



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej  
ceny zbytu leku  
Abasaglar (insulina glargine)  
we wskazaniu:  
cukrzyca typu 2  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4350.13.2016

Data ukończenia: 16 września 2016

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Eli Lilly Polska sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Eli Lilly Polska 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:** Eli Lilly Polska 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.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Sanofi-Aventis sp z.o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.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. 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:** Sanofi-Aventis sp z.o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADA</b>	American Diabetes Associated
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>bd</b>	brak danych
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>eGFR</b>	szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ETDRS</b>	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glikowana
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>INAHTA</b>	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LAA</b>	długodziałające analogi insuliny
<b>Lek</b>	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.)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MET</b>	metformina
<b>MIXa</b>	mieszanki analogów insuliny

<b>MIXh</b>	Mieszanki insulin ludzkich
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCHTA</b>	The National Coordinating Centre for Health Technology Assessment
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>NPH</b>	Neutral Protamine Hagedorn, insulina bazalna o pośrednim i długim czasie działania
<b>OAD</b>	doustne leki przeciwcukrzycowe
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SBU</b>	Statens beredning för medicinsk utvärdering
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SU</b>	pochodne sulfonilomocznika
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	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)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	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.)
<b>WBC</b>	Liczba białych krwinek
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

---

<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	14
3.2. Problem zdrowotny .....	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	23
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>25</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	40
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	41
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	41
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	43

4.3.	Komentarz Agencji .....	44
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>55</b>
5.1.	<b>Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>55</b>
5.1.1.	<b>Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>55</b>
5.1.2.	<b>Dane wejściowe do modelu .....</b>	<b>58</b>
5.2.	<b>Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>64</b>
5.2.1.	<b>Wyniki analizy podstawowej.....</b>	<b>64</b>
5.2.2.	<b>Wyniki analizy progowej .....</b>	<b>66</b>
5.2.3.	<b>Wyniki analiz wrażliwości .....</b>	<b>67</b>
5.3.	<b>Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....</b>	<b>67</b>
5.3.1.	<b>Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....</b>	<b>68</b>
5.3.2.	<b>Ocena danych wejściowych do modelu .....</b>	<b>68</b>
5.3.3.	<b>Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....</b>	<b>69</b>
5.3.4.	<b>Obliczenia własne Agencji .....</b>	<b>71</b>
5.4.	<b>Komentarz Agencji.....</b>	<b>72</b>
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>74</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	74
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	74
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	76
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	76
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	78
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	79
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	80
6.4.	Komentarz Agencji .....	81
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>83</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>84</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>85</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>87</b>
<b>11.</b>	<b>Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów .....</b>	<b>90</b>
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych .....	90
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów .....	90
<b>12.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>91</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>94</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>98</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.07.2016r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1240.2016.MR

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:  
Abasaglar (Insulina glargine) 100j./ml, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 10 wkładów po 3ml,  
EAN 5909991201982
  - Wnioskowane wskazanie:  
Cukrzyca typu 2
- 

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:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Eli Lilly Regional Operations GmbH.  
Kölblgasse 8-10  
1030, Wiedeń  
Austria

---

Wnioskodawca:

Eli Lilly Polska sp. z o.o.  
ul. Żwirki i Wigury 18A  
02-092 Warszawa  
Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.07.2016, znak PLR.4600.1240.2016.MR (data wpływu do AOTMiT 13.07.2016), 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 produktu leczniczego:

- Abasaglar (Insulina glargine, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml), 10 wkładów po 3 ml, kod EAN 5909991201982

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.08.2016, znak OT.4350.13.2016.NH.3. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 29.08.2016 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1240(3).2016.MR z dnia 24.08.2016.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Abasaglar stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2, [REDACTED], Kraków, 2016
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Abasaglar stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2, [REDACTED], Kraków, 2016
- Analiza ekonomiczna dla leku Abasaglar stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2, [REDACTED], Kraków 2016
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Abasaglar stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2, [REDACTED], Kraków, 2016
- Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Abasaglar w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak MZ-PLR.4600.1240(2).2016.MR.

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Odniesie do niezgodności przedłożonych analiz znajduje się w odpowiednich rozdziałach analizy weryfikacyjnej.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Abasaglar (Insulinum glargine), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml, 10 wkładów po 3 ml, EAN 5909991201982
<b>Kod ATC</b>	A10AE04
<b>Substancja czynna</b>	Insulinum glargine
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Cukrzyca typu 2
<b>Dawkowanie</b>	Raz na dobę o dowolnej, ale zawsze o takiej samej porze. Dawkowanie ustalane indywidualnie.
<b>Droga podania</b>	Podawanie podskórne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Insulina glargine jest analogiem insuliny ludzkiej o słabej rozpuszczalności w obojętnym pH. Rozpuszcza się całkowicie w kwaśnym pH roztworu do wstrzykiwań produktu Abasaglar (pH 4). Po wstrzyknięciu do tkanki podskórnej kwaśny roztwór jest neutralizowany, powstaje mikroprecypitat, z którego uwalniane w sposób ciągły małe ilości insuliny galargine umożliwiają utrzymanie na stałym poziomie przewidywanego stężenia leku z przedłużonym czasem działania. Insulina glargine jest metabolizowana do 2 aktywnych metabolitów, M1 i M2.

Źródło: ChPL: Abasaglar (data aktualizacji: 1.06.2016)

Abasaglar (insulina glargine), roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml, 3 ml, EAN 5909991201982 jest również dostępny w opakowaniach zawierających 1, 2, 5, 10 wkładów lub w opakowaniu zbiorczym zawierającym 10 (2 opakowania po 5) wkładów.

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	09.09.2014, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 lat i starszych
<b>Status leku sierociego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	nd

Źródło: ChPL Abasaglar (data aktualizacji: 1.06.2016)

##### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Abasaglar (insulina glargine) nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT, ale od 1.09.2015 jest refundowany we wskazaniu: cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia, cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$ , 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).

Wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Abasaglar jest takie samo, jak w przypadku produktu leczniczego Lantus (insulina glargina), który jest insuliną referencyjną dla wnioskowanej technologii

Insulina Lantus była czterokrotnie przedmiotem oceny w AOTMiT. Pierwsza ocena miała miejsce w 2008 roku, a jej efektem było uzyskanie pozytywnej rekomendacji dla tymczasowego finansowania ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzyca typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkiem zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej w odniesieniu do twardych punktów końcowych oraz zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania. Podtrzymanie stanowiska Rady Konsultacyjnej nastąpiło w 2010 roku. Od 1 lipca 2012 lek Lantus refundowany jest we wskazaniu cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia.

W 2013 roku wnioskodawca złożył wniosek o rozszerzenie refundacji insuliny Lantus w populacji dzieci od 2 do 6 roku życia z cukrzycą typu 1 (z powodu rozszerzenia wskazań rejestracyjnych) oraz w populacji obejmującej pacjentów z rozpoznaniem cukrzyca typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz cukrzyca typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Ograniczenie populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 uzasadnione było wytycznymi praktyki klinicznej (NICE, SIGN), które zalecały rozpoczęcie insulinoterapii od insuliny ludzkiej (NPH), a zastosowanie LAA (w tym IG) w wybranych sytuacjach, tj. w przypadku braku właściwej kontroli glikemii w trakcie terapii NPH lub występowania objawowych hipoglikemii [APD Lantus 2012]. Rada Przejrzystości oraz Prezes Agencji wydali pozytywną rekomendację dla ww. wskazania, natomiast w 2014 roku rekomendację negatywną dla rozszerzenia refundacji na całą cukrzycę typu 2. Negatywna rekomendacja Prezesa Agencji uzasadniona była brakiem dobrej jakości danych pozwalających na potwierdzenie przewagi insuliny Lantus nad innymi schematami leczenia u chorych z wyjściowym niskim ryzykiem hipoglikemii i brakiem istotnych statystycznie wyników wykazujących poprawę względem pierwszorzędnego punktu końcowego (wpływ na poziom HbA1c) w większości publikacji. Opierając się na opinii eksperta w rekomendacji podkreślono, że rozszerzenie refundacji insuliny Lantus na całą cukrzycę 2 spowodowałoby nieuzasadnione zwielokrotnienie obciążenia budżetu państwa publicznego przy jednoczesnym zabezpieczeniu dostępu populacji do insuliny glargine.

Poniżej szczegółowo przedstawiono rekomendacje dla leku Lantus (insulina glargine).

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące leku Lantus - insuliny referencyjnej dla wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555 oraz Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), kod EAN: 5909990895717, <u>we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2.</u></p> <p><b>Prezes Agencji rekomenduje dalszą refundację wnioskowanych interwencji</b> we wskazaniach 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 <math>\geq 8\%</math> 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).</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa że odnalezione dowody naukowe potwierdzają skuteczność produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) w leczeniu cukrzyca typu II, w porównaniu ze schematami leczenia z wykorzystaniem insuliny: insulina ludzka o pośrednim czasie działania (NPH), mieszanki insuliny lub detemir, jednakże były one umiarkowanej jakości. Większość odnalezionych badań nie była zaślepiona, a w części przypadków w metaanalizie zaobserwowano istotną statystycznie heterogeniczność badań. W większości publikacji poprawa względem pierwszorzędnego punktu końcowego dotyczącego wpływu na poziom HbA1c, nie osiągnęła istotności statystycznej. Brak jest dobrej jakości danych pozwalających na potwierdzenie przewagi insuliny Lantus nad innymi schematami leczenia u chorych z wyjściowym niskim ryzykiem hipoglikemii, a wyniki analiz w populacji wnioskowanej wskazują, że bezwzględna różnica w liczbie przypadków ciężkich hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta/rok wynosi <math>&lt;0.1</math>.</p> <p>Zgodnie z opinią eksperta klinicznego refundacja wnioskowanej technologii mogłaby zwielokrotnić obciążenie budżetu przeznaczanego na ochronę zdrowia, ze względu na fakt że większość chorych na cukrzycę typu 2 leczonych dotychczas z powodzeniem insuliną NPH i nie tylko, byłaby przekierowywana na leczenie insuliną glargine (Lantus). Ponadto w wielu przypadkach insulinoterapię cukrzyca typu 2 rozpoczynano by również od stosowania tego preparatu.</p> <p>Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia wskazanie refundacyjne zabezpiecza populację uzyskującą najlepsze efekty zdrowotne.</p> <p>Dlatego też Prezes Agencji przychylił się do zdania Rady Przejrzystości i nie rekomenduje poszerzenia wskazań refundacyjnych dla wnioskowanej interwencji, która obecnie jest refundowana u pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c <math>\geq 8\%</math> oraz cukrzycą typu</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2014 i 265/2014 z dnia 8 września 2014 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, kod EAN: 5909990617555, we wskazaniu: leczenie cukrzycy typu 2. <b>Rada proponuje utrzymanie dotychczasowych wskazań do finansowania leku.</b></p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Umiarkowanej i dobrej jakości dowody naukowe potwierdzają skuteczność produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu II, w porównaniu ze schematami leczenia z wykorzystaniem insuliny: NPH, MIX lub detemir. W wybranych podgrupach chorych stosowanie insuliny Lantus może wykazywać przewagę nad niektórymi wcześniej stosowanymi schematami leczenia, w odniesieniu do takich punktów końcowych jak np.: obniżenie poziomu hemoglobiny glikowanej czy częstość występowania hipoglikemii. Należy jednak odnotować, że wyniki prób klinicznych nie były w pełni jednorodne a same próby, w dużym odsetku przypadków, nie były zaślepione w odniesieniu do stosowanego leczenia, co częściowo ogranicza ich wiarygodność.</p> <p>Brak jest dobrej jakości danych dotyczących porównania wpływu insuliny Lantus z innymi schematami leczenia na pierwszorzędowne punkty końcowe, takie jak np. śmiertelność całkowita czy sercowo-naczyniowa. Brak jest dobrej jakości danych pozwalających na potwierdzenie przewagi insuliny Lantus nad innymi schematami leczenia u chorych z wyjściowym niskim ryzykiem hipoglikemii, a wyniki analiz w populacji ogólnej wskazują m.in., że np. bezwzględna różnica w liczbie przypadków ciężkich hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta/rok wynosi &lt;0.1.</p> <p>Zgodnie z wynikami analiz farmakoeconomicznych stosowanie insuliny Lantus w większości z wyżej wymienionych wskazań przy proponowanym instrumencie podziału ryzyka jest efektywne kosztowo, niemniej jej finansowanie może wiązać się z dużym obciążeniem dla budżetu państwa publicznego. Dodatkowo wyniki analizy wrażliwości wskazują, że dla znaczącej części schematów leczenia, zarówno z perspektywy wspólnej jak i płatnika publicznego, prawdopodobieństwo opłacalności nie przekracza 75%. Zgodnie z wcześniejszą opinią (Stanowisko RP nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Stanowisko RP nr 52/2013 z dnia 18 marca 2013 r) Rada uważa zatem za zasadne finansowanie insuliny Lantus u chorych z cukrzycą typu 2 wyłącznie w podgrupie osób leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c ≥ 8% i/lub co najmniej jednym udokumentowanym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii w tym czasie.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar po 3 ml oraz 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c ≥ 8% i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.</b></p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowisk Rady Przejrzystości, uważa, że długodziałające analogi insuliny, do których należy wnioskowany produkt leczniczy, utrzymują stałe stężenie w surowicy przez 20-24 godzin i odtwarzają podstawowe stężenie insuliny, istotnie przyczyniając się do zmniejszenia ryzyka hipoglikemii i poprawy komfortu życia. W związku z powyższym Lantus powinien być finansowany ze środków publicznych dla chorych we wnioskowanych wskazaniach. Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych sugerują, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których podawanie insuliny NPH skutkuje suboptymalną kontrolą glikemii (definiowaną jako HbA1c &gt; 8%), jej zamiana na podawanie insuliny glargine prowadzi do poprawy kontroli glikemii przy zmniejszeniu zagrożenia epizodami hipoglikemii i z niewielką poprawą jakości życia.</p> <p>Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku ≤ 18 lat) w większości przypadków jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013, 52/2013 z dnia 18 marca 2013 r.</b></p>	<p>Rada uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Lantus (Insulinum glargine), roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar) oraz produktu leczniczego Lantus (Insulinum glargine), roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat, w ramach grupy limitowej „Hormony trzustki – długodziałające analogi insuliny”.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Opublikowane w piśmiennictwie naukowym wyniki prób klinicznych sugerują, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których podawanie insuliny NPH skutkuje suboptymalną kontrolą glikemii (definiowaną jako HbA1c &gt; 8%), jej zamiana na podawanie produktu leczniczego Lantus (Insulinum glargine) prowadzi do poprawy kontroli glikemii przy zmniejszeniu zagrożenia epizodami hipoglikemii i z niewielką poprawą jakości życia. Pacjenci z cukrzycą typu 1 w wieku od 2 do 6 lat wykazują najwyższą częstość ciężkich epizodów hipoglikemii i zagrożenie zaburzeniami neurokognitywnymi, i z tych względów można się u nich spodziewać korzystnych wyników zastosowania długodziałającego analogu insuliny.</p>
<p><b>Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29 marca 2010 r. w sprawie oceny</b></p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK (w związku z pismem: MZ-PL-460-8365-203/GB/09 z dnia 5.02.2010 r.), na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2</b>	(Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. <u>Uzasadnienie:</u> W związku z sugestiami, że insulina glargine może zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwory, stwierdzamy, że nie przedstawiono jednoznacznych danych na ten temat. Podmiot odpowiedzialny powinien zostać zobowiązany do ponownego przedstawienia analizy bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine za 2 lata. Swoją opinię Rada opiera o dane pochodzące z dostępnych badań pierwotnych, jak i stanowisk kluczowych agencji rejestracyjnych (stanowiska EMA i FDA) oraz opinii ekspertów i towarzystw naukowych.
<b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.</b>	Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych,</li> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania</li> </ul> <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny glargine (IGlar) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IGlar zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania IGlar w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2 w odniesieniu do twardych punktów końcowych.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKOWANE]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDAKOWANE]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Cukrzyca typu 2
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	nie dotyczy

#### Komentarz analityków Agencji dot. wnioskowanego wskazania

Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi insulina Abasaglar może być stosowana w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 2 i więcej lat, zatem wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi. Insulina Abasaglar jest obecnie refundowana w ograniczonym wskazaniu cukrzycy typu 2, po niepowodzeniu leczenia insuliną ludzką NPH tj. w przypadku stosowania insuliny NPH przez co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  lub w przypadku stosowania insuliny NPH przez co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Wniosek refundacyjny dotyczy rozszerzenia refundacji na całą populację pacjentów z cukrzycą typu 2, niezależnie od wcześniejszego leczenia.

Warto zauważyć, że analogiczny wniosek dotyczący rozszerzenia refundacji insuliny glargine (produkt leczniczy Lantus) na całą populację pacjentów z cukrzycą typu 2 był przedmiotem oceny Agencji w 2014 roku. Wniosek



uzyskał negatywną rekomendację Rady Przejrzystości i Prezesa Agencji ze względu na brak dobrej jakości danych potwierdzających przewagę insuliny Lantus nad innymi schematami leczenia w zakresie poprawy wyników poziomu HbA1c u chorych z wyjściowym niskim ryzykiem hipoglikemii. Informacje na temat wcześniejszych rekomendacji leku Lantus szczegółowo opisano w rozdziale 3.1.1.3. Aktualna sytuacja kliniczna i refundacyjna pozostaje bez zmian w stosunku do sytuacji podczas oceny insuliny Lantus.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opisanymi w rozdziale 3.4.1 rozszerzenie aktualnych wskazań refundacyjnych dla insuliny Abasaglar spowoduje wzrost populacji docelowej przede wszystkim o pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczynających insulinoterapię po niepowodzeniu leczenia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD), w przypadku świeżo rozpoznanej cukrzycy ze znaczną hiperglikemią (>16,7 mmol/l) lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania OAD. Zgodnie z aktualnie obowiązującą decyzją refundacyjną pacjenci ci muszą być najpierw leczeni insuliną NPH przez okres co najmniej 6 miesięcy.

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Grupa limitowa

Insuliny są obecnie refundowane w ramach dwóch grup limitowych:

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich
- 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny

Insulina Abasaglar jest obecnie refundowana w ramach grupy limitowej 14.3. Wnioskodawca założył, że Abasaglar pozostanie w tej grupie ponieważ wniosek dotyczy jedynie rozszerzenia wskazania refundacyjnego na całą cukrzycę typu 2. Warto jednak zauważyć, że pozostałe leki należące do tej grupy limitowej, a więc insulina Lantus (insulinum glargine) i Levemir (insulinum detemir) są obecnie refundowane w cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej i w cukrzycy typu 2 w ograniczonym wskazaniu. W złożonych analizach wnioskodawca przyjął założenie, że w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla insuliny Abasaglar pozostałe leki z grupy limitowej również rozszerzą wskazanie refundacyjne. Jednakże, na stan złożenia wniosku refundacyjnego nie są w pełni spełnione kryteria, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji, w odniesieniu do kwalifikacji wnioskowanego leku do zakładanej grupy limitowej, w szczególności dot. takich samych wskazań dla leków należących do wnioskowanej grupy limitowej.

Warto także zauważyć, że insulina Abasaglar stanowi obecnie podstawę limitu finansowania w ww. grupie limitowej. Ponadto wszystkie insuliny z grupy limitowej 14.3 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. Urz. Min. Zdr. 2016.79) od dnia 1.09.2016 znajdują się w wykazie bezpłatnych leków dla osób po 75 roku życia.

#### Poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej insulina Abasaglar będzie dostępna w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań przy poziomie odpłatności 30%. Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji, a także z aktualnym poziomem odpłatności insuliny Abasaglar. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do przyjętego poziomu odpłatności za lek.

#### Instrument dzielenia ryzyka

## 3.2. Problem zdrowotny

#### Definicja

Cukrzyca jest grupą chorób metabolicznych, których charakterystyczną cechą kliniczną jest podwyższony poziom glukozy we krwi wynikający z defektu wydzielania lub działania insuliny. Cukrzyca typu 2 (ICD-10 E11 – cukrzyca insulinoniezależna) charakteryzuje się brakiem działania insuliny oraz brakiem jej dostatecznego kompensacyjnego wydzielania.

Cukrzyca typu 2 wyróżnia się wieloletnim podwyższonym poziomem glukozy we krwi przed wystąpieniem objawów klinicznych choroby, co odróżnia ją od cukrzycy typu 1. Podwyższone stężenie glukozy zwiększa ryzyko późniejszego wystąpienia powikłań.

Źródło: AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014

### Klasyfikacja

WHO i ADA (American Diabetes Association) klasyfikują cukrzycę ze względu na czynniki etiologiczne. Klasyfikacja daje możliwość modyfikacji przynależności do konkretnego typu wraz z dalszym odkrywaniem etiologii. Główne typy cukrzycy to:

- Cukrzyca typu 1 – występuje gdy komórki  $\beta$  trzustki uległy zniszczeniu w wyniku procesu immunologicznego lub nieustalonego (cukrzyca idiopatyczna) i zazwyczaj prowadzi do bezwzględnego niedoboru insuliny,
- Cukrzyca typu 2 – wynika z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, rozwijającego się w warunkach insulinooporności i wiąże się z względnym niedoborem insuliny (wydzielanie insuliny jest zachowane, ale niedostateczne w stosunku do potrzeb ze względu na oporność tkanek na działanie insuliny)
- Cukrzyca o znanej etiologii,
- Cukrzyca ciążowa – charakteryzująca się nieprawidłową glikemią na czczo, nieprawidłową tolerancją glukozy lub cukrzyca rozpoznana podczas ciąży

Ww. typy występują pojedynczo lub nakładają się, wtedy mówimy o cukrzycy podwójnej a nawet potrójnej.

Źródło: Szczeklik 2015, Moczulski 2010

### Epidemiologia

Chorobowość na cukrzycę 2 typu w Polsce waha się na poziomie 1,6-4,7%, przy czym znane są doniesienia o wyższej chorobowości w populacjach miejskich. Średnio chorobowość wynosi 3,5% (wg WHO), zapadalność szacowana jest na ok. 200/100 000 osób/rok. Wiek zachorowania na cukrzycę typu 2 to na ogół >30 r.ż., zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70 r.ż., później się zmniejsza. Umieralność w Polsce wynosi ok. 15/100 000 osób (>75 r.ż. zwiększa się do >120). 70% zgonów jest spowodowana powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

Źródło: Szczeklik 2014

### Leczenie i cele leczenia

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego polegającego na zmianie stylu życia obejmującej m.in. zdrową dietę i aktywność fizyczną. Przy określaniu celów terapeutycznych obowiązuje zasada indywidualizacji. Dla każdego pacjenta należy uwzględnić jego postawę, spodziewane zaangażowanie w leczenie, stopień ryzyka wystąpienia hipoglikemii, czas trwania cukrzycy, oczekiwaną długość życia, występowanie poważnych powikłań naczyniowych cukrzycy i istotnych chorób towarzyszących, stopień edukacji pacjenta oraz relacje korzyści i ryzyka uzyskania określonych wartości docelowych terapii.

Celem leczenia cukrzycy jest uzyskanie wartości docelowych w zakresie glikemii ( $HbA1c \leq 7\%$ ), ciśnienia tętniczego (ciśnienie skurczowe <140 mm Hg, rozkurczowe <90 mm Hg), lipidogramu (stężenie cholesterolu całkowitego <175 mg/dl, stężenie cholesterolu frakcji LDL <70 mg/dl) i masy ciała. U osób w starszym wieku i w przypadku występowania schorzeń towarzyszących, jeżeli prognoza przeżycia nie osiąga 10 lat, należy złagodzić kryteria wyrównania do stopnia, który nie pogorszy jakości życia pacjenta.

#### Leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2 obejmuje:

- Doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD) stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z lekami doustnymi o odmiennym mechanizmie działania, analogiem GLP-1 lub z insuliną. Do doustnych leków przeciwcukrzycowych zalicza się następujące grupy leków:
  - leki hipoglikemizujące:
    - pochodne sulfonylomocznika (PSM/SUL) – gliklazyd, glikwidon, glimepiryd, glipizyd, gliburyd
    - pochodne meglitynidu (glinidy) – repaglinid, nateglinid
  - leki antyhiperglikemiczne:
    - pochodne biguanidu – metformina
    - leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazę – akarboza

- inhibitory peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) zwane gliptynami, należące do grupy leków działających na układ inkretynowy (tzw. inkretyn) – sitagliptyna, linagliptyna, wildagliptyna, saksagliptyna. Do grupy inkretyn należą także agoniści GLP-1 – eksenatyd, liraglutyd, liksysenatyd
  - tiazolidynodiony (TZD) zwane glitazonami, które są agonistami receptorów jądrowych PPAR- $\gamma$  – pioglitazon, rozyglitazon
  - leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT2), odpowiedzialny za wychwyt glukozy z moczu pierwotnego, tzw. flozyny – kanagliflozyna, dapagliflozyna, empagliflozyna
- Inulinoterapię insulinami ludzkimi i ich analogami (krótkodziałające, o pośrednim czasie działania – NPH oraz długodziałające) oraz mieszankami insulin ludzkich i analogowych.

Źródło: AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014, PTD 2016, Szczeklik 2014

### Rokowanie

Cukrzyca typu drugiego jest chorobą o charakterze postępującym. Wczesne rozpoznanie umożliwia leczenie za pomocą diety oraz leków doustnych. W późniejszych latach konieczne jest podawanie insuliny, a z czasem zapotrzebowanie na nią wzrasta powodując utrudnienie leczenia.

