13 994	163,94			5,661 (3,249; 8,072)	<0,0001	1,071 (1,040; 1,103)	<0,0001
		IDeg Free-Flex	22 328	327,87			10 172	160,45	4,702 (3,180; 6,224)	<0,0001
Birkeland 2011	SAS	IDeg (A)	867	18,09	1 198	18,09	-18,296 (-23,219; -13,373)	<0,0001	0,724 (0,663; 0,790)	<0,0001
		IDeg (B)	1 095	18,40			-6,702 (-11,849; -1,555)	0,0107	0,899 (0,828; 0,976)	0,0107
		IDeg (łącznie)	1 962	36,49			-12,45 (-16,891; -8,009)	<0,0001	0,812 (0,756; 0,872)	<0,0001
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	FAS	IDeg	6 673	149,98	3 295	75,74	0,987 (-0,842; 2,816)	0,2903	1,023 (0,981; 1,066)	0,2921
	FAS	IDeg	11 333	299,97	5 947	151,48	-1,479 (-2,695; -0,263)	0,0172	0,962 (0,933; 0,993)	0,0165

Potwierdzona objawowa hipoglikemia

Insulina degludec vs insulina glargine

Liczba zdarzeń związanych z potwierdzoną objawową hipoglikemią raportowana była wyłącznie w badaniu Birkeland 2011. Analiza wyników z tego badania wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w horyzoncie 16 tyg. dla analizowanego punktu końcowego (Tab. 42 i 43 AKW).

Potwierdzona bezobjawowa hipoglikemia

Insulina degludec vs insulina glargine

Liczba zdarzeń związanych z potwierdzoną bezobjawową hipoglikemią raportowana była wyłącznie w badaniu Birkeland 2011. Analiza wyników z tego badania wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej bezobjawowej hipoglikemii w horyzoncie 16 tyg. (szczegóły w AKW) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w grupie IDeg (A) w porównaniu z grupą IGlar:
 - IRD=-7,407, 95% CI=(-9,369; -5,445), p<0,0001,
 - IRR=0,420, 95% CI=(0,331; 0,532), p<0,0001,
- w grupie IDeg (B) w porównaniu z grupą IGlar:
 - IRD=-3,148, 95% CI=(-5,32; -0,975), p=0,0045,

- IRR=0,753, 95% CI=(0,619; 0,916), p=0,0046,
- w grupie połączonej IDeg w porównaniu z grupą IGlar:
 - IRD=-5,259, 95% CI=(-7,131; -3,388), p<0,0001,
 - IRR=0,588, 95% CI=(0,494; 0,701), p<0,0001.

Tabela 18. Potwierdzona bezobjawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie / Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
		liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar									
Birkeland 2011 / SAS	IDeg (A)	97	18,09	231	18,09	-7,407 (-9,369; -5,445)	<0,0001	0,420 (0,331; 0,532)	<0,0001
	IDeg (B)	177	18,40			-3,148 (-5,32; -0,975)	0,0045	0,753 (0,619; 0,916)	0,0046
	IDeg (łącznie)	274	36,49			-5,259 (-7,131; -3,388)	<0,0001	0,588 (0,494; 0,701)	<0,0001

Potwierdzona hipoglikemia nocna

Potwierdzona hipoglikemia nocna raportowana była we wszystkich badaniach włączonych do przeglądu dla cukrzycy typu 1.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem pomiędzy IDeg i IGlar (Tab. 46 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń dla porównania IDeg i IGlar wykazała istotnie statystycznie (szczegóły w AKW):

- mniejszą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z IGlar (wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1) w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - w horyzoncie 26 tyg.:
 - IRD=-1,456, 95% CI=(-1,869; -1,043), p<0,0001,
 - IRR=0,736, 95% CI=(0,678; 0,798), p<0,0001,
 - w horyzoncie 52 tyg.:
 - IRD=-1,401, 95% CI=(-1,687; -1,114), p<0,0001,
 - IRR=0,736, 95% CI=(0,694; 0,78), p<0,0001,
- mniejszą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej (wyniki z badania BEGIN Flex T1) w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - w horyzoncie 26 tyg.:
 - w grupie IDeg Forced-Flex w porównaniu z IGlar:
 - IRD=-3,793, 95% CI=(-4,670; -2,915), p<0,0001,
 - IRR=0,621, 95% CI=(0,555; 0,694), p<0,0001,
 - w grupie połączonej IDeg w porównaniu z IGlar:
 - IRD=-2,091, 95% CI=(-2,906; -1,277), p<0,0001,
 - IRR=0,791, 95% CI=(0,724; 0,864), p<0,0001,
 - w horyzoncie 52 tyg.:
 - w grupie IDeg Free-Flex (populacja SAS) w porównaniu z IGlar:
 - IRD=-2,102, 95% CI=(-2,63; -1,575), p<0,0001,
 - IRR=0,753, 95% CI=(0,703; 0,806), p<0,0001,
 - w grupie IDeg Free-Flex (populacja ETS) w porównaniu z IGlar:
 - IRD=-2,095, 95% CI=(-2,683; -1,508), p<0,0001,
 - IRR=0,750, 95% CI=(0,694; 0,811), p<0,0001.

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z IGlar w zakresie miary bezwzględnej (IRD_{RE}) oraz brak istotnych

statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie miary względnej (IRR_{RE}) w horyzoncie 26-104 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata (Ryc. 17 i 18 w AKW):

- IRD_{RE}=-1,3191, 95% CI=(-1,5940; -1,0442), p<0,0001,

Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

Analiza liczby zdarzeń dla porównania IDeg i IGlar wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w horyzoncie 16 tyg. (wyniki z badania Birkeland 2011) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w grupie IDeg (A) w porównaniu do IGlar:
 - IRD=-7,241, 95% CI=(-9,164; -5,318), p<0,0001,
 - IRR=0,413, 95% CI=(0,324; 0,526), p<0,0001,
- w grupie IDeg (B) w porównaniu do IGlar:
 - IRD=-3,521, 95% CI=(-5,632; -1,41), p=0,0011,
 - IRR=0,714, 95% CI=(0,583; 0,875), p=0,0011,
- w grupie połączonej IDeg w porównaniu do IGlar:
 - IRD=-5,365, 95% CI=(-7,196; -3,535), p<0,0001,
 - IRR=0,565, 95% CI=(0,472; 0,676), p<0,0001.

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem pomiędzy IDeg i IDet (Tab. 46 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń dla porównania IDeg i IDet wykazała istotnie statystycznie:

- mniejszą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu do grupy IDet w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania Davies 2014) w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - IRD=-1,631, 95% CI=(-2,255; -1,006), p<0,0001,
 - IRR=0,711, 95% CI=(0,629; 0,805), p<0,0001.
 -

Tabela 19. Potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Komparator		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	SAS	IDeg	1 905	470,38	845	153,47	-1,456 (-1,869; -1,043)	<0,0001	0,736 (0,678; 0,798)	<0,0001
			3 669	940,77	1 627	306,95	-1,401 (-1,687; -1,114)	<0,0001	0,736 (0,694; 0,78)	<0,0001
BEGIN Flex T1	SAS	IDeg Forced-Flex	507	81,72	802	80,22	-3,793 (-4,670; -2,915)	<0,0001	0,621 (0,555; 0,694)	<0,0001
		IDeg	789	82,22			-0,400 (-1,363; 0,562)	0,4150	0,960 (0,87; 1,059)	0,4149
		IDeg (łącznie)	1 296	163,94			-2,091 (-2,906; -1,277)	<0,0001	0,791 (0,724; 0,864)	<0,0001
		IDeg Free-Flex	2 098	327,87	1 364	160,45	-2,102 (-2,63; -1,575)	<0,0001	0,753 (0,703; 0,806)	<0,0001
		ETS IDeg Free-Flex	1 501	238,18	1 113	132,54	-2,095 (-2,683; -1,508)	<0,0001	0,750 (0,694; 0,811)	<0,0001
Birkeland 2011	SAS	IDeg (A)	92	18,09	223	18,09	-7,241 (-9,164; -5,318)	<0,0001	0,413 (0,324; 0,526)	<0,0001
		IDeg (B)	162	18,40			-3,521 (-5,632; -1,41)	0,0011	0,714 (0,583; 0,875)	0,0011
		IDeg (łącznie)	254	36,49			-5,365 (-7,196; -3,535)	<0,0001	0,565 (0,472; 0,676)	<0,0001
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	FAS	IDeg	603	149,98	428	75,74	-1,631 (-2,255; -1,006)	<0,0001	0,711 (0,629; 0,805)	<0,0001

* wartość wyznaczona w oparciu o liczbę zdarzeń/pacjento-lata.

Potwierdzona hipoglikemia dzienna

Potwierdzona hipoglikemia dzienna raportowana była w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz Davies 2014. Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii dziennej pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 49 w AKW).

Insulina degludec vs insulina glargine

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie częstsze występowanie potwierdzonej hipoglikemii dziennej w przeliczeniu na pacjento-lata w grupie IDeg w porównaniu z IGlar w horyzoncie 52 tyg. (wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1):

- IRD=2,384, 95% CI=(1,352; 3,416), p<0,0001,
- IRR=1,076, 95% CI=(1,042; 1,111), p<0,0001,

Insulina degludec vs insulina detemir

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie częstsze występowanie potwierdzonej hipoglikemii dziennej w przeliczeniu na pacjento-lata w grupie IDeg w porównaniu z IDet w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania Davies 2014):

- IRD=2,635, 95% CI=(0,921; 4,348), p=0,0026,
- IRR=1,070, 95% CI=(1,023; 1,119), p=0,0029.

Tabela 20. Potwierdzona hipoglikemia dzienna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Komparator		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	SAS	IDeg	15 928	470,38	4 831	153,47	2,384 (1,352; 3,416)	<0,0001	1,076 (1,042; 1,111)	<0,0001
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	FAS	IDeg	6 031	149,98	2 846	75,74	2,635 (0,921; 4,348)	0,0026	1,070 (1,023; 1,119)	0,0029

Cukrzyca typu 2

IDeg vs IGlar

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla cukrzycy typu 2 nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną detemir. Do analizy skuteczności włączono wszystkie zidentyfikowane badania bezpośrednio porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 2:

- terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (analiza podstawowa): BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long oraz Zinman 2011,
- terapia insuliną bazową w schemacie 'basal-bolus' (analiza dodatkowa): BEGIN Basal-Bolus Type 2.

Analiza ilościowa skuteczności dla insuliny degludec stosowanej w cukrzycy typu 2 była możliwa dla następujących punktów końcowych:

- zmiana HbA_{1c},
- odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7%,
- zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo,
- dawka insuliny (bazowa, bolus) stosowana w badaniu,
- jakość życia,
- hipoglikemia.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (długodziałające analogi insuliny, insulina NPH i mieszanki insulinowe) będzie skłonnych zamienić

dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus. W związku z tym w ramach analizy podstawowej analizowano badania oceniające stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ocena skuteczności insuliny degludec w schemacie 'basal-bolus' przedstawiono w aneksie.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności dla insuliny degludec stosowanej w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Zmiana HbA_{1c}

Zmiana poziomu HbA_{1c} (mierzona w punktach procentowych) oceniana była we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki poszczególnych badań nie uzyskały znamienności statystycznej.

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy (dla obu wariantów – Ryc. 19 i 20 w AKW) wskazują brak istotnych statystycznie różnic w redukcji poziomu HbA_{1c} (p.p.) pomiędzy grupami insuliny degludec i insuliny glargine:

Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

Wyniki z badania BEGIN EASY AM oraz BEGIN EASY PM (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) wskazują na istotnie statystycznie mniejszą redukcję poziomu HbA_{1c} (p.p.) w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine, odpowiednio: MD=0,34, 95% CI=(0,18; 0,51), p=0,0001 oraz MD=0,26, 95% CI=(0,11; 0,41), p=0,0007. Wyniki z pozostałych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie redukcji HbA_{1c} w grupach IDeg i IGlar.

Tabela 21. Zmiana HbA_{1c} (p.p.) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. IDeg vs IGlar											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	0,34 (0,18; 0,51)	0,0001
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	0,26 (0,11; 0,41)	0,0007

Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7%

Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7% oceniano w pięciu badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2: BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long.

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki badań, w tym badania o najdłuższym horyzoncie obserwacji i największej liczbie próby (BEGIN Once Long) nie wykazały istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami IDeg i IGlar w zakresie odsetka pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7% (Tab. 53 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie odsetka pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7% w grupach insuliny degludec i insuliny glargine.

Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

Wyniki z badania BEGIN EASY AM (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) wskazują, że stosowanie insuliny degludec wiąże się z istotnie statystycznie niższym odsetkiem pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7% w porównaniu do insuliny glargine:

- OR=0,66, 95% CI=(0,46; 0,96), p=0,0284,
- RD=-10,23, 95% CI=(-19,31; -1,14), p=0,0273.

Tabela 22. Odsetek pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7% – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie Horyzont Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	

Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, IDeg vs IGlar								
BEGIN EASY AM / 26 tyg. / FAS	IDeg 3TW	110/229 (48,0%)	134/230 (58,3%)	0,66 (0,46; 0,96)	0,0284	-10,23 (-19,31; -1,14)	0,0273	9,78 NNH (5,18; 87,45) NNH

Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo

Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) oceniana była we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki badania BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME oraz BEGIN Once Long wskazują, że stosowanie insuliny degludec (stosowanej raz dziennie) wiąże się z istotnie statystycznie większą redukcją poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) niż terapia insuliną glargine:

- BEGIN FLEX (horyzont 26 tyg.): MD=-0,42, 95% CI=(-0,82; -0,02), p=0,0402;
- BEGIN LOW VOLUME (horyzont 26 tyg.): MD=-0,42, 95% CI=(-0,78; -0,06), p=0,0227;
- BEGIN Once Long:
 - horyzont 52 tyg., populacja FAS: MD=-0,46, 95% CI=(-0,87; -0,05), p=0,0285;
 - horyzont 104 tyg.:
 - populacja ETS: MD=-0,36, 95% CI=(-0,67; -0,05), p=0,0231;
 - populacja FAS: MD=-0,38, 95% CI=(-0,70; -0,06), p=0,0201.

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie większą redukcję poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 26-52 tyg. (wariant 1, Ryc. 23 w AKW) i 26-104 tyg. (wariant 2, Ryc. 24 w AKW):

- wariant 1: WMD=-0,44, 95% CI=(-0,71; -0,17), p=0,002,
- wariant 2: WMD=-0,40, 95% CI=(-0,64; -0,16), p=0,001.

Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

Wyniki badania BEGIN EASY AM oraz BEGIN EASY PM (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) wskazują, że stosowanie insuliny degludec w horyzoncie 26 tyg. wiąże się z istotnie statystycznie mniejszą redukcją poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) niż terapia insuliną glargine:

- BEGIN EASY AM: MD=0,72, 95% CI=(0,29; 1,14), p=0,0010;
- BEGIN EASY PM: MD=0,50, 95% CI=(0,10; 0,90), p=0,0147.

Wyniki badania Zinman 2011 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 54 w AKW).

Tabela 23. Zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi, IDeg vs IGlar											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	0,72 (0,29; 1,14)	0,0010
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	0,50 (0,10; 0,90)	0,0147
BEGIN FLEX	26 tyg.	FAS	IDeg Flex	229	-	-	230	-	-	-0,42 (-0,82; -0,02)	0,0402
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	FAS	IDeg	228	-	-	229	-	-	-0,42 (-0,78; -0,06)	0,0227
BEGIN Once Long	52 tyg.	FAS	IDeg	773	-3,76	3,04	257	-3,30	2,87	-0,46 (-0,87; -0,05)	0,0285
	104 tyg.	ETS		551	-	-	174	-	-	-0,36 (-0,67; -0,05)	0,0231
		FAS		773	-	-	257	-	-	-0,38 (-0,70; -0,06)	0,0201

Dawka insuliny

Wyniki dla ocenianego punktu końcowego dostępne były z wszystkich badań dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu. Porównywano dawkę insuliny bazowej stosowanej na koniec badania w grupie interwencji i komparatora.

Insulina bazowa

Sposób raportowania wyników w badaniu BEGIN FLEX uniemożliwił wykorzystanie ich do analizy statystycznej (brak SD/SE). W badaniu BEGIN LOW VOLUME przedstawiono wyłącznie dane dot. stosunku dawki insuliny degludec do dawki insuliny glargine. Wyniki z badania BEGIN Once Long nie uzyskały znamienności statystycznej (Tab. 55 w AKW).

Wyniki z badania BEGIN EASY AM oraz BEGIN EASY PM (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) wskazują na istotnie statystycznie niższą dobową dawkę insuliny bazowej (U/kg) stosowaną w grupie IDeg 3TW w porównaniu do grupy IGlar w horyzoncie 26 tyg., odpowiednio: MD=-0,10, 95% CI=(-0,16; -0,04), p=0,0004 oraz MD=-0,10, 95% CI=(-0,15; -0,05), p=0,0004.

Wyniki z badania Zinman 2011 wskazują na istotnie statystycznie wyższą średnią tygodniową dawkę insuliny bazowej (U/kg) stosowanej w grupie IDeg (B) w porównaniu do grupy IGlar w horyzoncie 16 tyg.: MD=1,20, 95% CI=(0,58; 1,82), p=0,0002.

Tabela 24. Dawka insuliny bazowej (U/kg): koniec badania – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie / Horyzont / Populacja	Jedn.	Grupa	Insulina degludec			Insulina glargine			MD (95% CI)	p	Stosunek dawki IDeg/IGlar
			N	Śr.	SD	N	Śr.	SD			
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar											
dawka dobowa											
BEGIN EASY AM / 26 tyg. / SAS	U/kg	IDeg 3TW	227	0,50	0,30	229	0,60	0,30	-0,10 (-0,16; -0,04)	0,0004	0,83
BEGIN EASY PM / 26 tyg. / SAS	U/kg	IDeg 3TW	233	0,50	0,30	234	0,60	0,30	-0,10 (-0,15; -0,05)	0,0004	0,83
dawka tygodniowa											
Zinman 2011 / 16 tyg. / ITT	U/kg	IDeg 3TW	62	3,40	1,70	62	3,30	1,60	0,10 (-0,48; 0,68)	0,7365	1,03
		IDeg (A)	60	3,10	1,50				-0,20 (-0,75; 0,35)	0,4775	0,94
		IDeg (B)	61	4,50	1,90				1,20 (0,58; 1,82)	0,0002	1,36
		IDeg Q.D.	121	3,81	1,85				0,51 (-0,01; 1,03)	0,0547	1,15
		IDeg (łącznie)	183	3,67	1,81				0,37 (-0,11; 0,85)	0,1296	1,11

* średnie dawki insuliny wyznaczono w oparciu o odsetek pacjentów leczonych i nieleczonych insuliną przed rozpoczęciem badania, zgodnie z charakterystyką początkową pacjentów

Jakość życia (HRQoL)

Jakość życia oceniano w pięciu badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2: BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long i Zinman 2011. Analiza dot. jakości życia prowadzona była w oparciu o kwestionariusz SF-36, kwestionariusz zadowolenia z leczenia cukrzycy (DTSQ), kwestionariusz oceniający produktywność w cukrzycy oraz kwestionariusz oceniający stosowanie się do leczenia w cukrzycy. Wyniki przedstawiono poniżej.

Kwestionariusz SF-36

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 analizowana była w pięciu badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2: BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long i Zinman 2011. Wyniki z poszczególnych badań przedstawiono w tabeli poniżej.

Wyniki badania BEGIN Once Long wskazują na istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w grupie IDeg w porównaniu do IGlar w horyzoncie 52 tyg. dla elementu 'wymiar fizyczny: ogółem' (MD=1,00, 95% CI=(0,10; 2,00), p=0,0394) oraz dla elementu 'wymiar fizyczny: funkcjonowanie fizyczne' (MD=1,40, 95% CI=(0,30; 2,40), p=0,0091).

Wyniki badania BEGIN LOW VOLUME wskazują na istotnie statystycznie większą poprawę jakości życia w grupie IDeg w porównaniu do IGlar w horyzoncie 26 tyg. dla elementu 'wymiar fizyczny: dolegliwości bólowe' (MD=1,60, 95% CI=(0,10; 3,20), p=0,0436) oraz elementu 'wymiar mentalny: witalność' (MD=1,50, 95% CI=(0,10; 3,00), p=0,0432).

Wyniki badania Zinman 2011 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą poprawę jakości życia w grupie IDeg 3TW (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) oraz dla połączonych grup IDeg w porównaniu do IGlar

w horyzoncie 16 tyg. dla elementu 'wymiar fizyczny: ogółem', odpowiednio: MD=-5,90, 95% CI=(-10,43; -1,37), p=0,0119 oraz MD=-4,06, 95% CI=(-7,66; -0,46), p=0,0279.

W zakresie domen: Wymiar fizyczny: ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego, Wymiar fizyczny: ogólne poczucie zdrowia, Wymiar mentalny: ogółem, Wymiar mentalny: funkcjonowanie społeczne, Wymiar mentalny: ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych, Wymiar mentalny: poczucie zdrowia psychicznego nie stwierdzono różnic znamienne statystycznych w żadnym z badań.

Tabela 25. Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza SF-36 – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar											
Wymiar fizyczny: ogółem											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	0,60 (-0,60; 1,70)	0,3070
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	-0,20 (-1,50; 1,00)	0,7540
BEGIN Once Long	52 tyg.	FAS	IDeg	773	-	-	257	-	-	1,00 (0,10; 2,00)	0,0394
Zinman 2011	16 tyg.	bd	IDeg 3TW	62	-2,70	13,50	62	3,20	12,20	-5,90 (-10,43; -1,37)	0,0119
			IDeg (A)	60	-0,10	13,20				-3,30 (-7,81; 1,21)	0,1545
			IDeg (B)	59	0,30	12,80				-2,90 (-7,36; 1,56)	0,2050
			IDeg Q.D.	119	0,10	13,00				-3,10 (-6,93; 0,73)	0,1145
			IDeg (łącznie)	181	-0,86	13,24				-4,06 (-7,66; -0,46)	0,0279
Wymiar fizyczny: funkcjonowanie fizyczne											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	1,20 (-0,00; 2,50)	0,0605
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	-0,40 (-1,90; 1,10)	0,6015
BEGIN Once Long	52 tyg.	FAS	IDeg	773	-	-	257	-	-	1,40 (0,30; 2,40)	0,0091
Wymiar fizyczny: dolegliwości bólowe											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	0,50 (-1,10; 2,20)	0,5529
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	-0,70 (-2,50; 1,10)	0,4463
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	FAS	IDeg	228	-	-	229	-	-	1,60 (0,10; 3,20)	0,0436
Wymiar mentalny: vitalność											
BEGIN EASY AM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	229	-	-	230	-	-	0,10 (-1,40; 1,60)	0,8961
BEGIN EASY PM	26 tyg.	FAS	IDeg 3TW	233	-	-	234	-	-	-0,60 (-2,10; 0,90)	0,4334
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	FAS	IDeg	228	-	-	229	-	-	1,50 (0,10; 3,00)	0,0432

Kwestionariusz zadowolenia z leczenia cukrzycy (DTSQ)

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza zadowolenia z leczenia cukrzycy (DTSQ) oceniana była w badaniu Zinman 2011. Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 57 w AKW).

Kwestionariusz oceniający produktywność w cukrzycy

Jakość życia oceniana za pomocą kwestionariusza oceniającego produktywność w cukrzycy raportowana była w badaniu Zinman 2011. Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie tzw. 'life productivity score' (Tab. 58 w AKW).

Wyniki dla tzw. 'work productivity score' wskazują na istotnie statystycznie mniejszą poprawę oceny produktywności w pracy w przypadku terapii insuliną degludec w porównaniu z insuliną glargine:

- grupa IDeg 3TW: MD=-7,80, 95% CI=(-15,06; -0,54), p=0,0381;
- grupa IDeg (A): MD=-7,30, 95% CI=(-13,79; -0,81), p=0,0301;
- grupa IDeg Q.D.: MD=-5,60, 95% CI=(-10,55; -0,65), p=0,0278;
- wyniki połączone dla IDeg: MD=-6,30, 95% CI=(-11,84; -0,76), p=0,0270.

Wyniki w grupie IDeg (B) były nieistotne statystycznie (szczegóły w AKW).

Tabela 26. Wyniki kwestionariusza oceniającego produktywność w cukrzycy – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie / Horyzont / Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
		N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar									
work productivity score									
Zinman 2011 / 16 tyg. / bd	IDeg 3TW	42	-4,20	18,10	45	3,60	16,30	-7,80 (-15,06; -0,54)	0,0381
	IDeg (A)	45	-3,70	15,10				-7,30 (-13,79; -0,81)	0,0301
	IDeg (B)	45	-0,30	16,20				-3,90 (-10,61; 2,81)	0,2580
	IDeg Q.D.	90	-2,00	15,75				-5,60 (-10,55; -0,65)	0,0278
	IDeg (łącznie)	132	-2,70	16,57				-6,30 (-11,84; -0,76)	0,0270

Kwestionariusz oceniający stosowanie się do leczenia w cukrzycy

W badaniu Zinman 2011 oceniano stosowanie się pacjentów do leczenia za pomocą odpowiedniego kwestionariusza. Uzyskane wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 59 w AKW).

Hipoglikemia

Częstość występowania oraz liczba zdarzeń hipoglikemii analizowana była we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu. Wyniki przedstawiono poniżej.

Ciężka hipoglikemia

Ciężka hipoglikemia raportowana była we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do przeglądu.

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki z badania BEGIN Once Long wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania ciężkiej hipoglikemii:

- w horyzoncie 52 tyg., populacja SAS:
 - OR=0,13, 95% CI=(0,03; 0,68), p=0,0159,
- w horyzoncie 104 tyg.:
 - populacja SAS:
 - OR=0,28, 95% CI=(0,09; 0,85), p=0,0241,
 - populacja ETS:
 - OR=0,31, 95% CI=(0,10; 0,97), p=0,0439.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znaczenia statystycznego (szczegóły w AKW).