Źródło: AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 6. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych

Liczba pacjentów		Rok					
		2010	2011	2012	2013	2014	2015
<b>Dane NFZ</b>							
Rozpoznanie główne wg ICD – 10: E10 (cukrzyca typu 1)	Ogółem	411 875	393 833	363 088	342 164	327 891	313 173
	≥ 75 lat	90 905	87 343	80 257	74 788	70 532	65 981
Rozpoznanie główne wg ICD – 10: E11 (cukrzyca typu 2)	Ogółem	1 524 628	1 548 735	1 558 010	1 585 403	1 627 909	1 631 143
	≥ 75 lat	385 189	396 826	409 370	417 000	425 451	422 777
Rozpoznanie główne: cukrzyca (typu 1 i 2)	Ogółem	1 936 503	1 942 568	1 921 098	1 927 567	1 955 800	1 944 316
	≥ 75 lat	476 094	484 169	489 627	491 788	495 983	488 758
Liczba pacjentów stosujących produkty lecznicze zawierające insulinę	Ogółem	584 575	595 256	587 385	606 401	619 030	630 788
	≥ 75 lat	136 282	151 636	152 098	158 571	163 031	167 518
		<b>2 500 000</b>					
Rozpoznanie cukrzyca	2 500 000						
Pacjenci wymagający insulinoterapii	Ok. 25% pacjentów z cukrzycą – 625 000						
Pacjenci wymagający insulinoterapii ze wskazaniem do stosowania Abasaglaru	Ok. 50% pacjentów wymagających insulinoterapii – 312 250 (z tego ok. 10% to osoby w wieku 75+ - 31 225)						
Pacjenci, u których Abasaglar jest obecnie stosowany	2 000 (w tym ok. 200-300 osób to populacja 75+)						
Pacjenci, u których Abasaglar będzie stosowany w przypadku wydania pozytywnej decyzji	50-75% osób ze wskazaniami klinicznymi do stosowania Abasaglaru – ok. 157 000 (w tym ok. 1 570 to populacja 75+)						

Z danych udostępnionych przez NFZ wynika, że rozpoznania cukrzyca typu 2 stanowią 79-84% wszystkich rozpoznań cukrzyca w Polsce. Pacjenci stosujący insulinoterapię stanowią 30-32% wszystkich pacjentów z rozpoznaniem cukrzyca (ogółem). W 2015 roku populacja pacjentów stosujących insulinoterapię wynosiła 630 788 osób.

Ze względu na umieszczenie w wykazie bezpłatnych leków dla osób po 75 roku życia insulin długodziałających [Obwieszczenie MZ z dn. 19 sierpnia 2016 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych



specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Urz. Min. Zdr. 2016.79)] w tabeli wyróżniono populację po 75 roku życia stosującą insulinoterapię. Pacjenci w wieku 75+ stosujący insulinoterapię stanowią 7-9% populacji pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy. W 2015 roku było to 167,5 tys. osób.

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- <https://www.nice.org.uk/guidance>
- <http://www.g-i-n.net/>
- <http://www.cukrzyca.info.pl>
- <http://www.idf.org>
- <http://www.ispad.org>
- <http://www.sign.ac.uk>
- <http://www.diabetes.org>
- <http://www.easd.org>
- <http://english.prescriber.org/en>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.07.2016 oraz 29.08.2016. Najważniejsze informacje i zalecenia względem komparatorów zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTD 2016 (Polska)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> deklaracje autorów zaleceń PTD 2016 dostępne na stronie: <a href="https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2016/deklaracje_konfliktu_interesow_autorow_zalecen_ptd_2016">https://cukrzyca.info.pl/zalecenia_kliniczne/zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_cukrzyce_2016/deklaracje_konfliktu_interesow_autorow_zalecen_ptd_2016</a> (dostęp: 29.08.2016). Część autorów zgłosiła konflikt interesów</p>	<p><u>Etap I (monoterapia)</u> – redukcja masy ciała, ograniczenie kaloryczności posiłków, zwiększenie aktywności fizycznej w połączeniu z przyjmowaniem metforminy. W rzadkich przypadkach nietolerancji na lek lub przeciwwskazań do jej stosowania podaje się pochodne sulfonilomocznika lub inhibitory DPP-4, lub inhibitory kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2), lub agonistę PPAR-γ. Inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z nasiloną otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-g nie należy stosować u osób z niewydolnością serca.</p> <p><u>Etap II (terapia doustna skojarzona):</u></p> <p><u>IIa</u> – modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g;</p> <p><u>IIb</u> - modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-g. Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu I do etapu III.</p> <p>Kryteria rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedawno rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu): glikemia <math>\geq</math> 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii,</li> <li>• nieskuteczność leków doustnych (HbA1c &gt; 7% mimo intensyfikacji terapii behawioralnej).</li> </ul> <p>Wskazania do rozpoczęcia insulinoterapii, niezależnie od wartości glikemii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ciąża;</li> <li>• cukrzyca typu LADA (latent autoimmune diabetes in adults);</li> <li>• cukrzyca związana z mukowiscydozą;</li> <li>• życzenie pacjenta.</li> </ul> <p><u>Etap III (modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze)</u> – metformina + <b>insulina bazowa</b> (NPH lub analogi insuliny długodziałających)</p> <p><u>Etap IV (modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina + <b>insulina w 2 dawkach</b> (bazowa lub mieszanki insulinowe), lub</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina + <b>intensywna insulinoterapia</b> (insulina krótkodziałająca lub analog szybko działający przed posiłkami oraz insulina o przedłużonym działaniu izofanowa (NPH) lub długodziałający analog insuliny w celu zapewnienia stałego, podstawowego stężenia insuliny przed snem i/lub w godzinach porannych)</li> </ul> <p>W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i <b>insulinoterapia skojarzona</b> ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g.</p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
<p><b>ADA 2016 (USA)</b>  <b>Źródło finansowania:</b>          środki własne ADA</p>	<p>Oprócz farmakoterapii w leczeniu cukrzycy typu 2 istotne jest leczenie niefarmakologiczne (redukcja masy ciała, zdrowe odżywianie, zwiększona aktywność fizyczna i edukacja zdrowotna pacjentów).</p> <p><u>Etap I: monoterapia metforminą</u> (w przypadku braku przeciwwskazań i dobrej tolerancji). W przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2, z wyraźnymi objawami i/lub ze znacznie podwyższonym poziomem glukozy we krwi, rozważyć należy <b>terapię insuliną</b> (z/bez dodatkowych leków).</p> <p><u>Etap II: terapia dwulekowa</u> (w przypadku niepowodzenia leczenia przez 3 miesiące w zakresie poziomu HbA1c) metforminą w skojarzeniu z: pochodnymi sulfonilomocznika / tiazolidynedion (glitazony) / inhibitorami DPP-4 / inhibitorami SGLT2 / antagonistami receptora GLP-1 / <b>insuliną bazową</b> (NPH, glargina, detemir, degludec).</p> <p><u>Etap III: terapia trójlekowa</u> (w przypadku niepowodzenia leczenia przez kolejne 3 miesiące)</p> <p><u>Etap IV: metformina + insulina bazowa</u> (NPH, glargina, detemir, degludec) + insulina krótkodziałająca podawana w czasie posiłków / antagonistą receptora GLP-1</p> <p>Istnieją dowody na zmniejszenie ryzyka występowania hipoglikemii podczas stosowania długodziałających insulin bazowych, jednak pacjenci z brakiem udokumentowanych epizodów hipoglikemii mogą być z powodzeniem leczeni insuliną NPH, która jest znacznie tańsza niż insuliny długodziałające.</p>
<p><b>NICE 2015</b>  <b>Deklaracja o konflikcie interesów:</b> brak konfliktu zgłoszony przez członków Guideline Development Group</p>	<p><u>Etap I: terapia z zastosowaniem metforminy.</u></p> <p>Stopniowe zwiększanie standardowej dawki przez okres kilku miesięcy w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy rozważyć zastąpienie metforminy o standardowym uwalnianiu metforminą o zmodyfikowanym uwalnianiu. W przypadku przeciwwskazań do stosowania metforminy lub występowania działań niepożądanych należy rozpocząć terapię lekową inhibitorami DPP-4, pioglitazonem (antagonista PPAR-γ) lub pochodnymi sulfonilomocznika</p> <p><u>Etap II: terapia dwulekowa</u> metforminą w skojarzeniu z inhibitorami DPP-4 lub pioglitazonem lub z pochodnymi sulfonilomocznika. W przypadku nietolerancji lub wystąpienia działań niepożądanych po metforminie terapia dwulekowa inhibitorami DPP-4 w skojarzeniu z pioglitazonem, inhibitorami DPP-4 w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika lub pioglitazonem w skojarzeniu z pochodnymi sulfonilomocznika.</p> <p><u>Etap III: terapia trójlekowa lub włączenie insuliny bazowej</u></p> <p>Terapia lekowa za pomocą metforminy, inhibitorów DPP-4 i pochodnych sulfonilomocznika lub metforminy, pioglitazonu i pochodnych sulfonilomocznika.</p> <p>Sugeruje się rozpoczęcie insulinoterapii od insuliny NPH (raz lub dwa razy dziennie) w skojarzeniu z insuliną krótkodziałającą (zwłaszcza, jeżeli poziom HbA1c <math>\geq 75</math> mmol/mol [9.0%]) lub w postaci mieszanek insulinowych. Mieszanki analogów insulin ludzkich stosuje się zamiast mieszanek insulin ludzkich, jeżeli pacjent preferuje stosowanie insuliny bezpośrednio przed posiłkiem, lub jeżeli występują problemy z hipoglikemią, lub poziom glukozy wzrasta znacząco po posiłkach. Należy monitorować terapię mieszanekami insulin pod kątem wystąpienia konieczności włączenia dodatkowego leczenia insulinami krótkodziałającymi podawanymi przed posiłkami lub włączenia insulinoterapii bazowej (insulina NPH, glargina, detemir), jeżeli poziom glukozy we krwi pozostaje nieuregulowany.</p> <p>Zastąpienie insuliny NPH <b>insuliną długodziałającą (insuliną glargine lub insuliną detemir)</b> należy rozważyć w następujących przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• występują problemy z samodzielnymi iniekcjami insuliny (pacjent potrzebuje wsparcia personelu medycznego),</li> <li>• występują epizody hipoglikemii objawowej,</li> <li>• konieczne jest stosowanie insuliny NPH 2 razy dziennie z doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi,</li> <li>• po niepowodzeniu leczenia insuliną NPH (zbyt wysoki poziom HbA1c, występujące epizody ciężkiej hipoglikemii)</li> </ul> <p>Należy monitorować terapię <b>insuliną bazową</b> (insulina NPH, glargina, detemir) pod kątem wystąpienia konieczności włączenia dodatkowego leczenia insulinami krótkodziałającymi podawanymi przed posiłkami lub mieszanekami insulinowymi.</p>
<p><b>Prescrire 2015</b>  <b>Źródło finansowania:</b>          środki własne Prescrire</p>	<p>Wśród terapii przeciw cukrzycowych stosowanych po niepowodzeniu leczenia metforminą w cukrzycy typu 2 wymienia się m.in. insuliny bazowe. Do insulin bazowych należą insuliny NPH (insulina ludzka i insulina izofanowa) oraz nowsze insuliny długodziałające (glargina, detemir, degludec). Insuliny długodziałające nie wykazują innej przewagi niż w zakresie wygody stosowania. Trzy randomizowane badania kliniczne</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>porównujące efektywność poszczególnych insulinoterapii w zakresie przeciwdziałania powikłaniom cukrzycy typu 2 nie wykazały znaczących różnic efektów dla pacjentów z umiarkowaną hiperglikemią.</p> <p>Nieliczne badania epidemiologiczne wykazały istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia nowotworu piersi, trzustki i prostaty u osób stosujących insulinę (o 10-50%). Dowody te nie są jednak na tyle wiarygodne żeby potwierdzić wpływ stosowania insulin na zwiększenie ryzyka występowania nowotworów.</p>
<p><b>IDF/ISPAD 2014 (Świat)</b></p> <p>Źródło finansowania: środki własne IDF/ISPAD</p>	<p><u>Etap I:</u> Wybór terapii pierwszego rzutu u młodzieży ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 zależy od występujących objawów, stopnia nasilenia hiperglikemii i od wystąpienia ketozy/kwasicy ketonowej. W przypadku wystąpienia kwasicy należy postępować jak w przypadku cukrzycy typu 1, w pozostałych przypadkach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monoterapia metforminą (jeżeli HbA1c &lt; 9% i brak objawów),</li> <li>• <b>Insulina NPH lub insulina bazowa</b> raz dziennie (jeżeli HbA1c &gt; 9% i występują objawy).</li> </ul> <p><u>Etap II:</u> W przypadku niepowodzenia leczenia (HbA1c of &lt; 6.5%) należy zastosować dodatkowe doustne leki przeciwcukrzycowe lub insulinę. Istnieją jednak ograniczone dowody naukowe dotyczące stosowania doustnych leków przeciwcukrzycowych innych niż metformina u młodzieży. Nie wszystkie są również zarejestrowane w tej populacji.</p> <p><u>Etap III:</u> <b>Insulina bazowa długodziałająca lub raz dziennie NPH.</b> Leczenie metforminą należy kontynuować, w celu zwiększenia wrażliwości na insulinę. Jeżeli nie osiągnięto pożądanego poziomu HbA1c i występuje hiperglikemia poposiłkowa należy dodatkowo zastosować insulinę krótkodziałającą.</p>
<p><b>SIGN 2014 (Szkocja)</b></p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Osiągnięcie poziomu HbA1c ≤7% (53 mmol/mol) u pacjentów ze zdiagnozowaną cukrzycą typu 2 zmniejsza ryzyko wystąpienia mikro i makroangiopatii, ale zalecanym celem terapeutycznym jest osiągnięcie poziomu HbA1c ≤6,5% (48 mmol/mol). Należy jednak pamiętać, że cele terapeutyczne w cukrzycy typu 2 powinny być wyznaczane indywidualnie przy uwzględnieniu stosunku potencjalnych korzyści z terapii do szkód (w szczególności w zakresie hipoglikemii i przyrostu masy ciała).</p> <p>Etap I: monoterapia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina (terapia z wyboru)</li> <li>• Pochodne sulfonilomocznika (u pacjentów bez nadwagi lub u pacjentów z nadwagą, którzy nie tolerują metforminy)</li> </ul> <p>Etap II: terapia dwulekowa. Włączenie dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pochodnych sulfonilomocznika (terapia z wyboru)</li> <li>• Tiazolidynodionów (pioglitazon)</li> <li>• inh bitorów DPP-4.</li> </ul> <p>Etap III: terapia trójlekowa lub insulinoterapia. Jeżeli metformina/pochodne sulfonilomocznika są dobrze tolerowane należy kontynuować terapię tymi substancjami, włączenie dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiazolidynodionów (pioglitazon) lub inhibitorów DPP-4</li> <li>• Leków z grupy antagonistów receptora GLP-1 (eksenatyd lub liraglutyd)</li> <li>• Raz dziennie przed snem <b>insuliny NPH lub długodziałających analogów insuliny (LAA)</b>. Oba rodzaje insuliny wykazują podobną skuteczność, jednak przy stosowaniu LAA występuje mniej epizodów hipoglikemii nocnej i hipoglikemii ogółem (przy braku różnic w częstości występowania epizodów hipoglikemii ciężkiej)</li> <li>• W przypadku braku zadowalającej kontroli glikemii należy włączyć krótkodziałające insuliny posiłkowe</li> </ul>
<p><b>IDF 2012 (Świat)</b></p> <p>Źródło finansowania: aktualizacja wytycznych z 2005 roku sfinansowana została ze środków Merck and Co., Inc., Novo Nordisk A/S, Servier. Firmy te nie brały udziału w opracowaniu wytycznych.</p>	<p>Etap I: metformina (jeżeli nie ma dowodów na zaburzenia czynności nerek lub innych przeciwwskazań).</p> <p>Etap II: dodanie do metforminy (jeżeli była stosowana w pierwszej linii), leków z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 lub tiazolidynodionu.</p> <p>Etap III: podanie insuliny lub wprowadzenie dodatkowego, trzeciego środka doustnego (lek z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inh bitorów DPP-4, tiazolidynodion lub lek z grupy antagonistów receptora GLP-1)</p> <p>Etap IV: gdy zoptymalizowane leczenie środkami doustnymi oraz zmiany w stylu życia są niewystarczające aby utrzymać glukozę na odpowiednim poziomie należy rozpocząć <b>leczenie insuliną</b>. W trakcie insulinoterapii należy kontynuować przyjmowanie metforminy lub innych doustnych leków przeciwcukrzycowych.</p> <p>Insulinoterapię rozpoczyna się od insuliny podstawowej (insulina NPH, <b>insulina glargine</b> lub insulina detemir) raz dziennie, lub insuliny premix (dwufazowa insulina) raz lub 2 razy dziennie.</p>

Skróty: DPP-4 - dipeptydylopeptydaza 4, GLP-1 – peptyd glukagonopodobny, LAA – długodziałające analogi insuliny, PPAR-γ – receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów gamma, SGLT-2 - kotransporter sodowo-glukozowy.

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), podobnie jak rekomendacje zagraniczne, zalecają stosowanie insuliny bazowej (NPH lub LAA) po niepowodzeniu leczenia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD). Wszystkie rekomendacje wskazują, że insuliny z grupy LAA mają podobną skuteczność jak insuliny NPH. Ich przewaga związana jest ze zmniejszeniem ryzyka występowania epizodów hipoglikemii oraz w przypadku problemów z samodzielną iniekcją insuliny przez pacjentów (wymaga rzadszych

iniekcji). W wytycznych Amerykańskiego Towarzystwa Diabetologicznego (ADA 2016) zwraca się uwagę, że pacjenci bez udokumentowanych epizodów hipoglikemii mogą być z powodzeniem leczeni tańszymi insulinami NPH.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano jedną opinię eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawiona opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii eksperta klinicznego**

Ekspert	[REDACTED]
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce</b>	Preparaty insuliny stosowane obecnie w Polsce obejmują: <ul style="list-style-type: none"> <li>insuliny biotechnologiczne ludzkie (krótkodziałające, preparaty protaminowe typu NPH, mieszanki powyższych rodzajów preparatów)</li> <li>analogi insuliny (szybkodziałające, pośrednio długodziałające – analog szybki z protaminą typu NPH, mieszanki powyższych preparatów, długodziałające – Lantus, Levemir, Abasaglar).</li> </ul>
<b>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną</b>	Abasaglar może zastąpić: <ul style="list-style-type: none"> <li>insulinę protaminową NPH (prawdopodobnie w 80-90%, ze względu na lepsze efekty)</li> <li>preparat insuliny Lantus i Levemir (przede wszystkim z powodu niższej ceny)</li> </ul>
<b>Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	- insuliny ludzkie produkowane przez Zakłady Farmaceutyczne Polfa-Tarchomin (seria Polhumin) - insuliny ludzkie produkowane przez Zakłady „Bioton” (seria Gensulin).
<b>Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	Ocena skuteczności różnych form insulinoterapii musi się osobno odnieść do różnych typów i klinicznych postaci cukrzycy: <b>cukrzyca typu 1 i cukrzyca LADA:</b> szybkie analogi insuliny przedposiłkowej, np. 3x dziennie i długodziałający analog insuliny 1x dziennie – w zmiennych dawkach pompy insulinowe podające szybkie analogi insuliny <b>cukrzyca typu 2:</b> analogi długodziałające 1x dziennie wyłącznie lub w kombinacji z doustnymi lekami hipoglikemizującymi algorytm kombinujący szybkie analogi przedposiłkowe, np. 3x dziennie i 1 wstrzyknięcie długodziałającego analogu; także często w kombinacji z metforminą.
<b>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	Zgodnie z wytycznymi PTD 2016 (opisanymi w rozdziale 3.4.1)

### 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. Urz. Min. Zdr. 2016.79), obecnie we wnioskowanym wskazaniu finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- Doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD), w tym: inhibitory alfa-glukozydazy (akarboza), pochodne sulfonylomocznika (gliklazyd, glimepiryd i glipizyd) oraz pochodne biguanidu (metformina)
- Insuliny o pośrednim czasie działania (NPH)
- Insuliny krótkodziałające ludzkie i analogowe
- Mieszanki insulin ludzkich i analogowych
- Glukagon (stosowany w leczeniu ciężkiej hipoglikemii)

Ponadto w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, tj. w aktualnie refundowanym wskazaniu Abasaglaru refundowane są również analogi insulin długodziałających:

- Insulina detemir (produkt Levemir)
- Insulina glargine (produkt Lantus)

W poniższej tabeli przedstawione są insuliny stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2. refundowane zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 19 sierpnia 2016 r w podziale na poszczególne typy insulin.

**Tabela 9. Insuliny refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
<b>Długodziałające analogi insulin</b>									
Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	Insulinum detemirum	5 wkł.po 3 ml (Penfil)	5909990005741	203,52	213,70	230,41	178,86	30%	110,88
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulinum glargine	10 wkł.po 3 ml	5909991201982	320,76	336,80	357,72	357,72		107,32
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	Insulinum glargine	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990617555	172,80	181,44	198,15	178,86		72,95
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	Insulinum glargine	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	5909990895717	172,80	181,44	198,15	178,86		72,95
<b>Insulina ludzka/izofanowa o pośrednim działaniu (NPH)</b>									
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	1 fiol.po 10 ml	5909990852314	53,92	56,62	66,78	65,11	ryczałt	4,87
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990852413	80,87	84,91	97,66	97,66		4,00
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990246717	82,78	86,92	99,67	97,66		6,01
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672448	80,46	84,48	97,23	97,23		4,00
Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909991022525	80,46	84,48	97,23	97,23		4,00
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990348923	85,88	90,17	102,92	97,66		9,26
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990915019	85,68	89,96	102,71	97,66		9,05
<b>Insulina krótkodziałająca (ludzka)</b>									
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	1 fiol.po 10 ml	5909990852017	53,92	56,62	66,78	65,11	ryczałt	4,87
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990852116	80,87	84,91	97,66	97,66		4,00
Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990247011	82,78	86,92	99,67	97,66		6,01
Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672363	80,46	84,48	97,23	97,23		4,00



Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909991022822	80,46	84,48	97,23	97,23		4,00
Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulini injectio neutralis	5 wkł.po 3 ml	5909990237920	84,55	88,78	101,53	97,66		7,87
Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini injectio neutralis	5 wkł.po 3 ml	5909990914715	85,68	89,96	102,71	97,66		9,05
<b>Insulina szybko działająca (analogi insuliny ludzkiej)</b>									
NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	Insulinum aspartum	5 wkł.po 3 ml	5909990451814	117,77	123,66	136,41	97,66		42,75
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	Insulinum glulisinum	1 fiol.po 10 ml	5909990008483	72,10	75,71	85,87	65,11	ryczałt	23,96
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	Insulinum glulisinum	5 wkł.po 3 ml OPTIPEN	5909990008575	108,15	113,56	126,31	97,66		32,65
Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum glulisinum	5 wstrz.po 3 ml	5909990617197	108,15	113,56	126,31	97,66		32,65
Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum lisprum, injectio neutralis	5 wkł.po 3 ml	5909990455010	115,35	121,12	133,87	97,66		40,21
<b>Mieszanki insuliny ludzkiej</b>									
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	1 fiol.po 10 ml	5909990853014	53,92	56,62	66,78	65,11	ryczałt	4,87
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990853113	80,87	84,91	97,66	97,66		4,00
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990853311	80,87	84,91	97,66	97,66		4,00
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990853519	80,87	84,91	97,66	97,66		4,00
Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wkł.po 3 ml	5909990246014	82,78	86,92	99,67	97,66		6,01
Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum humanum	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990672585	80,46	84,48	97,23	97,23		4,00
Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectionis neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990915613	85,68	89,96	102,71	97,66		9,05
Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulini iniectionis neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990238323	89,68	94,16	106,92	97,66		13,26
Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulini iniectionis neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990347124	90,94	95,49	108,24	97,66		14,58
Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	Insulini iniectionis neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909990348121	90,94	95,49	108,24	97,66		14,58

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909991022921	80,46	84,48	97,23	97,23		4,00
Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909991023027	80,46	84,48	97,23	97,23		4,00
Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909991023126	80,46	84,48	97,23	97,23		4,00
Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum	5 wkł.po 3 ml	5909991023324	80,46	84,48	97,23	97,23		4,00
<b>Mieszanki analogów insuliny ludzkiej</b>									
Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	5 wkł.po 3 ml	5909990455614	115,35	121,12	133,87	97,66	ryczałt	40,21
Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis	5 wkł.po 3 ml	5909990692422	115,35	121,12	133,87	97,66		40,21
NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	Insulinum aspartum	5 wkł.po 3 ml	5909990879915	117,77	123,66	136,41	97,66		42,75
NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	Insulinum aspartum	5 wkł.po 3ml	5909990614981	117,77	123,66	136,41	97,66		42,75

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>III linia leczenia: insulinoterapia prosta IG+OAD</b>		
<b>NPH+OAD</b>	Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej u osób nieleczonych wcześniej insulinami rozpoczyna się od włączenia preparatu insuliny o przedłużonym działaniu (NPH lub LAA) do dotychczasowego leczenia OAD. Zatem w przypadku rozpoczęcia insulinoterapii alternatywnym leczeniem dla schematu: IG + OAD będzie terapia złożona: insulina NPH+OAD oraz ID +OAD. W przypadku części pacjentów z zaawansowaną cukrzycą typu 2, u których wymagana będzie bardziej zintensyfikowana terapia insulinowa tj. mieszanki insulinowe, mogą one stanowić również alternatywę dla schematu IG + OAD.	Wybór poprawny
<b>ID+ OAD</b>		ID (Levemir) refundowana jest w cukrzycy typu 2 tylko u pacjentów leczonych min. 6 msc. insuliną NPH i z HbA1c $\geq 8\%$ lub z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Nie stanowi zatem refundowanego komparatora dla IG we wskazaniu cukrzyca typu 2.
<b>Mieszanki insulinowe (monoterapia lub + OAD)</b>		Wybór poprawny

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<b>IV linia leczenia: intensywna insulinoterapia IG+insulina bolusowa (<math>\pm</math>OAD)</b>		
<b>NPH+bolus (<math>\pm</math>OAD)</b>	W populacji pacjentów, którzy mimo wcześniejszej insulinoterapii prostej nie uzyskują odpowiedniej kontroli metabolicznej, stosuje się intensywną insulinoterapię złożoną insuliny bazalnej z insuliną posiłkową. Potencjalnym komparatorem do IG + bolus będzie więc ID + bolus oraz NPH + bolus. W przypadku jeśli insulinoterapia metodą wielokrotnych iniekcji insuliny jest nieakceptowalna przez pacjenta lub wskutek np. hipoglikemii zasadna jest redukcja intensywności leczenia przeciwcukrzycowego, alternatywnie można stosować mieszanki insulinowe.	Wybór poprawny
<b>ID+bolus (+OAD)</b>		ID (Levemir) refundowana jest w cukrzycy typu 2 tylko u pacjentów leczonych min. 6 msc. insuliną NPH i z HbA1c $\geq$ 8% lub z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Nie stanowi zatem refundowanego komparatora dla IG we wskazaniu cukrzyca typu 2.
<b>Mieszanki insulinowe</b>		Wybór poprawny

Skróty: OAD – doustne leki przeciwcukrzycowe, HbA1c – hemoglobina glikowana, ID – insulina detemir, IG – insulina glargina, LAA – insuliny długodziałające, NPH – insulina ludzka o pośrednim działaniu.