Wyniki z badania BEGIN Once Long wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w grupie pacjentów stosujących insulinę degludec w porównaniu z insuliną glargine (dla miary względnej) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w horyzoncie 52 tyg., populacja SAS:
 - IRR=0,134, 95% CI=(0,026; 0,692), p=0,0164,
- w horyzoncie 104 tyg.:
 - populacja SAS:
 - IRR=0,294, 95% CI=(0,106; 0,810), p=0,0179,
 - populacja ETS:
 - IRR=0,316, 95% CI=(0,111; 0,900), p=0,0310

Pozostałe wyniki nie uzyskały znaczenia statystycznego (szczegóły w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie insuliny degludec (stosowanej raz dziennie) w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 26-104 tyg.:

- OR=0,28, 95% CI=(0,09; 0,85), p=0,02.

Wyniki dla miary bezwzględnej nie uzyskały znaczenia statystycznego (Ryc. 25 i 26 w AKW).

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy liczbą zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy insuliny glargine dla miary bezwzględnej (IRD_{FE}) oraz istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii w grupie IDeg w porównaniu do IGLar dla miary względnej (IRR_{FE}) w horyzoncie 26-52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata (Ryc. 27 i 28 w AKW):

- IRD_{FE}=-0,0085, 95% CI=(-0,0181; 0,0011), p=0,0831,
- IRR_{FE}=0,3960, 95% CI=(0,1656; 0,9469), p=0,0373.

Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

Wyniki badań nie uzyskały znaczenia statystycznego.

Tabela 27. Ciężka hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar										
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	2/766 (0,3%)	5/257 (1,9%)	0,13 (0,03; 0,68)	0,0159	-1,68 (-3,41; 0,04)	0,0559	59,37 NNT (2354,80 NNH; 29,31 NNT)
	104 tyg.			6/766 (0,8%)	7/257 (2,7%)	0,28 (0,09; 0,85)	0,0241	-1,94 (-4,03; 0,15)	0,0682	51,53 NNT (688,31 NNH; 24,84 NNT)
		ETS		6/551 (1,1%)	6/174 (3,4%)	0,31 (0,10; 0,97)	0,0439	-2,36 (-5,21; 0,49)	0,1042	42,38 NNT (205,35 NNH; 19,21 NNT)

Tabela 28. Ciężka hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar										
BEGIN Once Long	SAS	IDeg	2	763,38	5	256,12	-0,017 (-0,034; 0,001)	0,0582	0,134 (0,026; 0,692)	0,0164
			7	1 526,76	8	512,24	-0,011 (-0,022; 0,000)	0,0566	0,294 (0,106; 0,810)	0,0179
	ETS		7	1 098,23	7	346,81	-0,014 (-0,029; 0,002)	0,0843	0,316 (0,111; 0,900)	0,0310

Ciężka hipoglikemia nocna

Ciężka hipoglikemia nocna raportowana była wyłącznie w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie analizowanego punktu końcowego zarówno dla częstości zdarzeń jak i liczby zdarzeń (Tab. 63 i 65 w AKW).

Potwierdzona hipoglikemia ogółem

Potwierdzona hipoglikemia ogółem raportowana była we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki dotyczące odsetka pacjentów nie uzyskały znaczenia statystycznego (szczegóły w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem (wyniki z badania BEGIN Once Long) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w horyzoncie 52 tyg., w grupie IDeg w porównaniu z IGlar (populacja SAS):
 - IRD=-0,245, 95% CI=(-0,419; -0,071), p=0,0058,
 - IRR=0,844, 95% CI=(0,752; 0,947), p=0,0040,
- w horyzoncie 104 tyg.:
 - w grupie IDeg w porównaniu z IGlar (populacja SAS):
 - IRD=-0,177, 95% CI=(-0,300; -0,055), p=0,0045,
 - IRR=0,885, 95% CI=(0,815; 0,960), p=0,0035,
 - w grupie IDeg w porównaniu z IGlar (populacja ETS):
 - IRD=-0,288, 95% CI=(-0,457; -0,120), p=0,0008,
 - IRR=0,857, 95% CI=(0,786; 0,935), p=0,0005.

Pozostałe wyniki nie były istotne statystycznie.

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Wyniki metaanalizy w horyzoncie 26-52 tyg. wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg w porównaniu do IGlar zarówno dla miary bezwzględnej (IRD_{FE}) jak i względnej (IRR_{FE}) w przeliczeniu na pacjento-lata (Ryc. 31 i 32 w AKW):

- $IRD_{FE} = -0,1449$, 95% CI = (-0,2586; -0,0313), $p = 0,0124$,
- $IRR_{FE} = 0,9152$, 95% CI = (0,8550; 0,9797), $p = 0,0107$.

Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanaliz:

Wyniki z badania BEGIN EASY PM (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 26 tyg.:

- OR = 1,75, 95% CI = (1,15; 2,65), $p = 0,0086$,
- RD = 10,82, 95% CI = (2,85; 18,79) $p = 0,0078$.

Wyniki z badania Zinman 2011 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg (A) w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 16 tyg.:

- OR = 0,31, 95% CI = (0,10; 0,93), $p = 0,0364$,
- RD = -14,25, 95% CI = (-26,79; -1,71), $p = 0,0259$.

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie:

- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg 3TW w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania BEGIN EASY PM, stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - $IRD = 0,564$, 95% CI = (0,279; 0,848), $p = 0,0001$,
 - $IRR = 1,598$, 95% CI = (1,259; 2,028), $p = 0,0001$,
- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg 3TW w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 16 tyg. (wyniki z badania Zinman 2011, stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - $IRD = 1,105$, 95% CI = (0,299; 1,910), $p = 0,0072$,
 - $IRR = 2,050$, 95% CI = (1,201; 3,499), $p = 0,0085$.

Tabela 29. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar										
BEGIN EASY PM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	75/233 (32,2%)	50/234 (21,4%)	1,75 (1,15; 2,65)	0,0086	10,82 (2,85; 18,79)	0,0078	9,24 NNH (5,32; 35,11) NNH
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	14/62 (22,6%)	14/62 (22,6%)	1,00 (0,43; 2,32)	1,0000	0,00 (-14,72; 14,72)	1,0000	N.A. NNH (6,79 NNH; 6,79 NNT)
			IDeg (A)	5/60 (8,3%)		0,31 (0,10; 0,93)	0,0364	-14,25 (-26,79; -1,71)	0,0259	7,02 NNT (3,73; 58,54) NNT
			IDeg (B)	9/61 (14,8%)		0,59 (0,24; 1,50)	0,2687	-7,83 (-21,52; 5,87)	0,2626	12,78 NNT (17,04 NNH; 4,65 NNT)
			IDeg Q.D.	14/121 (11,6%)		0,45 (0,20; 1,01)	0,0540	-11,01 (-22,88; 0,86)	0,0690	9,08 NNT (116,87 NNH; 4,37 NNT)
			IDeg (łącznie)	28/183 (15,3%)		0,62 (0,30; 1,27)	0,1913	-7,28 (-18,92; 4,36)	0,2203	13,74 NNT (22,93 NNH; 5,28 NNT)

Tabela 30. Potwierdzona hipoglikemia ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar										
BEGIN EASY PM	SAS	IDeg 3TW	175	116,10	110	116,60	0,564 (0,279; 0,848)	0,0001	1,598 (1,259; 2,028)	0,0001
BEGIN Once Long	SAS	IDeg	1 014	763,38	403	256,12	-0,245 (-0,419; -0,071)	0,0058	0,844 (0,752; 0,947)	0,0040
			2 081	1 526,76	789	512,24	-0,177 (-0,300; -0,055)	0,0045	0,885 (0,815; 0,960)	0,0035
	ETS	1 903	1 098,23	701	346,81	-0,288 (-0,457; -0,120)	0,0008	0,857 (0,786; 0,935)	0,0005	
Zinman 2011	ITT	IDeg 3TW	41	19,01	20	19,01	1,105 (0,299; 1,910)	0,0072	2,050 (1,201; 3,499)	0,0085
		IDeg (A)	10	18,40	20	19,01	-0,508 (-1,079; 0,063)	0,0809	0,517 (0,242; 1,104)	0,0882
		IDeg (B)	15	18,70			-0,250 (-0,864; 0,364)	0,4249	0,762 (0,390; 1,489)	0,4268
		IDeg Q.D.	25	37,10	-0,378 (-0,91; 0,153)	0,1630	0,64 (0,356; 1,153)	0,1375		
		IDeg (łącznie)	66	56,11	0,124 (-0,417; 0,666)	0,6530	1,118 (0,678; 1,844)	0,6620		

Potwierdzona objawowa hipoglikemia

Potwierdzona objawowa hipoglikemia raportowana była wyłącznie w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania analizowanego punktu końcowego (Tab. 69 w AKW). Analiza liczby zdarzeń wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej objawowej hipoglikemii w horyzoncie 16 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w grupie IDeg (A) w porównaniu z grupą IGlar:
 - IRD=-0,468, 95% CI=(-0,87; -0,066), p=0,0225,
 - IRR=0,258, 95% CI=(0,073; 0,915), p=0,0360,
- w grupie IDeg Q.D. w porównaniu z grupą IGlar:
 - IRR=0,427, 95% CI=(0,184; 0,988), p=0,0469.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (Tab. 71 w AKW).

Tabela 31. Potwierdzona objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
		liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar									
Zinman 2011 ITT	IDeg 3TW	13	19,01	12	19,01	0,053 (-0,463; 0,568)	0,8415	1,083 (0,494; 2,374)	0,8415
	IDeg (A)	3	18,40			-0,468 (-0,87; -0,066)	0,0225	0,258 (0,073; 0,915)	0,0360
	IDeg (B)	7	18,70			-0,257 (-0,709; 0,195)	0,2653	0,593 (0,233; 1,506)	0,2717
	IDeg Q.D.	10	37,10			-0,362 (-0,756; 0,033)	0,0722	0,427 (0,184; 0,988)	0,0469
	IDeg (łącznie)	23	56,11			-0,221 (-0,616; 0,173)	0,2715	0,649 (0,323; 1,305)	0,2253

Potwierdzona hipoglikemia nocna

Potwierdzona hipoglikemia nocna raportowana była we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

Wyniki poszczególnych badań włączonych do metaanaliz:

Wyniki z badania BEGIN FLEX wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w horyzoncie 26 tyg.:

- porównanie IDeg Flex vs IGlar:

- OR=0,57, 95% CI=(0,35; 0,94), p=0,0265,
- RD=-7,92, 95% CI=(-14,83; -1,01), p=0,0246,
- porównanie IDeg vs IGlar:
 - OR=0,44, 95% CI=(0,26; 0,74), p=0,0021,
 - RD=-10,78, 95% CI=(-17,44; -4,12), p=0,0015,
- porównanie IDeg (grupy połączone) vs IGlar:
 - OR=0,50, 95% CI=(0,33; 0,77), p=0,0015,
 - RD=-9,34, 95% CI=(-15,43; -3,24), p=0,0027.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (Tab. 72 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej (wyniki z badania BEGIN Once Long) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w horyzoncie 52 tyg., populacja SAS:
 - IRD=-0,107, 95% CI=(-0,184; -0,029), p=0,0072,
 - IRR=0,675, 95% CI=(0,520; 0,877), p=0,0032,
- w horyzoncie 104 tyg.:
 - populacja SAS:
 - IRD=-0,131, 95% CI=(-0,187; -0,075), p<0,0001,
 - IRR=0,620, 95% CI=(0,516; 0,744), p<0,0001,
 - populacja ETS:
 - IRD=-0,151, 95% CI=(-0,225; -0,077), p=0,0001,
 - IRR=0,636, 95% CI=(0,521; 0,777), p<0,0001.

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie mniejszy odsetek potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie insuliny degludec stosowanej raz dziennie w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 26-104 tyg.:

- OR=0,68, 95% CI=(0,53; 0,89), p=0,004,
- RD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,02), p=0,005.

Wyniki metaanalizy w horyzoncie 26-52 tyg. wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu do IGlar zarówno dla miary bezwzględnej (IRD_{FE}) jak i względnej (IRR_{FE}) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD_{FE}=-0,1322, 95% CI=(-0,1829; -0,0814), p<0,0001,
- IRR_{FE}=0,6469, 95% CI=(0,5538; 0,7557), p<0,0001.

Wyniki poszczególnych badań wykluczonych z metaanalizy:

Analiza liczby zdarzeń (szczegóły w AKW) wskazuje na istotnie statystycznie:

- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania BEGIN EASY AM, stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - IRD=0,178, 95% CI=(0,047; 0,310), p=0,0079,
 - IRR=2,071, 95% CI=(1,197; 3,583), p=0,0093,
- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie połączonej dla IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 16 tyg. (Zinman 2011) w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - IRD=0,125, 95% CI=(0,032; 0,217), p=0,0082.

Tabela 32. Potwierdzona hipoglikemia nocna (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar										

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa	n/N	n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	31/230 (13,5%)	49/229 (21,4%)	0,57 (0,35; 0,94)	0,0265	-7,92 (-14,83; -1,01)	0,0246	12,63 NNT (6,75; 98,70) NNT
			IDeg	24/226 (10,6%)		0,44 (0,26; 0,74)	0,0021	-10,78 (-17,44; -4,12)	0,0015	9,28 NNT (5,73; 24,28) NNT
			IDeg (łącznie)	55/456 (12,1%)		0,50 (0,33; 0,77)	0,0015	-9,34 (-15,43; -3,24)	0,0027	10,71 NNT (6,48; 30,86) NNT

Tabela 33. Potwierdzona hipoglikemia nocna (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
			liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlAr										
BEGIN EASY AM	SAS	IDeg 3TW	39	113,11	19	114,11	0,178 (0,047; 0,310)	0,0079	2,071 (1,197; 3,583)	0,0093
BEGIN Once Long	SAS	IDeg	169	763,38	84	256,12	-0,107 (-0,184; -0,029)	0,0072	0,675 (0,520; 0,877)	0,0032
			325	1 526,76	176	512,24	-0,131 (-0,187; -0,075)	<0,0001	0,620 (0,516; 0,744)	<0,0001
	ETS	290	1 098,23	144	346,81	-0,151 (-0,225; -0,077)	0,0001	0,636 (0,521; 0,777)	<0,0001	
Zinman 2011	ITT	IDeg 3TW	4	19,01	0	19,01	0,210 (0,004; 0,417)	0,0455	-	-
		IDeg (A)	2	18,40			0,109 (-0,042; 0,259)	0,1573	-	-
		IDeg (B)	1	18,70			0,053 (-0,051; 0,158)	0,3173	-	-
		IDeg Q.D.	3	37,10			0,081 (-0,011; 0,172)	0,0833	-	-
		IDeg (łącznie)	7	56,11			0,125 (0,032; 0,217)	0,0082	-	-

Potwierdzona hipoglikemia dzienna

W badaniach oceniających stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 nie raportowano potwierdzonej hipoglikemii dziennej.

Udokumentowana objawowa hipoglikemia

Udokumentowana objawowa hipoglikemia (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania udokumentowanej objawowej hipoglikemii pomiędzy grupą insuliny degludec a insuliną glargine (Tab. 75 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wskazuje na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania udokumentowanej objawowej hipoglikemii w horyzoncie 16 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w grupie IDeg (A) w porównaniu z grupą IGlAr:
 - IRD=-1,748, 95% CI=(-2,679; -0,817), p=0,0002,
 - IRR=0,417, 95% CI=(0,257; 0,677), p=0,0004,
- w grupie IDeg Q.D. w porównaniu z grupą IGlAr:
 - IRD=-0,977, 95% CI=(-1,88; -0,074), p=0,0340,
 - IRR=0,674, 95% CI=(0,478; 0,951), p=0,0249.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (szczegóły w AKW).

Tabela 34. Udokumentowana objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie / Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
		liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlAr									
Zinman 2011 / ITT	IDeg 3TW	57	19,01	57	19,01	0 (-1,101; 1,101)	1,0000	1,000 (0,693; 1,444)	1,0000
	IDeg (A)	23	18,40			-1,748 (-2,679; -0,817)	0,0002	0,417 (0,257; 0,677)	0,0004
	IDeg (B)	52	18,70			-0,218 (-1,303; 0,867)	0,6935	0,927 (0,637; 1,35)	0,6936

Badanie /	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
		liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
	IDeg Q.D.	75	37,10			-0,977 (-1,88; -0,074)	0,0340	0,674 (0,478; 0,951)	0,0249
	IDeg (łącznie)	132	56,11			-0,646 (-1,522; 0,230)	0,1483	0,785 (0,575; 1,070)	0,1258

Udokumentowana objawowa hipoglikemia nocna

Udokumentowana objawowa hipoglikemia nocna (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą insuliny degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń udokumentowanej objawowej hipoglikemii nocnej (Tab. 78 i 80 w AKW).

Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia

Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą insuliny degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania prawdopodobnie objawowej hipoglikemii (Tab. 81 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń prawdopodobnie objawowej hipoglikemii w grupie IDeg (B) w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 16 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=-0,210, 95% CI=(-0,417; -0,004), p=0,0455.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znaczenia statystycznego (Tab. 83 w AKW).

Tabela 35. Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
		liczba zdarzeń	pacjento-lata	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar									
Zinman 2011 ITT	IDeg 3TW	4	19,01	4	19,01	0,000 (-0,292; 0,292)	1,0000	1,000 (0,250; 3,998)	1,0000
	IDeg (A)	2	18,40			-0,102 (-0,357; 0,154)	0,4351	0,517 (0,095; 2,821)	0,4458
	IDeg (B)	0	18,70			-0,210 (-0,417; -0,004)	0,0455	-	-
	IDeg Q.D.	2	37,10			-0,156 (-0,376; 0,063)	0,1619	0,256 (0,047; 1,399)	0,1158
	IDeg (łącznie)	6	56,11			-0,103 (-0,327; 0,120)	0,3636	0,508 (0,143; 1,801)	0,2943

Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia nocna

Prawdopodobnie objawowa hipoglikemia nocna (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą insuliny degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń prawdopodobnie objawowej hipoglikemii nocnej (Tab. 84 i 86 w AKW).

Bezobjawowa hipoglikemia

Bezobjawowa hipoglikemia (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie bezobjawowej hipoglikemii w grupie IDeg 3TW (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) w porównaniu do grupy IGlar w horyzoncie 16 tyg.:

- OR=2,24, 95% CI=(1,08; 4,64), p=0,0302,
- RD=19,35, 95% CI=(2,32; 36,39), p=0,0259.

Również analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń w grupie IDeg 3TW (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) w porównaniu do grupy IGlar w horyzoncie 16 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=2,209, 95% CI=(0,881; 3,537), p=0,0011,
- IRR=1,677, 95% CI=(1,225; 2,297), p=0,0013.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znaczenia statystycznego (Tab. 87 i 89 w AKW).

Tabela 36. Bezobjawowa hipoglikemia (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie Horyzont Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar								
Zinman 2011 16 tyg. ITT	IDeg 3TW	32/62 (51,6%)	20/62 (32,3%)	2,24 (1,08; 4,64)	0,0302	19,35 (2,32; 36,39)	0,0259	5,17 NNH (2,75; 43,08) NNH
	IDeg (A)	18/60 (30,0%)		0,90 (0,42; 1,94)	0,7878	-2,26 (-18,69; 14,17)	0,7876	44,29 NNT (7,06 NNH; 5,35 NNT)
	IDeg (B)	18/61 (29,5%)		0,88 (0,41; 1,89)	0,7415	-2,75 (-19,07; 13,57)	0,7412	36,37 NNT (7,37 NNH; 5,24 NNT)
	IDeg Q.D.	36/121 (29,8%)		0,89 (0,46; 1,72)	0,7278	-2,51 (-16,71; 11,70)	0,7295	39,90 NNT (8,55 NNH; 5,98 NNT)
	IDeg (łącznie)	68/183 (37,2%)		1,24 (0,67; 2,29)	0,4874	4,90 (-8,68; 18,48)	0,4794	20,41 NNH (5,41 NNH; 11,52 NNT)

Tabela 37. Bezobjawowa hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
		liczba zdarzeń	pacjento- lata	liczba zdarzeń	pacjento- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar									
Zinman 2011 ITT	IDeg 3TW	104	19,01	62	19,01	2,209 (0,881; 3,537)	0,0011	1,677 (1,225; 2,297)	0,0013
	IDeg (A)	44	18,40			-0,870 (-1,946; 0,207)	0,1133	0,733 (0,498; 1,079)	0,1156
	IDeg (B)	45	18,70			-0,855 (-1,929; 0,218)	0,1184	0,738 (0,503; 1,083)	0,1203
	IDeg Q.D.	89	37,10			-0,862 (-1,815; 0,09)	0,0760	0,736 (0,532; 1,017)	0,0633
	IDeg (łącznie)	193	56,11			0,178 (-0,768; 1,124)	0,7119	1,055 (0,792; 1,404)	0,7155

Bezobjawowa hipoglikemia nocna

Bezobjawowa hipoglikemia nocna (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą insuliny degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń bezobjawowej hipoglikemii nocnej (Tab. 90 i 92 w AKW).

Względna hipoglikemia

Względna hipoglikemia (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą insuliny degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania względnej hipoglikemii (Tab. 93 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń w grupie IDeg 3TW (stosowanie IDeg trzy razy w tygodniu) w porównaniu do grupy IGlar w horyzoncie 16 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=0,526, 95% CI=(0,021; 1,031), p=0,0412,
- IRR=2,429, 95% CI=(1,007; 5,856), p=0,0482.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (Tab. 95 w AKW).

Tabela 38. Względna hipoglikemia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie / Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec		Insulina glargine		IRD		IRR	
		liczba zdarzeń	pacjento- lata	liczba zdarzeń	pacjento- lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar									
Zinman 2011 / ITT	IDeg 3TW	17	19,01	7	19,01	0,526 (0,021; 1,031)	0,0412	2,429 (1,007; 5,856)	0,0482
	IDeg (A)	2	18,40			-0,259 (-0,571; 0,052)	0,1026	0,295 (0,061; 1,421)	0,1281
	IDeg (B)	4	18,70			-0,154 (-0,498; 0,19)	0,3791	0,581 (0,170; 1,984)	0,3860
	IDeg Q.D.	6	37,10			-0,206 (-0,508; 0,095)	0,1801	0,439 (0,148; 1,307)	0,1392
	IDeg (łącznie)	23	56,11			0,042 (-0,278; 0,362)	0,7986	1,113 (0,478; 2,594)	0,8038

Względna hipoglikemia nocna

Względna hipoglikemia nocna (definicja zgodna z klasyfikacją ADA) raportowana była w badaniu Zinman 2011. Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą insuliny degludec a

insuliną glargine w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń względnej hipoglikemii nocnej (Tab. 96 i 98 w AKW).

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności klinicznej

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). Wyniki i wnioski autorów badań zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 39. Charakterystyka i wnioski dla badań włączonych do analizy klinicznej w ramach dodatkowych dowodów.

Badanie	Metoda badania	Populacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Interwencja, n	Wyniki	Wnioski autorów
SWITCH 1	międzynarodowe, wielośrodkowe 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"> insulina degludec q.d., n=501 insulina glargine q.d., n=501 	<p><u>IDeg vs IGlar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c}: 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; Hipoglikemia – cały okres leczenia: <ul style="list-style-type: none"> Ciężka lub potwierdzona objawowa hipoglikemia: IRR=0,94 [95%CI: 0,91; 0,98], p<0,05; Ciężka lub potwierdzona nocna objawowa hipoglikemia: IRR=0,75 [95%CI: 0,68; 0,83], p<0,05; Ciężka hipoglikemia: IRR=0,74 [95%CI: 0,61; 0,90], p<0,05. 	<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.</p> <p>Wykazano także porównywalną skuteczność insuliny degludec i glargine w zakresie standardowych parametrów skuteczności oraz w zakresie bezpieczeństwa.</p>
SWITCH 2	międzynarodowe, wielośrodkowe 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"> insulina degludec q.d. + OAD, n=721 insulina glargine q.d. + OAD, n=721 	<p><u>IDeg vs IGlar</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c}: p=ns (brak podanych wartości liczbowych); Hipoglikemia – cały okres leczenia: <ul style="list-style-type: none"> Ciężka lub potwierdzona objawowa hipoglikemia: IRR=0,77 [95%CI: 0,703; 0,846], p<0,0001; Ciężka lub potwierdzona nocna objawowa hipoglikemia: IRR=0,75 [95%CI: 0,638; 0,886], p=0,007; Ciężka hipoglikemia: IRR=0,49 [95%CI: 0,257; 0,935], p=0,0306. 	<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> <p>Wykazano także porównywalną skuteczność insuliny degludec i glargine w zakresie standardowych parametrów skuteczności oraz w zakresie bezpieczeństwa.</p>
Ghosal 2016	retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	chorzy z cukrzycą typu 2	64	6 miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> insulina degludec, n=33 insulina glargine, n=31 	<p><u>IDeg vs IGlar:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c}: -1,45 vs -1,09 p.p., p=0,124); odsetek chorych osiągających HbA_{1c}≤7: 69 vs 41%; zmiana poziomu glukozy w osoczu na czczo: -75,88 vs -72,81 mg/dl, p=0,755; zmiana masy ciała: 0,85 vs 1,65 kg, p=0,082; liczba zdarzeń hipoglikemii: 12 vs 40, p<0,05; dawka insuliny: 18,61 vs 25,68 U/d, p=0,002. 	<p>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 rozpoczynania insulinoterapii od leczenia insuliną glargine.</p>
Evans 2015	retrospektywne jednośrodkowe badanie obserwacyjne	chorzy z cukrzycą typu 1 i 2	51 (35 chorych z cukrzycą typu 1 i 16)	do 37 tyg. (średnio 25,5 tyg.)	<ul style="list-style-type: none"> insulina degludec, n=51 	<p><u>Cukrzyca typu 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c}: -0,5 p.p., -5,6%; zmiana dawki insuliny bazowej: 7,1 U, 27,6%; 	<p>W badaniu obserwowano redukcję liczby zdarzeń hipoglikemii, redukcję HbA_{1c} oraz wzrost poziomu satysfakcji pacjentów z leczenia w przypadku zmiany leczenia insuliną</p>

Badanie	Metoda badania	Populacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Interwencja, n	Wyniki	Wnioski autorów
			chorych z cukrzycą typu 2)			<ul style="list-style-type: none"> zmiana liczby zdarzeń hipoglikemii/tydz.: -3,6 zdarzeń, -90,7%; zmiana masy ciała: 0,8 kg, 1,1%. <p><u>Cukrzyca typu 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zmiana HbA_{1c}: -0,7 p.p., -7,2%; zmiana dawki insuliny bazowej: 10,7 U, 14,2%; zmiana liczby zdarzeń hipoglikemii/tydz.: -1,0 zdarzeń, -90,3%; zmiana masy ciała: 1,3 kg, 1,4%. 	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.	<ul style="list-style-type: none"> insulina degludec, n=80 	<p><u>Cukrzyca typu 1:</u> wartości po 24 tyg., p względem wartości początkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c}: 62 mmol/mol, p=ns; BMI: 21,6 kg/m², p=ns; dobowa dawka insuliny bazowej: 0,20 U/kg, p<0,05; dobowa dawka insuliny bolus: 0,37 U/kg, p<0,05; dobowa dawka insuliny łącznie: 0,57 U/kg, p<0,05; liczba zdarzeń hipoglikemii/pacjento-rok: 10,64, p<0,05; liczba zdarzeń ciężkiej hipoglikemii/pacjento-rok: 0, p=ns; liczba zdarzeń nocnej hipoglikemii/pacjento-rok: 0,82, p<0,05. <p><u>Cukrzyca typu 2:</u> wartości po 24 tyg., p względem wartości początkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c}: 58 mmol/mol, p<0,05; BMI: 24,1 kg/m², p=ns; dobowa dawka insuliny bazowej: 0,20 U/kg, p=ns; dobowa dawka insuliny bolus: 0,28 U/kg, p=ns; dobowa dawka insuliny łącznie: 0,47 U/kg, p=ns; liczba zdarzeń hipoglikemii/pacjento-rok: 1, p=ns; liczba zdarzeń ciężkiej hipoglikemii/pacjento-rok: 0, p=ns; liczba zdarzeń nocnej hipoglikemii/pacjento-rok: 0, p=ns. 	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.
Landstedt-Hallin 2015	prospektywne badanie obserwacyjne	chorzy z cukrzycą typu 1	357	20 tyg.	<ul style="list-style-type: none"> insulina degludec, n=357 	<p>Wartość początkowa vs wartość końcowa:</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c}: 68,9 [SD=15,7] vs 65,8 [SD=14,3] mmol/mol, MD=3,2 	Według autorów badania z powodu obserwowanej poprawy kontroli glikemii i redukcji dawki insuliny należy przypuszczać,

Badanie	Metoda badania	Populacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Interwencja, n	Wyniki	Wnioski autorów
						[SD=9,3] mmol/mol, p<0,0001; <ul style="list-style-type: none"> liczba zdarzeń hipoglikemii: 8,2 [SD=8,9] vs 6,4 [SD=7,6] zdarzeń/pacjenta/4 tygodnie, p<0,0001; liczba zdarzeń hipoglikemii nocnej: 1,6 [SD=2,9] vs 0,7 [2,0] zdarzeń/pacjenta/4 tygodnie, p<0,0001; mediana redukcji dawki insuliny: 12%. 	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.	<ul style="list-style-type: none"> 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"> stężenie glukozy we krwi: 149,4 mg/dl, p=ns; stężenie 1,5-anhydroglucitolu: 9,7 µg/ml, p=ns; dawka insuliny bolus: 19,0 U/dzień, p=ns; dawka insuliny bazowej: 12,3 U/dzień, p<0,05; masa ciała: 57,5 kg, p=ns. <p><u>Cukrzyca typu 2:</u> wartości po 24 tyg., p względem wartości początkowej:</p> <ul style="list-style-type: none"> stężenie glukozy we krwi: 142,1 mg/dl, p=ns; stężenie 1,5-anhydroglucitolu: 10,4 µg/ml, p=ns; dawka insuliny bolus: 20,0 U/dzień, p=ns; dawka insuliny bazowej: 11,4 U/dzień, p<0,05; masa ciała: 66,9 kg, p=ns; wynik ca kowity kwestionariusza DTR-QOL: na początku badania: 54,8 [SD=11,3] pkt; po 24 tygodniach: 59,0 [SD=12,9] pkt, p<0,05. 	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.
Shimoda 2016	prospektywne badanie obserwacyjne	chorzy z cukrzycą typu 1 i 2	228 (93 chorych z cukrzycą typu 1 i 135 chorych z cukrzycą typu 2)	12 mies.	<ul style="list-style-type: none"> insulina degludec, n=228 	<p><u>Cukrzyca typu 1:</u> wartość na początku vs wartość końcowa, p względem wartości początkowej</p> <ul style="list-style-type: none"> HbA_{1c}: 8,7 [SD=1,4]% na początku badania vs 8,4 [SD=1,4]% na koniec badania, p<0,01; BMI: 22,2 [SD=3,3] kg/m² vs 22,6 [SD=3,5] kg/m², p<0,01; dawka insuliny bazowej: p=ns; dawka insuliny bolus: p<0,01; 	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.

Badanie	Metoda badania	Populacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Interwencja, n	Wyniki	Wnioski autorów
						<ul style="list-style-type: none"> • liczba zdarzeń hipoglikemii/pacjento-rok: 4,06 vs 2,58, $p < 0,05$; • liczba zdarzeń hipoglikemii nocnej/pacjento-rok: 0,57 vs 0,14, $p < 0,05$; • liczba zdarzeń hipoglikemii ciężkiej/pacjento-rok: 0,01 vs 0,01, $p = ns$. <p><u>Cukrzyca typu 2:</u> wartość na początku vs wartość końcowa, p względem wartości początkowej</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c}: 8,1 [SD=1,4]% na początku badania vs 7,8 [SD=1,4]% na koniec badania, $p < 0,001$; • BMI: 25,0 [SD=4,0] kg/m² vs 25,2 [SD=4,5] kg/m², $p = 0,522$; • dawka insuliny bazowej: $p = ns$; • dawka insuliny bolus: $p = ns$; • liczba zdarzeń hipoglikemii/pacjento-rok: 0,99 vs 0,46, $p < 0,05$; • liczba zdarzeń hipoglikemii nocnej/pacjento-rok: 0,13 vs 0,02, $p < 0,05$; • liczba zdarzeń hipoglikemii ciężkiej/pacjento-rok: 0,00 vs 0,00, $p = ns$. 	
Yamamoto 2016	wieloośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne	chorzy z cukrzycą typu 1	21	5 dni	<ul style="list-style-type: none"> • insulina degludec, n=21 	W badaniu obserwowano istotną statystycznie redukcję średniej amplitudy zmian glikemii (MAGE, <i>Mean Amplitude of Glucose Excursions</i>) 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.
Philis-Tsimikas 2016	metaanaliza 8 randomizowanych badań klinicznych	chorzy z cukrzycą typu 1 i 2	IDeg, n=3454 IGlar, n=1709	Do 2 lat	<ul style="list-style-type: none"> • insulina degludec, n=3454 • insulina glargine, n=1709 	<p><u>IDeg vs IGlar:</u> Potwierdzona hipoglikemia, cały okres leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy z cukrzycą typu 1: IRR=1,08 [95%CI: 0,94; 1,23], $p = ns$; • chorzy z cukrzycą typu 2 wcześniej nieleczeni insuliną: IRR=0,82 [95%CI: 0,71; 0,94], $p \leq 0,05$; • chorzy z cukrzycą typu 2: IRR=0,85 [95%CI: 0,76; 0,94], 	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.

Badanie	Metoda badania	Populacja	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Interwencja, n	Wyniki	Wnioski autorów
						<p>$p \leq 0,05$.</p> <p>Nocna potwierdzona hipoglikemia, cały okres leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none">• chorzy z cukrzycą typu 1: IRR=0,80 [95%CI: 0,67; 0,96], $p \leq 0,05$;• chorzy z cukrzycą typu 2 wcześniej nieleczeni insulin: IRR=0,61 [95%CI: 0,48; 0,78], $p \leq 0,05$;• chorzy z cukrzycą typu 2: IRR=0,68 [95%CI: 0,58; 0,81], $p \leq 0,05$.	

Wyniki dla IDeg stosowanej w cukrzycy typu 2 w schemacie 'basal-bolus'

Analizę skuteczności insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine stosowaną jako insulina bazowa w ramach terapii w schemacie 'basal-bolus' oparto na wynikach jednego badania – BEGIN Basal-Bolus Type 2 (horyzont 52 tyg., populacja 1 006 pacjentów).

Szczegółowe wyniki w AKL wnioskodawcy.

Wyniki z ww. badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie zmiany HbA_{1c} (p.p.), odsetka pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7% oraz zmiany poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) w horyzoncie 52 tyg. Wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 w horyzoncie 78 tyg. wykazały istotnie statystycznie **mniejszą** redukcję poziomu HbA_{1c} (p.p.) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine: WMD=0,16, 95% CI=(0,02; 0,30), p=0,0220. Górna granica przedziału ufności nie przekracza jednak marginesu *non-inferiority* zdefiniowanego przy projektowaniu badania BEGIN Basal-Bolus Type 2 (horyzont 52 tyg.), co wskazuje na równoważność terapii względem tego punktu końcowego.

Analiza wyników dla dawki insuliny bazowej (U/kg) stosowanej na koniec badania wskazuje na istotnie statystycznie **wyższą** dawkę stosowaną w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg.: MD=0,06, 95% CI=(0,00; 0,12), p=0,0437. Stosunek dawki insuliny degludec do dawki insuliny glargine wyniósł 1,09. Wyniki analizy dla dawki insuliny bolus stosowanej na koniec badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, przy numerycznie niższej dawce w grupie insuliny degludec. Stosunek dawki bolus w grupie insuliny degludec do dawki w grupie insuliny glargine wyniósł 0,97.

Wyniki analizy wskazują, że stosowanie insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg. wiąże się z istotnie statystycznie **większą** poprawą jakości życia (ocenianej za pomocą kwestionariusza SF-36) dla elementu 'wymiar fizyczny: dolegliwości bólowe': MD=1,40, 95% CI=(0,10; 2,70), p=0,0350.

Wyniki porównania insuliny degludec z insuliną glargine w zakresie hipoglikemii wskazują na:

- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii oraz potwierdzonej hipoglikemii dziennej,
- brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania potwierdzonej hipoglikemii ogółem oraz na istotnie statystycznie **mniejszą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg. (zbliżone wyniki uzyskano dla horyzontu 78 tyg.):
 - IRD=-2,563, 95% CI=(-3,055; -2,070), p<0,0001,
 - IRR=0,795, 95% CI=(0,762; 0,828), p<0,0001,
- istotnie statystycznie:
 - **mniejszą** częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z IGlar w horyzoncie 52 tyg. (zbliżone wyniki uzyskano dla horyzontu 78 tyg.):
 - OR=0,73, 95% CI=(0,54; 0,97), p=0,0294,
 - RD=-7,84, 95% CI=(-14,93; -0,74), p=0,0305,
 - **mniejszą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg. (zbliżone wyniki uzyskano dla horyzontu 78 tyg.):
 - IRD=-0,448, 95% CI=(-0,627; -0,268), p<0,0001,
 - IRR=0,735, 95% CI=(0,655; 0,824), p<0,0001.

W grupie IDeg wykazano zatem istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem oraz potwierdzonej hipoglikemii nocnej niż w grupie IGlar.

Analizę bezpieczeństwa oparto na wynikach badania BEGIN Basal-Bolus Type 2.

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie występowania zgonów oraz poważnych zdarzeń niepożądanych.

Analiza punktów końcowych dot. zdarzeń niepożądanych wykazała istotne statystycznie różnice pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine dla następujących punktów końcowych:

- zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) – wykazano **częstsze** występowanie zdarzeń niepożądanych mających możliwy

związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg.:

- IRR=0,064, 95% CI=(0,013; 0,115), p=0,0143,
- IRD=1,571, 95% CI=(1,045; 2,363), p=0,0298,
- zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insuliną bazową) – wykazano **częstsze** występowanie zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa), w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 78 tyg.:
 - IRD=0,056, 95% CI=(0,009; 0,103), p=0,0191,
 - IRR=1,382, 95% CI=(1,029; 1,855), p=0,0313,
- zaburzenia układu nerwowego, ból głowy – wykazano **większą** liczbę zdarzeń bólu głowy w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg.:
 - IRD=0,064, 95% CI=(0,014; 0,114), p=0,0128,
 - IRR=1,593, 95% CI=(1,052; 2,411), p=0,0279,
- urazy, zatrucia i powikłania zabiegów, podanie niewłaściwego leku – wykazano w horyzoncie 52 tyg.:
 - **częstsze** występowanie analizowanego zdarzenia niepożądanego w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar:
 - OR=2,44, 95% CI=(1,15; 5,19), p=0,0206,
 - RD=4,25, 95% CI=(1,38; 7,12), p=0,0037,
 - **większą** liczbę zdarzeń w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg.:
 - IRD=0,049, 95% CI=(0,019; 0,079), p=0,0013,
 - IRR= 2,542, 95% CI=(1,216; 5,311), p=0,0131,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, ból stawów – w horyzoncie 52 tyg. wykazano:
 - **mniejszą** częstość występowania ww. punktu końcowego w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar w horyzoncie 52 tyg.:
 - OR=0,51, 95% CI=(0,29; 0,91), p=0,0235,
 - RD=-3,72, 95% CI=(-7,37; -0,07), p=0,0457,
 - **mniejszą** liczbę zdarzeń w grupie IDeg w porównaniu z IGlar
 - IRD=-0,065, 95% CI=(-0,110; -0,020), p=0,0046,
 - IRR=0,437, 95% CI=(0,269; 0,708), p=0,0008.
- zdarzenia niepożądane mające prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bolus) – wykazano **większą** liczbę zdarzeń w grupie IDeg w porównaniu z IGlar w horyzoncie 52 tyg.:
 - IRD=0,051, 95% CI=(0,01; 0,091), p=0,0146,
 - IRR=1,745, 95% CI=(1,039; 2,932), p=0,0354,

Analiza wyników dla pozostałych punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała.

Analiza powyższych wyników wskazuje, że insulina degludec ma porównywalny profil bezpieczeństwa do profilu insuliny glargine, w przypadku stosowania jako insulina bazowa w schemacie 'basal-bolus'.

Wyniki metaanaliz dla porównania z IGlar/IDet łącznie

Wyniki metaanaliz dla porównania z IGlar/IDet łącznie były spójne z wynikami metaanaliz dla porównania z IGlar (komparator główny; szczegółowe wyniki w Aneksie 5 w AKL wnioskodawcy).

Dodatkowe dane

Wnioskodawca zaprezentował również wyniki metaanalizy częstości występowania dziennej i nocnej nieciężkiej hipoglikemii oraz ciężkiej hipoglikemii związanych ze stosowaniem insuliny degludec i insuliny glargine, przeprowadzonej na podstawie przedłużonych obserwacji sześciu randomizowanych badań klinicznych (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę), przedstawiono w poniższej tabeli.

Wyniki zaprezentowano bez umieszczenia wykresów forest-plot, stąd analityk nie jest w stanie zweryfikować poprawności obliczeń w metaanalizach.

Tabela 40. Porównanie częstości występowania epizodów nieciężkiej i ciężkiej hipoglikemii w grupach IDeg i IGlar na podstawie metaanalizy przedłużonych obserwacji badań (dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę).

	Nieciężka hipoglikemia		Ciężka hipoglikemia
	dzienna	nocna	
T1DM_{basal-bolus}			
IRR (95% CI)			
T2DM_{chorzy nieleczeni insuliną}			
IRR (95% CI)			
T2DM_{basal-bolus}			
IRR (95% CI)			
* p<0,05			

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Do analizy ilościowej bezpieczeństwa włączono cztery badania bezpośrednio porównujące insulinę degludec z wybranym komparatorem (insulina glargine – komparator główny, insulina detemir – komparator dodatkowy) dla cukrzycy typu 1 oraz siedem badań bezpośrednio porównujących insulinę degludec z wybranym komparatorem (insulina glargine – komparator główny) dla cukrzycy typu 2.

Wyniki analizy w podziale na cukrzycę typu 1 i cukrzycę typu 2 przedstawiono poniżej.

Ze względu na zdecydowanie większą sprzedaż (76%) główny komparator dla insuliny degludec spośród insulin długodziałających w warunkach polskich („istniejąca praktyka”) stanowi insulina glargine. Z tego względu w analizie podstawowej wyniki porównań bezpośrednich insuliny degludec z poszczególnymi insulinami długodziałającymi (insuliną glargine i insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 1) analizowano osobno. Wyniki metaanaliz dla porównania z IGlar/IDet łącznie przedstawiono w aneksie 5 w AKW.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (długodziałające analogi insuliny, insulina NPH i mieszanki insulinowe) będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus (Analiza problemu decyzyjnego). W związku z tym w ramach analizy podstawowej analizowano badania oceniające stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi. Ocenę bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec w schemacie ‘basal-bolus’ przedstawiono w aneksie 6 w AKW.

Cukrzyca typu 1

IDeg vs IGlar/IDet

Zgony

Częstość zgonów oceniano w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz Davies 2014. Wyniki z poszczególnych badań przedstawiono poniżej.

Zgon z dowolnej przyczyny

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki dla porównania insuliny degludec z insuliną glargine (pochodzące z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1) oraz dla porównania insuliny degludec z insuliną detemir (pochodzące z badania Davies 2014) dot. zgonu z dowolnej przyczyny.

Insulina degludec vs insulina glargine

Uzyskane wyniki wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze którejkolwiek z porównywanych interwencji w zakresie mniejszej liczby zgonów z dowolnej przyczyny.

Insulina degludec vs insulina detemir

Uzyskane wyniki wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze którejkolwiek z porównywanych interwencji w zakresie mniejszej liczby zgonów z dowolnej przyczyny.

Tabela 41. Zgon z dowolnej przyczyny – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa	n/N	n/N	OR	RD	NNT (95% CI)
---------	----------	-----------	-------	-----	-----	----	----	--------------

			IDeg	(IDeg)	(komparator)	OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	2/472 (0,4%)	1/154 (0,6%)	0,65 (0,06; 7,23)	0,7268	-0,23 (-1,62; 1,17)	0,7517	443,22 NNT (85,34 NNH; 61,61 NNT)
	104 tyg.			4/472 (0,8%)	3/154 (1,9%)	0,43 (0,10; 1,94)	0,2730	-1,10 (-3,43; 1,23)	0,3554	90,86 NNT (81,06 NNH; 29,11 NNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet										
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	0/301 (0,0%)	0/152 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,01; 1,01)	1,0000	N.A. NNH (98,62 NNH; 98,62 NNT)

Zgon związany z zastosowanym leczeniem

Insulina degludec vs insulina glargine

Zgon związany z zastosowanym leczeniem raportowano w badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 1 (porównanie IDeg vs IGlar). W horyzoncie 52 tyg. odnotowano jeden zgon w grupie insuliny glargine. Wyniki wskazują na brak możliwości wnioskowania o przewadze którejkolwiek z porównywanych interwencji w zakresie mniejszej liczby zgonów związanych z zastosowanym leczeniem.

Insulina degludec vs insulina detemir

W badaniu Davies 2014 (porównanie IDeg vs IDet) nie wystąpiły zgony w trakcie trwania badania, i tym samym nie wystąpił zgon związany z zastosowanym leczeniem.

Tabela 42. Zgon związany z zastosowanym leczeniem – cukrzyca typu 1.

Badanie / Horyzont / Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (komparator)	OR		RD		NNT (95% CI)
				OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar								
BEGIN Basal-Bolus Type 1 / 52 tyg. / SAS	IDeg	0/472 (0,0%)	1/154 (0,6%)	0,11 (0,00; 2,67)	0,1741	-0,65 (-2,22; 0,92)	0,4172	154,00 NNT (108,76 NNH; 45,08 NNT)
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet								
Davies 2014 / 26 tyg. / SAS	IDeg	0/301 (0,0%)	0/152 (0,0%)	-	-	0,00 (-1,01; 1,01)	1,0000	N.A. NNH (98,62 NNH; 98,62 NNT)

Poważne zdarzenia niepożądane

Punkty końcowe, dla których wyniki dostępne były z co najmniej jednego badania, i tym samym było możliwe przeprowadzenie metaanalizy, zostały omówione osobno. Pozostałe poważne zdarzenia niepożądane (raportowane tylko w jednym badaniu) zostały przedstawione w rozdz. 8.1.1.2.5. w AKW.

Poważne zdarzenia niepożądane ogółem

Poważne zdarzenia niepożądane ogółem raportowano we wszystkich badaniach dot. cukrzycy typu 1 włączonych do niniejszego przeglądu.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 101 w AKW).

Uzyskane wyniki dot. liczby zdarzeń nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine (Tab. 102 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Insulina degludec vs insulina detemir

Analiza liczby zdarzeń wykazała brak istotnych statystycznie różnic w liczbie poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie IDeg w porównaniu z IDet w horyzoncie 26 tyg. oraz istotnie statystycznie mniejszą liczbę poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie IDeg w horyzoncie 52 tyg. (Tab. 102 w AKW):

- IRD=-0,12, 95% CI=(-0,229; -0,011), p=0,0307,
- IRR=0,657, 95% CI=(0,46; 0,94), p=0,0217.

Tabela 43. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie / Horyzont / Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
		N	liczba zdarzeń	pacj-lata	N	liczba zdarzeń	pacj-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet											
Davies 2014 / 26 tyg. / SAS	IDeg	301	33	149,98	152	13	75,74	0,048 (-0,071; 0,168)	0,4284	1,282 (0,675; 2,435)	0,4482
Davies 2014 / 52 tyg. / SAS	IDeg	301	69	299,97	152	53	151,48	-0,12 (-0,229; -0,011)	0,0307	0,657 (0,46; 0,94)	0,0217

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Poważne zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania oceniane były w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz Birkeland 2011.

*Insulina degludec vs insulina glargine*Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki dla zaburzeń metabolizmu i odżywiania ogółem, hipoglikemii, utraty przytomności spowodowanej hipoglikemią oraz kwasicy ketonowej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine (Tab. 103 w AKW). Również analiza liczby zdarzeń nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami (Tab. 104 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Poważne zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi oceniane były w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz Birkeland 2011.

*Insulina degludec vs insulina glargine*Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki te wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlär w zakresie ww. punktów końcowych. Analiza liczby zdarzeń dla zaburzeń żołądkowo-jelitowych ogółem wskazuje na istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń niepożądanych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 104 tyg. (BEGIN Basal-Bolus Type 1):

- IRD=0,010, 95% (0,003; 0,0017), p=0,0082.

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ogółem pomiędzy IDeg i IGlär (Ryc. 41 i 42 w AKW).

Tabela 44. Poważne zdarzenia niepożądane: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie / Horyzont / Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
		N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlär											
Ogółem											
BEGIN Basal-Bolus Type 1 / 104 tyg. / ETS	IDeg	351	7	699,60	118	0	235,19	0,010 (0,003; 0,017)	0,0082	-	-

Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem

Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem oceniane były w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz BEGIN Flex T1.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie analizowanych punktów końcowych (Tab. 107 w AKW). Również analiza liczby zdarzeń nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tab. 108 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanaliz wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie ww. punktów końcowych.

Inne poważne zdarzenia niepożądane

Inne poważne zdarzenia niepożądane raportowano w badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 1.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki z ww. badania wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy insuliny glargine (dla miary względnej) w horyzoncie 104 tyg.:

- OR=0,26, 95% CI=(0,07; 0,99), p=0,0478.

Również analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy insuliny glargine (dla miary względnej) w horyzoncie 104 tyg. w przeliczeniu na pacjenta-lata:

- IRR=0,224, 95% CI=(0,063; 0,794), p=0,0205.

Pozostałe wyniki (zarówno dla odsetka pacjentów jak i liczby zdarzeń) były nieistotne statystycznie (Tab. 109 i 110 w AKW).

Tabela 45. Inne poważne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar										
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	104 tyg.	ETS	IDeg	4/351 (1,1%)	5/118 (4,2%)	0,26 (0,07; 0,99)	0,0478	-3,10 (-6,90; 0,70)	0,1101	32,28 NNT (142,30 NNH; 14,50 NNT)

Tabela 46. Inne poważne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie / Horyzont / Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
		N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar											
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze											
Ogółem											
BEGIN Basal-Bolus Type 1 / 104 tyg. / ETS	IDeg	351	4	699,60	118	6	235,19	-0,020 (-0,041; 0,001)	0,0668	0,224 (0,063; 0,794)	0,0205

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane raportowano we wszystkich czterech badaniach włączonych do niniejszego przeglądu.

W badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 1 wyniki dot. zdarzeń niepożądanych raportowane były bardzo szczegółowo, tj. przedstawiono dane dot. zdarzeń, które wystąpiły u co najmniej jednego pacjenta. Z tego względu w niniejszym przeglądzie ograniczono się do ekstrakcji zdarzeń niepożądanych:

- w podziale na zaburzenia poszczególnych układów,

- występujących u $\geq 5\%$ pacjentów,
- występujących u $< 5\%$, o ile dane zdarzenie niepożądane raportowane było również w innym badaniu.

Wyróżniono te grupy zdarzeń niepożądanych, które były raportowane w więcej niż jednym badaniu, i dla których było możliwe przeprowadzenie metaanalizy. Pozostałe grupy i zdarzenia niepożądane zestawiono w rozdz. 8.1.1.3.13 w AKW.

Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupą insuliny degludec i grupą insuliny glargine (Tab. 111 w AKW).

Wyniki z badania Birkeland 2011 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie IDeg (B) w porównaniu z grupą IGLar w horyzoncie 16 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=-2,598, 95% CI=(-4,414; -0,782), p=0,0051,
- IRR=0,715, 95% CI=(0,565; 0,905), p=0,0052.

Pozostałe wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej (Tab. 112 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie liczby zdarzeń niepożądanych ogółem w horyzoncie 16-52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata.

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy grupą insuliny degludec i grupą insuliny detemir (Tab. 111 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w horyzoncie 26 tyg. (badanie Davies 2014) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=0,686, 95% CI=(0,078; 1,294), p=0,0269,
- IRR=1,149, 95% CI=(1,013; 1,303), p=0,0307.

Tabela 47. Zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie / Horyzont / Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
		N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar											
Birkeland 2011 / 16 tyg. / ITT	IDeg (A)	59	157	18,09	59	165	18,09	-0,442 (-2,386; 1,502)	0,6557	0,952 (0,765; 1,184)	0,6558
	IDeg (B)	60	120	18,40				-2,598 (-4,414; -0,782)	0,0051	0,715 (0,565; 0,905)	0,0052
	IDeg (łącznie)	119	277	36,49				-1,529 (-3,183; 0,125)	0,0700	0,832 (0,686; 1,009)	0,0620
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet											
Davies 2014 / 26 tyg. / SAS	IDeg	301	794	149,98	152	349	75,74	0,686 (0,078; 1,294)	0,0269	1,149 (1,013; 1,303)	0,0307

Łagodne zdarzenia niepożądane

Łagodne zdarzenia niepożądane oceniane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania i liczby zdarzeń dla ocenianego punktu końcowego (Tab. 113 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego.

Insulina degludec vs insulina detemir

W badaniu Davies 2014 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania łagodnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupą IDeg i IDet.

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie większą liczbę łagodnych zdarzeń niepożądanych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w horyzoncie 26 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=0,658, 95% CI=(0,105; 1,211), p=0,0198,
- IRR=1,174, 95% CI=(1,022; 1,348), p=0,0234.

Tabela 48. Łagodne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie / Horyzont / Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
		N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet											
Davies 2014 / 26 tyg. / SAS	IDeg	301	667	149,98	152	287	75,74	0,658 (0,105; 1,211)	0,0198	1,174 (1,022; 1,348)	0,0234

Umiarkowane zdarzenia niepożądane

Umiarkowane zdarzenia niepożądane oceniane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego (Tab. 115). Podobnie analiza liczby zdarzeń wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tab. 116 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego.

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Ciężkie zdarzenia niepożądane

Ciężkie zdarzenia niepożądane oceniane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego (Tab. 117 w AKW). Również

analiza liczby zdarzeń wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami (Tab. 118 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego.

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa)

Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) oceniane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi terapiami (Tab. 119 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotne statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 52 tyg. (badanie BEGIN Basal-Bolus Type 1) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=0,121, 95% CI=(0,029; 0,212), p=0,0096,
- IRR=1,545, 95% CI=(1,067; 2,237), p=0,0212.

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego.

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Tabela 49. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie / Horyzont / Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
		N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar											
BEGIN Basal-Bolus Type 1 / 52 tyg. / SAS	IDeg	472	161	470,38	154	34	153,47	0,121 (0,029; 0,212)	0,0096	1,545 (1,067; 2,237)	0,0212

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia oceniano we wszystkich badaniach dot. cukrzycy typu 1 włączonych do niniejszego przeglądu.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie analizowanego punktu końcowego (Tab. 121 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine.

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi raportowane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania analizowanych punktów końcowych pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 123 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała, że stosowanie insuliny degludec wiąże się z istotnie statystycznie większą liczbą zakażeń górnych dróg oddechowych w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 52 tyg. (wyniki badania BEGIN Basal-Bolus Type 1) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=0,090, 95% CI=(0,006; 0,173), p=0,0360.

Wyniki badania BEGIN Flex T1 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń związanych z wirusowym zapaleniem żołądka i jelit w horyzoncie 52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=-0,054, 95% CI=(-0,104; -0,004), p=0,0346
- IRR=0,384, 95% CI=(0,175; 0,847), p=0,0177.

Pozostałe wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej (Tab. 124 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla następujących punktów końcowych związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi:

- zapalenie nosogardła,
- zakażenie górnych dróg oddechowych,
- zapalenie zatok,
- nieżyt żołądka i jelit,
- wirusowe zapalenie żołądka i jelit.

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie nieżyty żołądka i jelit w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg. dla miary bezwzględnej (Ryc. 72 w AKW):

- RD=0,03, 95% CI=(0,00; 0,05), p=0,03.

Pozostałe wyniki metaanaliz wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianych punktów końcowych.

Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 52 tyg. wykazała:

- istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń nieżyty żołądka i jelit w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine zarówno dla miary bezwzględnej (IRD_{FE}) jak i miary względnej (IRR_{FE}) w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - IRD_{FE}=0,0327, 95% CI=(0,0051; 0,0602), p=0,0200,
 - IRR_{FE}=1,9364, 95% CI=(1,0086; 3,7174), p=0,0471,

oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGlar w zakresie pozostałych punktów końcowych.

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania i liczby zdarzeń zapalenia nosogardła i zakażenia górnych dróg oddechowych.

Tabela 50. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar													
Zakażenie górnych dróg oddechowych													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	131	470,38	154	29	153,47	0,090 (0,006; 0,173)	0,0360	1,474 (0,986; 2,204)	0,0588
Wirusowe zapalenie żołądka i jelit													
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	329	11	327,87	161	14	160,45	-0,054 (-0,104; -0,004)	0,0346	0,384 (0,175; 0,847)	0,0177

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi raportowane były w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz BEGIN Flex T1.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z badania BEGIN Flex T1 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania biegunki w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg.:

- OR=0,35, 95% CI=(0,14; 0,85), p=0,0199,
- RD=-4,72, 95% CI=(-9,14; -0,29), p=0,0366.

Pozostałe wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianych punktów końcowych oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGLar w zakresie pozostałych punktów końcowych (Tab. 125 w AKW)

Analiza liczby zdarzeń wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy liczbą zdarzeń występujących w grupie insuliny degludec i w grupie insuliny glargine dla analizowanych punktów końcowych (Tab. 126 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla następujących punktów końcowych związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi:

- nudności,
- biegunka,
- wymioty.

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianych punktów końcowych.

Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 52 tyg. wskazuje na:

- istotnie statystycznie mniejszą liczbę wymiotów w grupie IDeg w porównaniu do grupy IGLar, w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - $IRD_{FE} = -0,0533$, 95% CI=(-0,0920; -0,0145), p=0,0071,
 - $IRR_{FE} = 0,4840$, 95% CI=(0,3030; 0,7733), p=0,0024.

oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGLar w zakresie pozostałych punktów końcowych.

Tabela 51. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (odsetek pacjentów)– cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar										
Biegunka										

Badanie	Horyzo	Populac	Grupa IDeg	n/N	n/N	OR		RD		NNT (95% CI)
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	9/329 (2,7%)	12/161 (7,5%)	0,35 (0,14; 0,85)	0,019 9	-4,72 (-9,14; -0,29)	0,0366	21,20 NNT (10,94; 339,52) NNT

Zaburzenia układu nerwowego

Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami układu nerwowego raportowane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanych zdarzeń niepożądanych pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 127 w AKW).

Wyniki z badania BEGIN Flex T1 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń związanych z wystąpieniem bólu głowy w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=-0,113, 95% CI=(-0,210; -0,016), p=0,0218,
- IRR=0,622, 95% CI=(0,426; 0,908), p=0,0138.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (szczegóły w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania bólu głowy.

Metaanaliza liczby zdarzeń wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami układu nerwowego – ból głowy w horyzoncie 52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata.

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania bólu głowy.

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń związanych z wystąpieniem bólu głowy w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny detemir w horyzoncie 26 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=0,275, 95% CI=(0,126; 0,424), p=0,0003,
- IRR=2,39, 95% CI=(1,369; 4,172), p=0,0022.

Tabela 52. Zaburzenia układu nerwowego (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar													
Ból głowy													
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	329	61	327,87	161	48	160,45	-0,113 (-0,210; -0,016)	0,0218	0,622 (0,426; 0,908)	0,0138
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet													
Ból głowy													
Davies 2014	26 tyg.	SAS	IDeg	301	71	149,98	152	15	75,74	0,275 (0,126; 0,424)	0,0003	2,39 (1,369; 4,172)	0,0022

Urazy, zatrucia i powikłania zabiegów

Zdarzenia niepożądane związane z urazami, zatruciami i powikłaniami zabiegów raportowane były w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz BEGIN Flex T1.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania oraz w liczbie zdarzeń analizowanych punktów końcowych (Tab. 129 i 130 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Przeprowadzenie metaanalizy było możliwe dla odsetka pacjentów, u których nastąpiło podanie niewłaściwego leku. Metaanaliza wyników wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w horyzoncie 52 tyg. w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Metaanaliza liczby zdarzeń wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie ocenianego punktu końcowego w horyzoncie 52 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia raportowane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014.

*Insulina degludec vs insulina glargine*Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanych punktów końcowych pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 131 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń związanych z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem w horyzoncie 52 tyg. w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine (wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=-0,142, 95% CI=(-0,251; -0,034), p=0,0103,
- IRR=0,636, 95% CI=(0,466; 0,869), p=0,0044.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znaczenia statystycznego (Tab. 132 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 52 tyg. wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – ból jamy ustnej i gardła, kaszel, w przeliczeniu na pacjento-lata.

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania i liczby zdarzeń kaszlu.

Tabela 53. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar													
Ogółem													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	117	470,38	154	60	153,47	-0,142 (-0,251; -0,034)	0,0103	0,636 (0,466; 0,869)	0,0044

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania raportowane były w trzech badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1, BEGIN Flex T1 oraz Davies 2014.

*Insulina degludec vs insulina glargine*Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanych punktów końcowych pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 133 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń związanych z hipoglikemią w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg. (wyniki z badania BEGIN Flex T1):

- IRD=-0,134, 95% CI=(-0,227; -0,041), p=0,0047,
- IRR=0,532, 95% CI=(0,356; 0,794), p=0,0020.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (szczegóły w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 52 tyg. wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania – hipoglikemia, zarówno dla miary względnej (IRR_{RE}) i bezwzględnej (IRD_{RE}) w przeliczeniu na pacjento-lata.

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania i liczby zdarzeń zaburzeń metabolizmu i odżywiania - hipoglikemii.

Tabela 54. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar													
Hipoglikemia													
BEGIN Flex T1	52 tyg.	SAS	IDeg Free-Flex	329	50	327,87	161	46	160,45	-0,134 (-0,227; -0,041)	0,0047	0,532 (0,356; 0,794)	0,0020

Inne zdarzenia niepożądane

Inne zdarzenia niepożądane raportowane były w dwóch badaniach: BEGIN Basal-Bolus Type 1 oraz BEGIN Flex T1.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z badania BEGIN Basal-Bolus Type 1 wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine w horyzoncie 52 tyg.:

- OR=0,31, 95% CI=(0,13; 0,73), p=0,0074,
- RD=-4,81, 95% CI=(-9,10; -0,52), p=0,0279.

Pozostałe wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie częstości występowania ocenianych punktów końcowych (Tab. 135 w AKW).

Również analiza liczby zdarzeń w badaniu BEGIN Basal-Bolus Type 1 wykazała istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń związanych z zaburzeniami układu immunologicznego ogółem w grupie IDeg w porównaniu do grupy IGlar w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=-0,055, 95% CI=(-0,101; -0,008), p=0,0205,
- IRR=0,299, 95% CI=(0,132; 0,678), p=0,0038.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (Tab. 136 w AKW).

Tabela 55. Inne zdarzenia niepożądane (odsetek pacjentów)– cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar										
Zaburzenia układu immunologicznego										
Ogółem										
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	11/472 (2,3%)	11/154 (7,1%)	0,31 (0,13; 0,73)	0,0074	-4,81 (-9,10; -0,52)	0,0279	20,78 NNT (10,99; 191,18) NNT

Tabela 56. Inne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 1. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjentolata	N	liczba zdarzeń	pacjentolata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar													
Zaburzenia układu immunologicznego													
Ogółem													
BEGIN Basal-Bolus Type 1	52 tyg.	SAS	IDeg	472	11	470,38	154	12	153,47	-0,055 (-0,101; -0,008)	0,0205	0,299 (0,132; 0,678)	0,0038

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowane było we wszystkich badaniach dla cukrzycy typu 1 włączonych do niniejszego przeglądu.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania analizowanego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 137 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie niższego odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych pomiędzy grupami insuliny degludec i insuliny glargine.

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Zmiana masy ciała

Zmiana masy ciała raportowana była we wszystkich badaniach dla cukrzycy typu 1 włączonych do niniejszego przeglądu.

Insulina degludec vs insulina glargine

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z badania BEGIN Flex T1 wskazują na istotnie statystycznie mniejszy przyrost masy ciała (kg) w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGLar w horyzoncie 26 tyg.:

- MD=-0,80, 95% CI=(-1,48; -0,12), p=0,0223.

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie zmiany masy ciała (kg).

Insulina degludec vs insulina detemir

Wyniki badania Davies 2014 wskazują na istotnie statystycznie większy przyrost masy ciała (kg) w grupie pacjentów stosujących insulinę degludec w porównaniu z grupą stosującą insulinę detemir:

- horyzont 26 tyg.: MD=1,10, 95% CI=(0,55; 1,65), p=0,0001,
- horyzont 52 tyg.: MD=1,07, 95% CI=(0,47; 1,67), p=0,0005.

Tabela 57. Zmiana masy ciała (kg) – cukrzyca typu 1.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Komparator			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGLar											
BEGIN Flex T1	26 tyg.	FAS	IDeg Forced-Flex	164	1,20	3,50	164	1,60	3,70	-0,40 (-1,18; 0,38)	0,3153
			IDeg	165	0,80	2,50				-0,80 (-1,48; -0,12)	0,0223
			IDeg (łącznie)	329	1,00	3,05				-0,60 (-1,26; 0,06)	0,0733
	52 tyg.		IDeg Free-Flex	329	1,30	3,60	164	1,90	4,50	-0,60 (-1,39; 0,19)	0,1377
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IDet											
Davies 2014	26 tyg.	FAS	IDeg	302	1,50	3,48	153	0,40	2,47	1,10 (0,55; 1,65)	0,0001
	52 tyg.	FAS	IDeg	302	-	-	153	-	-	1,07 (0,47; 1,67)	0,0005

Cukrzyca typu 2

IDeg vs IGLar

Do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie zidentyfikowane badania bezpośrednio porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 2:

- terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (analiza podstawowa): BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long oraz Zinman 2011,
- terapia insuliną bazową w schemacie 'basal-bolus' (analiza dodatkowa): BEGIN Basal-Bolus Type 2.

Ocena bezpieczeństwa dot. porównania insuliny degludec i insuliny glargine została przedstawiona w oparciu o:

- zgony,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- zdarzenia niepożądane,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zmianę masy ciała.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych, w cukrzycy typu 2 (tj. bez ograniczeń do wcześniejszego leczenia zgodnie z wnioskowanym wskazaniem) jedynie niewielki odsetek chorych leczonych obecnie insuliną (długodziałające analogi insuliny, insulina NPH i mieszanki insulinowe) będzie skłonnych zamienić dotychczasowe leczenie na insulinę degludec w skojarzeniu z insuliną bolus. W związku z tym w ramach analizy podstawowej analizowano badania oceniające stosowanie insuliny degludec w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Ocenę bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec w schemacie 'basal-bolus' przedstawiono w aneksie 6 w AKW.

Poniżej przedstawiono wyniki analizy skuteczności dla insuliny degludec stosowanej w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Zgony

Częstość zgonów oceniano w czterech badaniach: BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME, BEGIN Once Long. Wyniki z poszczególnych badań przedstawiono poniżej.

Zgon z dowolnej przyczyny

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami.

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy (dla obu wariantów) wskazują na przewagę insuliny degludec w zakresie mniejszej liczby zgonów z dowolnej przyczyny, przy czym wynik nie jest znamieny statystycznie.

Tabela 58. Zgon z dowolnej przyczyny – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar										
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	0/230 (0,0%)	1/229 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,15)	0,4984	-0,44 (-1,64; 0,76)	0,4759	229,00 NNT (130,91 NNH; 61,08 NNT)
			IDeg	1/226 (0,4%)		1,01 (0,06; 16,30)	0,9925	0,01 (-1,21; 1,22)	0,9925	17251,33 NNH (81,86 NNH; 82,64 NNT)
			IDeg (łącznie)	1/456 (0,2%)		0,50 (0,03; 8,05)	0,6257	-0,22 (-1,17; 0,74)	0,6558	460,02 NNT (135,41 NNH; 85,23 NNT)
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	0/228 (0,0%)	2/228 (0,9%)	0,20 (0,01; 4,15)	0,2971	-0,88 (-2,35; 0,60)	0,2439	114,00 NNT (167,16 NNH; 42,51 NNT)
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	1/766 (0,1%)	1/257 (0,4%)	0,33 (0,02; 5,37)	0,4395	-0,26 (-1,06; 0,54)	0,5280	386,76 NNT (183,69 NNH; 94,20 NNT)
	104 tyg.			5/766 (0,7%)	4/257 (1,6%)	0,42 (0,11; 1,56)	0,1931	-0,90 (-2,52; 0,71)	0,2734	110,66 NNT (140,14 NNH; 39,67 NNT)

Poważne zdarzenia niepożądane

Punkty końcowe, dla których wyniki dostępne były z co najmniej jednego badania, i tym samym było możliwe przeprowadzenie metaanalizy, zostały omówione osobno. Pozostałe poważne zdarzenia niepożądane (raportowane tylko w jednym badaniu) zostały przedstawione w rozdz. 0. w AKW.

Poważne zdarzenia niepożądane ogółem

Poważne zdarzenia niepożądane ogółem raportowano we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 140 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń w grupie połączonej IDeg w porównaniu z IGlar w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania BEGIN Flex) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=0,053, 95% CI=(0,001; 0,105), p=0,0445.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (Tab. 141 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ocenianego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi terapiami.

Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 26-104 tyg. wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg i IGlar w zakresie liczby poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem w przeliczeniu na pacjento-lata.

Tabela 59. Poważne zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar													
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	230	9	114,61	229	4	114,11	0,043 (-0,018; 0,105)	0,1676	2,240 (0,690; 7,274)	0,1795

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				IDeg	226	11	112,61				0,063 (-0,005; 0,13)	0,0677	2,787 (0,887; 8,751)
IDeg (łącznie)	456	20	227,22				0,053 (0,001; 0,105)	0,0445	2,511 (0,858; 7,346)	0,0928			

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone

Poważne zdarzenia niepożądane związane z nowotworami łagodnymi, złośliwymi i nieokreślonymi oceniane były w dwóch badaniach: BEGIN LOW VOLUME oraz BEGIN Once Long.

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine zarówno w zakresie częstości występowania ocenianego punktu końcowego jak i liczby zdarzeń (Tab. 142 i 143 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie ocenianego punktu końcowego.

Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem

Poważne zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem oceniano w badaniu BEGIN Once Long.

Wyniki badania BEGIN Once Long wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania analizowanych punktów końcowych (Tab. 144 w AKW).

Również analiza liczby zdarzeń nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 145 w AKW).

Inne poważne zdarzenia niepożądane

Inne poważne zdarzenia niepożądane oceniano w dwóch badaniach: BEGIN LOW VOLUME oraz BEGIN Once Long.

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w częstości występowania analizowanych punktów końcowych (Tab. 146 w AKW). Również wyniki dla analizy liczby zdarzeń nie uzyskały znamienności statystycznej (Tab. 147 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie liczby zdarzeń związanych z zaburzeniami serca ogółem w horyzoncie 26-104 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata.

Zdarzenia niepożądane

Zdarzenia niepożądane raportowano we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

Wyróżniono te grupy zdarzeń niepożądanych, które były raportowane w więcej niż jednym badaniu, i dla których było możliwe przeprowadzenie metaanalizy. Pozostałe grupy i zdarzenia niepożądane zestawiono w rozdz. 0. w AKW.

Zdarzenia niepożądane ogółem

Zdarzenia niepożądane ogółem raportowano w pięciu badaniach: BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN FLEX, BEGIN LOW VOLUME oraz BEGIN Once Long.

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie ocenianego punktu końcowego (Tab. 148 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania BEGIN EASY PM) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=1,217, 95% CI=(0,754; 1,680), p<0,0001,
- IRR=1,462, 95% CI=(1,265; 1,691), p<0,0001.

Pozostałe wyniki nie osiągnęły znamienności statystycznej (Tab. 149 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 26-52 tyg. wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlar w zakresie liczby zdarzeń niepożądanych ogółem w przeliczeniu na pacjento-lata.

Tabela 60. Zdarzenia niepożądane ogółem (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar													
BEGIN EASY PM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	233	447	116,10	234	307	116,60	1,217 (0,754; 1,680)	<0,0001	1,462 (1,265; 1,691)	<0,0001

Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa)

Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) oceniane we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z badania BEGIN EASY PM wskazują na istotnie statystycznie częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insuliną bazową) ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy insuliny glargine w horyzoncie 26 tyg.:

- OR=2,18, 95% CI=(1,18; 4,03), p=0,0127,
- RD=7,33, 95% CI=(1,71; 12,95), p=0,0106.

Wyniki pozostałych badań nie uzyskały znamienności statystycznej (Tab. 150 w AKW).

Wyniki z badania BEGIN EASY PM wskazują na istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insuliną bazową) ogółem w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 26 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD=0,457, 95% CI=(0,288; 0,627), p<0,0001,
- IRR=3,222, 95% CI=(2,038; 5,095), p<0,0001.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (Tab. 151 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 16-104 tyg. wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlar w zakresie liczby zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) w przeliczeniu na pacjento-lata.

Tabela 61. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar										
Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: ogółem										
BEGIN EASY PM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	34/233 (14,6%)	17/234 (7,3%)	2,18 (1,18; 4,03)	0,01 27	7,33 (1,71; 12,95)	0,01 06	13,65 NNH (7,72; 58,65) NNH

Tabela 62. Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: insulina bazowa (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar													
Zdarzenia niepożądane mające możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem: ogółem													
BEGIN EASY PM	26 tyg.	SAS	IDeg 3TW	233	77	116,10	234	24	116,60	0,457 (0,288; 0,627)	<0,0001	3,222 (2,038; 5,095)	<0,0001

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia oceniano we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie analizowanego punktu końcowego (zarówno dla odsetka pacjentów jak i liczby zdarzeń) – Tab. 152 i 153 w AKW.

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGlar w zakresie liczby zdarzeń związanych z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia w horyzoncie 16-104 tyg. w przeliczeniu na pacjento-lata.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Zdarzenia niepożądane związane z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi raportowane były w dwóch badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2: BEGIN FLEX oraz BEGIN LOW VOLUME.

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania analizowanego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 154 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała, że stosowanie insuliny degludec wiąże się z istotnie statystycznie mniejszą liczbą zakażeń górnych dróg oddechowych w porównaniu z insuliną glargine:

- wyniki z badania BEGIN FLEX: horyzont 26 tyg., porównanie grupy IDeg vs IGlar w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - IRD=-0,112, 95% CI=(-0,223; -0,002), p=0,0464,
- wyniki z badania BEGIN LOW VOLUME: horyzont 26 tyg., porównanie grupy IDeg vs IGlar w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - IRD=-0,097, 95% CI=(-0,183; -0,011), p=0,0278,
 - IRR=0,389, 95% CI=(0,162; 0,931), p=0,0340.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znaczenia statystycznego (Tab. 155 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami w zakresie częstości występowania zakażeń i zarażeń pasożytniczych – zapalenie nosogardła i zakażenie górnych dróg oddechowych, w horyzoncie 26 tyg. (Ryc. 111 i 112 w AKW).

Metaanaliza wyników dot. liczby zdarzeń w horyzoncie 26 tyg. wskazuje na:

- brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGLar w zakresie liczby zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi – zapalenie nosogardła, w przeliczeniu na pacjento-lata.
- istotnie statystycznie mniejszą liczbę zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi – zakażenie górnych dróg oddechowych, w grupie IDeg w porównaniu z IGLar w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - $IRD_{FE} = -0,0887$, 95% CI=(-0,1581; -0,0192), $p=0,0123$,
 - $IRR_{FE} = 0,5635$, 95% CI=(0,3654; 0,8693), $p=0,0095$.

Tabela 63. Zakażenia i zarażenia pasożytnicze (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR			
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p		
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGLar															
Zakażenie górnych dróg oddechowych															
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	230	21	114,61	229	27	114,11	-0,053 (-0,172; 0,065)	0,3784	0,774 (0,438; 1,370)	0,3795		
			IDeg	226	14	112,61				-0,112 (-0,223; -0,002)		0,0464		0,525 (0,276; 1,002)	0,0507
			IDeg (łącznie)	456	35	227,22				-0,083 (-0,185; 0,020)		0,1154		0,651 (0,394; 1,075)	0,0938
BEGIN LOW VOLUME	26 tyg.	SAS	IDeg	228	7	113,61	228	18	113,61	-0,097 (-0,183; -0,011)	0,0278	0,389 (0,162; 0,931)	0,0340		

Zaburzenia układu nerwowego

Zdarzenia niepożądane związane z zaburzeniami układu nerwowego raportowane były w dwóch badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2: BEGIN FLEX oraz BEGIN LOW VOLUME.