### Komentarz Agencji

Zgodnie z opinią ekspertów i wytycznymi praktyki klinicznej leczenie insulinią pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczyna się zazwyczaj od trzeciego etapu leczenia, po niepowodzeniu leczenia doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (stosowanymi w monoterapii lub terapii skojarzonej dwu- lub trójlekowej). Insulinę bazową (NPH lub LAA) stosuje się zazwyczaj w skojarzeniu z OAD lub dodatkowo z insulinami bolusowymi (krótkodziałającymi, stosowanymi okołoposiłkowo).

Wybór jako komparatora insuliny NPH stosowanej w skojarzeniu z OAD i z insuliną bolusową (w IV linii leczenia) oraz mieszanek insulinowych (stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu z OAD) odpowiada praktyce klinicznej, ponieważ zarówno insulina NPH jak i mieszanki insulinowe refundowane są w cukrzycy typu 2 bez dodatkowych ograniczeń, a zatem analogicznie jak w przypadku wnioskowanego wskazania. Ze względu na ograniczenie refundacji insuliny detemir w cukrzycy typu 2 (po niepowodzeniu leczenia insulinią NPH przez min. 6 miesięcy) nie stanowi ona komparatora dla wnioskowanej technologii.

Warto jednak zauważyć, że ze względu na prawdopodobny wpływ rozszerzenia refundacji insuliny Abasaglar zgodnie z wnioskowanym wskazaniem na wielkość udziałów w rynku pozostałych insuliny z grupy insuliny LAA (a więc również insuliny detemir), zasadne jest uwzględnienie insuliny detemir w analizie wpływu na budżet.



## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy przedstawionej przez wnioskodawcę było porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine) stosowanego:

- w schemacie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (IG+OAD) w porównaniu z insuliną NPH dodaną do OAD, insuliną detemir (ID) dodaną do OAD, mieszanekami insulinowymi (MIX)±OAD,
- w schemacie z insuliną bolus i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (IG+bolus±OAD) w porównaniu z insuliną NPH dodaną do insuliny posiłkowej ±OAD, insuliną detemir (ID) dodaną do insuliny posiłkowej ±OAD, mieszanekami insulinowymi (MIX)

w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2.

**Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Pacjenci z cukrzycą typu 2 wymagający insulinoterapii.	Populacja inna niż cukrzyca typu 2, czyli np. populacja pacjentów z cukrzycą typu 1 lub populacja mieszana (o ile w badaniach nie przedstawiono wyników z uwzględnieniem podziału na grupy); populacja azjatycka (badania przeprowadzone wyłącznie na populacji azjatyckiej).	Brak uwag.
<b>Interwencja</b>	Insulina glargine w terapii dodanej do doustnych leków przeciwcukrzycowych lub do insuliny posiłkowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IG+OAD</li> <li>• IG+bolus</li> </ul>	Inna substancja czynna, inny schemat podawania.	Brak uwag.
<b>Komparatory</b>	Komparatory: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulina ludzka (NPH) w terapii dodanej do OAD i/lub insuliny posiłkowej</li> <li>• Insulina detemir (ID) w terapii dodanej do OAD i/lub insuliny posiłkowej</li> <li>• Mieszanki insuliny lub analogów insuliny ludzkiej (MIX) stosowane w monoterapii lub terapii dodanej do OAD.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (brak grupy kontrolnej lub nieadekwatna grupa kontrolna: inna substancja czynna, inny schemat podawania).	ID nie stanowi komparatora z uwagi na ograniczenie refundacji w cukrzycy typu 2.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Skuteczność:</b> kontrola glikemiczna mierzona HbA1c i FPG lub FBG; końcowa dobowa dawka insuliny; satysfakcja z leczenia; zmiany masy ciała; epizody hipoglikemii.</p> <p><b>Bezpieczeństwo:</b> zgony; utrata pacjentów z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych); zdarzenia niepożądane ogółem; ciężkie oraz poważne zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; poszczególne zdarzenia niepożądane; sercowo-naczyniowe i mózgowo-naczyniowe działania niepożądane (działania niepożądane CCV).</p>	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>	<p>Oceniano zarówno istotne klinicznie punkty końcowe, jak i surogaty.</p>
<b>Typ badań</b>	<p>Pierwotne badania z randomizacją (RCT) bezpośrednio porównujące IG względem komparatorów, w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych pod warunkiem, że przedstawiono w nich dane z fazy przed pierwszą zmianą terapii; badania, w których grupę kontrolną stanowiła insulina NPL o właściwościach farmakodynamicznych i farmakokinetycznych nieróżniących się od insuliny NPH; okres obserwacji: ≥12 tygodni.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Okres leczenia &lt;12 tygodni;</li> <li>• Badania wtórne,</li> <li>• Badania bez randomizacji,</li> <li>• Badania przedkliniczne.</li> </ul>	<p>Brak uwag.</p>
<b>Status publikacji</b>	<p>Badania opublikowane; publikacja pełnotekstowa; publikacja w języku polskim, angielskim, francuskim lub niemieckim.</p>	<p>Badania nieopublikowane; badania dostępne wyłącznie jako doniesienia konferencyjne (abstrakty, plakaty itp.), publikacje typu list, komentarz.</p>	<p>Brak uwag.</p>

Skróty: HbA1c – hemoglobina glikowana, FPG – poziom glukozy w osoczu na czczo (ang. *fasting plasma glucose*), FBG – poziom glukozy we krwi na czczo (ang. *fasting blood glucose*), NPL - insulina lispro (ang. *Neutral Protamine Lispro*).

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych dokonano przeszukania baz Medline via Pubmed, EMBASE i Cochrane Library, serwisów internetowych NICE, SBU, NCCHTA, CADTH, INAHTA oraz rejestrów badań klinicznych (<http://www.clinicaltrials.gov>; <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>). Jako datę wyszukiwania podano 22 marca 2016 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania były spójne z kryteriami włączenia i wykluczenia opisanymi powyżej i w opinii analityków strategie zostały skonstruowane prawidłowo.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline via Pubmed, EMBASE i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 28 lipca 2016r. W ich wyniku analitycy Agencji odnaleźli trzynaście publikacji, które nie zostały włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca dokonał analizy wskazanych przez Agencję artykułów, wskazując, że dwa z nich zostały włączone do AKL wnioskodawcy, natomiast pozostałe nie spełniają kryteriów włączenia do AKL wnioskodawcy. Analitycy przychyliłi się ostatecznie do uzasadnienia wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 40 pierwotnych badań z randomizacją porównujących efektywność kliniczną insuliny glargine (IG) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2. W tabeli wskazano artykuły odnoszące się do poszczególnych schematów leczenia włączone do AKL wnioskodawcy.

W związku z przeprowadzoną przez Agencję w 2014 roku analizą weryfikacyjną dla insuliny Lantus (IG) w analogicznym do wnioskowanego wskazaniu analitycy zidentyfikowali badania, które nie były przedmiotem oceny podczas analizy weryfikacyjnej dla insuliny Lantus. Wśród włączonych do AKL wnioskodawcy badań zidentyfikowano 5 takich badań. Dwa spośród nich odnosiły się do porównania IG vs ID, przy czym w opinii analityków insulina detemir nie stanowi komparatora dla insuliny glarginy we wskazaniu cukrzyca typu 2. W związku z powyższym w dalszej części AWA szczegółowo opisano jedynie 3 spośród 40 badań włączonych do AKL wnioskodawcy.

**Tabela 12. Badania włączone do przeglądu wnioskodawcy w podziale na porównywane schematy leczenia**

Główny komparator	Porównanie	Badanie*
Insulina izofanowa NPH	IG+OAD vs NPH+OAD	Arakaki 2014, Eliaschewitz 2006, Esposito 2008, Forst 2010, Fritsche 2003, <b>Hermanns 2015</b> , Home 2015, Hsia 2011, LANMET, Massi Benedetti 2003, <b>Oikonomu 2014</b> , Riddle 2003, Strojek 2010
	IG+OAD±BOLUS vs NPH+OAD±BOLUS	Rosenstock 2009
	IG+BOLUS±OAD vs NPH+BOLUS±OAD	Koivisto 2011, Rosenstock 2001
Mieszanki insulinowe (MIX)	IG+OAD vs MIX	Al-Shaikh 2006, Janka 2005, Schiel 2007
	IG+OAD vs MIX+OAD	DURABLE 1, Kann 2006, Robbins 2007, Strojek 2009, Raskin 2005
	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	DURABLE 2, Bowering 2012, GINGER, Giugliano 2014, Jain 2010, Rosenstock 2008, Tinahones 2014, Riddle 2013, <b>Vora 2015</b>
Insulina detemir (ID)	IG+OAD vs ID+OAD	<b>Cander 2014</b> , <b>Elisha 2016</b> , Meneghini 2013, Swinnen 2010, Rosenstock 2008
	IG+BOLUS±OAD vs ID+BOLUS±OAD	Raskin 2009, Hollander 2008

\*pogrubieniem zaznaczono artykuły, które nie były przedmiotem oceny Agencji podczas analizy weryfikacyjnej dla insuliny Lantus (AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

**Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Hermanns 2015</b> <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, 4 fazy, hipoteza: <i>nie zdefiniowano</i> , przeprowadzone w schemacie grup naprzemiennych. <u>Interwencja*</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>IG (1x dziennie, każdego dnia o tej samej porze) + max. 2 OAD (MET/SU/ inhibitor DPP-4)</li> </ul> Podczas pierwszego tygodnia leczenia dawka insuliny była codziennie miarczkowana w celu osiągnięcia FBG≤5,6 mmol/L. Początkowa dawka insuliny wynosiła 10 U/dzień. <ul style="list-style-type: none"> <li>NPH (1x dziennie przed snem (21:00-23:00)) + max. 2 OAD (MET/SU/ inhibitor DPP-4).</li> </ul> Jeśli dawka NPH przekroczyła 30 IE i/lub wystąpiła nocna hipoglikemia, dawka NPH została podzielona na dwie dawki (jedna dawka była podawana przed snem, natomiast druga w godzinach porannych 07:00-	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek 18 – 80</li> <li>BMI &gt;20kg/m<sup>2</sup> i &lt;40kg/m<sup>2</sup></li> <li>HbA<sub>1c</sub> ≥7% i ≤10%</li> <li>FBG ≥120 mg/dl (6,7 mmol/L)</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniejsza terapia insuliną w okresie 3 msc. przed włączeniem;</li> <li>Terapia więcej niż 2 lekami OAD w ciągu 4 tyg. przed włączeniem lub kontynuowanie leczenia przy zastosowaniu TZD lub GLP-1;</li> <li>Inne czynniki, które mogą znacząco wpłynąć na jakość życia i dobre samopoczucie emocjonalne (historia kwasicy ketonowej, historia nadużywania leków lub a alkoholu, retinopatia cukrzycowa z leczeniem chirurgicznym: fotokoagulacja laserowa lub wrektomia w ciągu 3 miesięcy przed włączeniem do badania lub mogaca wymagać leczenia chirurgicznego w ciągu 3</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Jakość życia – skala DRQoL</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>jakość życia,</li> <li>satysfakcja z leczenia,</li> <li>zmiana stężenia HbA<sub>1c</sub>;</li> <li>zmiana glikemii we krwi,</li> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>końcowa dawka dobową insuliny,</li> <li>Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii ogółem, zdarzenia niepożądane</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	09:00). Podczas pierwszego tygodnia leczenia dawka insuliny była codziennie miareczkowana w celu osiągnięcia FBG≤5,6 mmol/L. Początkowa dawka insuliny wynosiła 10 U/dzień. <u>Okres leczenia:</u> 24 tyg*.	miesiący, wcześniejsza pankreatektomia, zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia czynności nerek, aktualne leczenie z powodu chorób psychiatrycznych, stosowanie systemowych kortykosteroidów przez więcej niż 2 miesiące, wcześniejsze operacje bariatryczne lub duże zmiany dietetyczne wpływające na zmianę masy ciała [redukcja masy ciała >5 kg] w ciągu ostatnich 3 miesięcy). <u>Liczba pacjentów</u> Grupa IG+OAD: 175 Grupa NPH+OAD: 164	
<b>Oikonomou 2014</b> <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Aventis GmbH	Jednośrodkowe, randomizowane, częściowo podwójnie zaślepione**, trójramienne, hipoteza: <i>nie zdefiniowano</i> . <u>Interwencja***:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>IG (1x dziennie, przed snem) + OAD (MET/ inhibitor DPP4/ SU/ MET+inhibitor DPP4/ MET+SU/ MET+glinidy/ akarboza dodawana do jednej z powyższych kombinacji)</li> <li>NPH (przed snem) +OAD</li> </ul> Początkowa dawka insuliny wynosiła 4 IU. Dawka była dostosowywana do porannego poziomu glikemii na czczo przy wykorzystaniu zdefiniowanego schematu miareczkowania w celu uzyskania optymalnego poziomu glikemii na czczo < 100 mg/dL. Stosowanie glitazonów i erytropoetyny nie było dozwolone w trakcie trwania badania. Wszystkie inne OAD, jak również leki wpływające na układ krzepnięcia oraz leki na ciśnienie krwi były dozwolone. <u>Okres leczenia:</u> 16 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 2</li> <li>Leczenie OAD</li> <li>HbA1c &gt;6,5% i ≤9%</li> <li>Wiek 35 – 70 lat</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie przedstawiono informacji na temat kryteriów wykluczenia.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów:</u> Grupa IG+OAD: 20 Grupa NPH+OAD: 22	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Względna zmiana liczby komórek progenitorowych śródbłonka EPC 4 tygodnie po rozpoczęciu badania w stosunku do wartości wyjściowych.</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana liczby komórek progenitorowych śródbłonka EPC 4 tygodnie po rozpoczęciu badania,</li> <li>Zmiana stężenia HbA1c i FBG (glikemii na czczo),</li> <li>Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane</li> </ul>
<b>Vora 2015</b> <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, 3 fazy, hipoteza: <i>non-inferiority</i> <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>IG**** (1xdziennie) + glulizyna (1xdziennie przy największym posiłku)</li> <li>MIX [insulina aspart/insulina protaminowa 30/70 (2x dziennie)]</li> </ul> (+MET, jeśli wcześniej była przyjmowana) <u>Okres leczenia:</u> 2 tyg. scriningu + 24tyg. leczenia	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 2</li> <li>Pacjenci leczeni insuliną bazową (NPH, glargina lub detemir) od min. 3 miesięcy</li> <li>Wiek 18 – 75 lat</li> <li>HbA1c ≥7,5% i ≤11%</li> <li>BMI &lt;40 kg/m<sup>2</sup></li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wcześniejsze przyjmowanie insuliny dwufazowej, krótkodziałającej bądź szybko działającej</li> <li>Leczenie agonistami GLP-1 lub inhibitorami DPP-4</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 252 Grupa B: 252	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stężenie HbA1c</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Docelowy poziom HbA1c &lt;7,0% (53mmol/mol),</li> <li>Zmiana masy ciała,</li> <li>Satysfakcja z leczenia,</li> <li>Średnia dobowy dawka insuliny</li> </ul>

\*dane z fazy przed pierwszą zmianą terapii.

\*\*zastosowano podwójne zaślepienie dla analizowanych interwencji, nie zastosowano zaślepienia w ramieniu OAD.

\*\*\*opisano ramiona, dla których interwencja jest zgodna z kryteriami włączenia do AKL.

\*\*\*\*produkt leczniczy Lantus.

Skróty: BMI – indeks masy ciała, DPP-4 – dipeptylopeptydaza 4, FBG – poziom glukozy we krwi na czczo, HbA1c – hemoglobina glikowana, IE – jednostka insuliny (niem. *insulin einheiten*), IG – insulina glargina, NPH – insulina bazalna o pośrednim czasie działania (ang. *Neutral Protamine Hagedorn*), OAD – doustne leki przeciwcukrzycowe, MET - metformina, SU – pochodne sulfonilomocznika, TZD – tiazolidynediony, GLP-1 –peptyd glukagonopodobny.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziałach 4 (Vora 2015) i 6 (pozostałe) AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziałach 5, 7 – 11 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jedno spośród badań otrzymało 4 punkty w skali Jadad (Okinomou 2014). Pozostałe badania (Herrmans 2015, Home 2015, Vora 2015) zostały ocenione na 3 punkty w ww. skali.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdział 14 AKL):

- Populację docelową w większości badań stanowili pacjenci, którzy nie otrzymywali uprzednio terapii insuliną. W przypadku badania Vora 2015 populację stanowili pacjenci po wcześniejszej insulinoterapii.
- Za wyjątkiem Oikonomu 2014 badania przedstawione przez wnioskodawcę nie były zaślepiane.
- Niewielka populacja pacjentów włączona do badania Oikonomou 2014.
- W badaniu Oikonomou 2014 dla punktu końcowego stężenie glukozy na czczo autorzy badania nie podali szczegółowej informacji odnośnie definicji. Autorzy analizy przyjęli założenie, że w badaniu analizowano wartość FBG.
- W badaniu Hermans 2015 zastosowano schemat grup naprzemiennych (cross-over). W analizie przedstawiono dane dla fazy przed pierwszą zmianą terapii.
- W badaniu Hermans 2015 autorzy dla niektórych punktów końcowych dotyczących oceny skuteczności nie podali w metodologii informacji dotyczącej populacji analizowanej w badaniu (ITT/PPA etc.). W związku z powyższym autorzy analizy przyjęli w podejście konserwatywne i przedstawili wyniki dla populacji ITT.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Wśród opisanych wyżej badań tylko jedno uwzględniło jako pierwszorzędowy punkt końcowy punkt istotny klinicznie, tj. jakość życia (Herrmans 2015). Ponadto badanie Oikonomu 2014 nie dotyczyło bezpośrednio leczenia cukrzycy typu 2, a jedynie powikłań mogących wystąpić u pacjentów. W konsekwencji pierwszorzędowym punktem końcowym w tym badaniu była względna zmiana liczby komórek progenitorowych śródbłonna EPC 4 tygodnie po rozpoczęciu badania.
- Badania wymienione przez wnioskodawcę otrzymały 3 punkty na 5 w skali Jadad (za wyjątkiem Oikonomu 2014, który uzyskał 4 punkty), co oznacza, że ich wiarygodność jest na średnim poziomie.
- Badanie Vora 2015 porównujące IG+BOLUS±OAD z MIX±OAD jako kryterium włączenia zakładało leczenie insuliną (insuliną glargine, insuliną detemir lub NPH) od minimum 3 miesięcy. Wg danych zamieszczonych w badaniu ponad 60% osób włączonych do badania przed rozpoczęciem fazy wprowadzającej przyjmowało insulinę glargine. Badanie to zakładało 8 tygodniową fazę wprowadzenia (z możliwością przedłużenia o kolejne 4 tygodnie), podczas której dostosowywana była dawka insuliny. Początkowa dawka insuliny ustalana była na podstawie dawki przyjmowanej przed przystąpieniem do fazy wstępnej. Inne badania nie zakładały obecności fazy wprowadzającej (Oikonomou 2014) lub faza wprowadzająca była znacznie krótsza (2 tyg. – Hermans 2015). Jest to jedyne badanie, którego wyniki osiągają istotność statystyczną, należy mieć jednak na uwadze ograniczenia wynikające z odmiennej metodologii i kryteriów włączenia tego badania.
- Ze względu na fakt, że insulina Abasaglar została dopuszczona do obrotu 9 września 2016, większość z badań była zrealizowana przy zastosowaniu insuliny Lantus. Zgodnie z opinią NICE, jeżeli lek biopodobny został dopuszczony do obrotu oznacza to, że nie wykazuje znaczących różnic w skuteczności i bezpieczeństwie względem leku referencyjnego (NICE 2015a). Powyższe nie powinno zatem stanowić ograniczenia wiarygodności badań.

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Z uwagi na wysoce zindywidualizowany charakter postępowania terapeutycznego w cukrzycy typu 2, nawet w obrębie tych samych porównań, badania różniły się pomiędzy sobą w zakresie stosowania (ko)interwencji (różne OAD, mieszanki insulinowe, inne leki stosowane przy powikłaniach cukrzycy), przy czym nie zawsze podawano pełną informację w publikacjach. Utrudniało to ocenę homogeniczności badań oraz identyfikację potencjalnych źródeł heterogeniczności badań.



- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości wprowadzone do metaanaliz (np. z SE na SD). Nie można przy tym wykluczyć, że w trakcie tych obliczeń uzyskano wartości nieznacznie różniące się od wartości rzeczywistych.
- Niektóre wyniki dla zmiennych ciągłych zostały podane w postaci średniej oraz poziomu istotności p. Na podstawie tych danych dokonywano obliczeń wartości odchylenia standardowego. Obliczanie wartości odchylenia standardowego z poziomu istotności statystycznej p oraz z wartości średniej związane jest z ryzykiem oszacowania.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Ze względu na różnorodność uwzględnionych w AKL porównań zróżnicowanie włączonych badań było znaczne. W badaniach wyznaczone były różne punkty końcowe, przy czym zdarzało się, że nawet te same punkty końcowe były odmiennie definiowane (np. w zakresie poziomu docelowego HbA<sub>1c</sub>, sposobu pomiaru hipoglikemii – ogółem lub na pacjenta/na rok) i/lub raportowane w odmiennych okresach. W konsekwencji dla niektórych punktów końcowych w niektórych porównaniach nie przeprowadzono metaanaliz (tylko jedno badanie uwzględniało dany pomiar) lub przeprowadzone metaanalizy uwzględniają nieliczne wyniki cząstkowe (2-3 badania). Zróżnicowanie sposobu pomiaru w poszczególnych badaniach utrudnia wnioskowanie na temat skuteczności klinicznej insuliny glarginy.
- Do badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opisanych w tabeli Tabela 13 włączani byli pacjenci o różnym poziomie HbA<sub>1c</sub> oraz w różnym wieku. Dla porównania IG+OAD vs NPH+OAD (Hermanns 2015, Oikonomou 2014) dolna granica poziomu HbA<sub>1c</sub> wynosiła 6,5%, górna 9-10%. Wiek pacjentów wynosił 18-80 lat w badaniu Hermanns 2015, natomiast od 35 do 70 lat w badaniu Oikonomou 2014. Dla porównania IG+BOLUs±OAD vs MIX±OAD (Vora 2015) włączani byli pacjenci z poziomem HbA<sub>1c</sub> 7,5-11% i w wieku 18-75 lat.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

Epizody hipoglikemii

We wszystkich analizowanych badaniach (Hermanns 2015, Oikonomou 2014 oraz Vora 2015) porównano występowanie epizodów hipoglikemii, przy czym tylko w badaniu Vora 2015 analizowano występowanie epizodów hipoglikemii ciężkiej. W badaniu Oikonomou uwzględniono jedynie epizody hipoglikemii lekkiej. Wyniki wykazały istotnie statystyczne większe ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii nocnej w grupie IG+BOLUS±OAD w porównaniu do komparatora MIX±OAD (Vora 2015) (NNH=6). Dla porównania IG+OAD vs NPH+OAD wyniki w zakresie występowania epizodów hipoglikemii nie są istotne statystycznie.

**Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – epizody hipoglikemii**

Punkt końcowy		Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg.]	n/N [%]		OR (95% CI)	RR* (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
					INTERWENCJA	KOMPARATOR			
Przypadki hipoglikemii ciężkiej	Poziom glukozy w osoczu <2mmol/L	Vora 2015**	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24+24h	13/170 (7,6)	9/164 (5,5)	1,43 (0,59; 3,43) p=0,428	1,39 (0,61; 3,17) p=0,429	-
Przypadki hipoglikemii lekkiej	bd	O konomou 2014	IG+OAD vs NPH+OAD	16	2/20 (10)	bd	6,08 (0,27; 134,72) p=0,253	5,48 (0,28; 107,62) p=0,263	-
Przypadki hipoglikemii ogółem	Poziom glukozy w osoczu <3,1mmol/L	Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	32/175 (18,3)	25/164 (15,2)	1,24 (0,7; 2,21) p=0,455	1,20 (0,74; 1,93) p=0,456	-
	Poziom glukozy w osoczu <3,9mmol/L	Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	44/175 (25,1)	37/164 (22,6)	1,15 (0,7; 1,9) p=0,578	1,11 (0,76; 1,63) p=0,578	-
	Poziom glukozy w osoczu <3,3mmol/L	Vora 2015**	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24+24h	135/170 (79,4)	139/164 (84,8)	0,69 (0,39; 1,22) p=0,205	0,94 (0,85; 1,04) p=0,203	-

Punkt końcowy	Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg.]	n/N [%]		OR (95% CI)	RR* (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	
				INTERWENCJA	KOMPARATOR				
Przypadki hipoglikemii nocnej	Poziom glukozy w osoczu <3,1mmol/L	Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	14/175 (8,0)	14/164 (8,5)	0,93 (0,43; 2,02) p=0,858	0,94 (0,46; 1,91) p=0,858	-
	Poziom glukozy w osoczu <3,9mmol/L	Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24.	16/175 (9,1)	20/164 (12,2)	0,72 (0,36; 1,45) p=0,363	0,75 (0,4; 1,4) p=0,364	-
		Home 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	36.	59/170 (34,7)	62/164 (38,0)	0,87 (0,56; 1,37) p=0,556	0,92 (0,69; 1,22) p=0,556	-
	bd	Vora 2015**	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24+24h	84/148 (56,5)	55/140 (39,6)	<b>2,03 (1,27; 3,25) p=0,003</b>	<b>1,44 (1,13; 1,85) p=0,004</b>	<b>6 (4; 17)</b>
Przypadki hipoglikemii dziennej	Poziom glukozy w osoczu <3,1mmol/L	Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	22/175 (12,6)	16/164 (9,8)	1,33 (0,67; 2,63) p=0,413	1,29 (0,7; 2,37) p=0,414	-
	Poziom glukozy w osoczu <3,9mmol/L	Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	35/175 (20,0)	26/164 (15,9)	1,33 (0,76; 2,32) p=0,322	1,26 (0,8; 2,00) p=0,323	-

\*obliczenia analityków Agencji, pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

\*\*dane uwzględnione przez analityków Agencji. W badaniu Vora 2015 przypadki hipoglikemii zostały włączone do analizy bezpieczeństwa.

### Satysfakcja z leczenia

W badaniach Hermanns 2015 i Vora 2015 dokonano oceny satysfakcji z leczenia cukrzycy przy pomocy kwestionariusza DTSQ (Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire) oraz dokonano oceny satysfakcji z leczenia w zakresie częstotliwości występowania hipoglikemii i hiperglikemii odczuwanej przez pacjenta. Uzyskane dane przedstawia poniższa tabela. W badaniu Vora 2015 dokonano ponadto oceny jakości życia wg skali ITSQ (Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire).

Wyniki dotyczące ogólnej satysfakcji z leczenia i satysfakcji z leczenia w domenie postrzegania częstości występowania hiperglikemii osiągnęły istotność statystyczną jedynie w przypadku badania Vora 2015 (IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD). Wyniki wskazują na większą poprawę ogólnej satysfakcji z leczenia interwencją IG+BOLUS±OAD w stosunku do leczenia komparatorem MIX±OAD mierzoną kwestionariuszem DTSQ i mniejszy spadek satysfakcji z leczenia w grupie IG+BOLUS±OAD w stosunku do grupy MIX±OAD mierzonej za pomocą kwestionariusza ITSQ. Jednocześnie wyniki wskazują na istotne statystycznie obniżenie postrzeganej częstości występowania hiperglikemii u pacjentów leczonych IG+BOLUS±OAD w stosunku do pacjentów leczonych MIX±OAD. Porównania satysfakcji z leczenia IG+OAD vs NPH+OAD nie osiągnęły istotności statystycznej.



Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – satysfakcja z leczenia.

Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg.]	INTERWENCJA				KOMPARATOR				MD (95%CI)*
			Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	
<b>Kwestionariusz DTSQ – satysfakcja ogólna</b>											
Vora 2015**	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	31,3 (5,7)	nd	11,10	170	31,4 (5,1)	nd	7,94	164	<b>3,16 (1,51; 4,82) p&lt;0,0001</b>
Hermanns 2015***	IG+OAD vs NPH+OAD	24	27,9 (7,72)	bd	3,2 (8,04)	175	27,2 (7,37)	bd	2,1 (7,36)	164	1,10 (-0,54; 2,74) p=0,19
<b>Kwestionariusz DTSQ – postrzegana częstość występowania hipoglikemii</b>											
Vora 2015**	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	1,5 (1,6)	nd	0,07	170	1,3 (1,4)	nd	0,30	164	-0,23 (-0,64; 0,19) p=0,282
Hermanns 2015***	IG+OAD vs NPH+OAD	24	0,7 (1,32)	1,2 (1,57)	bd	175	0,6 (1,15)	1,0 (1,47)	bd	164	0,20 (-0,12; 0,52) p=0,227
<b>Kwestionariusz DTSQ – postrzegana częstość występowania hiperglikemii</b>											
Vora 2015**	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	2,4 (1,6)	nd	-0,90	170	2,3 (1,7)	nd	-0,34	164	<b>-0,56 (1,51; 4,82) p=0,01</b>
Hermanns 2015***	IG+OAD vs NPH+OAD	24	4,2 (1,53)	2,2 (1,57)	bd	175	4,2 (1,60)	2,2 (1,73)	bd	164	0,00 (-0,35; 0,35) p=1
<b>Kwestionariusz ITSQ</b>											
Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	83,6 (12,1)	nd	-6,62	170	82,3 (15,1)	nd	-10,64	164	<b>4,02 (0,26; 7,78) p=0,036**</b>

\*pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie

\*\*kwestionariusz DTSQc – Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire change

\*\*\*kwestionariusz DTSQs – Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire status

Skróty: ITSQ – kwestionariusz zadowolenia z leczenia w cukrzycy (Insulin Treatment Satisfaction Questionnaire).

Jakość życia

W badaniach Hermanns 2015 oraz Vora 2015 oceniano jakość życia za pomocą kwestionariusza EQ-5D (EuroQoL five dimension questionnaire). Jest to znormalizowane narzędzie do pomiaru ogólnego stanu zdrowia. W części opisowej ocenie w skali od 1 do 3 podlega 5 kategorii, tj. poruszanie się, samoopieka, wykonywanie codziennych czynności, odczuwanie bólu i dyskomfortu oraz niepokoju i przygnębienia. Druga część kwestionariusza dotyczy oceny na wizualnej skali jakości życia związanej z aktualnym stanem zdrowia. Wyniki porównania jakości życia pacjentów leczonych IG+OAD vs NPH+OAD oraz IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD nie są statystycznie istotne i nie dowodzą o wyższości którejkolwiek z terapii w odniesieniu do jakości życia.

W badaniu Hermanns 2015 dokonano oceny jakości życia wg 5 dodatkowych skal: DRQoL (Diabetes Related Quality of Life), ITEQ (Insulin Treatment Experience Questionnaire), PAID (Problem Areas in Diabetes Questionnaire), SF-12 Mental Health (kwestionariusz SF-12 w domenie zdrowia psychicznego), SF-12 Physical Health (kwestionariusz SF-12 w domenie zdrowia fizycznego). Wyniki uzyskane za pomocą ww. kwestionariuszy nie wykazały istotnej statystycznie przewagi IG+OAD w stosunku do NPH+OAD w zakresie jakości życia.

W badaniu Vora 2015 dokonano oceny jakości życia wg 2 dodatkowych skal: ADDQoL (Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life) w domenie średniego ważonego wpływu cukrzycy na jakość życia oraz obecnej jakości życia. Wyniki w skali ADDQoL w domenie obecnej jakości życia są istotne statystycznie i wskazują na lepszą jakość życia pacjentów z grupy interwencji IG+BOLUS±OAD w stosunku do pacjentów z grupy komparatora MIX±OAD. Szczegółowe dane przedstawione są w tabeli poniżej.

**Tabela 16. Wyniki analizy – jakość życia.**

Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg.]	INTERWENCJA				KOMPARATOR				MD (95%CI)*
			Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	
<b>EQ-5D opisowe</b>											
Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	0,89 (0,16)	nd	-0,009 (0,1727)	175	0,900 (0,1682)	nd	0,001 (0,1606)	164	-0,01 (-0,05; 0,03) p=0,582
Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	0,74 (0,30)	nd	-0,01	170	0,78 (0,25)	nd	-0,01	164	-0,00 (-0,04; 0,04) p=0,964
<b>EQ-5D z wizualną skalą analogową</b>											
Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	0,867 (0,1730)	nd	-0,000 (0,1646)	175	0,862 (0,1819)	nd	0,009 (0,1655)	164	-0,01 (-0,04; 0,03) p=0,616
Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	72,9 (19,2)	nd	1,82	170	74,5 (16,8)	nd	0,28	164	1,54 (-1,73; 4,81) p=0,355

Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg.]	INTERWENCJA				KOMPARATOR				MD (95%CI)*
			Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	
<b>DRQoL</b>											
Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	nd	69,7 (8,45)	-	118	nd	69,8 (9,81)	-	111	-0,10 (-2,47; 2,27) p=0,934
<b>ITEQ</b>											
Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	nd	nd	74,2 (11,8)	175	nd	nd	73,0 (13,7)	164	1,20 (-1,52; 3,92) p=0,387
<b>PAID</b>											
Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	21,3 (15,7)	nd	-5,1 (11,4)	175	23,3 (15,4)	nd	-4,4 (14,8)	164	-0,70 (-3,5; 2,1) p=0,624
<b>SF-12 Mental Health</b>											
Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	50,2 (9,34)	nd	0,5 (7,91)	175	49,8 (10,5)	nd	0,8 (9,21)	164	-0,30 (-2,12; 1,52) p=0,747
<b>SF12 Physical Health</b>											
Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	50,5 (9,06)	nd	0,5 (7,94)	175	49,4 (9,20)	nd	0,9 (7,99)	164	-0,40 (-2,1; 1,3) p=0,644
<b>ADDQoL średni ważony wpływ cukrzycy na jakość życia</b>											
Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	-2,0 (1,9)	nd	-0,07	170	-1,7 (1,5)	nd	-0,03	164	-0,04 (-0,30; 0,22) p=0,787
<b>ADDQoL obecna jakość życia</b>											
Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	1,3 (1,1)	nd	0,09	170	1,4(0,9)	nd	-0,12	164	<b>0,22</b> <b>(0,04; 0,39)</b> <b>p=0,017</b>

\*pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

Skróty: EQ-5D - Standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (EuroQoL five dimension questionnaire), DRQoL – jakość życia związana z cukrzycą (Diabetes Related Quality of Life), ITEQ – kwestionariusz dotyczący doświadczenia leczenia cukrzycy (Insulin Treatment Experience Questionnaire), PAID – kwestionariusz dotyczący obszarów problematycznych w cukrzycy (Problem Areas in Diabetes Questionnaire), SF-12 Mental/Physical Health – kwestionariusz SF-12 w zakresie zdrowia psychicznego/fizycznego (SF-12 Questionnaire, Mental/Physical Health), ADDQoL average weighted impact of diabetes on quality of life – kwestionariusz jakości życia zależnej od cukrzycy, średni ważony wpływ cukrzycy na jakość życia (Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life, average weighted impact of diabetes on quality of life); ADDQoL present quality of life – kwestionariusz jakości życia zależnej od cukrzycy, obecna jakość życia (Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life, present quality of life).

### Pozostałe punkty końcowe

We wszystkich badaniach mierzono redukcję poziomu HbA<sub>1c</sub>. Wyniki wykazują istotnie statystycznie mniejszy spadek poziomu HbA<sub>1c</sub> w grupie IG+BOLUS±OAD w stosunku do grupy MIX±OAD (Vora 2015), zaś w porównaniu do NPH+OAD różnice nie były istotne statystycznie. Szczegółowe dane zawarte są w tabeli poniżej.

**Tabela 17 Wyniki analizy skuteczności –redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub>.**

Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg.]	INTERWENCJA				KOMPARATOR				MD (95%CI)*
			Średnia wartość początkowa HbA <sub>1c</sub> [%] (SD)	Średnia wartość końcowa HbA <sub>1c</sub> [%] (SD)	Średnia zmiana HbA <sub>1c</sub> względem wartości początkowej [%] (SD)	N	Średnia wartość początkowa HbA <sub>1c</sub> [%] (SD)	Średnia wartość końcowa HbA <sub>1c</sub> [%] (SD)	Średnia zmiana HbA <sub>1c</sub> względem wartości początkowej [%] (SD)	N	
Oikonomou 2014	IG+OAD vs NPH+OAD	16	7,3 (0,9)	6,6 (0,7)	bd	20	7,5 (0,7)	6,7 (0,6)	bd	22	0,10 (-0,35; 0,55) 0,664**
Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	8,17 (0,73)	bd	-1,17 (1,05)	175	8,13 (0,72)	8,4	-1,17 (0,93)	164	0,00 (-0,21; 0,21) p=1
Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	8,6 (0,92) [71 mmol/l]	bd	-1,00 (0,81)** [-10,9 mmol/L]	148	8,61 (0,94) [71 mmol/L]	bd	-1,22 (0,81)** [-13,3 mmol/L]	140	<b>0,22</b> <b>(0,03; 0,41)</b> <b>p=0,021</b>

\*pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

\*\*obliczenia własne analityków agencji.

Szansa redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub> (mierzona jako odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> poniżej 7%) była niższa w grupie IG+BOLUS±OAD w stosunku do grupy MIX±OAD, natomiast wyższa w grupie IG+OAD w stosunku do grupy NPH+OAD. Wyniki te nie są jednak istotne statystycznie. Szczegółowe dane zawarte są w tabeli poniżej.

**Tabela 18 Wyniki analizy skuteczności – redukcja poziomu HbA<sub>1c</sub> poniżej 7%.**

Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg.]	INTERWENCJA			KOMPARATOR			OR (95%CI)	RR (95%CI)
			Odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> <7,0% [%]	n	N	Odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> <7,0% [%]	n	N		
Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	20,6	35	170	27,9	46	165	0,67 (0,41; 1,11) p=0,12	0,74 (0,5; 1,08) p=0,122

W badaniach Hermanns 2015 i Oikonomou 2014 mierzono procentową redukcję poziomu FG (stężenie glukozy na czczo) i FBG (poziom glukozy we krwi na czczo). Żadne z badań nie wykazało istotnej statystycznie różnicy w redukcji poziomu FPG u pacjentów leczonych IG+OAD vs NPH+OAD. Szczegółowe dane zawarte są w tabeli poniżej.

**Tabela 19 Wyniki analizy skuteczności – redukcja poziomu FBG/FG.**

Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg.]	INTERWENCJA				KOMPARATOR				MD (95%CI)*
			Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana względem wartości początkowej (SD)	N	Średnia wartość początkowa (SD)	Średnia wartość końcowa (SD)	Średnia zmiana względem wartości początkowej (SD)	N	
<b>FG [mg/dl]</b>											
Oikonomou 2014	IG+OAD vs NPH+OAD	16	166,8 (50,1)	136,5 (49,9)	bd	20	165,9 (38,9)	119,4 (32,4)	bd	22	bd
<b>FBG [mmol/L]</b>											
Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	9,24 (2,23)	6,48 (1,66)	-2,76 (1,98)**	175	9,50 (2,16)	6,60 (1,82)	-2,90 (0,57)*	164	0,14 (-0,29; 0,57) 0,523**

\*pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

\*\*dane pochodzące z analizy klinicznej wnioskodawcy. Brak możliwości zweryfikowania ich poprawności przez analityków Agencji.

Skróty: FBG – poziom glukozy we krwi na czczo (ang. *fasting blood glucose*), FG – stężenie glukozy na czczo (ang. *fasting glucose*).

Różnica średnich końcowych dobowych dawek insuliny nie była istotna statystycznie pomiędzy badanymi grupami IG+OAD vs NPH+OAD. Wyniki uzyskały istotność statystyczną i wskazywały na mniejszą różnicę w przyjmowanych dawkach na początku leczenia i na końcu w grupie pacjentów leczonych IG+BOLUS±OAD w stosunku do pacjentów leczonych MIX±OAD (Vora 2015). Szczegółowe dane zawarte są w tabeli Tabela 20 poniżej.

Tabela 20 Wyniki analizy skuteczności – końcowa dobowa dawka insuliny

Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg.]	INTERWENCJA			KOMPARATOR			MD (95%CI)
			Średnia początkowa dobowy dawka insuliny (SD)	Średnia końcowa dobowy dawka insuliny (SD)	N	Średnia początkowa dobowy dawka insuliny (SD)	Średnia końcowa dobowy dawka insuliny (SD)	N	
[U]									
Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	0	24,9 (20,3)	175	0	24,8 (15,7)	164	0,10 (-3,78; 3,98) p=0,96
[U/kg]									
Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	0	0,27 (0,20)	175	0	0,27 (0,15)	164	0,00 (-0,04; 0,04) p=1
[U/ml]									
Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	25,5 (26,7)**		170	35,6 (27,0)**		164	<b>-10,1</b> <b>(-15,86; -4,34)</b> <b>p&lt;0,001***</b>

\*pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie

\*\*średnia końcowa zmiana dobowej dawki insuliny (SD)

\*\*\*obliczenia własne agencji

Różnica zmian średniej masy ciała pacjentów w trakcie leczenia nie była istotna statystycznie w żadnym z poniższych badań. Dla porównania IG+OAD vs NPH+OAD (Home 2015) średni wzrost masy ciała u pacjentów leczonych IG+OAD był wyższy niż w grupie NPH+OAD. Szczegółowe dane zawarte są w tabeli poniżej.

Tabela 21 Wyniki analizy skuteczności – zmiana masy ciała pacjenta.

Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg.]	INTERWENCJA				KOMPARATOR				MD [kg] (95%CI)
			Średnia masa ciała na początku leczenia (SD) [kg]	Średnia masa ciała na końcu leczenia (SD) [kg]	Średnia zmiana masy ciała w trakcie leczenia (SD) [kg]	N	Średnia masa ciała na początku leczenia (SD) [kg]	Średnia masa ciała na końcu leczenia (SD) [kg]	Średnia zmiana masy ciała w trakcie leczenia (SD) [kg]	N	
Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	24	90,1 (15,8)	nd	0,4 (3,31)	175	91,0 (15,13)	nd	0,51 (3,34)	164	-0,11 (-0,82; 0,6) p=0,761

Badanie	Porównanie	Czas obserwacji [tyg.]	INTERWENCJA				KOMPARATOR				MD [kg] (95%CI)
			Średnia masa ciała na początku leczenia (SD) [kg]	Średnia masa ciała na końcu leczenia (SD) [kg]	Średnia zmiana masy ciała w trakcie leczenia (SD) [kg]	N	Średnia masa ciała na początku leczenia (SD) [kg]	Średnia masa ciała na końcu leczenia (SD) [kg]	Średnia zmiana masy ciała w trakcie leczenia (SD) [kg]	N	
Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	91,5 (15,7)		2,06 (95%CI:1,55; 2,57)	170	90,8 (15,4)		2,50 (95%CI:1,98; 6,02)	164	-0,44 (-1,12;0,23) p=0,20*

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniach Hermanns 2015, Home 2015 i Oikonomu 2014 podano ogólne dane dotyczące zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły w trakcie badania. Ponadto dla porównania IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD (Vora 2015) wyszczególniono poszczególne rodzaje zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Badania wykazały istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz przypadkowego przedawkowania w grupie IG+BOLUS±OAD niż w grupie MIX±OAD. Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla terapii IG±OAD±bolus w porównaniu z komparatorem NPH+OAD / MIX±OAD**

Zdarzenia niepożądane leków	Badanie	Porównanie	Czas trwania badania [tyg.]	Interwencja		Komparator		RR (95%CI) p=	NNT/NNH (95% CI)
				n/N	%	n/N	%		
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem ogółem	Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	128/170	75,3	108/164	65,85	1,14 (0,99; 1,31) p=0,06	-
	Oikonomu 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	16	5/20	25	7/22	31,81	0,79 (0,3; 2,08) p=0,628	-
	Home 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	36	113/354	31,9	107/350	30,6	1,04 (0,84; 1,3) p=0,699	-
Zdarzenia niepożądane ogółem	Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	48	157/175	46,2	147/164	43,2	1,00 (0,93; 1,08) p=0,981	-
<b>Poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem</b>	Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	<b>21/170</b>	<b>12,3</b>	<b>5/164</b>	<b>3,05</b>	<b>4,05</b> <b>(1,56; 10,49)</b> <b>p=0,004</b>	<b>11</b> <b>(7; 28)</b>
Poważne zdarzenia niepożądane	Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	48	25/175	7,3	18/164	5,2	1,30 (0,74; 2,3) p=0,362	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do zaprzestania badania	Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	2/170	1,8	1/164	0,61	1,93 (0,18; 21,07) p=0,59	-
	Home 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	36	6/354	1,7	4/350	1,1	1,48 (0,42; 5,21) p=0,539	-
	Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	48	6/175	3,42	5/164	3,05	1,12 (0,35; 3,61) p=0,844	-
Zapalenie nosogardzieli	Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	29/170	17,06	29/164	17,68	0,96 (0,6; 1,54) p=0,88	-
Infekcje dolnych dróg oddechowych	Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	11/170	6,47	11/164	6,7	0,96 (0,43; 2,16) p=0,931	-



Zdarzenia niepożądane leków	Badanie	Porównanie	Czas trwania badania [tyg.]	Interwencja		Komparator		RR (95%CI)	NNT/NNH (95% CI)
				n/N	%	n/N	%		
Biegunka	Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	12/170	7,06	9/164	5,49	1,29 (0,56; 2,97) p=0,556	-
Bóle głowy	Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	12/170	7,06	7/164	4,27	1,65 (0,67; 4,1) p=0,277	-
Ból gardła	Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	12/170	7,06	6/164	3,67	1,93 (0,74; 5,02) p=0,178	-
Kaszel	Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	11/170	6,47	5/164	3,05	2,12 (0,75; 5,98) p=0,154	-
Wymioty	Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	10/170	5,88	3/164	1,83	3,22 (0,9; 11,48) p=0,072	-
<b>Przypadkowe przedawkowanie lub błąd dotyczący stosowanego leku</b>	Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	<b>13/170</b>	<b>7,65</b>	<b>0/164</b>	<b>0</b>	<b>7,68</b> <b>(2,54; 23,23)</b> <b>p&lt;0,001 IS</b>	<b>14</b> <b>(9; 29)</b>
Śmierć	Vora 2015	IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD	24	1/170	0,59	1/164	0,61	0,96 (0,06; 15,3) p=0,98	-
	Home 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	36	5/354	1,41	2/350	0,57	2,47 (0,48; 12,66) p=0,277	-
	Hermanns 2015	IG+OAD vs NPH+OAD	48	3/175	0,9	1/164	0,61	2,81 (0,3; 26,76) p=0,369	-

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W trakcie opracowywania analizy weryfikacyjnej dla wnioskowanej technologii zidentyfikowano jeden artykuł w opinii analityków Agencji odrzucony niesłusznie przez wnioskodawcę. Zadeklarowanym powodem odrzucenia badania była nieadekwatna interwencja. Poniżej przedstawiono charakterystykę badania oraz najważniejsze wnioski.

Tabela 23. Skrótowa charakterystyka badania Aschner 2015

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Aschner 2015</b> <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, 4 fazy, hipoteza: <i>superiority</i> , przeprowadzone w schemacie grup równoległych. <u>Interwencja:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>IG (1x dziennie wieczorem) + OAD (MET/SU/glinidy/inhibitor DPP-4) ± bolus*</li> </ul> Początkowa dawka IG wynosiła 12 U/dzień, insuliny glulizynowej 4 U/dzień. <ul style="list-style-type: none"> <li>Premix** (1/2x dziennie)±MET</li> </ul> Początkowa dawka MIX wynosiła 12 U/dzień (w 1 lub 2 dawkach) <u>Okres leczenia:</u> 24 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 2 zdiagnozowana ≥1 rok</li> <li>Wiek 35+</li> <li>BMI &lt;40kg/m<sup>2</sup></li> <li>HbA1c ≥7% i ≤10,5%</li> <li>Leczenie metodami niefarmakologicznymi i OAD ≥ 3 miesiące (w tym MET w maksymalnej tolerowanej dawce)</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 1</li> <li>Ciąża (także planowana)</li> <li>Terapia antagonistami GLP-1 w okresie ≥3 miesiące przed włączeniem;</li> <li>Retinopatia cukrzycowa oraz klinicznie istotne zaburzenia funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego, wątroby, nerek, układu nerwowego lub dokrewnego.</li> </ul> <u>Liczba pacjentów</u> Grupa IG+OAD± bolus: 462 Grupa Premix: 461	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odsetek pacjentów z docelowym poziomem HbA1c ≥ 7% bez epizodów hipoglikemii objawowej</li> </ul> <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana stężenia HbA1c</li> <li>odsetek pacjentów z docelowym poziomem HbA1c ≥ 7% i ≥6,5%,</li> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>końcowa dawka dobową insuliny,</li> <li>epizody hipoglikemii,</li> <li>bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane związane z leczeniem.</li> </ul>

\*insulina glulizynowa

\*\*insulina aspart 30% i insulina protaminowa krystalizowana aspart 70%. W Meksyku zastosowano insulinę lispro 25% i insulinę protaminową lispro 75%.

Skróty: OAD – doustne leki przeciwcukrzycowe, MET – metformina, SU – pochodne sulfonilomocznika, DPP-4 – dipeptylodepeptydaza 4

Ryzyko wystąpienia hipoglikemii objawowych (ogółem oraz nocnych) było statystycznie istotnie mniejsze w grupie IG niż w grupie komparatora. Jednocześnie w grupie IG było istotnie statystycznie mniejsze ryzyko uzyskania docelowego poziomu HbA1c niż w grupie MIX.

Tabela 24. Wyniki badania Aschner 2015 (IG+OAD±bolus vs MIX±OAD), czas obserwacji 24 tyg. - epizody hipoglikemii oraz poziom HbA1c

Punkt końcowy		n/N [%] lub [na pacjenta/rok]		RR* (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		INTERWENCJA	KOMPATOR		
Hipoglikemia objawowa ogółem	Poziom glukozy we krwi ≤3,1 mmol/l	102/455 (22)	162/446 (35,2)	<b>0,62 (0,5; 0,76)**</b> p<0,001	<b>8 (6; 13)</b>
Hipoglikemia objawowa ogółem [na pacjenta/rok]		1,17	2,93	<b>0,40 (0,29; 0,55)</b> p<0,001	<b>bd</b>
Hipoglikemia objawowa nocna		34/455 (7,3)	86/446 (18,7)	<b>0,39 (0,27; 0,56)**</b> p<0,001	<b>9 (7; 14)</b>
Hipoglikemia objawowa nocna [na pacjenta/rok]		0,36	1,03	<b>0,35 (0,22; 0,56)</b> p<0,001	<b>bd</b>
Hipoglikemia objawowa ogółem	Poziom glukozy we krwi ≤3,9 mmol/l	211/455 (45,6)	251/446 (54,6)	<b>0,82 (0,72; 0,94) **</b> p=0,003	<b>11 (7; 30)</b>
Hipoglikemia objawowa ogółem [na pacjenta/rok]		4,51	8,37	<b>0,54 (0,42; 0,69)</b> p<0,001	<b>bd</b>
Hipoglikemia nocna		82/455 (17,7)	127/446 (27,6)	<b>0,63 (0,5; 0,81)**</b> p<0,001	<b>10 (7; 21)</b>
Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok]		1,07	2,28	<b>0,47 (0,32; 0,69)</b> p<0,001	<b>bd</b>

Punkt końcowy	n/N [%] lub [na pacjenta/rok]		RR* (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
	INTERWENCJA	KOMPARATOR		
<b>Docelowy poziom HbA1c&lt;7% bez hipoglikemii objawowej (BG≤3,1 mmol/l)</b>	151/455 (33,2)	140/446 (31,4)	1,06 (0,87; 1,28)** p=0,564	-
<b>Docelowy poziom HbA1c&lt;7%</b>	196/455 (43,2)	234/446 (52,6)	<b>0,82 (0,72; 0,94)**</b> p=0,005	<b>11 (7; 35)</b>

\*pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie

\*\*obliczenia własne Agencji

Skróty: BG – poziom glukozy (ang. blood glucose), bd – brak danych.

W badaniu wykazano istotnie statystycznie mniejszą redukcję poziomu HbA1c oraz większą redukcję poziomu FBG w grupie IG vs MIX.