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z badania BEGIN Flex wskazują na istotnie statystycznie mniejszą częstość występowania zawrotów głowy w horyzoncie 26 tyg.:

- w grupie IDeg Flex w porównaniu z IGLar:
 - $OR=0,24$, 95% CI=(0,07; 0,86), $p=0,0282$,
 - $RD=-3,94$, 95% CI=(-7,17; -0,70), $p=0,0172$,
- w grupie IDeg w porównaniu z IGLar:
 - $OR=0,24$, 95% CI=(0,07; 0,87), $p=0,0303$,
 - $RD=-3,91$, 95% CI=(-7,16; -0,66), $p=0,0183$,
- w grupie połączonej IDeg w porównaniu z IGLar:
 - $OR=0,24$, 95% CI=(0,09; 0,65), $p=0,0050$,
 - $RD=-3,92$, 95% CI=(-6,99; -0,85), $p=0,0122$.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znaczenia statystycznego (Tab. 156 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie:

- większą liczbę zdarzeń związanych z wystąpieniem bólu głowy w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania BEGIN FLEX) w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - w grupie IDeg Flex w porównaniu z grupą IGlar:
 - IRD=0,113, 95% CI=(0,009; 0,217), p=0,0335,
 - IRR=2,074, 95% CI=(1,042; 4,129), p=0,0378,
 - w grupie połączonej IDeg w porównaniu z grupą IGlar:
 - IRD=0,084, 95% CI=(0,002; 0,166), p=0,0447,
- mniejszą liczbę zdarzeń związanych z wystąpieniem zawrotów głowy w horyzoncie 26 tyg. (wyniki z badania BEGIN FLEX) w przeliczeniu na pacjento-lata:
 - w grupie IDeg Flex w porównaniu z grupą IGlar:
 - IRD=-0,088, 95% CI=(-0,156; -0,019), p=0,0122,
 - IRR=0,230, 95% CI=(0,065; 0,806), p=0,0217,
 - w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar:
 - IRD=-0,087, 95% CI=(-0,156; -0,018), p=0,0130,
 - IRR=0,234, 95% CI=(0,067; 0,821), p=0,0233,
 - w grupie połączonej IDeg w porównaniu z grupą IGlar:
 - IRD=-0,088, 95% CI=(-0,153; -0,022), p=0,0088,
 - IRR=0,232, 95% CI=(0,088; 0,610), p=0,0031.

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie częstości występowania bólu głowy.

Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 26 tyg. wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie liczby zdarzeń bólu głowy, w przeliczeniu na pacjento-lata.

Tabela 64. Zaburzenia układu nerwowego (odsetek pacjentów) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	n/N (IDeg)	n/N (IGlar)	OR		RD		NNT (95% CI)
						OR, 95% CI	p	RD, 95% CI (w p.p.)	p	
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar										
Zawroty głowy										
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	3/230 (1,3%)	12/229 (5,2%)	0,24 (0,07; 0,86)	0,028	-3,94 (-7,17; -0,70)	0,0172	25,41 NNT (13,94; 143,16) NNT
			IDeg	3/226 (1,3%)		0,24 (0,07; 0,87)	0,030	-3,91 (-7,16; -0,66)	0,0183	25,56 NNT (13,96; 150,68) NNT
			IDeg (łącznie)	6/456 (1,3%)		0,24 (0,09; 0,65)	0,005	-3,92 (-6,99; -0,85)	0,0122	25,48 NNT (14,30; 117,02) NNT

Tabela 65. Zaburzenia układu nerwowego (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar													
Ból głowy													
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	230	25	114,61	229	12	114,11	0,113 (0,009; 0,217)	0,0335	2,074 (1,042; 4,129)	0,0378
			IDeg	226	18	112,61				0,055 (-0,040; 0,150)	0,2585	1,520 (0,732; 3,155)	0,2613
			IDeg (łącznie)	456	43	227,22				0,084 (0,002; 0,166)	0,0447	1,800 (0,949; 3,412)	0,0719
Zawroty głowy													

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
BEGIN FLEX	26 tyg.	SAS	IDeg Flex	230	3	114,61	229	13	114,11	-0,088 (-0,156; -0,019)	0,0122	0,230 (0,065; 0,806)	0,0217
			IDeg	226	3	112,61				-0,087 (-0,156; -0,018)	0,0130	0,234 (0,067; 0,821)	0,0233
			IDeg (łącznie)	456	6	227,22				-0,088 (-0,153; -0,022)	0,0088	0,232 (0,088; 0,610)	0,0031

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe raportowane były w dwóch badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2: BEGIN FLEX oraz BEGIN LOW VOLUME.

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania analizowanego zdarzenia pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 158 w AKW). Również analiza liczby zdarzeń nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie analizowanego punktu końcowego (Tab. 159 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania biegunki pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Metaanaliza liczby zdarzeń w horyzoncie 26 tyg. wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie liczby zdarzeń biegunki, w przeliczeniu na pacjento-lata.

Inne zdarzenia niepożądane

Inne zdarzenia niepożądane oceniane były w czterech badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2: BEGIN EASY AM, BEGIN EASY PM, BEGIN FLEX oraz BEGIN Once Long.

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki poszczególnych badań nie uzyskały znamienności statystycznej (Tab. 160 w AKW).

Analiza liczby zdarzeń wykazała istotnie statystycznie większą liczbę zdarzeń związaną z wystąpieniem znaczących sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine (wyniki z badania BEGIN Once Long) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- w horyzoncie 52 tyg.:
 - IRD=0,110, 95% CI=(0,079; 0,141), p<0,0001,
 - IRR=6,643, 95% CI=(2,705; 16,313), p<0,0001,
- w horyzoncie 104 tyg.:
 - IRD=0,020, 95% CI=(0,008; 0,033), p=0,0011,
 - IRR=3,087, 95% CI=(1,227; 7,768), p=0,0167.

Pozostałe wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na istotnie statystycznie większą liczbę znaczących sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w horyzoncie 26-104 tyg. z zakresu miary względnej (IRR_{FE}) oraz na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a IGLar w zakresie miary bezwzględnej (IRD_{RE}) w przeliczeniu na pacjento-lata:

- IRD_{RE}=0,0372, 95% CI=(-0,0227; 0,0971), p=0,2233,
- IRR_{FE}=4,6848, 95% CI=(2,2511; 9,7497), p<0,0001.

Tabela 66. Inne zdarzenia niepożądane (liczba zdarzeń) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Miara efektu: IRD, IRR.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			IRD		IRR	
				N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	N	liczba zdarzeń	pacjento-lata	IRD (95% CI)	p	IRR (95% CI)	p
Terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, IDeg vs IGlar													
Znaczące sercowo-naczyniowe zdarzenia niepożądane													
BEGIN Once Long	52 tyg.	SAS	IDeg	766	99	763,38	257	5	256,12	0,110 (0,079; 0,141)	<0,0001	6,643 (2,705; 16,313)	<0,0001
	104 tyg.			766	46	1 526,76	257	5	512,24	0,020 (0,008; 0,033)		0,0011	

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych raportowane było we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z poszczególnych badań wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania analizowanego punktu końcowego pomiędzy porównywanymi interwencjami (Tab. 162 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Zmiana masy ciała

Zmiana masy ciała raportowana była we wszystkich badaniach dot. terapii insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi w cukrzycy typu 2 włączonych do niniejszego przeglądu.

Wyniki poszczególnych badań:

Wyniki z badania Zinman 2011 wskazują na istotnie statystycznie większy przyrost masy ciała (kg) w grupie IDeg (B) w porównaniu do grupy IGlar w horyzoncie 16 tyg.:

- MD=1,00, 95% CI=(0,13; 1,87), p=0,0255.

Wyniki z pozostałych badań nie uzyskały znamienności statystycznej (Tab. 163 w AKW).

Metaanaliza wyników badań:

Wyniki metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami w zakresie zmiany masy ciała (kg).

Tabela 67. Zmiana masy ciała (kg) – cukrzyca typu 2, terapia insuliną bazową w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

Badanie	Horyzont	Populacja	Grupa IDeg	Insulina degludec			Insulina glargine			MD (95% CI)	p
				N	średnia	SD	N	średnia	SD		
Terapia 'basal-bolus', IDeg vs IGlar											
Zinman 2011	16 tyg.	ITT	IDeg 3TW	62	0,10	2,60	62	-0,30	2,40	0,40 (-0,48; 1,28)	0,3751
			IDeg (A)	60	0,00	1,90				0,30 (-0,47; 1,07)	0,4447
			IDeg (B)	61	0,70	2,50				1,00 (0,13; 1,87)	0,0255
			IDeg Q.D.	121	0,35	2,25				0,65 (-0,07; 1,37)	0,0783
			IDeg (łącznie)	183	0,27	2,38				0,57 (-0,12; 1,26)	0,1066

Wyniki badania BEGIN: ADD TO GLP-1

Wyniki badania BEGIN: ADD TO GLP-1 (odnalezionego po dacie przeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych) porównującego insulinę degludec z placebo stosowanymi w skojarzeniu z liraglutydem

i metforminą w populacji chorych z cukrzycą typu 2 przedstawiono głównie w kontekście dodatkowej analizy bezpieczeństwa insuliny degludec.

Badanie BEGIN: ADD TO GLP-1 było międzynarodowym, wielośrodkowym badaniem klinicznym z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Do badania włączono chorych z cukrzycą typu 2 po nieskuteczności leczenia metforminą (w monoterapii lub w skojarzeniu).

Podczas 15-tygodniowej fazy wstępnej badania chorym (N=970) podawano liraglutyd w dawce początkowej 0,6 mg, stopniowo zwiększanej w ciągu 2 tygodni do 1,8 mg dziennie. Po zakończeniu fazy wstępnej, chorzy z poziomem HbA_{1c} 7,0-9,0% zostali randomizowani do grup insuliny degludec (N=174) i placebo (N=172) stosowanych w skojarzeniu z liraglutylem i metforminą. Średni wiek chorych w grupach insuliny degludec i placebo wynosił odpowiednio 56,3 i 57,3 roku, średni czas trwania cukrzycy – 9,7 i 9,3 roku, natomiast średnie HbA_{1c} – 7,6% w obu grupach.

Okres obserwacji podczas randomizowanej fazy badania wynosił 26 tygodni.

Szczegółową charakterystykę badania BEGIN: ADD TO GLP-1 oraz analizowanej populacji chorych przedstawiono w postaci tabelarycznej w aneksie 19 w AKW.

W badaniu wykazano, że stosowanie insuliny degludec związane jest z istotnie statystycznie **większą** redukcją HbA_{1c} (MD=-0,88 p.p. 95% CI=(-1,06; -0,70), p<0,0001) i poziomu glukozy w osoczu na czczo (MD=-2,55 mmol/l 95% CI=(-3,07; -2,02), p<0,0001). Odsetki pacjentów osiągających poziom HbA_{1c} <7% były istotnie statystycznie **większe** w grupie insuliny degludec niż w grupie placebo (OR=6,30, 95% CI=(3,92; 10,12), p<0,0001; RD=42,12, 95% CI=(32,66; 51,58), p<0,0001).

Wyniki porównania insuliny degludec z placebo w zakresie hipoglikemii wskazują na:

- **brak istotnych statystycznie różnic** w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń: ciężkiej hipoglikemii oraz potwierdzonej hipoglikemii nocnej,
- istotnie statystycznie **większą** częstość występowania oraz istotnie statystycznie **większą** liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem:
 - OR=4,25, 95% CI=(1,89; 9,57), p=0,0005,
 - RD=12,64, 95% CI=(6,16; 19,11), p=0,0001,
 - IRD=0,439, 95% CI=(0,268; 0,61), p<0,0001,
 - IRR=5,132, 95% CI=(2,515; 10,471), p<0,0001.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na **brak istotnych statystycznie różnic** w zakresie częstości występowania i liczby zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych ogółem i zdarzeń niepożądanych powodujących przerwanie leczenia w grupie insuliny degludec i placebo. Częstości i liczby zdarzeń poszczególnych raportowanych w badaniu zdarzeń niepożądanych (biegunki, zapalenia nosogardła, zwiększenia aktywności lipazy, nudności i zdarzeń niepożądanych związanych z trzustką) były **porównywalne** w analizowanych grupach.

Szczegółowe wyniki liczbowe uzyskane w badaniu BEGIN: ADD TO GLP-1 dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z placebo przedstawiono w tabelach 164-175 w AKL wnioskodawcy.

Zgodnie z wnioskami autorów badania dodanie liraglutylu i insuliny degludec w populacji chorych nieskutecznie leczonych metforminą i liraglutylem, i wymagających intensyfikacji leczenia, jest skuteczne i dobrze tolerowane.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Analitycy nie odnaleźli dodatkowych badań.

4.2.2.2 Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Do działań niepożądanych występujących bardzo często (tj. $\geq 1/10$) zamieszczonych w ChPL Tresiba należały: hipoglikemia, do działań niepożądanych występujących często (tj. $\geq 1/100$ do $< 1/10$) należały reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania wg ChPL Tresiba:

Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny mogą prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. U dzieci należy ostrożnie dostosowywać dawki insuliny (szczególnie w schemacie baza-bolus) do spożywanych posiłków i aktywności fizycznej, w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii. U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie poprawiła się (np. w wyniku intensywnej insulinoterapii), mogą zmieniać się typowe dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym muszą zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Równocześnie występujące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe, zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub choroby mające wpływ na nadnercza, przysadkę lub tarczycę mogą wymagać zmiany dawki insuliny.

Tak, jak w przypadku innych insulin bazowych, przedłużone działanie produktu leczniczego Tresiba może opóźnić ustąpienie hipoglikemii.

Hiperglikemia

W przypadku ciężkiej hiperglikemii zaleca się podawanie szybko działającej insuliny.

Nieodpowiednie dawkowanie i (lub) przerwanie leczenia u pacjentów wymagających podawania insuliny może prowadzić do hiperglikemii i ewentualnie do cukrzycowej kwasicy ketonowej. Ponadto, choroby współistniejące, zwłaszcza zakażenia, mogą doprowadzić do hiperglikemii i zwiększenia zapotrzebowania na insulinę.

Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii rozwijają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach i utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu, rodzaju lub wytwórcy insuliny musi odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza i może spowodować konieczność zmiany dawki.

Stosowanie pioglitazonu w skojarzeniu z insulinowymi produktami leczniczymi

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności serca. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem leczniczym Tresiba. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, należy obserwować, czy u pacjentów pojawiają się przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

Zaburzenia narządu wzroku

Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z czasowym nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy powolna poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Unikanie błędów w leczeniu

Aby uniknąć pomylenia dwóch stężeń produktu leczniczego Tresiba, jak również innych produktów insulinowych, pacjenci muszą zostać poinformowani o konieczności sprawdzania etykiety insuliny przed każdym wstrzyknięciem.

Pacjenci muszą sprawdzić nastawione jednostki na liczniku dawki wstrzykiwacza. Aby pacjenci mogli samodzielnie wstrzykiwać lek, muszą być w stanie samodzielnie odczytać licznik dawki na wstrzykiwaczu. Pacjenci niewidomi lub niedowidzący muszą być poinformowani o konieczności uzyskania pomocy osoby dobrze widzącej, przeszkolonej w zakresie posługiwania się wstrzykiwaczem insuliny.

Przeciwciała skierowane przeciwko insulinie

Podawanie insuliny może spowodować powstanie przeciwciał skierowanych przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność takich przeciwciał może wymagać dostosowania dawki insuliny w celu zmniejszenia skłonności do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.

Źródło: ChPL Tresiba

Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) odnaleziono doniesienie z dnia 2 października 2014 roku dotyczące ryzyka pomylenia dwóch stężeń insuliny degludec (Tresiba) – 100 jednostek/ml i 200 jednostek/ml, co może skutkować przedawkowaniem lub przyjęciem zbyt małej dawki leku.

FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktów insuliny degludec.

EMA/ EudraVigilance

W europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków do sierpnia 2016 roku odnotowano ogółem 481 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Tresiba oraz 601 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej insuliny degludec. Większość zdarzeń dotyczyła zaburzeń metabolizmu i odżywiania, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zranień, zatruc i komplikacji po zabiegach oraz zaburzeń pracy serca.

4.3. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu opracowań wtórnych wnioskodawca zidentyfikował jedną pracę spełniającą kryteria włączenia – Monami 2013.

Celem opracowania Monami 2013 było przeprowadzenie porównania skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec z innymi insulinami bazowymi. W ramach przeprowadzonego przeglądu autorzy ww. pracy zidentyfikowali 5 RCT spełniających kryteria włączenia – cztery badania dla porównania IDeg z IGlar (wszystkie badania włączono również do niniejszego przeglądu) oraz jedno badanie dla porównania mieszanki insulina degludec/insulina aspart z BIAsp (badanie nie włączone do niniejszego przeglądu, ponieważ mieszanka insulina degludec/insulina aspart nie stanowi ocenianej interwencji).

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych przez autorów ww. opracowania dla porównania insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 1 wskazują na istotnie statystycznie **mniejszą** częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar: SMD=6,34, 95% CI=(2,32; 10,34), p=0,002. Wyniki uzyskane dla pozostałych punktów końcowych nie uzyskały znamienności statystycznej.

Wyniki metaanaliz przeprowadzonych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 wskazują na istotnie statystycznie:

- **większą** dawkę insuliny bazowej (IU) stosowaną na koniec badania w grupie IDeg w porównaniu z grupą IGlar: SMD=6,34, 95% CI=(2,32; 10,34), p=0,002,

- **mniejszą** częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii w grupie IDeg w porównaniu z IGlar: MH-OR =0,81, 95% CI=(0,78; 0,85), $p<0,001$.

Autorzy opracowania Monami 2013 przeprowadzili również metaanalizę wyników dla populacji połączonej, tj. obejmującej chorych z cukrzycą typu 1 i 2. Wyniki uzyskane dla porównania IDeg i IGlar wskazują na istotnie statystycznie:

- **większą** redukcję FPG w grupie IDeg w porównaniu z IGlar: SMD=-0,38, 95% CI=(-0,71; -2,27), $p=0,023$,
- **mniejszą** częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii w grupie IDeg w porównaniu z IGlar: MH-OR=0,95, 95% CI=(0,93; -0,97) , $p<0,001$,
- **mniejszą** częstość występowania potwierdzonej hipoglikemii nocnej w grupie IDeg w porównaniu z IGlar: MH-OR=0,70, 95% CI=(0,60; 0,81), $p<0,001$.

Analiza wyników ze wszystkich badań włączonych do przeglądu Monami 2013 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy IDeg a komparatorami w zakresie częstości występowania znaczących sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych (analogiczne wyniki uzyskano dla porównania IDeg vs IGlar). Również wyniki uzyskane dla częstości występowania raka (porównanie IDeg vs IGlar) wskazują na brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

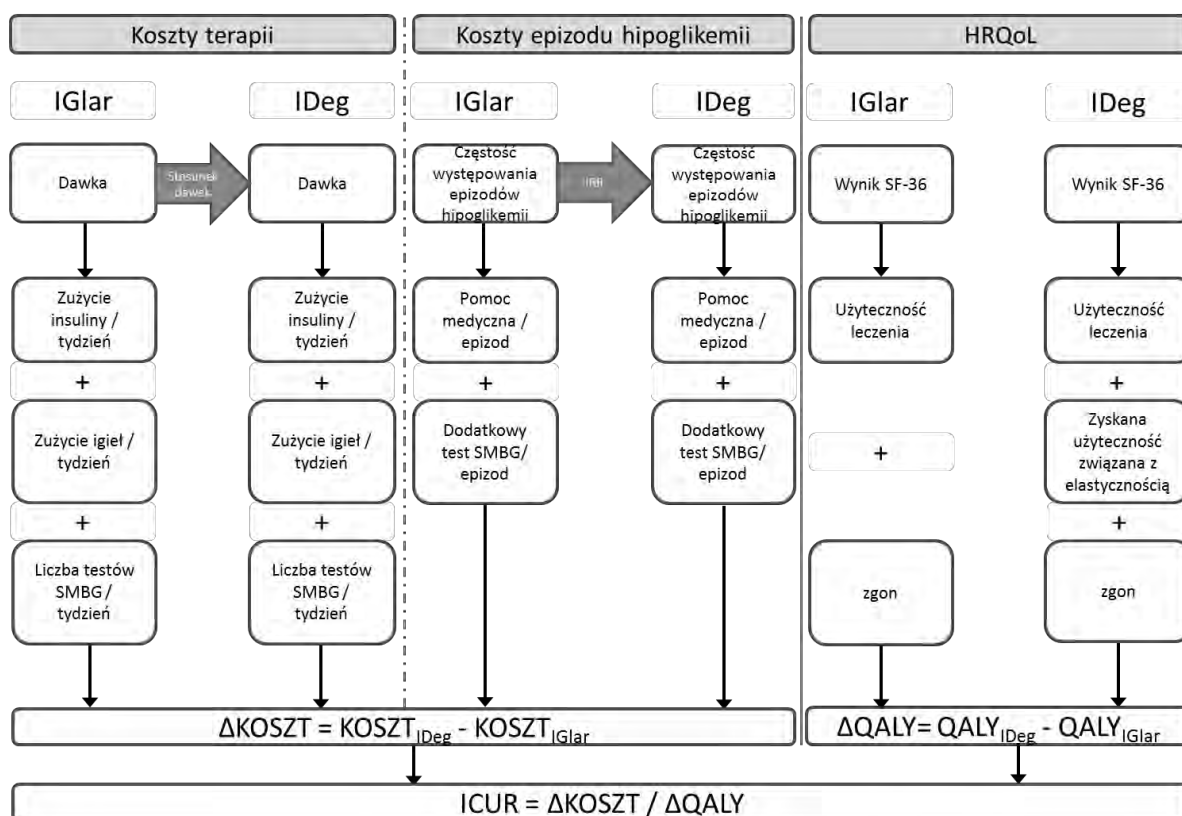
5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena ekonomicznej opłacalności stosowania preparatu Tresiba (insuliny degludec, IDeg) w leczeniu cukrzycy u dorosłych. Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w horyzoncie rocznym, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta). W cukrzycy typu 1 IDeg porównano z insulinami długodziałającymi (LAA) i insuliną izofanową (NPH). W cukrzycy typu 2 IDeg porównano z insulinami długodziałającymi (LAA), insuliną izofanową (NPH) i i mieszankami insulinowymi (MIX) stosowanymi w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową. Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono poniżej.



Rysunek 1. Schemat modelu wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Dane na temat skuteczności klinicznej, w zakresie różnic w liczbie epizodów hipoglikemii i różnic w dawkowaniu, pochodzą z metaanalizy niepublikowanych, przedłużonych faz odnalezionych badań RCT. Dla cukrzycy typu 1 są to badania BEGIN BB T1 Long i BEGIN Flex T1, a dla cukrzycy typu 2 BEGIN BB, BEGIN Once Long, BEGIN Low Volume i BEGIN Once Asia. Przyjęto jednakową skuteczność wszystkich rozpatrywanych komparatorów, co można traktować jako założenie konserwatywne.

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty insulinoterapii, diagnostyki oraz koszty epizodów hipoglikemii.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej przyjęto stałą przewagę w użyteczności związaną z terapią, na którą składa się użyteczność zyskana w wyniku leczenia (za Freemantle 2013) i użyteczność zyskana w związku z elastycznością dawkowania (za Boye 2011). Jako wyjściowy poziom użyteczności przyjęto wartość równą 1. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wariant analizy zakładający dekrement użyteczności związany z wystąpieniem epizodów hipoglikemii oraz stałą przewagę związaną z elastycznością dawkowania.

Dyskontowanie

Nie dyskontowano z uwagi na roczny horyzont czasowy w analizie podstawowej.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 68. Wyniki analizy podstawowej – cukrzyca typu 1

Parametr	IDeg	LAA	NPH
Perspektywa NFZ			
Koszt leczenia [zł]	[redacted] bez RSS: 2 993,64	3 161,25	2 900,41
Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted] bez RSS: -167,60	[redacted] bez RSS: 93,23
Efekt [QALY]	1,0130	1,0000	1,0000
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,0130	0,0130
ICUR [zł/QALY]	-	z RSS: IDeg dominuje bez RSS: IDeg dominuje	[redacted] bez RSS: 7 171,81
Perspektywa wspólna			
Koszt leczenia [zł]	[redacted] bez RSS: 6 268,54	5 469,96	4 589,45
Koszt inkrementalny [zł]	-	[redacted] bez RSS: 798,58	[redacted] bez RSS: 1 679,09
Efekt [QALY]	1,0130	1,0000	1,0000
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,0130	0,0130
ICUR [zł/QALY]	-	[redacted] bez RSS: 61 428,99	[redacted] bez RSS: 129 160,86

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie IDeg w cukrzycy typu 1 w miejsce LAA jest tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ (IDeg dominuje zarówno z, jak i bez RSS) oraz droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej. ICUR oszacowany z perspektywy wspólnej dla porównania IDeg vs. LAA wyniósł [redacted] zł/QALY z uwzględnieniem RSS i 61 tys. zł/QALY bez uwzględniania RSS.