**Tabela 25 Wyniki badania Aschner 2015 (IG+OAD±bolus vs MIX±OAD), czas obserwacji 24 tyg. Redukcja poziomu HbA1c oraz poziomu FBG, końcowa dobową dawką insuliny**

Punkt końcowy	INTERWENCJA			KOMPARATOR			MD* (95%CI)
	Średnia początkowa wartość (SD)	Średnia końcowa wartość (SD)	Różnica (SE)	Średnia początkowa wartość (SD)	Średnia końcowa wartość (SD)	Różnica (SE)	
<b>Redukcja poziomu HbA1c [%]</b>	8,7 (0,9)	7,2 (0,9)	-1,48 (0,04)	8,7 (0,9)	7,0 (0,9)	-1,64 (0,04)	<b>0,16 (0,04; 0,27)</b> p=0,008
<b>Redukcja poziomu FBG [mmol/l]</b>	8,9 (2,1)	6,0 (1,2)	-3,00 (0,06)	9,0 (2,3)	6,3 (1,4)	-2,6 (0,06)	<b>-0,3 (-0,5; -0,2)</b> p<0,001
<b>Końcowa dobową dawką insuliny [U/kg]</b>	0,17 (0,03)	0,47 (0,33)	bd	0,17 (0,05)	0,61 (0,46)	bd	bd

\*pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie

W grupie interwencji i komparatora wystąpił podobny odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Odpowiednio 34,6% pacjentów w grupie IG±bolus i 35,7% w grupie MIX doświadczyło przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem wystąpiły u 2,6% badanych w grupie IG±bolus oraz u 6,7% pacjentów w grupie MIX.

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Informacje na podstawie ChPL:

Do działań niepożądanych leczenia insuliną Abasaglar występujących bardzo często ( $\geq 1/10$  przypadków) należą: hipoglikemie. Do działań występujących często ( $\geq 1/100$ ) należą: lipohyperotrofia i odczyny w miejscu wstrzyknięcia.

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- W przypadku wystąpienia kwasicy ketonowej należy podawać dożylnie zwykłą (regular) insulinę ludzką. Produkt Abasaglar nie jest lekiem z wyboru w takiej sytuacji.
- W przypadku niezadowolającej kontroli glikemii lub jeżeli u pacjenta występuje skłonność do hiperglikemii lub hipoglikemii należy najpierw sprawdzić, czy pacjent przestrzega zaleconego schematu leczenia, gdzie i w jaki sposób wstrzykiwany jest produkt, a także uwzględnić inne, istotne dla skuteczności leczenia czynniki, zanim rozważy się weryfikację dawki insuliny.
- Zmiana insuliny na inny rodzaj lub markę powinna odbywać się pod ścisłym nadzorem lekarza. Zmiana mocy, marki (wytwórca), rodzaju (zwykła, NPH, lente, długo działająca itp.), pochodzenia (zwierzęca, ludzka, analog insuliny ludzkiej) i (lub) metody wytwarzania może powodować konieczność zmiany dawki.

- Stosowanie insuliny może być przyczyną powstawania przeciwciał przeciwko insulinie. W rzadkich przypadkach obecność przeciwciał stwarza konieczność zmiany dawki insuliny w celu zmniejszenia tendencji do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii.

#### Informacje na stronach URPL, EMA i FDA:

Na stronie FDA odnaleziono 4 alerty związane z bezpieczeństwem terapii insuliną glargine. W 2009 roku wydano wstępny komunikat na temat możliwości pojawienia się zwiększonego ryzyka wystąpienia nowotworu u pacjentów z cukrzycą w związku z używaniem IG (Lantus) [FDA 2009]. W 2011 roku nie stwierdzono takiego związku ze względu na niejednoznaczność wyników badań. FDA zaleciło dalsze przepisywanie IG przez lekarzy zgodnie ze wskazaniem do stosowania. Pacjenci nie powinni przerywać terapii bez zalecenia lekarza. FDA zapowiedziało dokonywanie bieżącego przeglądu dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa IG [FDA 2011]. Kolejny komunikat FDA na temat bezpieczeństwa IG pojawił się w październiku 2013 r. i dotyczył dawko-zależnego wzrostu ryzyka retencji płynów, które może prowadzić do niewydolności serca u osób przyjmujących leki z grupy tiazolidinedionów (TZDs – antagoniści receptorów PPAR gamma). Zalecono obserwację pacjentów otrzymujących insulinę, w tym insulinę Lantus, w skojarzeniu z TZDs. W przypadku stwierdzenia niewydolności serca postępowanie z pacjentem należy prowadzić zgodnie z obecnymi standardami opieki, przy czym konieczne jest rozważenie zaprzestania lub redukcji dawki antagonistów receptora PPAR- $\gamma$ . W 2015 roku dodano informację o przeciwwskazaniach do stosowania IG (podczas epizodów hipoglikemii) oraz informację o zdarzeniach niepożądanych (hipokalemia) [FDA 2015].

Na stronie EMA odnaleziono następujące 3 alerty związane z bezpieczeństwem terapii insuliną glargine. W 2009 roku EMA zweryfikowała doniesienia na temat możliwości zwiększonego ryzyka występowania nowotworu u pacjentów z cukrzycą leczonych IG. Na podstawie istniejących dowodów EMA nie potwierdziła takiego związku i zaleciła dalsze badania [EMA 2009, 2009a]. W 2013 roku ponownie nie stwierdzono związku IG ze zwiększeniem ryzyka nowotworu i zalecono dalsze monitorowanie bezpieczeństwa IG zgodnie ze standardowymi procedurami [EMA 2013].

Na stronie URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ocenianej interwencji.

### 4.3. Komentarz Agencji

Analizę kliniczną przeprowadzono dla 8 różnych porównań (IG+OAD vs NPH+OAD, vs ID+OAD, vs MIX i vs MIX+OAD, IG+OAD $\pm$ bolus vs NPH+OAD $\pm$ bolus, IG+bolus $\pm$ OAD vs NPH+bolus $\pm$ OAD, vs ID+bolus $\pm$ OAD i vs MIX+OAD). Ze względu na to, że insulina glargine w tym samym wskazaniu była już przedmiotem prac Agencji (produkt leczniczy Lantus) poniżej przedstawiono zestawienie wyników uzyskanych w AWA z 2014 r. dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014 oraz w niniejszej AKL wnioskodawcy dla leku Abasaglar. Należy zaznaczyć przy tym, że insuliny te są produktami biopodobnymi. Ze względu na fakt, że insulina Abasaglar została dopuszczona do obrotu 9 września 2016, większość z badań była zrealizowana przy zastosowaniu insuliny Lantus. Zgodnie z opinią NICE, jeżeli lek biopodobny został dopuszczony do obrotu oznacza to, że nie wykazuje znaczących różnic w skuteczności i bezpieczeństwie względem leku referencyjnego (NICE 2015a).

W AKL wnioskodawcy uwzględniono 3 badania nowe w stosunku do badań poddanych ocenie Agencji podczas opracowania AWA dla leku Lantus. W niniejszej AWA nie uwzględniono wyników porównania IG vs ID ponieważ insulina detemir w opinii Agencji nie stanowi komparatora we wnioskowanym wskazaniu. W tabeli poniżej jeżeli nie zaznaczono inaczej, dla danego porównania nie istnieją nowe dowody naukowe zmieniające wnioskowanie na temat skuteczności wnioskowanej interwencji. Różnice w przedstawionych wynikach, w przypadku nie uwzględnienia nowych badań mogą wynikać z zaokrągleń użytych w obliczeniach wnioskodawców lub z powodu odmiennego zaklasyfikowania wyników badań w AKL dla insuliny Lantus niż dla insuliny Abasaglar (np. w AWA Lantus w przypadku hipoglikemii nocnej dla porównania IG+OAD vs. NPH+OAD wykonano jedną metaanalizę dla wszystkich czasów obserwacji, a w AKL wnioskodawcy wyniki badania Eliaschewitz 2006 zaklasyfikowano jako hipoglikemię nocną objawową zamiast hipoglikemię nocną).

Warto zauważyć, że dla wielu porównań wyniki metaanaliz nie osiągnęły istotności statystycznej, a wyniki cząstkowe poszczególnych badań w wielu sytuacjach wskazywały na odmienny kierunek zależności pomiędzy porównywanymi terapiami. Jednocześnie do AKL wnioskodawcy włączono 40 badań RCT, które obejmowały stosunkowo długie okresy obserwacji (od 12 tygodni do 5 lat). Mając to na uwadze należy uznać, że przedstawione dowody na skuteczność IG są umiarkowanej jakości.

Jakość badań oraz wagę punktów końcowych oceniono zgodnie z metodologią GRADE.

Ponadto, oceniając analizę wnioskodawcy należy podkreślić, że część wyników z badania Vora 2015 (nowo włączonego do analizy) nie została uwzględniona w analizie klinicznej. Są to wyniki dotyczące: epizodów hipoglikemii ciężkiej i nocnej oraz ogólnej liczby epizodów hipoglikemii, wyniki mierzenia satysfakcji z leczenia kwestionariuszem DTSQ w domenie hipoglikemii i hiperglikemii, kwestionariuszem EQ-5D opisowym i z wizualną skalą analogową, kwestionariuszem ITSQ oraz ADDQoL w domenie wpływu na jakość życia i jego jakości, a więc również parametry istotne klinicznie. Fragmentaryczne przedstawianie wyników odnalezionych badań poważnie obniża jakość oraz wiarygodność ocenianej analizy wnioskodawcy. Brakujące wyniki zostały uzupełnione w niniejszej AWA przez analityków Agencji.

**Tabela 26. Porównanie wyników metaanalizy skuteczności AWA dla leku Lantus vs AKL wnioskodawcy**

Parametr	Okres obserwacji [tyg.]	Liczba badań	Jakość badań	Zgodność wyników	Wynik metaanalizy (95%CI) (AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014)	Wynik metaanalizy (95%CI) AKL wnioskodawcy*	Waga punktu końcowego
<b>IG+OAD vs NPH+OAD</b>							
Redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> [%]	12-36	12	wysoka	nie	<b>MD = -0,07 (-0,13; -0,01)</b>	<b>MD = -0,07 (-0,14; -0,005) p=0,036**</b>	Krytyczna
	52	1	wysoka	nd		MD= -0,08 (-0,27; 0,11) p=0,415	
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> [≤7%]	24-36	6	wysoka	tak	RR = 1,05 (0,97; 1,14)	OR = 1,11 (0,95; 1,31)**	Krytyczna
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤7% i Brak hipoglikemii ogółem	24	1	wysoka	nd	RR = 1,14 (0,61; 2,11)	OR = 0,90 (0,45; 1,80) p=0,767	Krytyczna
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤7% i Brak hipoglikemii objawowej	36	1	wysoka	nd	RR = 1,00 (0,78; 1,28)	OR = 1,00 (0,71; 1,40) p=0,997**	Krytyczna
<b>Docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> ≤7% i Brak hipoglikemii nocnej</b>	24-36	3	wysoka	tak	<b>RR = 1,23 (1,08; 1,41)</b>	<b>OR = 1,36 (1,12; 1,66) NNT=16 (10;43)**</b>	Krytyczna
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> [ <6,5%]	24-36	3	wysoka	tak	RR = 1,05 (0,97; 1,14)	OR = 1,07 (0,74; 1,56)	Krytyczna
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> ≤6,5% i Brak hipoglikemii	24	1	wysoka	nd	RR = 1,02 (0,47; 2,20)	OR = 1,02 (0,44; 2,34) p=0,964	Krytyczna
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> [≤7,5%]	24	2	wysoka	tak	RR = 1,12 (0,97; 1,29)	OR = 1,22 (0,96; 1,56)	Krytyczna
Redukcja poziomu FPG [mmol/]	24-36	6	wysoka	tak	<b>MD=-0,17 (-0,28; -0,05)</b>	<b>WMD = -0,17 (-0,27; -0,06)**</b>	Duża
	52	1	wysoka	nd		MD=-0,10 (-0,66; 0,46) p=0,726	
Redukcja poziomu FBG [mmol/]	12-24	5	wysoka	nie	MD=-0,10 (-0,29; 0,09)	WMD=0,03 (-0,23; 0,29)**	Duża
	52	1	średnia	nd		MD=-0,10 (-0,38; 0,18) p=0,480	

Parametr	Okres obserwacji [tyg.]	Liczba badań	Jakość badań	Zgodność wyników	Wynik metaanalizy (95%CI) (AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014)	Wynik metaanalizy (95%CI) AKL wnioskodawcy*	Waga punktu końcowego
Redukcja poziomu FPG lub FBG ogółem [mmol/l]	12-36	11	Średnia	nie	<b>MD=-0,15 (-0,25; -0,05)***</b>	<b>WMD=-0,14 (-0,24; -0,04)**</b>	Duża
	52	2	średnia	tak		WMD=-0,10 (-0,35; 0,15)	
Docelowy poziom FPG ≤5,5 [mmol/l]	24-36	3	wysoka	tak	RR = 1,05 (0,92; 1,12)***	OR = 1,09 (0,87; 1,36)	Duża
Docelowy poziom FPG ≤6,5 [mmol/l] i Brak hipoglikemii nocnej	24	1	wysoka	nd	RR = 1,29 (1,04; 1,62)***	OR = 1,44 (1,05; 1,97) <b>NNT=14 (8; 97)</b> <b>p=0,023</b>	Duża
Docelowy poziom FBG ≤6,7 [mmol/l]	52	1	wysoka	nd	RR = 0,97 (0,80; 1,17)***	OR = 0,94 (0,67; 1,32) p=0,720	Duża
Docelowy poziom FPG lub FBG ogółem [%]	24-36		średnia		RR=1,03 (0,92; 1,15)	<b>OR=1,19 (1,00; 1,43)</b> <b>NNT=26</b> (Brak inf. o przedziale)	Duża
Hipoglikemia ogółem [%]	12-36	7	wysoka	nie	RR = 0,95 (0,88; 1,02)	OR = 0,90 (0,73; 1,11)**	Krytyczna
Hipoglikemia objawowa [%]	24-36	6	średnia	nie	RR = 0,94 (0,86; 1,02)	OR = 0,90 (0,69; 1,17)**	Krytyczna
	52	1	wysoka	nd		OR=0,70 (0,55; 1,09) p=0,142	
Hipoglikemia nocna [%]	24-36	4	średnia	nie	<b>RR = 0,63 (0,51; 0,77)</b>	<b>OR=0,58 (0,38; 0,89),</b> <b>NNT=11</b> (Brak inf o przedziale)	Krytyczna
	52	1	wysoka	nie		<b>OR=0,44 (0,28; 0,69)</b> <b>NNT=9 (6; 19)</b> <b>p&lt;0,001</b>	
Hipoglikemia nocna objawowa [%]	24-36	3	średnia	tak	RR=0,91 (0,75; 1,11)	OR=0,67 (0,45; 1,02)	Krytyczna
Hipoglikemia ciężka [%]	24-36	6	wysoka	nie	RR=0,76 (0,49; 1,19)	OR=0,69 (0,42; 1,13)**	Krytyczna
	52	1	wysoka	nd		OR=1,63 (0,39; 6,89) p=0,506	
Hipoglikemia ogółem [na pacjenta/rok]	24-36	3	wysoka	nie	MD=-0,86 (-3,02; 1,30)	bez zmian	Krytyczna
Hipoglikemia objawowa [na pacjenta/rok]	24-36	5	wysoka	nie	<b>MD = -0,41 (-0,65; -0,16)</b>	<b>Bez zmian.</b>	Krytyczna
Hipoglikemie nocne [na pacjenta/rok]	24-36	4	wysoka	tak	<b>MD = -1,93 (-3,16; -0,69)</b>	<b>Bez zmian</b>	Krytyczna



Parametr		Okres obserwacji [tyg.]	Liczba badań	Jakość badań	Zgodność wyników	Wynik metaanalizy (95%CI) (AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014)	Wynik metaanalizy (95%CI) AKL wnioskodawcy*	Waga punktu końcowego
Hipoglikemie nocne objawowa [na pacjenta/rok]		24-36	2	średnia	nie	<b>MD = -0,74 (-1,06; -0,42)</b>	MD = -1,19 (-2,50; 0,12)	Krytyczna
Hipoglikemie ciężkie [na pacjenta/rok]		24	3	wysoka	tak	<b>MD = -0,09 (-0,17; -0,02)</b>	MD = -0,09 (-0,19; 0,004)	Krytyczna
Końcowa dawka dobową insuliny [U/kg]		24-36	8	średnia	nie	MD = 0,03 (-0,001; 0,06)	WMD = 0,01 (-0,02; 0,05)	Wysoka
<b>Końcowa dawka dobową insuliny [U]</b>		12-36	9	wysoka	nie	<b>MD = 2,56 (0,97; 4,16)</b>	<b>WMD=2,81 (1,51; 4,140)**</b>	
Przyrost masy ciała [%]		12-36	9	wysoka	nie	MD = 0,32 (-0,01; 0,64)	<b>WMD = 0,28 (0,04; 0,51)**</b>	Duża
		52	1	wysoka	nd		MD = 0,13 (-0,33; 0,59) p=0,58	
DTSQ ogółem		24-36	3	wysoka	tak	MD=0,34 (-0,09; 0,77)***	WMD = 0,35 (-0,29; 0,98)**	Krytyczna
DTSQ	hiperglikemia	24	1	wysoka	nd	Brak danych	MD = 0,00 (-0,35; -0,35) p=1,00**	Krytyczna
	hipoglikemia	24	1	wysoka	nd	Brak danych	MD = 0,20 (-0,12; 0,52) p=0,226**	
DRQoL		24	1	wysoka	nd	Brak danych	Różnica średnich końcowych=-0,10 (-2,48; 2,28) p=0,934	Krytyczna
Jakość życia wg ITEQ		24	1	wysoka	nd	Brak danych	MD = -0,70 (-3,53; 2,13) p=0,627**	Krytyczna
Jakość życia wg PAID		24	1	wysoka	nd	Brak danych	MD = 1,20 (-1,53; 3,93) p=0,389**	Krytyczna
Jakość życia wg SF-12	Zdrowie fizyczne	24	1	wysoka	nd	Brak danych	MD = -0,30 (-2,13; 1,53) p=0,748**	Krytyczna
	Zdrowie psychiczne	24	1	wysoka	nd	Brak danych	MD = -0,40 (-2,10; 1,30) p=0,644**	
Jakość życia wg EQ-5D	Skala opisowa	24	1	wysoka	nd	Brak danych	MD = -0,01 (-0,05; 0,03) p=0,577**	Krytyczna
	Skala EQ-5D VAS	24	1	wysoka	nd	Brak danych	MD = -0,01 (-0,04; 0,03) p=0,611**	



Parametr	Okres obserwacji [tyg.]	Liczba badań	Jakość badań	Zgodność wyników	Wynik metaanalizy (95%CI) (AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014)	Wynik metaanalizy (95%CI) AKL wnioskodawcy*	Waga punktu końcowego
<b>IG+OAD±BOLUS vs NPH+OAD±BOLUS</b>							
Redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> [%]	260	1	wysoka	nd	Brak danych	<b>MD=0,21 (0,20; 0,22) p&lt;0,001</b>	Krytyczna
Redukcja FPG [mmol/l]	260	1	wysoka	nd	Brak danych	MD=0,00 (-0,02; 0,02) p=1,000	Duża
Hipoglikemia objawowa [%]	260	1	wysoka	nd	Brak danych	MD=0,80 (0,60; 1,06) p=0,120	Krytyczna
Hipoglikemia nocna objawowa [%]	260	1	wysoka	nd	Brak danych	MD=0,85 (0,66; 1,09) p=0,203	Krytyczna
Hipoglikemia ciężka [%]	260	1	wysoka	nd	Brak danych	MD=0,65 (0,42; 1,01) p=0,054	Krytyczna
Hipoglikemie ciężkie [na pacjenta/rok]	260	1	wysoka	nd	Brak danych	MD=-0,02 (-0,05; -0,01) p=0,233	Krytyczna
Hipoglikemie nocne objawowe [na pacjenta/rok]	260	1	wysoka	nd	Brak danych	MD=-0,45 (-1,01; 0,11) p=0,117	Krytyczna
Hipoglikemie ciężkie [na pacjenta/rok]	260	1	wysoka	nd	MD=-1,95 (-3,77; -0,13)	MD=-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,233	Krytyczna
<b>Końcowa dawka dobową insulin: insulin bazalna [IU]</b>	260	1	wysoka	nd	<b>MD=-10,47 (-15,84; -5,10)</b>	<b>MD=-10,47 (-15,84; -5,10) p&lt;0,001</b>	Wysoka
<b>Przyrost masy ciała [%]</b>	60	1	wysoka	nd	<b>MD=-1,20 (-1,26; -1,14)</b>	<b>MD=-1,10 (-2,202; -0,002) p=0,0505</b>	Duża
<b>IG+BOLUS±OAD vs NPH+BOLUS±OAD</b>							
Redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> [%]	24-28	2	średnia	nie	MD=0,02 (-0,30; 0,35)	WMD=0,04 (-0,29; 0,36)	Krytyczna
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> [≤6,5%]	24	1	wysoka	nd	RR=1,78 (0,95; 3,30)	OR=1,90 (0,95; 3,79) p=0,068	Krytyczna
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> [≤7%]	24	1	wysoka	nd	RR=1,14 (0,91; 1,44)	OR=1,46 (0,90; 2,36) p=0,123	Krytyczna
Odsetek chorych z poziomem FBG <6,7 [mmol/l]	28	1	Brak danych	nd	Brak danych	OR=1,14 (0,78; 1,67) p=0,495	Duża
Hipoglikemie ogółem [%]	24	1	wysoka	nd	RR=1,13 (0,96; 1,34)	OR=1,37 (0,90; 2,07) p=0,140	Krytyczna
Hipoglikemia objawowa [%]	28	1	wysoka	nd	RR=0,92 (0,81; 1,05)	OR=0,79 (0,55; 1,13) p=0,200	Krytyczna

Parametr	Okres obserwacji [tyg.]	Liczba badań	Jakość badań	Zgodność wyników	Wynik metaanalizy (95%CI) (AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014)	Wynik metaanalizy (95%CI) AKL wnioskodawcy*	Waga punktu końcowego
Hipoglikemia nocna [%]	24-28	2	wysoka	tak	<b>RR=0,77 (0,63; 0,94)</b>	<b>OR=0,68 (0,51; 0,91)</b>	Krytyczna
Hipoglikemia ciężka [%]	24-28	2	wysoka	nie	RR=0,22 (0,05; 1,02)	bez zmian	Krytyczna
Hipogl kemia ogółem [na pacjenta/rok]	24	1	wysoka	nd	MD=3,40 (-0,93; 7,73)	bez zmian	Krytyczna
Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok]	24	1	średnia	nd	Brak danych	MD=-0,48 (-1,21; 0,25) p=0,2	Krytyczna
Końcowa dawka dobową insuliny: [U]	24	1	Wysoka	nd	MD=2,18 (-8,33; 12,68)	MD=2,18 (-8,33; 12,68) p=0,7	Wysoka
Przyrost masy ciała [%]	24-28	2	średnia	nie	MD=-0,45 (-1,52; 0,61)	WMD=-0,48 (-1,54; 0,59)	Duża
<b>IG+OAD vs MIX</b>							
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> [%]	1 -24	3	wysoka	tak	Brak danych	<b>WMD = -0,36 (-0,52; -0,19)</b>	Krytyczna
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> [≤7%]	24	2	wysoka	nie	<b>RR = 1,49 (1,03; 2,16)</b>	<b>OR = 2,05 (1,07; 3,93)</b>	Krytyczna
Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤7% oraz Brakiem hipoglikemii	24	1	wysoka	nie	<b>RR = 1,61 (1,22; 2,13)</b>	<b>OR = 2,13 (1,38; 3,29) NTT = 6 (4; 14) p&lt;0,001</b>	Krytyczna
Redukcja poziomu FBG [mmol/l]	16-24	3	wysoka	nie	<b>MD = -0,93 (-1,39; -0,46)</b>	<b>WMD = -0,87 (-1,21; -0,53)</b>	Duża
Liczba i odsetek pacjentów, u których nastąpiła redukcja FBG ≤5,5 [mmol/l]	24	2	wysoka	tak	<b>RR = 2,18 (1,61; 2,95)</b>	<b>OR = 2,84 (1,92; 4,21)</b>	Duża
Hipogl kemia ogółem [%]	1 -24	2	wysoka	nie	RR = 0,90 (0,78; 1,04)	OR = 0,74 (0,49; 1,11)	Krytyczna
Hipoglikemia ogółem [na pacjenta/rok]	24	1	wysoka	nd	<b>MD = -5,80 (-8,72; -2,88)</b>	bez zmian	Krytyczna
Hipoglikemia objawowa [na pacjenta/rok]	24	1	wysoka	nd	<b>MD = -3,11 (-4,95; -1,27)</b>	bez zmian	Krytyczna
Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok]	24	1	wysoka	nd	<b>MD = -0,53 (-1,05; -0,01)</b>	bez zmian	Krytyczna
Hipoglikemia ciężka [w przeliczeniu na pacjenta/rok]	24	1	wysoka	nd	MD = -0,05 (-0,10; 0,004)	bez zmian	Krytyczna
Przyrost masy ciała [%]	16-24	3	wysoka	tak	MD = -2,02 (-5,11; 1,07)	bez zmian	Duża
Satysfakcja z leczenia	16	1	wysoka	nd	MD = 1,21 (-2,37; 4,79)	bez zmian	Krytyczna
<b>IG+OAD vs MIX+OAD</b>							
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> [%]	24-28	5	wysoka	tak	<b>MD = 0,26 (0,12; 0,40)</b>	<b>WMD = 0,27 (0,13; 0,42)</b>	Krytyczna
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> [≤7%]	2 -28	5	średnia	nie	<b>RR = 0,79 (0,66; 0,94)</b>	<b>OR = 0,64 (0,46; 0,89)</b>	Krytyczna

Parametr	Okres obserwacji [tyg.]	Liczba badań	Jakość badań	Zgodność wyników	Wynik metaanalizy (95%CI) (AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014)	Wynik metaanalizy (95%CI) AKL wnioskodawcy*	Waga punktu końcowego
Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> [≤6,5%]	24-28	3	średnia	tak	RR = 0,68 (0,46; 1,002)	OR = 0,58 (0,34; 1,01) p=0,008	Krytyczna
Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> ≤7% i brakiem hipogl kemii	26	1	wysoka	nd	RR = 0,97 (0,67; 1,40)	OR = 0,96 (0,61; 1,53) p=0,871	Krytyczna
Liczba i odsetek pacjentów z poziomem HbA <sub>1c</sub> <7% i brakiem hipogl kemii nocnych	26	1	wysoka	nd	RR = 1,09 (0,86; 1,38)	OR = 1,15 (0,79; 1,67) p=0,48	Krytyczna
<b>Wartości końcowe poziomu FBG [mmol/l]</b>	24	1	wysoka	nd	<b>MD = -1,60 (-1,98; -1,22)</b>	<b>MD = -1,60 (-1,98; -1,22) p=0,001</b>	Duża
Zmiana poziomu FPG [mmol/l]	24-28	3	średnia	nie	MD = -0,15 (-0,93; 0,63)	WMD = -0,21 (-1,14; 0,72)	Duża
<b>Odsetek pacjentów z docelowym poziomem FBG &lt;6,7 [mmol/l]</b>	24	1	wysoka	nd	<b>RR = 2,44 (1,79; 3,34)</b>	<b>OR = 4,41 (2,71; 7,16) NNT = 3 (3; 5) p&lt;0,001</b>	Duża
<b>Odsetek chorych z poziomem docelowym FPG (4,4 – 6,1 [mmol/l])</b>	28	1	wysoka	nd	<b>RR = 1,58 (1,19; 2,12)</b>	<b>OR = 2,36 (1,39; 3,99) NNT = 5 (4; 13) p=0,001</b>	Duża
<b>Odsetek pacjentów, u których wystąpił docelowy poziom FBG (&lt;6,7 [mmol/l])i FPG (4,4 – 6,1 [mmol/l])</b>	24-28	2	średnia	tak	<b>RR = 1,96 (1,28; 3,01) NNT = 4 (3; 7)</b>	<b>OR = 3,25 (1,76; 6,00)</b>	Duża
<b>Hipoglikemia ogółem [%]</b>	24-26	3	wysoka	tak	<b>RR = 0,88 (0,82; 0,95) NNT = 17 (11; 39)</b>	<b>OR = 0,77 (0,67; 0,90) p=0,367</b>	Krytyczna
<b>Hipoglikemia objawowa [%]</b>	24-26	3	wysoka	tak	<b>RR = 0,75 (0,68; 0,83) NNT = 11 (8; 16)</b>	<b>OR = 0,64 (0,54; 0,758)</b>	Krytyczna
Hipoglikemia nocna [%]	24	2	wysoka	tak	RR = 1,01 (0,90; 1,14)	OR = 1,02 (0,85; 1,21)	Krytyczna
Hipoglikemia ciężka [%]	24-28	5	wysoka	nie	RR = 0,86 (0,30; 4,43)	OR = 0,62 (0,35; 1,11)	Krytyczna
<b>Hipoglikemia ogółem [na pacjenta/rok]</b>	24-26	3	wysoka	tak	<b>MD = -4,89 (-7,41; -2,36)</b>	<b>WMD = -4,89 (-7,41; -2,36)</b>	Krytyczna
<b>Hipoglikemia objawowa [na pacjenta/rok]</b>	24-28	2	wysoka	tak	Brak danych	<b>WMD = -5,58 (-8,17; -3,00)</b>	Krytyczna
Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok]	24-26	3	średnia	tak	MD = 1,29 (-1,16; 3,74)	bez zmian	Krytyczna
Hipoglikemia ciężka [na pacjenta/rok]	24	1	średnia	nd	MD = -0,07 (-0,17; 0,03)	bez zmian	Krytyczna
<b>Końcowa dawka insuliny [U/kg]</b>	24-28	5	średnia	tak	<b>MD = -0,08 (-0,14; -0,03)</b>	bez zmian	Wysoka

Parametr	Okres obserwacji [tyg.]	Liczba badań	Jakość badań	Zgodność wyników	Wynik metaanalizy (95%CI) (AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014)	Wynik metaanalizy (95%CI) AKL wnioskodawcy*	Waga punktu końcowego
Przyrost masy ciała [%]	24-28	5	wysoka	tak	<b>MD = -1,27</b> (-1,56; -0,97)	bez zmian	Duża
<b>IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD</b>							
Redukcja poziomu HbA <sub>1c</sub> [%]	24-36	5	średnia	nie	MD = -0,13 (-0,32; 0,05)	WMD = 0,06 (-0,20; 0,33)**	Krytyczna
	48-60	5	średnia	nie		WMD = -0,25 (-0,50; 0,00)	
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> [<7,5%]	24	2	wysoka	nie	RR = 1,08 (0,89; 1,29)	OR = 1,24 (0,95; 1,63)	Krytyczna
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> [≤7,0%]	24-36	5	średnia	nie	RR = 1,17 (0,91; 1,50)	OR = 1,15 (0,81; 1,64**)	Krytyczna
	40-60	4	średnia	nie		OR = 1,22 (0,83; 1,78)	
<b>Docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> [≤7,0%] i brak hipoglikemii</b>	60	1	wysoka	nd	<b>RR = 1,68</b> (1,13; 2,48)	<b>OR = 1,89</b> (1,03; 2,74)	Krytyczna
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> [<7,0%] i brak hipoglikemii nocnej	48	1	wysoka	nd	RR = 0,69 (0,44; 1,05)	OR = 0,61 (0,34; 1,07) p=0,083	Krytyczna
<b>Docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> [≤6,5%]</b>	24-36	4	wysoka	tak	RR = 1,17 (0,91; 1,50)	<b>OR = 1,34</b> (1,02; 1,75)	Krytyczna
	4 -52	3	średnie	nie		OR = 1,14 (0,57; 2,29)	
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> [<7%]	48	1	wysoka	tak	RR = 0,53 (0,16; 1,71)	OR = 0,51 (0,15; 1,74) p=0,284	Krytyczna
Docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> [≤6,0%]	24	1	wysoka	tak	RR = 0,98 (0,57; 1,68)	OR = 0,98 (0,52; 1,85) p=0,949	Krytyczna
Zmiana poziomu FBG [mmol/l]	36	1	wysoka	nd	bd	MD = 0,10 (-2,17; 2,37) p=0,931	Duża
<b>Zmiana poziomu FPG [mmol/l]</b>	24	1	wysoka	nd	<b>MD = -0,80</b> (-1,39; -0,21)	MD = -0,14 (-0,67; 0,39) p=0,602	Duża
	52-60	2	wysoka	tak		<b>WMD = -1,09</b> (-1,57; -0,62)	
Odsetek chorych z FBG [≤5,5 mmol/l]	52	1	wysoka	nd	RR = 0,09 (-0,001; 0,18)	OR = 1,72 (0,99; 3,01) p=0,055	Duża
Hipoglikemia ogółem [%]	24-36	2	wysoka	tak	RR = 1,00 (0,93; 1,07)	OR = 1,04 (0,79; 1,37)	Krytyczna
	48-52	2	wysoka	nie		OR = 0,94 (0,67; 1,31)	
Hipoglikemia objawowa [%]	24	2	wysoka	tak	RR = 1,01 (0,94; 1,09)	OR = 0,95 (0,69; 1,31)	Krytyczna
	52	1	wysoka	nd		OR = 1,25 (0,78; 2,01) p=0,355	

Parametr	Okres obserwacji [tyg.]	Liczba badań	Jakość badań	Zgodność wyników	Wynik metaanalizy (95%CI) (AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014)	Wynik metaanalizy (95%CI) AKL wnioskodawcy*	Waga punktu końcowego
Hipoglikemia nocna [%]	24-36	3	wysoka	tak	RR = 0,94 (0,85; 1,05)	OR = 1,01 (0,80; 1,27)	Krytyczna
	48-52	2	wysoka	tak		OR = 0,71 <b>(0,51; 0,99)</b>	
Hipoglikemia ciężka [%]	24-36 i	4	wysoka	tak	RR = 0,78 (0,50; 1,20)	OR = 0,47 (0,22; 1,00) p=0,628	Krytyczna
	48-52	3	wysoka	tak		OR = 1,05 (0,59; 1,90)	
Hipoglikemia ogółem [na pacjenta/rok]	24-36	3	wysoka	tak	MD = 0,87 (-1,08; 2,82)	<b>WMD = 3,09 (0,24; 5,95)</b>	Krytyczna
	48-52	3	wysoka	tak		WMD = -0,97 (-3,75; 1,80)	
Hipoglikemia objawowa [na pacjenta/rok]	24	2	wysoka	tak	MD = -0,32 (-2,74; 2,10))	WMD = 0,30 (-2,32; 2,92)	Krytyczna
	52	1	wysoka	nd		MD = -3,55 (-8,89; 1,79) p=0,193	
Hipoglikemia nocna [na pacjenta/rok]	24	3	wysoka	tak	MD = 0,03 (-0,47; 0,52)	WMD = 0,42 (-0,27; 1,10)	Krytyczna
	48-52	3	wysoka	nie		WMD = -0,41 (-1,14; 0,31)	
Hipoglikemia ciężka [na pacjenta/rok]	24	2	wysoka	tak	MD = -0,05 (-0,13; 0,03)	WMD = -0,06 (-0,16; 0,04)	Krytyczna
	48-52	2	wysoka	tak		WMD = -0,04 (-0,15; 0,08)	
Końcowa dobową dawkę insuliny [U]	24	1	wysoka	nd	MD = -1,04 (-4,92; 2,85)	MD = -2,30 (-6,49; 1,89) p=0,282	Krytyczna
	52	1	wysoka	nd		MD = 6,70 (-3,67; 17,07) p=0,205	
Końcowa dawka insuliny [U/kg]	24-36	3	średnia	tak	MD = 0,01 (-0,05; 0,07)	WMD = 0,07 (-0,07; 0,21)	Wysoka
	48-60	3	wysoka	tak		WMD = -0,02 (-0,07; 0,03)	
Końcowa dobową dawkę insuliny bazalnej [U]	24	1	wysoka	nd	MD = -2,40 (-5,74; 0,94)	MD = -2,40 (-5,74; 0,94) p=0,159	Wysoka
	24	1	wysoka	nd		MD = 0,20 (-0,93; 1,33) p=0,729	
Zmiana całkowitej dobowej dawki insuliny [U/ml]	24	1	wysoka	nd	Brak danych	<b>MD = -4,90 (-8,64; -1,34) p=0,007</b>	Wysoka
Średnia zmiana masy ciała względem wartości wyjściowej [%]	24-36	5	wysoka	nie	MD = 0,06 (-0,38; 0,49)	WMD = -0,27 (-0,56; 0,02)**	Duża
	48-60	4	średnia	nie		WMD = 0,25 (-0,46; 0,96)	

Parametr	Okres obserwacji [tyg.]	Liczba badań	Jakość badań	Zgodność wyników	Wynik metaanalizy (95%CI) (AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014)	Wynik metaanalizy (95%CI) AKL wnioskodawcy*	Waga punktu końcowego
Satysfakcja z leczenia [DTSQs]	24	1	wysoka	nd	Brak danych	MD = 3,16 (1,51; 4,82) p<0,001**	Krytyczna
	48	1	wysoka	nd		MD = 0,00 (-1,71; 1,71) p=1,00	

\*pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

\*\*uwzględniono nowe badania względem AWA dla leku Lantus

\*\*\*dane dla docelowego poziomu FPG  $\leq 5,6$  mmol/l

FBG – glikemia na czczo, FPG – poziom glukozy w osoczu na czczo, HbA<sub>1c</sub> – hemoglobina glikolowana, MD – różnica względna, NNT – liczba pacjentów, których należy poddać danej interwencji przez określony czas, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu lub uzyskać jeden punkt końcowy, OR – iloraz szans, RR – ryzyko względne, WMD – średnia ważona różnic

### IG+OAD vs NPH+OAD

IG+OAD w porównaniu z NPH+OAD prowadzi do istotnie statystycznie większej redukcji poziomu HbA<sub>1c</sub>, zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA<sub>1c</sub> bez hipoglikemii nocnych oraz zmniejsza glikemię na czczo. Ponadto, w grupie IG istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii objawowych, nocnych, nocnych objawowych oraz ciężkich. Niższy niż w grupie komparatora był także odsetek pacjentów doświadczających hipoglikemii nocnej. Końcowa dawka dobową insuliny była nieznacznie wyższa w grupie IG.

Dla porównania IG+OAD vs NPH+OAD włączono 2 nowe badania. Zmieniają one w bardzo niewielkim stopniu wyniki metaanalizy dla poszczególnych parametrów. Różnice zaprezentowano w tabeli powyżej. Włączenie nowych badań nie wpływa na kierunek zależności ani na istotność statystyczną pozostałych parametrów.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IG+OAD w porównaniu z NPH+OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych. Włączenie nowych badań nie zmienia wnioskowania na temat bezpieczeństwa ocenianej terapii.

### IG+OAD±BOLUS vs NPH+OAD±BOLUS

Wyniki badania Rosenstock 2009 wskazują, że IG w porównaniu z insuliną NPH w długoletnim horyzoncie czasowym (5 lat) odznacza się istotnie statystycznie: niższą średnią zmianą poziomu HbA<sub>1c</sub> (MD=0,21 [0,20; 0,22]), niższym zapotrzebowaniem na dawkę insuliny bazalnej (MD=-10,47 [-15,84; -5,10]), mniejszym przyrostem masy ciała [(MD=-1,10 [-2,202; -0,002]) oraz mniejszą częstością hipoglikemii objawowych na pacjenta/rok (MD=-1,95 [-3,77; -0,13]).

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

### IG+BOLUS±OAD vs NPH+BOLUS±OAD

W grupie IG istotnie statystycznie mniejsze było ryzyko wystąpienia hipoglikemii nocnych (OR = 0,68 [0,51; 0,91], NNT=13 [8; 53]) w stosunku do grupy NPH.

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

### IG+OAD vs MIX

IG+OAD w porównaniu z MIX istotnie statystycznie zwiększała odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7\%$  (OR=2,05 [1,07; 3,93]), FBG  $\leq 5,5$  mmol/l (OR=2,84 [1,92; 4,21]) oraz odsetek pacjentów uzyskujących docelowy poziom HbA<sub>1c</sub>  $\leq 7\%$  bez hipoglikemii nocnych (OR=2,13 [1,38; 3,29]). IG+OAD w porównaniu z MIX istotnie statystycznie zmniejszała glikemię na czczo (MD = -0,87 mmol/l [-1,21; -0,53]). Ponadto, w grupie IG istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii ogółem (MD = -5,80 [-8,72; -2,88]), objawowej (MD = -3,11 [-4,95; -1,27]) i nocnej (MD = -0,53 [-1,05; -0,01]), przy czym wyniki odnośnie epizodów hipoglikemii pochodzą tylko z jednego badania (Janka 2005).

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

#### IG+OAD vs MIX+OAD

IG+OAD istotnie zwiększała prawdopodobieństwo uzyskania docelowego poziomu glikemii na czczo (RB=1,96 [1,28; 3,01]), przy słabiej wyrażonym wpływie na redukcję średniego poziomu HbA1c (MD=0,26% [0,12; 0,40]) w porównaniu do MIX+OAD. W grupie IG istotnie statystycznie mniejsza była liczba epizodów (na pacjenta na rok) hipoglikemii ogółem (MD=-4,89 [-7,41; -2,36]) oraz hipoglikemii objawowych (MD=-6,03 [-9,62; -2,44]). W grupie IG+OAD zanotowano także istotnie mniejszy przyrost masy ciała (MD=-1,27 kg [-1,56; -0,97]), jak również niższą końcową dawkę dobową insuliny (MD=-0,08 U/kg [-0,14; -0,03]) w porównaniu do MIX+OAD. Pacjenci stosujący IG raportowali istotnie statystycznie lepszą jakość życia wg DSC-R (parametry ogółem) niż pacjenci leczeni MIX+OAD (MD=-2,2 pkt; p=0,03).

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

#### IG+BOLUS±OAD vs MIX±OAD

IG+bolus±OAD w porównaniu z MIX+OAD istotnie statystycznie zwiększała odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA1c bez hipoglikemii, poprawiała redukcję glikemii na czczo (FPG).

Dla porównania IG+bolus±OAD vs MIX+OAD włączono 1 nowe badanie. Wyniki tego badania nie zmieniają wyników metaanalizy dla poszczególnych parametrów. Z włączonego badania (Vora 2015) wynika, że interwencja IG+bolus±OAD charakteryzuje się mniejszą zmianą całkowitej dobowej dawki insuliny niż w grupie komparatora oraz wyższą ogólną satysfakcją z leczenia mierzoną kwestionariuszem DTSQc.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy IG+bolus±OAD vs MIX±OAD w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych. Włączenie badania Vora 2015 do analizy bezpieczeństwa nie spowodowało zmiany wnioskowania na temat bezpieczeństwa IG.



## 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

##### Cel analizy

Celem przedłożonej analizy była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Abasaglar (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA) dla porównań z insuliną izofanową NPH oraz mieszankami insulinowymi. Przeprowadzono także analizę minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania z insuliną detemir.

##### Porównywane interwencje

Wnioskodawca wykonał porównanie produktu leczniczego Abasaglar w schemacie z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (IG+OAD) z:

- insuliną izofanową dodaną do OAD (NPH+OAD),
- insuliną detemir dodaną do OAD (ID+OAD),
- mieszankami insulinowymi (MIX) oraz
- mieszankami insulinowymi dodanymi do OAD (MIX+OAD).

W schemacie z insuliną posiłkową i doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (IG+bolus±OAD) produkt leczniczy Abasaglar porównano z:

- insuliną izofanową dodaną do insuliny posiłkowej ±OAD,
- insuliną detemir dodaną do insuliny posiłkowej ±OAD,
- mieszankami insulinowymi (MIX) ±OAD.

W związku z faktem, iż insulina detemir nie jest stosowana w całej, tj. wnioskowanej rozszerzonej populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, w niniejszej AWA nie przedstawiono wyników porównania vs. ID+OAD.

##### Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ), a także perspektywę wspólną (NFZ i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto dożywotni horyzont czasowy (górną granicą wieku pacjenta wynosi 100 lat).

##### Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

##### Model

Przedłożony model Markowa wykonano w programie TreeAge Pro 2016. Wnioskodawca przeprowadził mikrosymulację obejmującą 1 000 iteracji. Struktura modelu została zbudowana w oparciu o wytyczne PTD dotyczące schematu intensyfikowania insulinoterapii w cukrzycy typu 2. W modelu uwzględniono następujące stany:

Porównania, w których insulina bazowa skojarzona jest z OAD (IG+OAD vs NPH+OAD):

- I. Cukrzyca, etap 3, bez historii powikłań – stan, w którym znajduje się pacjent bez zdiagnozowanych powikłań cukrzycowych w momencie rozpoczęcia insulinoterapii prostej. W trakcie przebywania

w powyższym stanie pacjent otrzymuje leczenie w schemacie insulina+OAD. W następnych cyklach modelu możliwe jest przejście do następujących stanów:

- Cukrzyca, etap 3, bez historii powikłań;
  - Cukrzyca, etap 3, z historią powikłań;
  - Cukrzyca, etap 4, bez historii powikłań;
  - Cukrzyca, etap 4, z historią powikłań;
  - Zgon z przyczyn związanych z powikłaniami cukrzycy;
  - Zgon z przyczyn nie związanych z historią powikłań cukrzycy.
- II. Cukrzyca, etap 3, z historią powikłań – stan, w którym znajduje się pacjent w chwili rozpoczęcia insulinoterapii prostej, u którego wystąpiły powikłania cukrzycy. W trakcie przebywania w powyższym stanie pacjent otrzymuje leczenie w schemacie insulina+OAD. W następnych cyklach modelu możliwe jest przejście do następujących stanów:
- Cukrzyca, etap 3, z historią powikłań;
  - Cukrzyca, etap 4, z historią powikłań;
  - Zgon z przyczyn związanych z powikłaniami cukrzycy;
  - Zgon z przyczyn nie związanych z historią powikłań cukrzycy.
- III. Cukrzyca, etap 4, bez historii powikłań – stan, w którym znajduje się pacjent, u którego nie osiągnięto odpowiedniej kontroli glikemii w trakcie stosowania insulinoterapii prostej w etapie 3. i nie wystąpiły powikłania cukrzycy. W trakcie przebywania w powyższym stanie pacjent otrzymuje insulinoterapię złożoną/intensywną w schemacie insulina+bolus+OAD. W następnych cyklach modelu możliwe jest przejście do następujących stanów:
- Cukrzyca, etap 4, bez historii powikłań;
  - Cukrzyca, etap 4, z historią powikłań;
  - Zgon z przyczyn związanych z powikłaniami cukrzycy;
  - Zgon z przyczyn nie związanych z historią powikłań cukrzycy.
- IV. Cukrzyca, etap 4, z historią powikłań – stan, w którym znajduje się pacjent, u którego nie osiągnięto odpowiedniej kontroli glikemii w trakcie stosowania insulinoterapii prostej w etapie 3. i u którego wystąpiły powikłania cukrzycy. W trakcie przebywania w powyższym stanie pacjent otrzymuje insulinoterapię złożoną/intensywną w schemacie insulina bazowa+bolus+OAD. W następnych cyklach modelu możliwe jest przejście do następujących stanów:
- Cukrzyca, etap 4, z historią powikłań;
  - Zgon z przyczyn związanych z powikłaniami cukrzycy;
  - Zgon z przyczyn nie związanych z historią powikłań cukrzycy.
- V. Zgon z przyczyn związanych z powikłaniami cukrzycy – do tego stanu przechodzi pacjent, u którego zgon nastąpił z przyczyn związanych z cukrzycą. Śmierć z powodów związanych z cukrzycą może zostać wywołana wystąpieniem powikłania śmiertelnego w skutkach bądź też może być wynikiem zwiększonego ryzyka śmiertelności spowodowanego obecnością powikłań cukrzycowych.
- VI. Zgon z przyczyn nie związanych z historią powikłań cukrzycy – do tego stanu przechodzi pacjent, u którego zgon nastąpił z przyczyn nie związanych z powikłaniami cukrzycy. Ryzyko zgonu z powodów innych niż związane z powikłaniami cukrzycy przedstawione zostało jako funkcja wieku pacjenta, jego płci oraz statusu palenia.
- ✓ Porównania z mieszankami insulinowymi (IG+OAD vs MIX lub vs MIX+OAD)
- I. Cukrzyca, etap 4 – insulinoterapia złożona, bez historii powikłań – stan, w którym znajduje się pacjent bez zdiagnozowanych powikłań cukrzycowych w momencie rozpoczęcia insulinoterapii złożonej. W trakcie przebywania w powyższym stanie pacjent otrzymuje insulinoterapię złożoną w schemacie insulina w dwóch dawkach +OAD bądź MIX lub MIX+OAD. W następnych cyklach modelu możliwe jest przejście do następujących stanów:
- Cukrzyca, etap 4 – insulinoterapia złożona, bez historii powikłań;
  - Cukrzyca, etap 4 – insulinoterapia złożona, z historią powikłań;
  - Cukrzyca, etap 4 – intensywna insulinoterapia, bez historii powikłań;
  - Cukrzyca, etap 4 – intensywna insulinoterapia, z historią powikłań;
  - Zgon z przyczyn związanych z powikłaniami cukrzycy;

- Zgon z przyczyn nie związanych z historią powikłań cukrzycy.
- II. Cukrzyca, etap 4 – insulinoterapia złożona, z historią powikłań – stan, w którym znajduje się pacjent w chwili rozpoczęcia insulinoterapii złożonej i u którego wystąpiły powikłania cukrzycy. W trakcie przebywania w powyższym stanie pacjent otrzymuje insulinoterapię złożoną w schemacie insulina w dwóch dawkach +OAD bądź MIX lub MIX+OAD. W następnych cyklach modelu możliwe jest przejście do następujących stanów:
- Cukrzyca, etap 4 – insulinoterapia złożona, z historią powikłań;
  - Cukrzyca, etap 4 – intensywna insulinoterapia, z historią powikłań;
  - Zgon z przyczyn związanych z powikłaniami cukrzycy;
  - Zgon z przyczyn nie związanych z historią powikłań cukrzycy.
- III. Cukrzyca, etap 4 – intensywna insulinoterapia, bez historii powikłań – stan, w którym znajduje się pacjent, u którego nie osiągnięto odpowiedniej kontroli glikemii w trakcie stosowania insulinoterapii złożonej i nie wystąpiły powikłania cukrzycy. W trakcie przebywania w powyższym stanie pacjent otrzymuje intensywną insulinoterapię w schemacie insulina bazowa+bolus±OAD lub MIX±OAD. W następnych cyklach modelu możliwe jest przejście do następujących stanów:
- Cukrzyca, etap 4 – intensywna insulinoterapia, bez historii powikłań;
  - Cukrzyca, etap 4 – intensywna insulinoterapia, z historią powikłań;
  - Zgon z przyczyn związanych z powikłaniami cukrzycy;
  - Zgon z przyczyn nie związanych z historią powikłań cukrzycy.
- IV. Cukrzyca, etap 4 – intensywna insulinoterapia, z historią powikłań – stan, w którym znajduje się pacjent u którego nie osiągnięto odpowiedniej kontroli glikemii w trakcie stosowania insulinoterapii złożonej i u którego wystąpiły powikłania cukrzycy. W trakcie przebywania w powyższym stanie pacjent otrzymuje intensywną insulinoterapię w schemacie insulina bazowa+bolus±OAD lub MIX±OAD. W następnych cyklach modelu możliwe jest przejście do następujących stanów:
- Cukrzyca, etap 4 – intensywna insulinoterapia, z historią powikłań;
  - Zgon z przyczyn związanych z powikłaniami cukrzycy;
  - Zgon z przyczyn nie związanych z historią powikłań cukrzycy.
- V. Zgon z przyczyn związanych z powikłaniami cukrzycy – do tego stanu przechodzi pacjent, u którego zgon nastąpił z przyczyn związanych z cukrzycą. Śmierć z powodów związanych z cukrzycą może zostać wywołana wystąpieniem powikłania śmiertelnego w skutkach bądź też może być wynikiem zwiększonego ryzyka śmiertelności spowodowanego obecnością powikłań cukrzycowych.
- VI. Zgon z przyczyn nie związanych z historią powikłań cukrzycy – do tego stanu przechodzi pacjent, u którego zgon nastąpił z przyczyn nie związanych z powikłaniami cukrzycy. Ryzyko zgonu z powodów innych niż związane z powikłaniami cukrzycy przedstawione zostało jako funkcja wieku pacjenta, jego płci oraz statusu palenia.