Natomiast stosowanie IDeg w cukrzycy typu 1 w miejsce NPH jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania IDeg vs. NPH, z uwzględnieniem RSS, wyniósł [redacted] zł/QALY z perspektywy NFZ i [redacted] zł/QALY z perspektywy wspólnej. Dla tego samego porównania, bez uwzględniania RSS, ICUR wyniósł 7,2 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 129 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Oszacowane wartości ICUR należy porównać z progiem opłacalności w wysokości 125 955 zł/QALY, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Tabela 69. Wyniki analizy podstawowej – cukrzyca typu 2

Parametr	IDeg	LAA	NPH	MIX
Perspektywa NFZ				
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 1 525,98	2 016,94	1 610,68	1 610,95
Koszt inkrementalny [zł]	-	bez RSS: -490,96	bez RSS: -84,70	bez RSS: -84,97
Efekt [QALY]	1,0210	1,0000	1,0000	1,0000
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,0210	0,0210	0,0210
ICUR [zł/QALY]	-	z RSS: IDeg dominuje bez RSS: IDeg dominuje	z RSS: IDeg dominuje bez RSS: IDeg dominuje	z RSS: IDeg dominuje bez RSS: IDeg dominuje
Perspektywa wspólna				
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 4 328,79	3 675,51	2 304,09	2 473,77
Koszt inkrementalny [zł]	-	bez RSS: 653,28	bez RSS: 2 024,70	bez RSS: 1 855,02
Efekt [QALY]	1,0210	1,0000	1,0000	1,0000
Efekt inkrementalny [QALY]	-	0,0210	0,0210	0,0210
ICUR [zł/QALY]	-	bez RSS: 31 108,72	bez RSS: 96 414,47	bez RSS: 88 334,09

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie IDeg w cukrzycy typu 2 w miejsce LAA jest tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ (IDeg dominuje zarówno z, jak i bez RSS) oraz droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej. ICUR oszacowany z perspektywy wspólnej dla porównania IDeg vs. LAA wyniósł [redacted] zł/QALY z uwzględnieniem RSS i 31 tys. zł/QALY bez uwzględniania RSS.

Natomiast stosowanie IDeg w cukrzycy typu 2 w miejsce NPH jest tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ (IDeg dominuje zarówno z, jak i bez RSS) oraz droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej. ICUR oszacowany z perspektywy wspólnej dla porównania IDeg vs. NPH wyniósł [redacted] zł/QALY z uwzględnieniem RSS i 96 tys. zł/QALY bez uwzględniania RSS.

Z kolei stosowanie IDeg w cukrzycy typu 2 w miejsce MIX jest tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ (IDeg dominuje zarówno z, jak i bez RSS) oraz droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej. ICUR oszacowany z perspektywy wspólnej dla porównania IDeg vs. MIX wyniósł [redacted] zł/QALY z uwzględnieniem RSS i 88 tys. zł/QALY bez uwzględniania RSS.

Oszacowane wartości ICUR należy porównać z progiem opłacalności w wysokości 125 955 zł/QALY, o którym mowa w ustawie o refundacji.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 70. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy – progowe ceny zbytu netto z perspektywy wspólnej [zł]

IDeg vs.		LAA	NPH	MIX
Opakowanie 1 500 j.m.				
Cukrzyca typu 1	bez RSS	378,47	275,10	nd.
	z RSS	[redacted]	[redacted]	nd.
Cukrzyca typu 2	bez RSS	430,12	326,75	339,54
	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opakowanie 1 800 j.m.				
Cukrzyca typu 1	bez RSS	454,16	330,12	nd.
	z RSS	[redacted]	[redacted]	nd.
Cukrzyca typu 2	bez RSS	516,14	392,10	407,45
	z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Wnioskodawca oszacował wartość progową ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Dla opakowania 1 500 j.m. wartości oszacowane z perspektywy wspólnej, w zależności od komparatora, wynoszą od 275,10 do 430,12 zł bez RSS i od [] do [] zł z RSS. Natomiast dla opakowania 1 800 j.m. wartości oszacowane z perspektywy wspólnej, w zależności od komparatora, wynoszą od 330,12 do 516,14 zł bez RSS i od [] do [] zł z RSS. Oszacowane wartości progowe należy porównać z wnioskowanymi cenami zbytu netto w wysokości [] zł dla opakowania 1 500 j.m. i [] zł dla opakowania 1 800 j.m. Oszacowanie cen progowych z perspektywy NFZ jest niemożliwe z uwagi na mechanizm grupy limitowej.

Wnioskodawca przedstawił badania RCT dowodzące przewagi IDeg nad LAA (patrz roz. 4 *Ocena analizy klinicznej*). LAA nie są jednak refundowanym komparatorem dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie spełniają kryteriów refundacyjnych określonych jako „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”. W związku z powyższym w opinii analityków Agencji dla większości wnioskowanych wskazań **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**, z wyłączeniem pacjentów z cukrzycą typu 2, w przypadku których nie są refundowane LAA. W ostatniej grupie pacjentów **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Zgodnie z wynikami analiz wnioskodawcy technologią o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest NPH. Wartości urzędowej cena zbytu IDeg oszacowane zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji wynoszą z perspektywy wspólnej, dla opakowania 1 500 j.m., [] zł z RSS i 141,52 zł bez RSS. Te same ceny dla opakowania 1 800 j.m. wynoszą [] z RSS i 172,21 zł bez RSS. CER IDeg oszacowane z perspektywy NFZ są niższe od CER komparatorów.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną (12 scenariuszy dla cukrzycy typu 1 i 14 dla cukrzycy typu 2) i probabilistyczną analizę wrażliwości. Analizy wrażliwości poprawne, wskazujące na stabilność wyników analizy. W analizie deterministycznej największe zmiany ICUR wiązały się z przyjęciem założenia o braku wpływu elastyczności dawkowania na użyteczność pacjentów i wykorzystaniu dekrementów użyteczności związanych z hipoglikemiami zamiast stałej przewagi związanej z terapią IDeg. W przypadku cukrzycy typu 2 znaczna zmiana ICUR następuje dla populacji pacjentów przyjmujących połączenie insuliny bazowej i insuliny bolus (w miejsce insuliny bazowej i doustnych leków przeciwcukrzycowych).

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 71. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto roczny horyzont czasowy.

⁴ 125 955 zł/QALY

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Brak dyskontowania z uwagi na roczny horyzont czasowy.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej, komparatorów, horyzontu czasowego, typu i struktury modelu, rodzaju oraz zakresu uwzględnionych w modelu danych oraz konstrukcję modelu oceniono jako prawidłowe.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Większość danych wejściowych oceniono jako prawidłowe, nie zidentyfikowano też błędów ekstrakcji danych. Ocena danych wejściowych pochodzących z niepublikowanych źródeł nie była możliwa. Należy zwrócić uwagę na zmianę wnioskowania pomiędzy danymi publikowanymi i niepublikowanymi w zakresie nieciężkich hipoglikemii w populacji pacjentów z cukrzycą 1 typu. W badaniu BEGIN BB T1 wykazano przewagę LAA nad IDeg w zakresie epizodów nieciężkiej hipoglikemii dziennej, a w metaanalizie badań BEGIN BB T1 i BEGIN Flex T1 brak różnic w zakresie epizodów nieciężkiej hipoglikemii nocnej. Niepublikowane dane przedstawione przez wnioskodawcę wskazują natomiast na brak różnic w zakresie epizodów nieciężkiej hipoglikemii dziennej i przewagę w zakresie epizodów nieciężkiej hipoglikemii nocnej. Mając na uwadze powyższe zdecydowano się przedstawić obliczenia własne wykorzystujące dane opublikowane.

Oszacowania wnioskodawcy opierają się na nieaktualnej cenie insuliny detemir, jednak zmiana wyników po aktualizacji nie jest znacząca.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji zweryfikowali przedstawione w raporcie wyniki. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej z uwagi na krótki horyzont modelu oraz brak modelowania długotrwałych konsekwencji zdrowotnych.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na zastrzeżenia względem danych niepublikowanych, przedstawione w rozdziale 4.3.2. *Ocena danych wejściowych do modelu*, zdecydowano się przedstawić obliczenia własne. Względem modelu wnioskodawcy wprowadzono następujące zmiany:

1. IRR = 1,076 dla nieciężkich hipoglikemii dziennych (za BEGIN BB T1, s. 125 AKW);
2. brak różnic (IRR =1) dla nieciężkich hipoglikemii nocnych (za metaanalizą BEGIN BB T1 i BEGIN Flex T1, s. 118 AKW);
3. zaktualizowano cenę insuliny detemir.

Analizę przeprowadzono w oparciu o dekrementy użyteczności związane z hipoglikemiami, aby uwzględnić wpływ zmienionych parametrów na wyniki zdrowotne. Bez zmian pozostawiono przewagę IDeg w zakresie zmniejszenia dawki insuliny oraz w zakresie użyteczności zyskanej w związku z elastycznością dawkowania.

Tabela 72. Wyniki obliczeń własnych Agencji – cukrzyca typu 1

Parametr	IDeg	LAA	NPH
Perspektywa NFZ			
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 2 997,49	3 161,25	2 900,41
Koszt inkrementalny [zł]	-	bez RSS: -163,76	bez RSS: 97,08
Efekt [QALY]	0,7244	0,7325	0,7325
Efekt inkrementalny [QALY]	-	-0,0082	-0,0082
ICUR [zł/QALY]	-	z RSS: IDeg tańsza i mniej skuteczna bez RSS: IDeg tańsza i mniej skuteczna	z RSS: IDeg zdominowana bez RSS: IDeg zdominowana
Perspektywa wspólna			
Koszt leczenia [zł]	bez RSS: 6 274,45	5 458,17	4 589,45
Koszt inkrementalny [zł]	-	bez RSS: 816,28	bez RSS: 1 685,00
Efekt [QALY]	0,7244	0,7325	0,7325
Efekt inkrementalny [QALY]	-	-0,0082	-0,0082
ICUR [zł/QALY]	-	z RSS: IDeg zdominowana bez RSS: IDeg zdominowana	z RSS: IDeg zdominowana bez RSS: IDeg zdominowana

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji stosowanie IDeg w cukrzycy typu 1 w miejsce LAA jest tańsze, ale mniej skuteczne z perspektywy NFZ oraz droższe i mniej skuteczne z perspektywy wspólnej (IDeg jest zdominowana). Podobnie stosowanie IDeg w cukrzycy typu 1 w miejsce NPH jest droższe i mniej skuteczne, niezależnie od przyjętej perspektywy. Zastosowanie RSS nie ma wpływu na wnioskowanie.

Gen progowych nie szacowano z uwagi na przewagę komparatorów w zakresie wyników zdrowotnych.

5.4. Komentarz Agencji

Wnioskodawca odnalazł 4 analizy ekonomiczne, w których IDeg porównano z LAA. Analizy Evans 2015 i Evans 2014 stosują ten sam model, co analiza wnioskodawcy, a dotyczą odpowiednio pacjentów z cukrzycą 1 i 2 rodzaju. Analiza Ericsson 2013 opiera się na zbliżonych założeniach i również ocenia użyteczność kosztów w rocznym horyzoncie czasowym, w populacji pacjentów z cukrzycą 1 i 2 rodzaju. Analiza Evans 2015b wykorzystuje model IMS Core Diabetes Model i odpira się na indywidualnych danych dotyczących skuteczności w populacji pacjentów z cukrzycą 1 rodzaju.

W analizach Evans 2015, Evans 2014 i Ericsson 2013 wykazano, że IDeg jest interwencją droższą i skuteczniejszą. Oszacowanie różnice efektów zdrowotnych wyniosły od 0,0082-0,044 dla pacjentów z cukrzycą 1 rodzaju i 0,011-0,090 dla pacjentów z cukrzycą 2 rodzaju. Wartości ICUR uzyskane we wszystkich trzech analizach, w odniesieniu do stosowanych lokalnie progów opłacalności, wskazują, że terapia IDeg jest użyteczna kosztowa. Analiza Evans 2015b wskazuje na dominację IDeg (oszczędności przy jednoczesnych większych korzyściach zdrowotnych).

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Według wnioskodawcy „Celem analizy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym budżet Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ), finansowania ze środków publicznych insuliny degludec (Tresiba) w leczeniu cukrzycy u dorosłych, tj.: w cukrzycy typu 1, w cukrzycy typu 2 oraz inne typy cukrzycy, w tym cukrzyca o znanej przyczynie (wg definicji WHO).”

Populacja

Populację docelową zgodną ze składanym wnioskiem stanowią osoby dorosłe z cukrzycą.

Perspektywa

- płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia;
- wspólna (płatnika publicznego i pacjenta).

Horyzont czasowy

2 lata

Kluczowe założenia

- kategoria odpłatności: 30%,
- kwalfikacja do grupy limitowej wnioskowanego leku: istniejąca grupa limitowa 14.3, *Hormony trzustki – długo działające analogi insuliny*,
- scenariusze:
 - a. istniejący - brak finansowania insuliny degludec ze środków publicznych, tj.:
 - w cukrzycy typu 1: stosowanie insuliny NPH, LAA w schemacie basal-bolus.
 - w cukrzycy typu 2: stosowanie insuliny NPH, LAA i MIX stosowane bez bolusa oraz w schemacie basal-bolus,
 - b. nowy - finansowanie insuliny degludec ze środków publicznych, tj.:
 - zmiana dotychczasowego leczenia insuliną na insulinę degludec
- w analizie wrażliwości dla wariantu podstawowego testowano wpływ założeń odnośnie: rozwoju rynku insuliny, typów insuliny, które będą przejmowane przez insulinę degludec; kosztów leczenia epizodów hipoglikemii oraz dawkowania insuliny. W wariancie maksymalnym i minimalnym rozważono alternatywne odsetki chorych skłonnych do zakupu preparatu Tresiba.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wielkość populacji docelowej oszacowano w oparciu o historyczne dane sprzedażowe NFZ przy założeniu przyrostu zużycia insuliny o 2,5% rocznie. Strukturę zużycia poszczególnych typów insuliny przyjęto na podstawie dedykowanego badania SHIRE. Przy wyznaczaniu docelowej liczby pacjentów, u których wnioskowana technologia może być stosowana wykorzystano wyniki z nieopublikowanego badania opinii pacjentów pt. „Badanie poziomu wrażliwości cenowej wśród pacjentów dla nowej bazowej insuliny długodziałającej” (Sequence), na podstawie którego wyznaczono odsetek pacjentów skłonnych do stosowania insuliny degludec przy danym koszcie miesięcznej terapii. Liczbę pacjentów przechodzących z poszczególnych schematów terapeutycznych na insulinę degludec w scenariuszu nowym wyznaczono w oparciu o opinię ekspertów (dla cukrzycy typu 2), a w przypadku braku takich danych założono proporcjonalne przechodzenie z poszczególnych leków zgodnie z ich obecnym udziałem w rynku (dla cukrzycy typu 1).

Analizę przeprowadzono w wariantach z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz bez jego uwzględnienia.

Dawkowanie w analizie podstawowej przyjęto na poziomie DDD dla insulin wg WHO – 40 IU. Częstość epizodów hipoglikemii przyjęto na podstawie opublikowanego przeglądu systematycznego badań obserwacyjnych (Czech 2015) – dla insuliny degludec przyjęto częstości na poziomie innych insulin długodziałających.

- struktura i zmiany w rynku leków stosowanych w rozpatrywanym wskazaniu: założono, że w przypadku objęcia refundacją produktu leczniczego Tresiba we wnioskowanym wskazaniu (w scenariuszu nowym, wariant podstawowy):
 - a. [] chorych leczonych insuliną w cukrzycy typu 1 i [] chorych leczonych insuliną z cukrzycą typu 2 będzie skłonnych kupić lek Tresiba (odpowiedzi „Zdecydowanie tak”). Przyjęto, że wartości te odpowiadają odsetkom chorych skłonnych zmienić dotychczasową terapię na leczenie insuliną degludec.
 - b. Liczbę pacjentów przechodzących z poszczególnych terapii na insulinę degludec wyznaczono w oparciu o opinię ekspertów (cukrzyca typu 2), a w przypadku braku takich danych założono proporcjonalne przechodzenie z poszczególnych leków zgodnie z ich obecnym udziałem w rynku (cukrzyca typu 1).
 - c. Przyjęto założenie o natychmiastowym wysyceniu rynku, co odpowiada jego stabilizacji.
- w analizie określono trzy warianty: podstawowy, maksymalny i minimalny. W wariantcie maksymalnym rozważono większy odsetek pacjentów chorych skłonnych kupić preparat Tresiba (odpowiedzi „Zdecydowanie tak” i „Raczej tak”). Wartości przyjęto zgodnie z badaniem opinii chorych [] dla chorych leczonych insuliną w cukrzycy typu 1 i [] dla chorych leczonych insuliną w cukrzycą typu 2. Przyjęto, że wartości te odpowiadają odsetkom chorych skłonnych zmienić dotychczasową terapię na leczenie insuliną degludec. W wariantcie minimalnym rozważono mniejszy odsetek pacjentów chorych skłonnych kupić preparat Tresiba. Wartości oszacowano zakładając zmniejszenie skłonności do zakupu leku o wartość procentową, o którą zwiększano skłonności do zakupu leku w wariantcie maksymalnym tj. z [] chorych leczonych insuliną w cukrzycy typu 1 (zmiana o []) i z [] (zmiana o []) chorych leczonych insuliną w cukrzycy typu 2.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty leków (insulin), koszty monitorowania, koszty podania leków i leczenia ciężkich hipoglikemii.

Ceny dla produktów refundowanych przyjęto zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r., a dla produktów nieobjętych refundacją ceny apteczne. Koszty związane z leczeniem epizodu hipoglikemii przyjęto z publikacji Grzeszczak 2012.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 73. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	438 953	449 927
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	ok. 10	ok. 10
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[]	[]

Tabela 74. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	2017	2018	2017	2018
Scenariusz istniejący				
Cukrzyca typu 1				
Koszty całkowite:	230 559 576	236 323 565	230 559 576	236 323 565
koszty leczenia epizodów hipoglikemii	38 240 166	39 196 170	38 240 166	39 196 170
koszty monitorowania	67 026 002	68 701 652	67 026 002	68 701 652
koszty podania (igły do insuliny)	0	0	0	0
koszty terapii - insuliny bazowej +/- bolus	125 293 408	128 425 744	125 293 408	128 425 744
w tym koszt IDeg	0	0	0	0
Cukrzyca typu 2				
Koszty całkowite:	647 561 767	663 750 811	647 561 767	663 750 811
koszty leczenia epizodów hipoglikemii	49 705 147	50 947 776	49 705 147	50 947 776
koszty monitorowania	191 419 281	196 204 763	191 419 281	196 204 763
koszty podania (igły do insuliny)	0	0	0	0
koszty terapii łącznie	406 437 338	416 598 272	406 437 338	416 598 272
w tym koszt IDeg	0	0	0	0
<u>ŁĄCZNIE W CUKRZYCY TYPU 1 I 2</u>	<u>878 121 343</u>	<u>900 074 376</u>	<u>878 121 343</u>	<u>900 074 376</u>
Scenariusz nowy				
Cukrzyca typu 1				
Koszty całkowite:			229 847 218	235 593 399
koszty leczenia epizodów hipoglikemii			35 567 385	36 456 570
koszty monitorowania			67 026 002	68 701 652
koszty podania (igły do insuliny)			0	0
koszty terapii - insuliny bazowej +/- bolus			127 253 831	130 435 177
w tym koszt IDeg			12 201 887	12 506 934
Cukrzyca typu 2				
Koszty całkowite:			654 379 263	670 738 745
koszty leczenia epizodów hipoglikemii			48 863 942	50 085 541
koszty monitorowania			191 419 281	196 204 763
koszty podania (igły do insuliny)			0	0
koszty terapii łącznie			414 096 040	424 448 441
w tym koszt IDeg			32 719 627	33 537 618
<u>ŁĄCZNIE W CUKRZYCY TYPU 1 I 2</u>			<u>884 226 482</u>	<u>906 332 144</u>
Koszty inkrementalne				
Cukrzyca typu 1				
Koszty całkowite:			-712 358	-730 167
koszty leczenia epizodów hipoglikemii			-2 672 780	-2 739 600
koszty monitorowania			0	0

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS)		Perspektywa NFZ (bez RSS)	
	2017	2018	2017	2018
koszty podania (igły do insuliny)			0	0
koszty terapii - insuliny bazowej +/- bolus			1 960 423	2 009 433
w tym koszt IDeg			12 201 887	12 506 934
Cukrzyca typu 2				
Koszty całkowite:			6 817 497	6 987 934
koszty leczenia epizodów hipoglikemii			-841 205	-862 235
koszty monitorowania			0	0
koszty podania (igły do insuliny)			0	0
koszty terapii łącznie			7 658 701	7 850 169
w tym koszt IDeg			32 719 627	33 537 618
<u>ŁĄCZNIE W CUKRZYCY TYPU 1 I 2</u>			<u>6 105 139</u>	<u>6 257 768</u>

Tabela 75. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (z RSS)		Perspektywa wspólna (bez RSS)	
	2017	2018	2017	2018
Scenariusz istniejący				
Cukrzyca typu 1				
Koszty całkowite:	356 714 033	365 631 884	356 714 033	365 631 884
koszty leczenia epizodów hipoglikemii	38 240 166	39 196 170	38 240 166	39 196 170
koszty monitorowania	103 135 769	105 714 164	103 135 769	105 714 164
koszty podania (igły do insuliny)	53 622 899	54 963 471	53 622 899	54 963 471
koszty terapii - insuliny bazowej +/- bolus	161 715 199	165 758 079	161 715 199	165 758 079
w tym koszt IDeg	0	0	0	0
Cukrzyca typu 2				
Koszty całkowite:	1 015 608 668	1 040 998 884	1 015 608 668	1 040 998 884
koszty leczenia epizodów hipoglikemii	49 705 147	50 947 776	49 705 147	50 947 776
koszty monitorowania	351 758 291	360 552 249	351 758 291	360 552 249
koszty podania (igły do insuliny)	120 556 148	123 570 051	120 556 148	123 570 051
koszty terapii łącznie	493 589 082	505 928 809	493 589 082	505 928 809
w tym koszt IDeg	0	0	0	0
<u>ŁĄCZNIE W CUKRZYCY TYPU 1 I 2</u>	<u>1 372 322 701</u>	<u>1 406 630 768</u>	<u>1 372 322 701</u>	<u>1 406 630 768</u>
Scenariusz nowy				
Cukrzyca typu 1				
Koszty całkowite:			374 208 771	383 563 990
koszty leczenia epizodów hipoglikemii			35 567 385	36 456 570
koszty monitorowania			103 135 769	105 714 164
koszty podania (igły do insuliny)			54 544 551	55 908 165
koszty terapii - insuliny bazowej +/- bolus			180 961 065	185 485 092

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna (z RSS)		Perspektywa wspólna (bez RSS)	
	2017	2018	2017	2018
w tym koszt IDeg			32 573 776	33 388 120
Cukrzyca typu 2				
Koszty całkowite:			1 074 383 383	1 101 242 967
koszty leczenia epizodów hipoglikemii			48 863 942	50 085 541
koszty monitorowania			351 758 291	360 552 249
koszty podania (igły do insuliny)			123 027 579	126 103 268
koszty terapii łącznie			550 733 571	564 501 910
w tym koszt IDeg			87 347 292	89 530 974
<u>ŁĄCZNIE W CUKRZYCY TYPU 1 I 2</u>			<u>1 448 592 153</u>	<u>1 484 806 957</u>
Koszty inkrementalne				
Cukrzyca typu 1				
Koszty całkowite:			17 494 738	17 932 106
koszty leczenia epizodów hipoglikemii			-2 672 780	-2 739 600
koszty monitorowania			0	0
koszty podania (igły do insuliny)			921 652	944 694
koszty terapii - insuliny bazowej +/- bolus			19 245 866	19 727 012
w tym koszt IDeg			32 573 776	33 388 120
Cukrzyca typu 2				
Koszty całkowite:			58 774 715	60 244 083
koszty leczenia epizodów hipoglikemii			-841 205	-862 235
koszty monitorowania			0	0
koszty podania (igły do insuliny)			2 471 431	2 533 217
koszty terapii łącznie			57 144 489	58 573 101
w tym koszt IDeg			87 347 292	89 530 974
<u>ŁĄCZNIE W CUKRZYCY TYPU 1 I 2</u>			<u>76 269 453</u>	<u>78 176 189</u>

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Tresiba spowoduje wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie 6,1 mln PLN w I roku analizy i 6,3 mln PLN w II roku analizy w wariancie bez RSS.

Przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka

Wzrost wydatków z perspektywy wspólnej będzie wynosił 76,3 mln PLN w I roku analizy i 78,2 mln PLN w II roku analizy w wariancie bez RSS oraz odpowiednio z uwzględnieniem RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 76. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	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?	NIE	Uwzględniono inne dane dotyczące częstości epizodów hipoglikemii niż w analizie klinicznej i ekonomicznej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	We wniosku refundacyjnym określono roczną wielkość dostaw, w przypadku objęcia refundacją na rok 2013 i 2014. Liczba opakowań podana na te lata nie jest spójna z założeniami dotyczącymi przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Według interpretacji Ministerstwa Zdrowia założenia dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełniają kryteria art. 14 ustawy o refundacji. Szczegóły w opisie poniżej.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	-

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Poza wskazanymi ograniczeniami/wątpliwościami w ocenie analityków Agencji w modelu nie istnieją błędy, które powodowałyby nieprawidłowe działanie modelu.

Populacja

Wnioskodawca do obliczeń wykorzystywał dane sprzedażowe insuliny, będących komparatorami w niniejszej analizie. Takie postępowanie wydaje się zasadne.

Wnioskodawca założył, że wprowadzenie refundacji insuliny degludec nie spowoduje zwiększenia liczby pacjentów z cukrzycą leczonych insulinami, a jedynie zmieni strukturę stosowanych insulin. Takie podejście może jednak budzić wątpliwości. Według obecnych wytycznych PTD leczenie insuliną może być rozpoczęte na życzenie pacjenta w dowolnym momencie choroby. W niektórych wytycznych insulina bazowa pojawia się jako opcja terapeutyczna w schematach leczenia z lekami doustnymi. Dla pacjentów z cukrzycą typu 2 insuliny długodziałające były dotąd dostępne z ograniczeniami, więc można się spodziewać, że część lekarzy będzie rozpoczynać insulinoterapię lekiem Tresiba.

Kwalifikacja do grupy limitowej oraz możliwość realizacji instrumentu dzielenia ryzyka nie budzą zastrzeżeń. Poziom odpłatności według interpretacji Ministerstwa Zdrowia został ustalony prawidłowo (zgodnie z pismem MZ PLA.4600.481.2016). Cytat z pisma:

„Biorąc pod uwagę obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 lutego 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 27), tj. wykaz aktualny na dzień złożenia wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, w przypadku leku Tresiba Penfill, dla proponowanej ceny zbytu netto w wysokości [REDAKOWANE], przy kwalifikacji do grupy limitowej 14.3 Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny, cena detaliczna za opakowanie wyniosłaby [REDAKOWANE], limit finansowania 178,86 zł, zaś dopłata pacjenta byłaby równa [REDAKOWANE]. Powyższe dane oznaczają, że miesięczny koszt stosowania dla świadczeniobiorcy przedmiotowego leku przy odpłatności pacjenta wynoszącej 30% limitu finansowania (czyli kwoty 178,86 zł) wyniosłoby 42,93 zł.

Ponieważ lek ten wymaga stosowania dłużej niż 30 dni, zaś wartość miesięcznego kosztu stosowania nie przekracza 5% minimalnego wynagrodzenia za pracę (tj. kwoty 92,50 zł), które zgodnie z rozporządzeniem Rady Ministrów z dnia 11 września 2015 r. w sprawie wysokości minimalnego wynagrodzenia za pracę w 2016 r. (Dz. U. z 2015 r. poz. 1385) wynosi 1850 zł, należy stwierdzić, że nie ma podstaw prawnych do kwalifikacji przedmiotowego produktu leczniczego do odpłatności ryczałtowej lecz do odpłatności 30% limitu finansowania.

Powyższe wyliczenia pozostają aktualne również w świetle obowiązującego obwieszczenia w sprawie wykazu refundowanych leków.

Również w przypadku leków Tresiba FlexTouch, przy wyliczeniach przeprowadzonych w analogiczny sposób, należy stwierdzić, że zasadna jest kwalifikacja do odpłatności 30% limitu finansowania.”

Ograniczenia według wnioskodawcy (cytat z analizy wnioskodawcy)

„Ograniczeniem niniejszej analizy jest trudność w wiarygodnym oszacowaniu prognozowanej liczby pacjentów z cukrzycą w Polsce w kolejnych latach. W analizie wykorzystano podejście sprzedażowe, w którym szacowano liczbę pacjentów, którzy zgodnie z wnioskiem refundacyjnym mogą być leczeni analizowaną interwencją oraz liczbę pacjentów, którzy będą stosowali insulinę degludec w przypadku wydania pozytywnej decyzji odnośnie do refundacji. Wydaje się, że do oszacowań tych wykorzystano najlepsze dostępne dane, tj. dane sprzedażowe NFZ oraz przyrost populacji pacjentów z cukrzycą na podstawie ogólnopolskiego badania NATPOL. Niemniej oszacowania te mogą odbiegać od rzeczywistej liczby pacjentów z cukrzycą w kolejnych latach, dla których przeprowadzono prognozę, zarówno ze względu na inny kierunek rozwoju rynku jak i niepewność co do średniej dawki insuliny stosowanej u chorych.

Należy wskazać, że wykorzystanie w oszacowaniach danych sprzedażowych dotyczących insuliny obejmuje łączną sprzedaż preparatów niezależnie od typu cukrzycy. Niemniej mając na uwadze częstość występowania innych niż 1 i 2 typów cukrzycy przyjęto upraszczające założenie o kategoryzacji całej zidentyfikowanej sprzedaży do typu 1 i 2 u dorosłych. Tym samym prezentowane w oparciu o powyższe założenia wyniki analizy mają charakter konserwatywny z punktu widzenia płatnika publicznego i mogą przeszacowywać populację docelową.

Ograniczeniem analizy jest przyjęcie parametru skłonność do zamiany dotychczasowego leczenia na preparat Tresiba na podstawie badania opinii chorych. Badanie pomimo bardzo dużej liczebności próby badanej ([REDAKOWANE]), ma ograniczenia wynikające z natury badania. Mając na uwadze niepewność tego parametru a jednocześnie centralną rolę w oszacowaniu liczebności populacji docelowej alternatywne wartości zostały przedstawione w ramach analizy wariantu maksymalnego i minimalnego

Pewnym ograniczeniem analizy jest również brak szczegółowych opublikowanych danych dotyczących struktury pacjentów leczonych poszczególnymi typami insuliny i schematami zarówno w cukrzycy typu 1 jak i typu 2. W cukrzycy typu 2 posłużyliśmy danymi od ekspertów klinicznych (dane wykorzystano również do wskazania głównych i dodatkowych komparatorów w częściach klinicznych analizy), a w cukrzycy typu 1 przyjęto założenie o proporcjonalnym przejmowaniu rynku z wybranych technologii opcjonalnych.

Za ograniczenie analizy nie może być uznane wykorzystanie częstości epizodów hipoglikemii, ze względu na przyjęcie częstości z szerokiego (opublikowanego i wiarygodnego) przeglądu literatury badań obserwacyjnych oraz przyjęcie jednakowych częstości tych zdarzeń w grupie chorych leczonych insuliną degludec i analogami długodziałającymi.

Konserwatywnym założeniem analizy jest brak oceny kosztów związanych z nocnymi epizodami hipoglikemii oraz brak uwzględnienia kosztów pośrednich.

Przyjęto bardzo konserwatywne założenie o natychmiastowym wysyceniu rynku, który odpowiada stabilizacji rynku. Należy podkreślić, że tak przeprowadzone oszacowania wskazują maksymalne wartości dla danego zestawu parametrów.”

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 77. Opis założeń do analizy wrażliwości wnioskodawcy.

Nr	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości
		Wartość	Wartość
max	odsetek chorych skłonnych [redacted] wariant maksymalny	T1DM – [redacted] T2DM – [redacted]	T1DM – [redacted] T2DM – [redacted]
min	odsetek chorych skłonnych [redacted] wariant minimalny		T1DM – [redacted] T2DM – [redacted]
2	koszty hipoglikemii	691,86 PLN	0 PLN
3A	rozwój rynku insulin	wzrost rok do roku o 2,5%	stabilizacja
3B			ekstrapolacja w oparciu o lata 2013-2015
4	przejmowanie rynku	ze wszystkich typów insulin	tylko z LAA w T1DM i ze wszystkich typów insulin w T2DM
5A	dawkowania insulin	40 UI	44 IU
5B			36 IU

Tabela 78. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy, perspektywa NFZ z uwzględnieniem RSS

	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018
BC	878 121 343	900 074 376	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
max	878 121 343	900 074 376	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
min	878 121 343	900 074 376	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	790 176 030	809 930 431	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3A	835 808 535	835 808 535	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3B	852 075 148	879 194 328	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	878 121 343	900 074 376	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5A	846 631 288	867 797 071	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5B	916 609 187	939 524 416	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 79. Wyniki analizy wrażliwości wnioskodawcy, perspektywa NFZ bez uwzględnienia RSS

	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	2017	2018	2017	2018	2017	2018
BC	878 121 343	900 074 376	884 226 482	906 332 144	6 105 139	6 257 768
max	878 121 343	900 074 376	887 410 729	909 595 997	9 289 387	9 521 621
min	878 121 343	900 074 376	881 042 234	903 068 290	2 920 892	2 993 914
2	790 176 030	809 930 431	799 795 154	819 790 033	9 619 124	9 859 602
3A	835 808 535	835 808 535	841 619 495	841 619 495	5 810 959	5 810 959
3B	852 075 148	879 194 328	857 164 383	884 160 533	5 089 235	4 966 205
4	878 121 343	900 074 376	884 938 839	907 062 310	6 817 497	6 987 934
5A	846 631 288	867 797 071	852 059 922	873 361 420	5 428 634	5 564 349

5B	Scenariusz istniejący		Scenariusz nowy		Różnica	
	916 609 187	939 524 416	923 351 385	946 435 170	6 742 199	6 910 754

Według analizy wrażliwości wnioskodawcy najbardziej na zmianę wyników wpływał scenariusz, w którym nie uwzględniano kosztów leczenia hipoglikemii oraz przyjęcie wariantu maksymalnego analizy.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Dokonano uaktualnień cen leków zgodnie z najnowszym Obwieszczeniem MZ oraz najnowszymi danymi sprzedażowymi NFZ, jednak miały one minimalny wpływ na zmianę wyników AWB. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od prezentowania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Objęcie refundacją leku Tresiba spowoduje wzrost wydatków z perspektywy NFZ i po stronie pacjentów. Koszt za DDD dla pacjenta jest wyższy w przypadku insuliny degludec w porównaniu z komparatorami.

Populację pacjentów skłonnych do zakupu leku Tresiba szacowano na podstawie badania skłonności do zakupu leku w zależności od ceny. Należy zaznaczyć, że badanie to nie było publikowane i zostało przeprowadzone przez Wnioskodawcę, co wpływa na wiarygodność wyników. W wariancie podstawowym uwzględniono odpowiedzi pacjentów wyrażających swoją skłonność do zakupu leku stwierdzeniem „Zdecydowanie tak, zasadnym byłoby jednak uwzględnienie również pacjentów odpowiadających „Raczej tak” w scenariuszu podstawowym. Wnioskodawca przyjął takie założenie w wariancie maksymalnym z uwzględnieniem RSS () oraz bez uwzględnienia RSS odpowiednio 9,3 mln zł i 9,5 mln zł w kolejnych latach analizy.

Wątpliwości wzbudza również uwzględnienie w wariancie podstawowym analiz wyników badań obserwacyjnych dotyczących ryzyka hipoglikemii. Badania obserwacyjne cechują się niższym poziomem wiarygodności stąd uwzględnienie ich w analizie wpływu na budżet wpływa w znacznym stopniu na niepewność oszacowań. Brak uwzględnienia kosztów leczenia hipoglikemii testowano w analizie wrażliwości i wiązały się one ze () z uwzględnieniem RSS oraz odpowiednio 9,6 mln zł i 9,9 mln zł bez uwzględnienia RSS.

Trudno jest ocenić rzeczywisty wpływ jaki refundacja leku Tresiba miałaby na budżet płatnika publicznego. Zależać to będzie od dynamiki rynku insulin, która pozostaje niepewna, przy czym udział LAA w rynku insulin stale rośnie. Dodatkowo, według wytycznych PTD 2016 insulinoterapia może być rozpoczęta u każdego chorego na cukrzycę typu 2 wyrażającego życzenie leczenia insuliną. Wskazanie podane przez wnioskodawcę umożliwia refundację leku Tresiba u wszystkich pacjentów cierpiących na każdą postać cukrzycy.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca przedstawił rozwiązanie polegające na wprowadzenie na rynek leków generycznych zawierających etanercept.

Zgodnie z oszacowaniami rozwiązanie to pozwoli na uzyskanie oszczędności w wysokości **27,7 mln PLN** w horyzoncie czasowym analizy.

Wyniki Analizy Racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 80. Wyniki analizy racjonalizacyjnej [mln zł]

Parametr	Suma w horyzoncie analizy
Oszczędności AR	27 744 472
Dodatkowe wydatki (scenariusz 2 analizy wrażliwości dla analizy podstawowej, 2 kolejne lata horyzonty czasowego, analiza bez RSS)	19 478 726
Różnica (oszczędności – wydatki)	8 265 746

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w Analizie Racjonalizacyjnej wnioskodawcy, proponowane rozwiązania pozwalają uzyskać oszczędności pokrywające dodatkowe wydatki finansowe związane z refundacją ocenianej

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Tresiba (insulina degludec) we wskazaniu „Leczenie cukrzycy u dorosłych” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.06.2016 przy zastosowaniu słowa kluczowego „Tresiba”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną i 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na kosztowej efektywności produktu leczniczego Tresiba. W rekomendacji HAS wskazano rekomendowane warunki objęcia refundacją (odpłatność 65%). Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 81. Rekomendacje refundacyjne dla Tresiba (insulina degludec)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2014	Leczenie cukrzycy u dorosłych	Rekomendacja pozytywna Komitet Przejrzystości zaleca włączenie na listę leków refundowanych w dawkach zalecanych w ramach dopuszczenie do obrotu.
SMC 2013 i 2014	Leczenie cukrzycy u dorosłych	Ponowny wniosek (2014) - Rekomendacja negatywna Insulina degludec jest nie gorsza od innych długodziałających analogów insuliny stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2 u osób dorosłych w zakresie oceny HbA _{1c} . Wnioskodawca nie zaprezentował wystarczająco solidnych analiz ekonomicznych w celu uzyskania akceptacji przez SMC. Wniosek (2013) – Rekomendacja negatywna Insulina degludec jest nie gorsza od innych długodziałających analogów insuliny stosowanych w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2 u osób dorosłych w zakresie oceny HbA _{1c} oraz jest lepsza od inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 u osób w z cukrzycą. Wnioskodawca nie zaprezentował wystarczająco solidnych analiz ekonomicznych w celu uzyskania akceptacji przez SMC.
AWMSG 2014	Leczenie cukrzycy u dorosłych	Rekomendacja negatywna Wnioskodawca nie zaprezentował wystarczająco solidnych analiz klinicznych i ekonomicznych w celu uzyskania akceptacji przez SMC.
NCPE 2015	Leczenie cukrzycy u dorosłych, nastolatków i dzieci starszych niż 1 rok	Rekomendacja negatywna Insulina degludec nie jest uznana za kosztowo efektywną w porównaniu z insuliną glargine w terapii cukrzycy u dorosłych, nastolatków i dzieci starszych niż 1 rok i w związku z tym nie zaleca się refundacji w zaproponowanej cenie.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 82. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Poziom refundacji			Warunki i ograniczenia refundacji			Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie			
	Tresiba FlexTouch 100 j./ml	Tresiba Penfill 100 j./ml	Tresiba FlexTouch 200 j./ml	Tresiba FlexTouch 100 j./ml	Tresiba Penfill 100 j./ml	Tresiba FlexTouch 200 j./ml	Tresiba FlexTouch 100 j./ml	Tresiba Penfill 100 j./ml	Tresiba FlexTouch 200 j./ml	
Austria	100%	100%	Niedostępny na rynku	Refundacja ograniczona do indywidualnych przypadków, u pacjentów po niepowodzeniu leczenia nowoczesnymi insulinami, inicjacja leczenia wyłącznie przez specjalistę			Niedostępny na rynku	Nie	Nie	Nie dotyczy
Belgia	Niedostępny na rynku			Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Bułgaria	Brak refundacji	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Brak refundacji	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Cypr	Brak refundacji	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Brak refundacji	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Czechy	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Dania	100%	100%	100%	Zgodnie z ChPL	Zgodnie z ChPL	Zgodnie z ChPL	Nie	Nie	Nie	
Estonia	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Finlandia	100%	100%	100%	Cukrzyca typu 1: po nieskuteczności insuliny detemir lub insuliny glargine; nocne epizody hipoglikemii			Nie	Nie	Nie	
Francja	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Grecja	100% w typie 1, 90% w typie 2	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Pacjenci leczeni insuliną z częstymi epizodami hipoglikemii	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Hiszpania	100%	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Pacjenci leczeni insuliną, którzy nie osiągnęli celu terapeutycznego ze względu na powtarzające się epizody hipoglikemii	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Tak - Poufne	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Holandia	100%	100%	100%	Zgodnie z ChPL	Zgodnie z ChPL	Zgodnie z ChPL	Nie	Nie	Nie	
Irlandia	Brak refundacji	Niedostępny na rynku	Brak refundacji	Brak refundacji	Niedostępny na rynku	Brak refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Islandia	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Liechtenstein	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Litwa	65%	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Zgodnie z ChPL	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	
Luksemburg	100%	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Zgodnie z ChPL	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy	

Kraj	Poziom refundacji			Warunki i ograniczenia refundacji			Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie		
	Tresiba FlexTouch 100 j./ml	Tresiba Penfill 100 j./ml	Tresiba FlexTouch 200 j./ml	Tresiba FlexTouch 100 j./ml	Tresiba Penfill 100 j./ml	Tresiba FlexTouch 200 j./ml	Tresiba FlexTouch 100 j./ml	Tresiba Penfill 100 j./ml	Tresiba FlexTouch 200 j./ml
Łotwa	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Brak refundacji	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Brak refundacji	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	100%	100%	Niedostępny na rynku	Refundacja indywidualna dla pacjentów z typem 1 po niepowodzeniu leczenia nowoczesnymi insulinami, inicjacja terapii przez specjalistę		Niedostępny na rynku	Nie	Nie	Nie dotyczy
Portugalia	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	61%	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Po co najmniej 1 nieskutecznej terapii choroby tętnic obwodowych z użyciem maksymalnej tolerowanej dawki leku skutkującej niewystarczającą kompensacją metaboliczną (HbA1c >7%)	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	100%	Niedostępny na rynku	100%	Po niepowodzeniu leczenia insuliną NPH, insuliną glargine, insuliną detemir; częste występowanie hipoglikemii	Niedostępny na rynku	Po niepowodzeniu leczenia insuliną NPH, insuliną glargine, insuliną detemir; częste występowanie hipoglikemii	Nie	Nie dotyczy	Nie
Szwajcaria	100%	100%	100%	Zgodnie z ChPL	Zgodnie z ChPL	Zgodnie z ChPL	Nie	Nie	Nie
Szwecja	100%	100%	100%	Cukrzyca typu 1: 1 linia leczenia cukrzyca typu 2: 2 linia leczenia, częste występowanie hipoglikemii, dodatkowe ograniczenia na poziomie regionalnym			Nie	Nie	Nie
Węgry	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	100%	100%	100%	Ograniczenia na poziomie regionalnym	Ograniczenia na poziomie regionalnym	Ograniczenia na poziomie regionalnym	Tak - Poufne	Tak - Poufne	Tak - Poufne
Włochy	61%	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Refundacja dla pacjentów stosujących intensywną insulinoterapię lub insulinę bazową, pacjentów stosujących analogi insuliny bazowej (HbA1c>7%) lub gdy zmienność poziomu glukozy we krwi powoduje co najmniej 3 udokumentowane epizody hipoglikemii w miesiącu lub epizod ciężkiej hipoglikemii w ostatnim miesiącu lub zmienność poziomu glukozy > 4 mmol/l, u pacjentów po co najmniej 1	Niedostępny na rynku	Niedostępny na rynku	Tak - Poufne	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Kraj	Poziom refundacji			Warunki i ograniczenia refundacji			Instrumenty dzielenia ryzyka tak/nie		
	Tresiba FlexTouch 100 j./ml	Tresiba Penfill 100 j./ml	Tresiba FlexTouch 200 j./ml	Tresiba FlexTouch 100 j./ml	Tresiba Penfill 100 j./ml	Tresiba FlexTouch 200 j./ml	Tresiba FlexTouch 100 j./ml	Tresiba Penfill 100 j./ml	Tresiba FlexTouch 200 j./ml
				nieskutecznej terapii choroby tętnic obwodowych z użyciem maksymalnej tolerowanej dawki leku skutkującej niewystarczającą kompensacją metaboliczną (HbA1c >7%)					

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Tresiba FlexTouch 100 j./ml jest finansowany w 15 krajach, Tresiba Penfill 100 j./ml w 8 krajach, Tresiba FlexTouch 200 j./ml w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Najczęściej poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. W większości krajów finansowanie leku Tresiba jest ograniczone. W części rozpatrywanych krajów stosowane są instrumenty podziału ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia przekazania AWA do Biura Prezesa nie otrzymano żadnej opinii eksperckiej.

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Otrzymano 1 opinię organizacji reprezentujących pacjentów, jednak decyzją Prezesa AOTMiT nie dopuszczono jej do uwzględnienia w niniejszej analizie.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 28.04.2016 r., znak PLR.4600.634(1).2016.MR (data wpływu do AOTMiT 5.05.2016 r., Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Tresiba Penfill, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów Penfill po 3 ml, EAN 5909991107833;
- Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107857;
- Tresiba FlexTouch, insulina degludec, roztwór do wstrzykiwań, 200 j./ml, 3 fabrycznie napełnione wstrzykiwacze po 3 ml, EAN 5909991107864

Problem zdrowotny

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.

Na cukrzycę chorują osoby we wszystkich grupach wiekowych, a w szczególności w wieku od 45 do 64 lat. Choroba w największym stopniu dotyka obywateli krajów rozwijających się przy czym jedynie zaledwie 50-60% przypadków cukrzycy jest rozpoznawane.

Według danych przedstawionych IDF, rozpowszechnienie cukrzycy w Polsce w 2015 roku wynosiło 7,6 [5,6-21,5]%. Około 2,23 mln [1,6 - 6,3] mln osób w wieku 20-79 lat miało cukrzycę, a liczba zgonów związanych z cukrzycą wyniosła w 2015 roku w ww. populacji 21 483. Według IDF w Polsce może być 8,5 mln [8,5 - 3,3] mln osób z niezdiagnozowaną cukrzycą. Odsetek cukrzycy typu 2 spośród wszystkich typów cukrzycy wynosi 85-90%.

Chorobowość w Polsce dla cukrzycy typu 1 wynosi około 0,3%. Zapadalność w Polsce wzrasta od połowy lat 90. XX wieku i w latach 1989-2004 wynosiła średnio 10,2 (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok). Zachorowania pojawiają się głównie poniżej 30 roku życia. Chorobowość w Polsce dla cukrzycy typu 2 szacuje się na 1,6-4,7%, zaś zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) na około 200. Zachorowania dotyczą na ogół osób po 30. roku życia. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem do 70. r.ż., później się zmniejsza. Cukrzyca o znanej genetycznie etiologii typu MODY stanowi 3-5% wszystkich przypadków cukrzycy. Zapadalność na cukrzycę wtórną wzrasta z wiekiem i wynosi 3,6 na 100 000 osób na rok.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 68), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są w następujących wskazaniach:

- Cukrzyca: *Acarbosum, Gliclazidum, Glimepiridum, Glipizidum, Glucagonum, Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum, Insulini injectio neutralis, Insulinum aspartum, Insulinum glulisinum, Insulinum humanum, Insulinum isophanum, Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis, Insulinum lisprum, injectio neutralis oraz Metforminum.*
- 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): *Insulinum glargine*

- 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): *Insulinum detemirum*

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Insulina degludec vs insulina glargine, terapia basal-bolus, cukrzyca typu 1 u dorosłych

Wyniki porównania bezpośredniego insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 1 (schemat 'basal-bolus') wskazują na niższą dawkę insuliny bazowej (U/kg) oraz bolus (U/kg) stosowanej na koniec badania w grupie insuliny degludec (odpowiednio WMD=-0,04, 95% CI=(-0,07; -0,01), p=0,02 oraz WMD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,01), p=0,008) oraz brak istotnych statystycznie różnic dla pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności. Analiza wykazała, że stosowanie insuliny degludec wiąże się również z większym wzrostem jakości życia ocenianym za pomocą kwestionariusza SF-36 w zakresie trzech elementów wymiaru mentalnego: 'ogółem' (MD=3,01, 95% CI=(0,31; 5,71), p=0,0311), 'funkcjonowanie społeczne' (MD=8,04, 95% CI=(1,86; 14,22), p=0,0121), 'poczucie zdrowia psychicznego' (MD=2,46, 95% CI=(0,09; 4,83), p=0,0442).

Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na:

- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej bezobjawowej hipoglikemii (IRD=-5,259, 95% CI=(-7,131; -3,388), p<0,0001, IRR=0,588, 95% CI=(0,494; 0,701), p<0,0001) i porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej (IRD_{RE}=-1,3191, 95% CI=(-1,5940; -1,0442), p<0,0001) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine;
- porównywalną lub większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem (IRR_{RE}=1,0698, 95% CI=(1,0214; 1,1205), p=0,0043) i większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej (IRD=2,384, 95% CI=(1,352; 3,416), p<0,0001, IRR=1,076, 95% CI=(1,042; 1,111), p<0,0001) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine.

Insulina degludec vs insulina detemir, terapia basal-bolus, cukrzyca typu 1 u dorosłych

Przeprowadzona analiza skuteczności insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu z insuliną detemir w cukrzycy typu 1 (schemat 'basal-bolus') wskazuje na przewagę insuliny degludec w zakresie redukcji poziomu glukozy w osoczu na czczo (mmol/l) zarówno w horyzoncie 26 tyg., jak i 52 tyg. (odpowiednio: MD=-1,66, 95% CI=(-2,37; -0,95), p<0,0001 i MD=-1,11, 95% CI=(-1,83; -0,40), p=0,0025) oraz na niższą dawkę insuliny bazowej oraz bolus (U/kg) stosowanej na koniec badania (odpowiednio: MD=-0,05, 95% CI=(-0,09; -0,01), p=0,0258 i MD=-0,09, 95% CI=(-0,16; -0,02), p=0,0129). Analiza skuteczności dla pozostałych punktów końcowych nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na:

- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej (IRD=-1,631, 95% CI=(-2,255; -1,006), p<0,0001, IRR=0,711, 95% CI=(0,629; 0,805), p<0,0001) i potwierdzonej hipoglikemii ogółem (IRD=-1,479, 95% CI=(-2,695; -0,263), p=0,017, IRR=0,962, 95% CI=(0,933; 0,993), p=0,0165);
- większą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii dziennej w grupie insuliny degludec (IRD=2,635, 95% CI=(0,921; 4,348), p=0,0026, IRR=1,070, 95% CI=(1,023; 1,119), p=0,0029).