Porównania, w których insulina stosowana jest z insulinami posiłkowymi (IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD lub vs MIX±OAD)

- I. Cukrzyca, etap 4, bez historii powikłań – stan, w którym znajduje się pacjent bez zdiagnozowanych powikłań cukrzycowych w momencie rozpoczęcia intensywnej insulinoterapii. W trakcie przebywania w powyższym stanie pacjent otrzymuje intensywną insulinoterapię w schemacie insulina bazowa+bolus±OAD lub MIX±OAD. W następnych cyklach modelu możliwe jest przejście do następujących stanów:
- Cukrzyca, etap 4, bez historii powikłań;
  - Cukrzyca, etap 4, z historią powikłań;
  - Zgon z przyczyn związanych z powikłaniami cukrzycy;
  - Zgon z przyczyn nie związanych z historią powikłań cukrzycy.
- II. Cukrzyca, etap 4, z historią powikłań – stan, w którym znajduje się pacjent w chwili rozpoczęcia intensywnej insulinoterapii i u którego wystąpiły powikłania cukrzycy. W trakcie przebywania w powyższym stanie pacjent otrzymuje intensywną insulinoterapię w schemacie insulina bazowa+bolus±OAD lub MIX±OAD. W następnych cyklach modelu możliwe jest przejście do następujących stanów:
- Cukrzyca, etap 4, z historią powikłań;
  - Zgon z przyczyn związanych z powikłaniami cukrzycy;

- Zgon z przyczyn nie związanych z historią powikłań cukrzycy.
- III. Zgon z przyczyn związanych z powikłaniami cukrzycy – do tego stanu przechodzi pacjent, u którego zgon nastąpił z przyczyn związanych z cukrzycą. Śmierć z powodów związanych z cukrzycą może zostać wywołana wystąpieniem powikłania śmiertelnego w skutkach bądź też może być wynikiem zwiększonego ryzyka śmiertelności spowodowanego obecnością powikłań cukrzycowych.
- IV. Zgon z przyczyn nie związanych z historią powikłań cukrzycy – do tego stanu przechodzi pacjent, u którego zgon nastąpił z przyczyn nie związanych z powikłaniami cukrzycy. Ryzyko zgonu z powodów innych niż związane z powikłaniami cukrzycy przedstawione zostało jako funkcja wieku pacjenta, jego płci oraz statusu palenia.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Wnioskodawca określił charakterystyki wejściowe pacjentów uwzględniając poszczególne rodzaje terapii skojarzonych tj. porównania skojarzone wyłącznie z OAD i porównania, w których insulina stosowana jest z insulinami posiłkowymi.

**Tabela 27. Wyjściowa charakterystyka pacjentów**

Parametr	Wartość przyjęta w AE wnioskodawcy		Źródło
	Terapia dodana do OAD	Terapia dodana do insuliny posiłkowej	
<b>Dane demograficzno-kliniczne</b>			
Wiek [lata]	średnia: 57,8;	średnia: 58,97;	badania kliniczne
Płeć	52,3% mężczyzn; 47,7% kobiet	53% mężczyzn; 47% kobiet	
Rasa	100% rasa biała		Założenie wnioskodawcy
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	średnia: 30,72;	średnia: 31,85;	badania kliniczne
Masa ciała [kg]	średnia: 84,79;	średnia: 89,79;	
Średni czas trwania cukrzycy typu 2 [lata]	średnia: 9,36;	średnia: 11,36;	
HbA <sub>1c</sub> [%]	średnia: 8,72;	średnia: 8,91;	
Skurczowe ciśnienie tętnicze krwi (SBP)	średnia: 139,8		Witek 2012
HDL [mmol/l]	średnia: 1,3		
LDL [mmol/l]	średnia: 2,9		
Rytm serca [uderzenia/min]	średnia: 76,2		
Liczba krwinek białych (WBC) [10 <sup>9</sup> /l]	średnia: 7,1		O konomou 2014
Wartość przesączania kłębuszkowego (eGFR) [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	186*CKR <sup>-1,154</sup> *wiek <sup>-0,203</sup> *0,742 dla kobiet; 186*CKR <sup>-1,154</sup> *wiek <sup>-0,203</sup> dla mężczyzn		
Odsetek palaczy	13,10%		Jankowski 2011
Hemoglobina [g/dl]	średnia: 13,9		O konomou 2014
<b>Częstość występowania powikłań</b>			
Zawał mięśnia sercowego	7,90%		Jankowski 2011
Choroba niedokrwienna serca	41%		Witek 2012
Choroba tętnic obwodowych	11%		
Udar mózgu	5,30%		Jankowski 2011

Parametr	Wartość przyjęta w AE wnioskodawcy		Źródło
	Terapia dodana do OAD	Terapia dodana do insuliny posiłkowej	
Niewydolność serca	15,51%		Kinalska 2004
Migotanie przedsionków	3,30%		
Albuminuria	10%		Witek 2012
Schyłkowa niewydolność nerek	0,47%		Andel 2008
Utrata wzroku (ślepotą)	0,34%		
Owrzodzenie stopy	2,70%		Witek 2012
Amputacja	1,70%		Andel 2008

### Skuteczność kliniczna

Skuteczność porównywanych interwencji zaimplementowano do analizy na podstawie wyników badań przedstawionych w analizie klinicznej. Głównymi parametrami, na podstawie których oceniano skuteczność wnioskowanej interwencji względem komparatorów to poziom hemoglobiny glikowanej (HbA1c), częstość epizodów hipoglikemii oraz masa ciała. Oceniana analiza przedstawia oszacowania oddzielnie dla porównań skojarzonych wyłącznie z OAD i porównań, w których insulina stosowana jest z insulinami posiłkowymi. Uwzględniono wyniki metaanalizy istotne statystycznie. W przypadku braku wyniku istotnego statystycznie dla danego parametru przyjęto, że różnica w skuteczności poszczególnych porównań wynosi zero. Na podstawie zaleceń PTD przyjęto, że długość 1 cyklu wynosi 6 miesięcy.

Tabela 28. Dane dotyczące skuteczności przyjętej w modelu.

Parametr	Porównanie	Średnia różnica		
		1. cykl	2. cykl	zmiana od 10. cyklu
<b>Zmiana (redukcja) HbA<sub>1c</sub> [%]</b>				
Terapia dodana do OAD	IG+OAD vs NPH+OAD	-0,07 (-0,14; -0,005)	0,00	-
	IG+OAD vs MIX	-0,36 (-0,52; -0,19)	-	-
	IG+OAD vs MIX+OAD	0,27 (0,13; 0,42)	-	-
Terapia dodana do insuliny posiłkowej	IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD	0,00	-	0,21 (0,2; 0,22)
	IG+bolus±OAD vs ID+bolus±OAD	-0,31 (-0,52; -0,1)	0,00	-
	IG+bolus±OAD vs MIX+OAD	0,00	0,00	-
<b>Zmiana (przyrost) masy ciała [kg]</b>				
Terapia dodana do OAD	IG+OAD vs NPH+OAD	0,28 (0,04; 0,51)	0,00	-
	IG+OAD vs MIX	0,00	-	-
	IG+OAD vs MIX+OAD	-1,27 (-1,56; -0,97)	-	-
Terapia dodana do insuliny posiłkowej	IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD	0,00	-	-1,1 (-2,202; -0,002)
	IG+bolus±OAD vs MIX+OAD	0,00	0,00	-
<b>Częstość hipoglikemii ciężkich/pacjent/rok [MD (95% CI)]</b>				
Terapia dodana do OAD	IG+OAD vs NPH+OAD	0,00	-	-
	IG+OAD vs MIX	0,00	-	-
	IG+OAD vs MIX+OAD	0,00	-	-
Terapia dodana do insuliny posiłkowej	IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD	0,00	-	0,00
	IG+bolus±OAD vs MIX+OAD	0,00	0,00	-
<b>Częstość hipoglikemii objawowych/pacjent/rok [MD (95% CI)]</b>				
Terapia dodana do OAD	IG+OAD vs NPH+OAD	-0,41 (-0,65; -0,16)	-	-
	IG+OAD vs MIX	-3,11 (-4,95; -1,27)	-	-
	IG+OAD vs MIX+OAD	-5,58 (-8,17; -3,00)	-	-
Terapia dodana do insuliny posiłkowej	IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD	0,00	-	-1,95 (-3,77; -0,13)
	IG+bolus±OAD vs MIX+OAD	0,00	0,00	-

### Uwzględnione koszty

W modelu uwzględniono bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty insuliny: IG (produkt leczniczy Abasaglar), ID, NPH, MIX, posiłkowa (bolus),
- koszty doustnych leków przeciwcukrzycowych OAD,

- koszty monitorowania pacjentów z populacji docelowej,
- koszty dodatkowe związane z insulinoterapią, w skład których wchodzi koszty testów paskowych do oznaczania stężenia glukozy we krwi oraz koszty igieł,
- koszty leczenia powikłań cukrzycy typu 2.

Poniżej przedstawiono koszty insulin i doustnych leków przeciwcukrzycowych.

**Tabela 29. Koszt opakowania wnioskowanej technologii medycznej [zł]**

Instrument podziału ryzyka	Cena detaliczna	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	Kwota refundacji NFZ
Bez RSS			
Z RSS			

Z uwagi na brak dowodów na większą efektywność terapeutyczną lub bezpieczeństwo mieszanek ludzkich bądź analogowych, wnioskodawca przyjął w AE średni koszt wszystkich mieszanek insulinowych. Uwzględnione w analizie doustne leki przeciwcukrzycowe (OAD) obejmują metforminę, pochodne sulfonilomocznika oraz akarbozę.

**Tabela 30. Koszty uwzględnione w AE wnioskodawcy [zł]**

Produkt leczniczy	Koszt za DDD		Średni koszt/100 jednostek		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
<b>Insulina LAA – insulina glargine (Abasaglar)</b>					
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml (bez RSS)					Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r.
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml (z RSS)					Wniosek
<b>Insuliny NPH</b>					
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,48	2,67	6,24	6,69	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r.
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	2,60			
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	2,66			
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,49	2,59			
Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,49	2,59			
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	2,50	2,74			
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	2,74			
<b>Mieszanki (MIX)</b>					
Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	2,74	6,24	7,57	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r.
Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	2,50	2,85			
Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	2,50	2,89			
Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	2,50	2,89			
Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,49	2,59			



Produkt leczniczy	Koszt za DDD		Średni koszt/100 jednostek		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,49	2,59			
Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,49	2,59			
Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,49	2,59			
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1,65	1,78			
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	2,60			
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	2,60			
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	2,60			
Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	2,66			
Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,49	2,59			
NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	2,50	3,64			
NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	2,50	3,64			
Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	3,57			
Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	3,57			
<b>Insuliny bolus</b>					
Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	2,50	2,71			
Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	2,74			
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,48	2,67			
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	2,60			
Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	2,66			
Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	2,49	2,59	6,24	7,98	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r.
Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,49	2,59			
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	2,48	3,43			
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	2,50	3,37			
Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	3,37			
Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	2,50	3,57			
NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	2,50	3,64			

Produkt leczniczy	Koszt za DDD		Średni koszt/100 jednostek		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
Produkt leczniczy	Koszt za DDD		Średni koszt/DDD [zł]		Źródło
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	
<b>Leki przeciwcukrzycowe (OAD)</b>					
Metformina	0,33	0,63	0,46	0,92	Komunikat NFZ DGL za rok 2015
Pochodne sulfonilomiczn ka	0,16	0,47			
Akarboza	1,00	1,84			

Szczegółowe informacje dotyczące zaimplementowanych kosztów uwzględnionych substancji leczniczych znajdują się w AE wnioskodawcy w rozdz. 1.3.7 oraz 1.3.8.

W przeprowadzonej analizie uwzględniono także koszty monitorowania leczenia wynikające z zaleceń PTD oraz z *Zarządzenia nr 109/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 grudnia 2015 r.* W ramach kategorii kosztów dodatkowych wnioskodawca uwzględnił również koszty igieł do wstrzykiwaczy. Wnioskodawca wyjaśnił, iż *nie rozważano kosztów glukometrów oraz penów, gdyż są to koszty ponoszone przez producentów.*

### Użyteczności stanów zdrowia

Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny publikacji zawierających wartości użyteczności stanów zdrowia w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. W analizie podstawowej odnalezionego przeglądu systematycznego *Beaudet 2014* zidentyfikowano publikacje, z których wartości zaimplementowano do analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Tabela 31. Użyteczności stanów zdrowia

Stan	Użyteczność/ obniżenie użyteczności	Źródło
Cukrzyca typu 2 bez powikłań	0,785	Clarke 2002
Choroba niedokrwienne serca	-0,09	Clarke 2002
Zawał mięśnia sercowego	-0,055	Clarke 2002
Niewydolność serca	-0,108	Clarke 2002
Udar mózgu	-0,164	Clarke 2002
Schyłkowa niewydolność nerek	-0,172	Wasserfallen 2004
Utrata wzroku (ślepotą)	-0,074	Clarke 2002
Owrzodzenie stopy	-0,107	Bagust 2005
Amputacja	-0,28	Clarke 2002
Nieznaczna hipoglikemia	-0,0142	Currie 2006
Znaczna hipoglikemia	-0,047	Currie 2006
Wzrost BMI o 1 jednostkę (o każdą jednostkę powyżej 25 kg/m)	-0,004	Bagust 2005

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono wartości skrajne odnalezione w przeglądzie *Beaudet 2014*.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Abasaglar (IG+OAD)	NPH+OAD	MIX	MIX+OAD	Abasaglar (IG+OAD)	NPH+OAD	MIX	MIX+OAD
	Z RSS				Bez RSS			
<b>Perspektywa NFZ</b>								
Koszt leczenia [zł]	■	■	■	■	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■	■	■		■	■	■
Efekt [QALY]	■	■	■	■	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]		■	■	■		■	■	■
ICUR [zł/QALY]	-	17 968	-907	7 263	-	48 971	4 619	10 446
<b>Perspektywa wspólna</b>								
Koszt leczenia [zł]	■	■			■	■		
	■		■	■	■		■	■
Koszt inkrementalny [zł]		■	■	■		■	■	■
Efekt [QALY]	■	■	■	■	■	■	■	■
Efekt inkrementalny [QALY]		■	■	■		■	■	■
ICUR [zł/QALY]	-	123 697	14 543	16 751	-	154 700	20 069	19 935

\*wyznaczono odmienny koszt leczenia insuliną Abasaglar dla porównania IG+OAD vs MIX i vs MIX+OAD, ponieważ dla tego porównania uwzględniono wyłącznie pacjentów w 4 stadium leczenia. Koszt leczenia insuliną Abasaglar vs NPH+OAD został wyznaczony dla pacjentów z 3 i 4 stadium leczenia.

Rozbieżność w zaprezentowanych powyżej wynikach analizy wnioskodawcy kosztu leczenia wnioskowaną technologią w zależności od wybranego komparatora tj ■ zł vs. NPH+OAD i ■ zł vs. MIX oraz vs. MIX+OAD, wynika z faktu, iż w modelu dla porównania vs. MIX oraz vs. MIX+OAD uwzględniono jedynie pacjentów na 4 etapie cukrzycy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Abasaglar w miejsce NPH+OAD, MIX, MIX+OAD jest droższe i skuteczniejsze w wariantcie bez RSS. Natomiast w wariantcie z RSS jedynie w porównaniu vs. MIX z perspektywy NFZ terapia produktem leczniczym Abasaglar jest tańsza i skuteczniejsza, w pozostałych porównaniach tak jak w wariantcie bez RSS jest droższa i skuteczniejsza. Oszacowany ICUR dla porównania IG+OAD

vs NPH+OAD wyniósł 17 968 zł/QALYG, dla porównania IG+OAD vs MIX wyniósł -907 zł/QALYG, natomiast dla porównania IG+OAD vs MIX+OAD wyniósł 7 263 zł/QALYG z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

W wariancie nie uwzględniającym proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, jedynie w oszacowaniach dla porównania vs. NPH+OAD z perspektywy wspólnej wartość współczynnika ICUR przekroczyła wartość progu opłacalności<sup>1</sup> i wyniosła 154 700 zł/QALYG.

**Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej przy dodaniu do terapii insuliny posiłkowej (bolus)**

Parametr	Abasaglar IG+bolus±OAD	NPH+bolus ±OAD	MIX+OAD	Abasaglar IG+bolus±OAD	NPH+bolus ±OAD	MIX+OAD
	Z RSS			Bez RSS		
<b>Perspektywa NFZ</b>						
Koszt leczenia [zł]						
Koszt inkrementalny [zł]						
Efekt [QALY]						
Efekt inkrementalny [QALY]						
ICUR [zł/QALY]	-	62 668	9 877	-	85 036	12 151
<b>Perspektywa wspólna</b>						
Koszt leczenia [zł]						
Koszt inkrementalny [zł]						
Efekt [QALY]						
Efekt inkrementalny [QALY]						
ICUR [zł/QALY]	-	212 769	22 343	-	235 137	24 616

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Abasaglar w miejsce NPH+bolus+OAD, MIX+OAD jest droższe i skuteczniejsze w każdym z przedstawionych wariantów. Oszacowany ICUR dla porównania IG+bolus+OAD vs NPH+bolus+OAD wyniósł 62 668 zł/QALYG, natomiast dla porównania IG+OAD vs MIX+OAD wyniósł 9 877 zł/QALYG z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Jedynie w perspektywie wspólnej w porównaniu vs. NPH+bolus±OAD zarówno bez RSS jak przy jego uwzględnieniu wartość współczynnika ICUR przekroczyła wartość progu opłacalności, wynosząc odpowiednio 212 769 zł/QALYG i 235 137 zł/QALYG dla wariantów bez i z RSS.

<sup>1</sup> 125 955 zł/QALYG

## 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Tabela 34. Wyniki analizy progowej

Wariant porównania	vs. NPH+OAD	vs. MIX	vs. MIX+OAD
<b>Perspektywa NFZ</b>			
Z RSS			
Bez RSS	381,28	733,30	1 073,78
<b>Perspektywa wspólna</b>			
Z RSS			
Bez RSS	274,96	752,31	1 088,38

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej przedstawiona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę<sup>2</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] zł dla porównania vs. NPH+OAD, [redacted] zł dla porównania vs. MIX oraz [redacted] zł dla porównania vs. MIX+OAD z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu proponowanego RSS. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W wariantcie nie uwzględniającym proponowanego RSS wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 381,28 zł dla porównania vs. NPH+OAD, 733,30 zł dla porównania vs. MIX oraz 1 073,78 zł dla porównania vs. MIX+OAD z perspektywy NFZ. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**, nie mniej jednak należy mieć na uwadze niepewność związaną z wykazaniem przewagi terapeutycznej ocenianej technologii medycznej nad aktualnie refundowanymi komparatorami.

Tabela 35. Wyniki analizy progowej przy dodaniu do terapii insuliny posiłkowej (bolus)

Wariant porównania	vs. NPH+bolus+OAD	vs. MIX+bolus+OAD
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Z RSS		
Bez RSS	330,39	851,00
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Z RSS		
Bez RSS	234,64	866,40

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] zł dla porównania vs. NPH+bolus+OAD oraz [redacted] zł dla porównania vs. MIX+ bolus+OAD z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu proponowanego RSS. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Natomiast w wariantcie nie uwzględniającym proponowanego RSS wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 330,39 zł dla porównania vs. NPH+ bolus+OAD oraz 851,00 zł dla porównania vs. MIX+ bolus+OAD z perspektywy NFZ. Oszacowane wartości progowe są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

<sup>2</sup> 125 955 zł/QALY

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano zmianę wartości następujących parametrów:

- koszt insuliny,
- koszt powikłań,
- wartości użyteczności,
- wartość HbA<sub>1c</sub>,
- wartości dla WBC, eGFR i odsetka palaczy,
- częstość powikłań,
- efekt IG,
- skuteczność komparatorów,
- stopy dyskontowe,
- horyzont analizy.

Przeprowadzona analiza wskazuje, iż najwyższą wrażliwość wyników na wprowadzane zmiany wykazało porównanie vs. MIX. Wartość współczynnika ICUR z perspektywy NFZ wzrosła maksymalnie o +1 341% w scenariuszu, w którym przyjęto maksymalną skuteczność komparatora (przy czym znaczny wzrost w ujęciu procentowym wynika z faktu, iż w analizie podstawowej wynik był ujemny, natomiast w analizie wrażliwości osiągnięto wartość dodatnią nie przekraczającą progu opłacalności). Największy spadek wartości wskaźnika ICUR w porównaniu vs. MIX odnotowano w scenariuszu, w którym zmieniono skuteczność wnioskowanej technologii na maksymalną (tj. zmieniono wartość wskaźnika HbA<sub>1c</sub> przyjmując wartość średnią 7,25 z publikacji *Witek 2012*). W scenariuszu tym wartość współczynnika ICUR spadła o -969%. Należy przy tym zauważyć, iż pomimo znacznej zmienności wartości współczynnika ICUR, terapia w żadnym scenariuszu nie przekroczyła wartości progu opłacalności.

W porównaniu vs. NPH+OAD oraz vs. MIX+OAD również największy wzrost współczynnika ICUR (+938% vs. NPH+OAD, +125% vs. MIX+OAD) osiągnięto w scenariuszu, w którym zaimplementowano maksymalną skuteczność komparatorów. W scenariuszu tym wartość ICUR dla porównania vs. MIX+OAD nie przekroczyła progu opłacalności, jednak już w porównaniu vs. NPH+OAD ICUR osiągnął wartość 186 430 zł/QALYG przekraczając próg opłacalności. W pozostałych testowanych scenariuszach przy uwzględnieniu proponowanego RSS z perspektywy NFZ nie przekroczono progu opłacalności. Natomiast największy spadek osiągnięto w scenariuszu, w którym przyjęto maksymalne wartości użyteczności, odpowiednio -63% i -76% dla porównań vs. NPH+OAD i MIX+OAD.

Model uwzględniający w schemacie insulinę posiłkową (bolus) wykazał mniejsze odchylenia wartości współczynnika ICUR w zależności od zmienianych parametrów. Zarówno dla porównania vs. NPH+bolus+OAD jak i MIX+OAD największy wzrost wartości wskaźnika ICUR osiągnięto w scenariuszu, w którym przyjęto maksymalną skuteczność komparatora. Wartość ICUR wzrosła odpowiednio o +276% i +86% przy uwzględnieniu RSS z obu analizowanych perspektyw. Największy spadek osiągnięto w scenariuszu, w którym przyjęto skrajne wartości użyteczności. Wartość ICUR obniżyła się o -74% w porównaniu vs. NPH+bolus+OAD oraz o -78% vs. MIX+OAD.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości znajdują się w AE wnioskodawcy w rozdz. 1.7.2.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. 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/NIE	Z uwagi, na fakt iż insulina detemir nie jest stosowana w całej populacji chorych z cukrzycą typu 2 nie jest to właściwy komparator. W stosunku do pozostałych komparatorów analitycy Agencji nie mają uwag.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Skuteczność porównywanych technologii zaimplementowano do AE na podstawie badań uwzględnionych w AKL.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności.
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?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W przedłożonej analizie wykonano analizę porównującą wnioskowaną technologię z terapiami NPH+OAD, MIX, MIX+OAD. Zgodnie z przedstawionymi wynikami osiągnięto różny poziom kosztu leczenia wnioskowaną interwencją w stosunku od wybranego komparatora tj. w przypadku porównania z NPH+OAD koszt leczenia produktem leczniczym Abasaglar jest wyższy niż w stosunku do porównania z terapią MIX oraz MIX+OAD. W analizie wnioskodawcy nie przedstawiono wyjaśnienia powyższej niezgodności. W toku prac ustalono, iż powyższe wynika z uwzględnienia jedynie populacji chorych z etapem 4 cukrzycy dla porównania vs MIX oraz vs. MIX+OAD w modelu, w którym nie uwzględniono dodatku bolusa. Przyjęte założenie jest zgodne z polskimi wytycznymi praktyki klinicznej (PTD 2016), jednocześnie nie jest zgodne z podejściem prezentowanym w analizie klinicznej, gdzie wyjaśniano iż terapię MIX oraz MIX+OAD można stosować także w populacji chorych na 3 etapie cukrzycy. Brak jednorodnego podejścia w przedłożonych analizach może ograniczać wiarygodność wnioskowania z przedłożonych analiz.

W przeprowadzonej analizie wykonano tylko deterministyczną analizę wrażliwości. Z uwagi na wrażliwość modelu na wartości zmienianych czynników wartościowym byłoby wykonanie probabilistycznej analizy wrażliwości, która polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy wrażliwości dla obu załączonych do AE modeli. Zgodnie z przedstawionymi wynikami analizy wrażliwości model bez dodatku insuliny posiłkowej (bolus) wykazał znaczną wrażliwość na wartości wprowadzanych danych. Wśród testowanych scenariuszy nie testowano wariantu zmieniającego długość przyjętego horyzontu, co mogłoby być może warte przeanalizowania. Z uwagi na przewlekły charakter choroby horyzont dożywności uznano za prawidłowy. Ekstrapolacja krótkookresowych danych z badań na dożywności horyzont czasowy analizy stanowi jednakże ograniczenie wiarygodności przedstawionej analizy. Nie przetestowano także w ramach analizy wrażliwości przyjęcia horyzontu czasowego równego długości dostępnymi badań.

W 2014 roku przeprowadzono w Agencji analizę weryfikacyjną dla produktu leczniczego Lantus (insulina glargine). W AE Lantus do oszacowań użyto modelu CORE, natomiast w ocenianej w niniejszej AWA AE zastosowano model zaprojektowany w programie TreeAge. Podobnie jak w analizie Lantus głównymi publikacjami, na podstawie których przyjęto wartości użyteczności są publikacje *Clarke 2002* oraz *Currie 2006*. W analizie Lantus uwzględniono jednak więcej aspektów wpływających na poziom użyteczności stanów w jakich może znaleźć się pacjent w modelu. Przyjęte dane demograficzne w analizie Lantus oraz Abasaglar również są zbieżne. Rozbieżność zidentyfikowano w niektórych parametrach dotyczących częstości



występowania powikłań takich jak zawał mięśnia sercowego czy udar mózgu. W analizie podstawowej Lantus przyjęto wyższą częstość występowania powyższych powikłań.

W toku prowadzonych prac nie zidentyfikowano błędów w funkcjonowaniu modelu. Większość danych wejściowych dotyczących kosztów terapii insulinami pochodzi z Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dane te są zgodne z danymi dotyczącymi wielkości refundacji pochodzącymi z komunikatów DGL.

Brak uwzględnienia wpływu działań niepożądanych na efekty i koszty porównywanych interwencji może być ograniczeniem ocenianej analizy, na co także zwrócił uwagę wnioskodawca, jednak jak wyjaśniono w AE w rozdz. 1.9 porównywane interwencje mają zbliżony profil bezpieczeństwa. W związku z powyższym prawdopodobnie nie jest to koszt różniący. Biorąc pod uwagę stosunkowo niewielkie inkrementalne efekty, scenariusz sprawdzający wpływ działań niepożądanych na wartość współczynnika ICUR powinien zostać uwzględniony w ramach analiz wrażliwości.

Dodatkowo w toku prac Agencji zwrócono uwagę na błąd w wartościach przedstawiających procentowe udziały opakowań w rynku mieszanek insulin. Wartości te nie sumują się do 100%. Powyższe wiąże się także z brakiem możliwości zweryfikowania przez Agencję poprawności oszacowania średniego kosztu na 100 jednostek dla mieszanek insulin.