Insulina degludec vs insulina glargine, terapia skojarzona z OAD, cukrzyca typu 2 u dorosłych

Wyniki porównania bezpośredniego insuliny degludec z insuliną glargine w cukrzycy typu 2 (insulina bazowa stosowana w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi) wskazują porównywalną redukcję poziomu HbA1c (p.p.) w grupach insuliny degludec i insuliny glargine. Wykazano większą redukcję poziomu glukozy w osoczu (mmol/l) na czczo (WMD=-0,44, 95% CI=(-0,71; -0,17), p=0,002; WMD=-0,40, 95% CI=(-0,64; -0,16), p=0,001) w grupie IDeg. Analiza wyników dla pozostałych punktów końcowych dot. skuteczności nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi terapiami. Analiza wykazała większą poprawę jakości życia ocenianą za pomocą kwestionariusza SF-36 dla trzech elementów wymiaru fizycznego ('ogółem' (MD=1,00, 95% CI=(0,10; 2,00), p=0,0394), 'funkcjonowanie fizyczne' (MD=1,40, 95% CI=(0,30; 2,40),

$p=0,0091$), 'dolegliwości bólowe' ($MD=1,60$, $95\% CI=(0,10; 3,20)$, $p=0,0436$)) oraz jednego elementu wymiaru mentalnego ('witalność', $MD=1,50$, $95\% CI=(0,10; 3,00)$, $p=0,0432$) w grupie insuliny degludec. Wyniki dot. jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza oceniającego produktywność w cukrzycy wykazały mniejszą poprawę jakości życia w przypadku terapii insuliną degludec dla 'work productivity score'. Wyniki porównania dla punktów końcowych związanych z hipoglikemią wskazują na:

- porównywalną lub mniejszą częstość występowania i porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń ciężkiej hipoglikemii ($OR=0,28$, $95\% CI=(0,09; 0,85)$, $p=0,02$, $IRFE=0,3960$, $95\% CI=(0,1656; 0,9469)$, $p=0,0373$) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine;
- mniejszą częstość występowania i mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii nocnej (odpowiednio $OR=0,68$, $95\% CI=(0,53; 0,89)$, $p=0,004$, $RD=-0,05$, $95\% CI=(-0,09; -0,02)$, $p=0,005$, $IRDFE=-0,1322$, $95\% CI=(-0,1829; -0,0814)$, $p<0,0001$, $IRFE=0,6469$, $95\% CI=(0,5538; 0,7557)$, $p<0,0001$) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine;
- mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii ogółem ($IRDFE=-0,1449$, $95\% CI=(-0,2586; -0,00313)$, $p=0,0124$, $IRFE=0,9152$, $95\% CI=(0,8550; 0,9797)$, $p=0,0107$) i udokumentowanej objawowej hipoglikemii ($IRD=-0,977$, $95\% CI=(-1,88; -0,074)$, $p=0,0340$, $IRR=0,674$, $95\% CI=(0,478; 0,951)$, $p=0,0249$) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine;
- porównywalną lub mniejszą liczbę zdarzeń potwierdzonej objawowej hipoglikemii ($IRR=0,427$, $95\% CI=(0,184; 0,988)$, $p=0,0469$).

Insulina degludec vs insulina detemir, terapia skojarzona z OAD, cukrzyca typu 2 u dorosłych

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Analiza bezpieczeństwa

Insulina degludec vs insulina glargine, terapia basal-bolus, cukrzyca typu 1 u dorosłych

Analiza bezpieczeństwa wskazuje na brak różnic w zakresie liczby zgonów w porównywanych terapiach. Analiza poważnych zdarzeń niepożądanych wykazała porównywalną lub mniejszą liczbę zakażeń i zarażeń pasożytniczych ogółem, porównywalną lub mniejszą liczbę poważnych zdarzeń związanych z zakażeniami i zarażeniami pasożytniczymi ogółem oraz większą liczbę poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi ogółem w grupie insuliny degludec. Pozostałe wyniki dla punktów końcowych związanych z poważnymi zdarzeniami niepożądanymi nie wykazały różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine. Nie wykazano również różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała. Tym samym profil bezpieczeństwa obu terapii można uznać za porównywalny. Analiza punktów końcowych związanych ze zdarzeniami niepożądanymi wykazała, że stosowanie insuliny degludec powoduje mniejszą częstość występowania zaburzeń układu immunologicznego ogółem oraz mniejszą liczbę zdarzeń dla następujących punktów końcowych: wymioty, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem, zaburzenia układu immunologicznego ogółem. W grupie insuliny degludec obserwowano jednak porównywalne lub częstsze występowanie nieżytu żołądka i jelit, a także większą liczbę zdarzeń niepożądanych mających możliwy lub prawdopodobny związek z zastosowanym leczeniem (insulina bazowa) oraz zdarzeń związanych z wystąpieniem nieżytu żołądka i jelit. Wyniki porównania dla pozostałych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa nie wykazały znamienności statystycznej.

Insulina degludec vs insulina detemir, terapia basal-bolus, cukrzyca typu 1 u dorosłych

Analiza bezpieczeństwa wykazała, że insulina degludec i insulina detemir mają zbliżony profil bezpieczeństwa. W szczególności, wyniki porównania wskazują na brak różnic pomiędzy insuliną degludec i insuliną detemir w zakresie częstości występowania oraz liczby zdarzeń dla następujących punktów końcowych: zgony, poważne zdarzenia niepożądane i przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki fazy przedłużonej (52 tyg.) wykazały istotnie statystycznie mniejszą liczbę poważnych zdarzeń niepożądanych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir ($IRD=-0,12$, $95\% CI=(-0,229; -0,011)$, $p=0,0307$, $IRR=0,657$, $95\% CI=(0,46; 0,94)$, $p=0,0217$). Stosowanie insuliny degludec w ww. populacji wiąże się z większą liczbą zdarzeń niepożądanych ogółem, łagodnych zdarzeń niepożądanych oraz bólu głowy. Stosowanie insuliny degludec wiąże się również ze znamienne statystycznie większym przyrostem masy ciała. Wyniki porównania dla pozostałych punktów końcowych dot. bezpieczeństwa nie wykazały znamienności statystycznej.

Insulina degludec vs insulina glargine, terapia skojarzona z OAD, cukrzyca typu 2 u dorosłych

Analiza bezpieczeństwa wykazała brak różnic pomiędzy insuliną degludec a insuliną glargine w zakresie występowania zgonów, poważnych zdarzeń niepożądanych, przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zmiany masy ciała. Tym samym można uznać, że insulina degludec ma porównywalny profil bezpieczeństwa co insulina glargine. Analiza bezpieczeństwa wykazała również mniejszą liczbę zakażeń górnych dróg oddechowych w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine. Stosowanie insuliny degludec wiąże się z porównywalną lub większą liczbą znaczących sercowo-naczyniowych zdarzeń niepożądanych. Analiza wyników dla pozostałych punktów związanych z bezpieczeństwem nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Insulina degludec vs insulina detemir, terapia skojarzona z OAD, cukrzyca typu 2 u dorosłych

Nie odnaleziono badań randomizowanych bezpośrednio porównujących insulinę degludec z insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Analiza ekonomiczna

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena ekonomicznej opłacalności stosowania preparatu Tresiba (insuliny degludec, IDeg) w leczeniu cukrzycy u dorosłych. Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w horyzoncie rocznym, z perspektywy NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta). W cukrzycy typu 1 IDeg porównano z insulinami długodziałającymi (LAA) i insuliną izofanową (NPH). W cukrzycy typu 2 IDeg porównano z insulinami długodziałającymi (LAA), insuliną izofanową (NPH) i i mieszankami insulinowymi (MIX) stosowanymi w połączeniu z doustną terapią przeciwcukrzycową.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie IDeg w cukrzycy typu 1 w miejsce LAA jest tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ (IDeg dominuje zarówno z, jak i bez RSS) oraz droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej. ICUR oszacowany z perspektywy wspólnej dla porównania IDeg vs. LAA wyniósł [redacted] zł/QALY z uwzględnieniem RSS i 61 tys. zł/QALY bez uwzględniania RSS.

Natomiast stosowanie IDeg w cukrzycy typu 1 w miejsce NPH jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania IDeg vs. NPH, z uwzględnieniem RSS, wyniósł [redacted] zł/QALY z perspektywy NFZ i [redacted] zł/QALY z perspektywy wspólnej. Dla tego samego porównania, bez uwzględniania RSS, ICUR wyniósł 7,2 tys. zł/QALY z perspektywy NFZ i 129 tys. zł/QALY z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie IDeg w cukrzycy typu 2 w miejsce LAA jest tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ (IDeg dominuje zarówno z, jak i bez RSS) oraz droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej. ICUR oszacowany z perspektywy wspólnej dla porównania IDeg vs. LAA wyniósł [redacted] zł/QALY z uwzględnieniem RSS i 31 tys. zł/QALY bez uwzględniania RSS.

Natomiast stosowanie IDeg w cukrzycy typu 2 w miejsce NPH jest tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ (IDeg dominuje zarówno z, jak i bez RSS) oraz droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej. ICUR oszacowany z perspektywy wspólnej dla porównania IDeg vs. NPH wyniósł [redacted] zł/QALY z uwzględnieniem RSS i 96 tys. zł/QALY bez uwzględniania RSS.

Z kolei stosowanie IDeg w cukrzycy typu 2 w miejsce MIX jest tańsze i skuteczniejsze z perspektywy NFZ (IDeg dominuje zarówno z, jak i bez RSS) oraz droższe i skuteczniejsze z perspektywy wspólnej. ICUR oszacowany z perspektywy wspólnej dla porównania IDeg vs. MIX wyniósł [redacted] zł/QALY z uwzględnieniem RSS i 88 tys. zł/QALY bez uwzględniania RSS.

Oszacowane wartości ICUR należy porównać z progiem opłacalności w wysokości 125 955 zł/QALY, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Ceny progowe

Wnioskodawca oszacował wartość progową ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Dla opakowania 1 500 j.m. wartości oszacowane z perspektywy wspólnej, w zależności od komparatora, wynoszą od 275,10 do 430,12 zł bez RSS i od [] do [] zł z RSS. Natomiast dla opakowania 1 800 j.m. wartości oszacowane z perspektywy wspólnej, w zależności od komparatora, wynoszą od 330,12 do 516,14 zł bez RSS i od [] do [] zł z RSS. Oszacowane wartości progowe należy porównać z wnioskowanymi cenami zbytu netto w wysokości [] zł dla opakowania 1 500 j.m. i [] zł dla opakowania 1 800 j.m. Oszacowanie cen progowych z perspektywy NFZ jest niemożliwe z uwagi na mechanizm grupy limitowej.

Okoliczności opisane w art. 13 ustawy o refundacji

Wnioskodawca przedstawił badania RCT dowodzące przewagi IDeg nad LAA (patrz roz. 4 *Ocena analizy klinicznej*). LAA nie są jednak refundowanym komparatorem dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, którzy nie spełniają kryteriów refundacyjnych określonych jako „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”. W związku z powyższym w opinii analityków Agencji dla większości wnioskowanych wskazań **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**, z wyłączeniem pacjentów z cukrzycą typu 2, w przypadku których nie są refundowane LAA. W ostatniej grupie pacjentów **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Zgodnie z wynikami analiz wnioskodawcy technologią o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest NPH. Wartości urzędowej cena zbytu IDeg oszacowane zgodnie z art. 13 ustawy o refundacji wynoszą z perspektywy wspólnej, dla opakowania 1 500 j.m., [] zł z RSS i 141,52 zł bez RSS. Te same ceny dla opakowania 1 800 j.m. wynoszą [] z RSS i 172,21 zł bez RSS. CER IDeg oszacowane z perspektywy NFZ są niższe od CER komparatorów.

Obliczenia własne Agencji

Należy zwrócić uwagę na zmianę wnioskowania pomiędzy danymi publikowanymi i niepublikowanymi w zakresie nieciężkich hipoglikemii w populacji pacjentów z cukrzycą 1 typu. Mając na uwadze powyższe zdecydowano się przedstawić obliczenia własne wykorzystujące dane opublikowane.

Zgodnie z obliczeniami własnymi Agencji stosowanie IDeg w cukrzycy typu 1 w miejsce LAA jest tańsze, ale mniej skuteczne z perspektywy NFZ oraz droższe i mniej skuteczne z perspektywy wspólnej (IDeg jest zdominowana). Podobnie stosowanie IDeg w cukrzycy typu 1 w miejsce NPH jest droższe i mniej skuteczne, niezależnie od przyjętej perspektywy. Zastosowanie RSS nie ma wpływu na wnioskowanie.

Cen progowych nie szacowano z uwagi na przewagę komparatorów w zakresie wyników zdrowotnych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją leku Tresiba spowoduje wzrost wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w kwocie 6,1 mln PLN w I roku analizy i 6,3 mln PLN w II roku analizy w wariantcie bez RSS.

Przy zastosowaniu instrumentu podziału ryzyka []

Wzrost wydatków z perspektywy wspólnej będzie wynosił 76,3 mln PLN w I roku analizy i 78,2 mln PLN w II roku analizy w wariantcie bez RSS oraz odpowiednio [] z uwzględnieniem RSS.

Objęcie refundacją leku Tresiba spowoduje wzrost wydatków z perspektywy NFZ i po stronie pacjentów. Koszt za DDD dla pacjenta jest wyższy w przypadku insuliny degludec w porównaniu z komparatorami.

Populację pacjentów skłonnych do zakupu leku Tresiba szacowano na podstawie badania skłonności do zakupu leku w zależności od ceny. Należy zaznaczyć, że badanie to nie było publikowane i zostało przeprowadzone przez Wnioskodawcę, co wpływa na wiarygodność wyników. W wariantcie podstawowym

⁵ 125 955 zł/QALY

uwzględniono odpowiedzi pacjentów wyrażających swoją skłonność do zakupu leku stwierdzeniem „Zdecydowanie tak”, zasadnym byłoby jednak uwzględnienie również pacjentów odpowiadających „Raczej tak” w scenariuszu podstawowym. Wnioskodawca przyjął takie założenie w wariantcie maksymalnym z uwzględnieniem RSS () oraz bez uwzględnienia RSS odpowiednio 9,3 mln zł i 9,5 mln zł w kolejnych latach analizy.

Wątpliwości wzbudza również uwzględnienie w wariantcie podstawowym analiz wyników badań obserwacyjnych dotyczących ryzyka hipoglikemii. Badania obserwacyjne cechują się niższym poziomem wiarygodności stąd uwzględnienie ich w analizie wpływu na budżet wpływa w znacznym stopniu na niepewność oszacowań. Brak uwzględnienia kosztów leczenia hipoglikemii testowano w analizie wrażliwości i wiązały się one ze z uwzględnieniem RSS oraz odpowiednio 9,6 mln zł i 9,9 mln zł bez uwzględnienia RSS.

Trudno jest ocenić rzeczywisty wpływ jaki refundacja leku Tresiba miałaby na budżet płatnika publicznego. Zależać to będzie od dynamiki rynku insulin, która pozostaje niepewna, przy czym udział LAA w rynku insulin stale rośnie. Dodatkowo, według wytycznych PTD 2016 insulinoterapia może być rozpoczęta u każdego chorego na cukrzycę typu 2 wyrażającego życzenie leczenia insuliną. Wskazanie podane przez wnioskodawcę umożliwia refundację leku Tresiba u wszystkich pacjentów cierpiących na każdą postać cukrzycy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną i 3 rekomendacje negatywne. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na kosztowej efektywności produktu leczniczego Tresiba.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
BEGIN Basal-Bolus Type 1	Heller, S., Buse, J., Fisher, M., et al. (2012). Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): A phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. <i>The Lancet</i> 379(9825):1489-1497. Bode, B.W., Buse, J.B., Fisher, M., et al. (2013). Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. <i>Diabetic Medicine</i> 30(11):1293-1297.
BEGIN Basal-Bolus Type 2	Garber, A.J., King, A.B., Del Prato, S., et al. (2012). Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): A phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. <i>The Lancet</i> 379(9825):1498-1507. Hollander P, King AB, Del Prato S, Sreenan S, Balci MK, Muñoz-Torres M, Rosenstock J, Hansen CT, Niemeyer M, Garber AJ. (2015) Insulin degludec improves long-term glycaemic control similarly to insulin glargine but with fewer hypoglycaemic episodes in patients with advanced type 2 diabetes on basal-bolus insulin therapy. <i>Diabetes Obes Metab</i> 17(2): 202-206. * Battise D. (2013). A new basal insulin option: The begin trials in patients with type 2 Diabetes. <i>Clinical Diabetes</i> 31(4):166-170.
BEGIN: ADD TO GLP-1	Aroda VR, Bailey TS, Cariou B, Kumar S, Leiter LA, Raskin P, Zacho J, Andersen TH, Philis-Tsimikas A. Effect of adding insulin degludec to treatment in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin and liraglutide: a double-blind randomized controlled trial (BEGIN: ADD TO GLP-1 Study). <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2016 Jul;18(7):663-70
BEGIN Once Long	Zinman, B., Philis-Tsimikas, A., Cariou, B., et al. (2012). Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). <i>Diabetes Care</i> 35(12):2464-2471. Rodbard, H.W., Cariou, B., Zinman, B., et al. (2013). Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naive subjects with Type 2 diabetes: A 2-year randomized, treat-to-target trial. <i>Diabetic Medicine</i> 30(11):1298-1304. Rodbard, H.W., Cariou, B., Zinman, B., et al. (2014). Health status and hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine: A 2-year trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes, Diabetes Obes Metab</i> . 2014 Sep;16(9):869-72. Mathieu, C., Rodbard, H.W., Cariou, B., et al. (2014). A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2014 Jul;16(7):636-44. * Battise D. (2013). A new basal insulin option: The begin trials in patients with type 2 Diabetes. <i>Clinical Diabetes</i> 31(4):166-170.
BEGIN EASY AM	Zinman, B., DeVries, J.H., Bode, B., et al. (2013). Efficacy and safety of insulin degludec three times a week versus insulin glargine once a day in insulin-naive patients with type 2 diabetes: Results of two phase 3, 26 week, randomised, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> 1(2):123-131.
BEGIN EASY PM	Zinman, B., DeVries, J.H., Bode, B., et al. (2013). Efficacy and safety of insulin degludec three times a week versus insulin glargine once a day in insulin-naive patients with type 2 diabetes: Results of two phase 3, 26 week, randomised, open-label, treat-to-target, non-inferiority trials. <i>The Lancet Diabetes and Endocrinology</i> 1(2):123-131.
BEGIN FLEX	Meneghini, L., Atkin, S.L., Gough, S.C.L., et al. (2013). The efficacy and safety of insulin degludec given in variable once-daily dosing intervals compared with insulin glargine and insulin degludec dosed at the same time daily: A 26-week, randomized, open-label, parallel-group, treat-to-target trial in individuals with type 2 diabetes. <i>Diabetes Care</i> 36(4):858-864.
BEGIN Flex T1	Mathieu, C., Hollander, P., Miranda-Palma, B., et al. (2013). Efficacy and safety of insulin degludec in a flex ble dosing regimen vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes (BEGIN: Flex T1): A 26-week randomized, treat-to-target trial with a 26-week extension. <i>Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism</i> 98(3):1154-1162.
BEGIN LOW VOLUME	Gough, S.C.L., Bhargava, A., Jain, R., et al. (2013). Low-volume insulin degludec 200 Units/mL once daily improves glycemic control similarly to insulin glargine with a low risk of hypoglycemia in insulin-naive patients with type 2 diabetes: A 26-week, randomized, controlled, multinational, treat-to-target trial: The begin low volume trial. <i>Diabetes Care</i> 36(9):2536-2542.

Birkeland 2011	Birkeland K.I. Home P.D. Wendisch U. et al. (2011). Insulin degludec in type 1 diabetes: A randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. <i>Diabetes Care</i> 34(3):661-665. Home P.D. Meneghini L. Wendisch U. et al. (2012). Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with Type1 diabetes. <i>Diabetic Medicine</i> 29(6):716-720.
Davies 2014	Davies, M.J., Gross, J.L., Ono, Y., et al. (2014). Efficacy and safety of insulin degludec given as part of basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes: a 26-week randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2014 Oct;16(10):922-30. Davies M, Sasaki T, Gross JL, Bantwal G, Ono Y, Nishida T, Tojjar D, Seino H. Comparison of insulin degludec with insulin detemir in type 1 diabetes: a 1-year treat-to-target trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2015 Sep 7. doi: 10.1111/dom.12573. [Epub ahead of print]
Evans 2015	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. <i>J Med Econ.</i> 2015 Feb;18(2):96-105.
Ghosal 2016	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. <i>Diabetes Metab Syndr.</i> 2016 Jul-Sep;10(3):161-5.
Kobuke 2016	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. <i>J Diabetes Investig.</i> 2016 Jan;7(1):94-9.
Landstedt-Hallin 2015	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. <i>Curr Med Res Opin.</i> 2015 Aug;31(8):1487-93.
Okada 2015	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. <i>J Pharm Health Care Sci.</i> 2015 Sep 30;1:26. doi: 10.1186/s40780-015-0027-2.
Philis-Tsimikas 2016	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.
Shimoda 2016	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). <i>J Diabetes Investig.</i> 2016 Feb 9. doi: 10.1111/jdi.12496. [Epub ahead of print]
SWITCH 1	A Trial Comparing the Safety and Efficacy of Insulin Degludec and Insulin Glargine, Both With Insulin Aspart as 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
SWITCH 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.
Yamamoto 2016	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. <i>Endocr J.</i> 2016;63(1):53-60.
Zinman 2011	Zinman, B., Fulcher, G., Rao, P.V., et al. (2011). Insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin, once a day or three times a week versus insulin glargine once a day in patients with type 2 diabetes: A 16-week, randomised, open-label, phase 2 trial. <i>The Lancet</i> 377(9769):924-931.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ADA 2016	AMERICAN DIABETES ASSOCIATION STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2016, <i>Diabetes Care</i> , January 01 2016; volume 39 issue Supplement 1
ADA/EASD, 2012 (akt. 2015)	Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A PatientCentered Approach Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes <i>Diabetes Care</i> 2015;38:140–149
AWMSG 2014	Insulin degludec (Tresiba®) 100 units/ml and 200 units/ml solution for injection in prefilled pen (FlexTouch®) or 100 units/ml solution for injection in cartridge (Penfill®). June 2014.

CDA 2013 (akt. 2016)	Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee (2013). Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. Canadian Journal of Diabetes 37(suppl 1):S1-S212; „Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes: 2016 Interim Update”. Canadian Journal of Diabetes 40, nr 3 (June 2016): 193–95. doi:10.1016/j.cjcd.2016.02.006.
HAS 2014	TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion 2 April 2014 Haute Autorite de Saute TRESIBA 100 U/ml, solution for injection in prefilled pen B/5 pre-filled pens of 3 ml TRESIBA 100 U/ml, solution for injection in cartridge B/5 cartridges of 3 ml
IDF 2012	International Diabetes Federation (2012). Global Guideline for Type 2 Diabetes.
NCPE 2015	Cost Effectiveness of insulin degludec (Tresiba) for the treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged greater than one year. National Centre for Pharmacoeconomics, May 2015
NICE 2015	Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management, NICE guideline Published: 26 August 2015 Type 2 diabetes in adults: management, NICE guideline Published: 2 December 2015
PTD 2016	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (2015). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2015. Diabetologia Kliniczna 4(A); 1-73.
SIGN 2013	Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Management of diabetes. A national clinical guideline. March 2010, Updated September 2013
SMC 2013 i 2014	insulin degludec (Tresiba®) 100units/mL solution for injection in pre-filled pen or cartridge and 200units/mL solution for injection in pre-filled pen SMC No. (856/13) 08 March 2013 insulin degludec (Tresiba®) 100units/mL solution for injection in pre-filled pen or cartridge and 200units/mL solution for injection in pre-filled pen SMC No. (856/13) 07 February 2014
Pozostałe publikacje	
Boye 2011	Boye K.S., Matza L.S., Walter K.N., et al. (2011). Utilities and disutilities for attributes of injectable treatments for type 2 diabetes. The European Journal of Health Economics 12:219-230
ChPL Tresiba	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tresiba
Czech 2015	Czech M, Rdzanek E, Paweška J, Adamowicz-Sidor O, Niewada M, Jakubczyk M. Drug-related risk of severe hypoglycaemia in observational studies: a systematic review and meta-analysis. BMC Endocrine Disorders. 2015;15:57
Ericsson 2013	Ericsson, A., Pollock, R.F., Hunt, B., et al. (2013). Evaluation of the cost-utility of insulin degludec vs insulin glargine in Sweden. Journal of Medical Economics 16(12):1442-52
Evans 2014	Evans, M., McEwan, P., Foos, V. (2014). Insulin degludec early clinical experience: does the promise from the clinical trials translate into clinical practice—a case-based evaluation. Journal of Medical Economics 18(2):96-105
Evans 2015	Evans, M., Wolden, M., Gundgaard, J., et al. (2014). 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 and Metabolism 16:366–375
Evans 2015b	Evans, M., Khunti, K., Mamdani, M., et al. (2013). Health-related quality of life associated with daytime and nocturnal hypoglycaemic events: a time trade-off survey in five countries. Health and Quality of Life Outcomes 11:90
Freemantle 2013	Freemantle N., Evans M., Christensen T., et al. (2013). A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. Diabetes, Obesity and Metabolism 15:564–571
Grzeszczak 2012	Grzeszczak W., Czupryniak L., Kolasa K., et al. The cost-effectiveness of saxagliptin versus NPH insulin when used in combination with other oral antidiabetes agents in the treatment of type 2 diabetes mellitus in Poland. Diabetes Technol Ther. 2012 Jan;14(1):65-73
IDF 2015	International Diabetes Federation (2015). IDF Diabetes Atlas. Seventh edition. http://www.diabetesatlas.org/component/attachments/?task=download&id=116 , ostatni dostęp: 2016.01.15;
Karnafel 2000	Diabetologia. Wybrane zagadnienia. Praca zbiorowa pod kierownictwem: Karnafel W. Dział Wydawnictw Akademii Medycznej. Warszawa, 2000;
Sequence	Sequence. Badanie poziomu wrażliwości cenowej wśród pacjentów dla nowej bazowej insuliny długodziałającej” Sequence HC Partners Sp. z o.o. [dane Novo Nordisk]
SHIRE	Jakubczyk M, Paweska J, Niewada M., et al. The impact of treatment patterns and the risk of severe hypoglycaemia events in type 1&2 diabetes mellitus in five central European countries. Value in Health, 2014, 17(3), A259; SHIRE. 'Economic consequences of severe hypoglycaemia events (SHEs) in Central European countries: Croatia, Czech Republic, Hungary, Poland, Slovenia [dane Novo Nordisk].
Szczekliak 2015	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2015

14. Załączniki

- Załącznik 1. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu
- Załącznik 2. Strategie wyszukiwania Agencji