Ponadto należy zwrócić uwagę, że dane dotyczące skuteczności IG użyte w AE opierają się na przeglądzie systematycznym przeprowadzonym przez wnioskodawcę, w którym jak zauważono w rozdziale 4. dowody na wyższą skuteczność wnioskowanej technologii są umiarkowanej jakości. Wnioskowanie opiera się bowiem na nielicznych istotnych statystycznie wynikach metaanaliz, które ponadto często są niejednoznaczne. Dla porównania IG+OAD vs NPH+OAD przyjęto wartość częstości występowania hipoglikemii objawowej na pacjenta/rok MD=-0,41 (-0,65; -0,16), przy czym dla podobnego parametru hipoglikemia objawowa wynik metaanalizy był już nieistotny statystycznie [OR=0,90 (0,69; 1,17)]. Analogiczna sytuacja dotyczy przyjętej wartości częstości występowania hipoglikemii objawowych na pacjent/rok dla porównania IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD [MD=-1,95 (-3,77; -0,13)]. Wynik ten został przyjęty na podstawie 1 badania (Rosentock 2009) przy czym wynik pochodzący z tego samego badania dotyczący występowania hipoglikemii objawowych był nieistotny statystycznie [OR=0,80 (0,60; 1,06)]. Dla porównania IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD nie mierzono częstości hipoglikemii ciężkich na pacjenta/rok. Mierzono natomiast częstość hipoglikemii ogółem na pacjenta/rok i hipoglikemii nocną na pacjenta/rok. Oba wyniki nie wykazały istotności statystycznej. Co więcej, poszczególne wartości parametrów skuteczności użyte w modelu ekonomicznym wyznaczone zostały w oparciu o wynik metaanalizy dla pomiarów pochodzących z nielicznych (lub nawet pojedynczych, jak w przypadku wartości dla porównania IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD od 10 cyklu) badań. W toku prowadzonej oceny zwrócono uwagę, iż w badaniu *Rosentock 2009* pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których wystąpiła progresja retinopatii o  $\geq 3$  stopnie wg ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) w ciągu 5 lat. W związku z powyższym protokół badania zezwalał na modyfikowanie terapii (w tym: dodanie insuliny posiłkowej, zwiększanie dawek). Należy mieć na uwadze, że powyższe mogło wpłynąć na wyniki dotyczące redukcji poziomu HbA1c. Powyższe uwagi ograniczają wiarygodność przyjętych w modelu ekonomicznym założeń dotyczących skuteczności wnioskowanej terapii.

Warto przy tym przypomnieć, że wszystkie rekomendacje kliniczne wskazują, że insuliny z grupy LAA mają podobną skuteczność jak insuliny NPH, a stwierdzenie, że insuliny długodziałające nie wykazują innej przewagi niż w zakresie wygody stosowania podkreślane jest w rekomendacjach Prescrire.

W związku z powyższym zasadność przeprowadzenia analizy ekonomicznej techniką minimalizacji kosztów w ramach wariantu analizy wrażliwości wydaje się jak najbardziej zasadny. Wnioskodawca nie uzupełnił jednak wymagań minimalnych w tym zakresie, wskazanych przez Agencję.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną oraz konwergencji. W ramach walidacji wewnętrznej do modelu wprowadzono wartości skrajne oraz zerowe badając poprawność oraz powtarzalność wyników. Wnioskodawca wyjaśnił, iż *walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów*. Dodatkowo w AE wnioskodawcy wyjaśniono, że *walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań oceniających skuteczność porównywanych interwencji*, jednocześnie zwracając uwagę, że publikacje na podstawie których zbudowano model były poddawane wielokrotnej walidacji.

W ramach walidacji konwergencji wykonano przegląd analiz ekonomicznych. Przeszukano bazy medyczne Medline i The Cochrane Library, a także medyczne serwisy internetowe CRD (Centre for Reviews and Dissemination) i CEA Registry. Po wstępnej selekcji wnioskodawca zidentyfikował 37 publikacji, które następnie zostały włączone do AE.

W znacznej większości odnalezionych analiz przyjętą techniką analityczną była analiza kosztów użyteczności. Jedynie w trzech analizach wykonano minimalizację kosztów. Były to dwie analizy porównujące IG z terapią ID oraz jedna vs MIX (*Lechleitner 2005*). Analiza minimalizacji kosztów vs MIX została wykonana w Austrii. Przedstawione w odnalezionej analizie wyniki kontroli glikemii wskazywały na podobną skuteczność porównywanych grup, natomiast porównanie kosztu terapii jednego pacjenta na dzień wykazało, iż koszt terapii IG jest niższy. W większości odnalezionych analiz modelowanie wykonano za pomocą modelu Markowa tak jak w ocenianej AE. Przyjmowany horyzont czasowy większości analiz mieścił się w przedziale 30-50 lat. Biorąc pod uwagę, fakt iż średni wiek wchodzącego do modelu pacjenta z cukrzycą typu 2 mieści się w przedziale 50-60 lat, można stwierdzić że były to modele sięgające horyzontu dożywnotnego. Nieliczne modele jak np. *Brandle 2007* czy *Mittendorf 2009* przyjmowały horyzont 10-cio letni lub jak *Pscherer 2010* i *Evans 2014* 1-roczny. Biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby horyzont dożywnotni uwzględniony w AE wnioskodawcy uznano za prawidłowy. Ze względu na niepewność oszacowań oraz ekstrapolację wyników AKL na tak długi okres wartościowe byłoby jednak przedstawienie wyników również w horyzoncie odnalezionych badań klinicznych.

Wśród odnalezionych rekomendacji refundacyjnych nie zidentyfikowano informacji o analizie ekonomicznej przeprowadzonej w analogicznym schemacie jak oceniana. W odnalezionej rekomendacji walijskiej oceniano analizę minimalizacji kosztów w porównaniu do produktu leczniczego Lantus. w związku z faktem, iż produkt leczniczy Lantus na chwilę ukończenia niniejszej AWA jest refundowany w Polsce w zawężonym wskazaniu (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), nie może on być komparatorem dla wnioskowanego leku. Również w analizie NICE komparatorem dla produktu leczniczego Abasaglar był Lantus.

W związku z przeprowadzoną w AOTMiT w 2014 roku analizą weryfikacyjną dla leku Lantus (insulina glargine) w tym samym wskazaniu poniżej porównano wyniki analizy ekonomicznej dla leku Lantus z wynikiem AE dla insuliny Abasaglar. W AE Abasaglar uzyskano większe wyniki zdrowotne niż w AE Lantus, jednocześnie efekty inkrementalne są wyższe dla insuliny Abasaglar w porównaniu z MIX i MIX+OAD i niższe dla porównania z NPH+OAD i NPH+bolus $\pm$ OAD niż w AE Lantus.

koszt całkowity wnioskowanej technologii jest ponad dwukrotnie wyższy dla wszystkich analizowanych porównań niż koszt terapii insuliną Lantus. Jednocześnie koszt inkrementalny wyznaczony w AE Lantus jest wyższy niż w AE Abasaglar. Ostatecznie koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (ICUR) dzięki terapii insuliną Abasaglar jest wyższy niż insuliną Lantus w porównaniu z NPH+OAD (zarówno z RSS i bez RSS) oraz w porównaniu z NPH+bolus $\pm$ OAD (z RSS) wg oszacowań wnioskodawców. Dla pozostałych porównań ICUR dla terapii insuliną Abasaglar jest niższy niż dla insuliny Lantus dla analogicznych komparatorów.

**Tabela 37. Porównanie wyników AE dla leku Lantus i AE dla leku Abasaglar – perspektywa NFZ**

	Insulina	IG+OAD	NPH+OAD	MIX	MIX+OAD	IG+bolus $\pm$ OAD	NPH+bolus $\pm$ OAD	MIX+OAD
QALY	Abasaglar	■	■	■	■	■	■	■
	Lantus	6,020	5,856	5,832	5,949	6,144	6,045	6,014
Efekt inkrementalny [QALY]	Abasaglar	■	■	■	■	■	■	■
	Lantus	-	0,164	0,188	0,071	-	0,099	0,129

	Insulina	IG+OAD	NPH+OAD	MIX	MIX+OAD	IG+bolus± OAD	NPH+bolus ±OAD	MIX+OAD
<b>Bez RSS</b>								
Koszt całkowity [zł]	Abasaglar							
	Lantus	38 937	32 348	33 500	33 459	47 186	37 596	39 660
Koszt inkrementalny [zł]	Abasaglar							
	Lantus	-	6 589	5 437	5 477	-	9 590	7 526
ICUR [zł/QALY]	Abasaglar	-	48 971	4 619	10 446	-	85 036	12 151
	Lantus	-	40 205	28 940	77 303	-	96 788	58 133
<b>Z RSS</b>								
Koszt całkowity [zł]	Abasaglar							
	Lantus	35 063	32 348	33 500	33 459	42 511	37 596	39 660
Koszt inkrementalny [zł]	Abasaglar							
	Lantus	-	2 716	1 564	1 604	-	4 916	2 851
ICUR [zł/QALY]	Abasaglar	-	17 968	-907	7 263	-	62 668	9 877
	Lantus	-	16 570	8 323	22 636	-	49 611	22 026

#### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W związku z niejednoznacznymi dowodami na wyższą skuteczność IG w stosunku do komparatorów wnioskodawca został wezwany do przedstawienia wyników analizy minimalizacji kosztów (CMA) przeprowadzonej w ramach analizy wrażliwości. W związku z brakiem uzupełnienia analizy przez wnioskodawcę analitycy Agencji przeprowadzili CMA w rocznym horyzoncie czasowym w ramach obliczeń własnych. W analizie przyjęto, że roczny koszt stosowania danej terapii stanowi iloczyn kosztu dobowego wyznaczonego oddzielnie dla 1 i 2 cyklu (każdy po 6 miesięcy) oraz liczby dni w roku (przyjęto, że rok ma 365,25 dni). Koszt dobowy stosowania danej insuliny wyznaczono jako iloczyn kosztu dla NFZ średniej dawki danej insuliny dla danego cyklu oraz średniej masy ciała pacjenta. Dane dotyczące średniej dawki i masy ciała pacjenta przyjęto analogicznie, jak w AE wnioskodawcy (wyznaczoną na podstawie badań klinicznych). Średnia masa ciała przybiera odmienną wartość dla terapii dodanej do OAD i dla terapii dodanej do insuliny bolusowej. Wyniki CMA przedstawiają poniższe tabele.

**Tabela 38. Analiza minimalizacji kosztów – perspektywa NFZ bez proponowanego RSS. Obliczenia własne Agencji**

Terapia	Porównanie	koszt roczny [zł]	Wyniki minimalizacji [zł]		Cena progowa zbytu netto IG dla porównania	
			IG+OAD	IG+bolus± OAD	IG+OAD	IG+bolus±OAD
Abasaglar	IG+OAD					
	IG+bolus±OAD					
NPH	NPH+OAD	786,53			200,62	
	NPH+bolus±OAD	1 103,86				180,28
MIX	MIX	1 110,41			287,66	
	MIX+OAD	1 109,25			287,35	
	MIX+OAD*	1 707,88				209,04
bolus	IG+bolus±OAD**	398,04				
	IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD**	432,62				

\*koszt wyznaczony dla porównania IG+bolus±OAD vs MIX+OAD

\*\*koszt bolusa dodany do kosztu terapii IG/NPH

Analiza minimalizacji kosztów wskazuje, że z perspektywy NFZ bez uwzględnienia proponowanego (tj. z aktualnie obowiązującym) RSS roczny koszt terapii IG+OAD jest o ok. █████ zł wyższy niż koszt terapii NPH+OAD i o ok. █████ zł niższy niż koszt terapii mieszkankami insulinowymi (w monoterapii lub +OAD). Roczny koszt terapii IG+bolus±OAD jest wyższy od rocznego kosztu terapii NPH+bolus±OAD o ok. █████ zł i o ok. █████ zł od terapii MIX+OAD. Cena progowa zbytu netto IG, dla której różnica kosztów pomiędzy porównywanymi terapiami wynosi 0,00 zł wynosi w wariancie bez proponowanego RSS 200 zł dla porównania IG+OAD vs NPH+OAD, oraz 287 zł dla porównania IG+OAD vs MIX lub vs MIX+OAD. Cena progowa IG wynosi odpowiednio 180 zł i 209 zł dla porównania IG+bolus±OAD vs. NPH+bolus±OAD i vs. MIX+OAD.

**Tabela 39. Analiza minimalizacji kosztów – perspektywa NFZ z proponowanym RSS. Obliczenia własne Agencji**

		koszt roczny [zł]	Wyniki minimalizacji [zł]	
			IG+OAD	IG+bolus±OAD
Abasaglar	IG+OAD	█████	█	█
	IG+bolus±OAD	█████	█	█
NPH	NPH+OAD	786,53	█████	█
	NPH+bolus±OAD	1 103,86	█	█████
MIX	MIX	1 110,41	█████	█
	MIX+OAD	1 109,25	█████	█
	MIX+OAD*	1 707,88	█	█████
bolus	IG+bolus±OAD**	398,04	█	█
	IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD**	432,62	█	█

\*koszt wyznaczony dla porównania IG+bolus±OAD vs MIX+OAD

\*\*koszt bolusa dodany do kosztu terapii IG/NPH

Analiza minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ z uwzględnieniem proponowanego RSS wykazuje, że roczny koszt terapii IG+OAD jest o ok. █████ zł wyższy niż koszt terapii NPH+OAD i o ok. █████ zł niższy niż koszt terapii mieszkankami insulinowymi (w monoterapii lub +OAD). Roczny koszt terapii IG+bolus±OAD jest wyższy od rocznego kosztu terapii NPH+bolus±OAD o ok. █████ zł i o ok. █████ zł od terapii MIX+OAD.

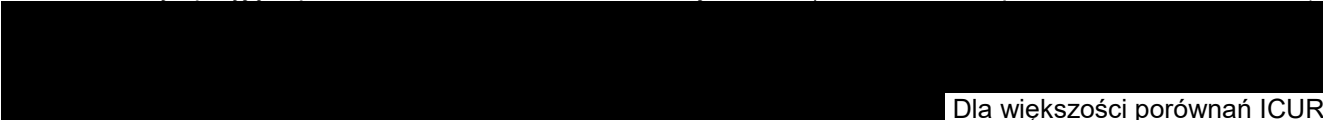
## 5.4. Komentarz Agencji

W toku prowadzonych prac nie zidentyfikowano błędów w funkcjonowaniu modelu. Ograniczeniem wiarygodności wnioskowania z analizy jest jednak przede wszystkim niewielka ilość dowodów świadczących o wyższej skuteczności IG względem komparatorów. Wniosek ten wynika również z analizy rekomendacji klinicznych, które upatrują przewagi IG nad komparatorami jedynie w zakresie wygody jej stosowania przez pacjentów. Ograniczeniem wiarygodności wnioskowania jest również ekstrapolacja krótkookresowych danych z badań na dożywno horyzont czasowy analizy. Wątpliwości wzbudził także fakt, iż w ramach analizy wrażliwości nie przetestowano scenariusza uwzględniającego działania niepożądane. Z uwagi na zbliżony profil bezpieczeństwa ocenianych interwencji powyższe nie stanowi jednak znacznego ograniczenia wiarygodności analizy. Ze względu na niejednoznaczne wyniki badań uwzględnionych w AKL wnioskodawcy, a w konsekwencji umiarkowanej jakości dowody na wyższą skuteczność wnioskowanej technologii względem komparatorów w analizie wrażliwości należało również uwzględnić wartości skrajne poszczególnych parametrów skuteczności.

Ograniczeniem analizy jest również niespójność prezentowanego podejścia do stosowania terapii MIX na 3 i 4 etapie cukrzycy. W AKL zaprezentowano podejście, iż zgodnie z wytycznymi klinicznymi terapia ta może być stosowana na 3 etapie cukrzycy, natomiast w modelu ekonomicznym interwencja jak i komparator w porównaniu IG+OAD vs. MIX i vs. MIX+OAD stosowane są jedynie na 4 etapie cukrzycy.

Największy koszt uzyskania dodatkowego roku życia w zdrowiu (ICUR) insuliną Abasaglar występuje dla porównania z insulinami NPH (w terapii z OAD oraz insuliną bolusową i OAD w IV linii leczenia). Z przeprowadzonej przez analityków Agencji analizy CMA wynika, że roczny koszt terapii IG (stosowanej w schemacie z OAD lub z insuliną bolusową i OAD) dla NFZ jest wyższy niż roczny koszt terapii NPH+OAD oraz NPH+bolus±OAD i MIX+OAD (w porównaniu z IG+bolus±OAD) zarówno w wariancie z RSS i bez RSS. Największa różnica w kosztach terapii (na niekorzyść IG) występuje dla porównania IG+bolus±OAD vs NPH+bolus±OAD oraz IG+bolus±OAD vs MIX+OAD. Roczny koszt terapii IG+OAD jest niższy dla płatnika od kosztu terapii MIX (w monoterapii lub +OAD) w obu wariantach analizy (z RSS i bez RSS).

W związku z przeprowadzoną w 2014 analizą weryfikacyjną dla insuliny Lantus (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 wyniki AE Abasaglar zestawiono z wynikami AE Lantus. W obu przypadkach wnioskodawcy przyjęli podobne założenia i dane wejściowe (rozbieżności opisano w rozdziale 5.3).

 Dla większości porównań ICUR dla terapii insuliną Abasaglar był niższy niż dla terapii insuliną Lantus. Jedynie dla porównania z NPH+OAD oraz NPH+bolus±OAD (w wariancie z RSS) ICUR dla insuliny Abasaglar był wyższy.

## 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

Celem przedłożonej AWB jest oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz świadczeniobiorcy (pacjenta) w przypadku rozszerzenia wskazania refundacyjnego produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine) na leczenie w cukrzycy typu 2.

#### Perspektywa

Płatnika publicznego (NFZ) oraz świadczeniobiorcy.

#### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 4-letnim horyzoncie czasowym (2017-2020).

#### Kluczowe założenia

W AWB rozważano 2 scenariusze:

- scenariusz istniejący, zakładający brak rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Abasaglar<sup>3</sup>;
- scenariusz nowy, w którym Abasaglar zostanie objęty refundacją w pełnym wskazaniu cukrzycy typu 2.

W analizie przyjęto, że lek Abasaglar będzie zastępował insulinoterapię NPH, MIXa, MIXh i pozostałe preparaty z grupy LAA, przy czym roczna liczba DDD określająca stopień refundacji w insulinoterapii cukrzycy typu 2 pozostanie na tym samym poziomie w każdym z rozważanych scenariuszy. Odbieranie sprzedaży będzie proporcjonalne do udziału danego typu insuliny w łącznej sprzedaży.

Sprzedaż preparatu Abasaglar oszacowano na podstawie trzech parametrów: prognozowanego wzrostu sprzedaży w zależności od gotowości pacjenta do podjęcia leczenia produktem Abasaglar, prognozowanego rozpowszechnienia produktu Abasaglar (w pierwszym roku od rozszerzenia wskazania refundacyjnego na poziomie 75%, w drugim na poziomie 100%, a następnie stabilizacja rynku) oraz prognozowanej redukcji liczby pacjentów rozpoczynających terapię lekiem Lantus (IG) lub Levemir (ID). W analizie scenariuszy skrajnych oceniano wpływ tych zmiennych na zmianę wydatków inkrementalnych. Poniższa tabela prezentuje wartości przyjęte w poszczególnych scenariuszach.

Tabela 40. Kluczowe czynniki wpływające na wielkość wydatków inkrementalnych.

Zmienna	Scenariusz minimalny	Scenariusz podstawowy	Scenariusz maksymalny
Prognozowany wzrost sprzedaży w zależności od gotowości pacjenta do podjęcia leczenia produktem Abasaglar	59%	87%	235%
Prognozowane rozpowszechnienie produktu Abasaglar w I roku od rozszerzenia wskazania refundacyjnego	bd	75%	100%
Redukcja liczby pacjentów rozpoczynających terapię lekiem Lantus (IG) lub Levemir (ID)	100%	75%	50%

<sup>3</sup> Produkt leczniczy Abasaglar refundowany w cukrzycy typu 1 oraz w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c >= 8% oraz w cukrzycy typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz w cukrzycy o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO).



Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy rozszerzenie wskazania refundacyjnego na cukrzycę typu 2 spowoduje wzrost sprzedaży preparatów z grupy LAA w kolejnych latach analizy o 2-3% w scenariuszu nowym w stosunku do scenariusza istniejącego. Wzrost sprzedaży insuliny Abasaglar w obrębie grupy LAA wyniesie od 16 do 22%.

**Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: udziały w sprzedaży poszczególnych grup insulin w terapii cukrzycy**

Rodzaj terapii	Stan aktualny	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy				Zmiana udziałów			
		Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV	Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV	Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV
MIX h	45,58%	44,85%	44,11%	43,40%	42,70%	43,83%	42,84%	41,99%	41,18%	-1,02%	-1,28%	-1,42%	-1,52%
MIX a	25,07%	24,78%	24,48%	24,21%	23,94%	24,21%	23,78%	23,42%	23,09%	-0,57%	-0,71%	-0,79%	-0,85%
NPH	21,36%	21,86%	22,37%	22,90%	23,44%	21,37%	21,72%	22,15%	22,61%	-0,50%	-0,65%	-0,75%	-0,83%
LAA ogółem	7,99%	8,50%	9,03%	9,49%	9,92%	10,59%	11,66%	12,44%	13,12%	2,09%	2,63%	2,95%	3,20%
Levemir	20,39%	20,74%	20,58%	20,51%	20,47%	16,16%	15,15%	14,62%	14,25%	-4,59%	-5,43%	-5,88%	-6,21%
Lantus	60,71%	57,64%	56,83%	56,34%	56,00%	45,86%	42,77%	41,09%	39,90%	-11,78%	-14,06%	-15,25%	-16,10%
Abasaglar	18,90%	21,62%	22,59%	23,16%	23,53%	37,99%	42,08%	44,29%	45,85%	16,37%	19,49%	21,13%	22,31%
Łącznie	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Udziały Abasaglar w rynku insulinoterapii	1,51%	1,84%	2,04%	2,20%	2,34%	4,02%	4,91%	5,51%	6,02%	2,19%	2,87%	3,31%	3,68%



## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Populację określono jako liczbę pełnych rocznych terapii (pacjentoterapii), którą wyznaczono w oparciu o analizę prognostyczną danych NFZ dotyczącą wielkości refundacji poszczególnych typów insulin (MIXa, MIXh, NPH, LAA)<sup>4</sup>, dobowe zużycie insulin na pacjenta oraz danych epidemiologicznych z piśmiennictwa.

### Koszty

W modelu wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednio koszty medyczne, tj.:

- Koszty leczenia z udziałem produktu leczniczego Abasaglar;
- Koszty leczenia z udziałem leków z grupy MIXa, MIXh, NPH oraz LAA

Dane sprzedażowe dotyczące wielkości refundacji zaczerpnięto z komunikatów DGL NFZ, natomiast ich ceny – z Obwieszczenia MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Cukrzyca typ 2</b>				
<b>Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*</b>	1 896 046	1 893 409	1 890 591	1 887 703
<b>Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku stosujący insulinoterapię**</b>	412 488	417 509	421 859	425 695
<b>Cukrzyca ogółem</b>				
<b>Pacjenci stosujący insulinoterapię**</b>	477 189	484 763	491 324	497 111
<b>Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**</b>	8 775	9 890	10 799	11 609
<b>Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**</b>	19 202	23 793	27 077	29 908

\*Liczba pacjentów powyżej 2 roku życia z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 oszacowana na podstawie danych epidemiologicznych.

\*\*Oszacowanie wnioskodawcy na podstawie danych sprzedażowych NFZ, danych o wielkości DDD oraz danych epidemiologicznych [liczba pacjentoterapii].

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Abasaglar w pełnym wskazaniu cukrzycy typu 2 w wariantcie z RSS wydatki płatnika publicznego na refundację insulin ogółem zmniejszą w pierwszym roku o ██████████ zł, w drugim o ██████████ zł, w trzecim o ██████████ zł i w czwartym o ██████████ zł. Oznacza to zmniejszenie wydatków płatnika publicznego na insuliny uwzględnione w analizie o ██████████ w scenariuszu nowym. W wariantcie bez RSS wydatki dla NFZ wzrosną w kolejnych latach odpowiednio o 2,3 mln zł, 2,9 mln zł, 3,2 mln zł i 3,6 mln zł, co oznacza wzrost wydatków płatnika na insuliny o 0,52% w pierwszym roku do 0,76% w czwartym roku.

<sup>4</sup> W analizie danych sprzedażowych nie uwzględniono pacjentów stosujących insuliny krótkodziałające (SAA), ponieważ zawsze są one stosowane w skojarzeniu z innymi insulinami.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet – perspektywa NFZ: oszacowania wnioskodawcy. Wydatki na refundację insuliny w cukrzycy I i II typu

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Scenariusz istniejący</b>								
Abasaglar								
Pozostałe insuliny								
Koszty sumaryczne	446 658 019	454 459 643	461 251 735	467 293 041				
<b>Scenariusz nowy</b>								
Abasaglar								
Pozostałe insuliny								
Koszty sumaryczne	448 966 735	457 378 820	464 533 497	470 859 774				
<b>Koszty inkrementalne</b>								
Abasaglar								
Pozostałe insuliny								
Koszty sumaryczne	2 308 716	2 919 177	3 281 762	3 566 733				

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. 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	Ze względu na zindywidualizowany charakter insulinoterapii liczebność populacji docelowej określono w postaci pełnych rocznych terapii oszacowanych na podstawie danych NFZ, DDD oraz danych epidemiologicznych z piśmiennictwa.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	Tak	Przyjęto 4-letni horyzont czasowy jako prawdopodobny dla ustalenia równowagi na rynku przy jednoczesnym braku danych dotyczących czasu potrzebnego do ustalenia równowagi na rynku. Uzasadniono, że modelowanie w dłuższym horyzoncie obarczone będzie dużą niepewnością wyników.
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	Brak uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Nie wszystkie parametry uwzględnione podczas szacowania zmian w analizowanym rynku leków zostały wystarczająco uzasadnione. W szczególności nie uzasadniono przyjętego założenia o redukcji pacjentów rozpoczynających terapię insuliną Lantus lub Levemir na poziomie 75%. Szczegółowy komentarz zamieszczono w kolejnych rozdziałach
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Tak	W AWB przyjęto jako komparator pozostałe insuliny z grupy LAA [ID oraz Lantus (IG)], które refundowane są w ograniczonym wskazaniu cukrzycy typu 2. ID uwzględniona była jako komparator przez wnioskodawcę w AKL i AE, chociaż w opinii Agencji nie stanowiła komparatora dla ww. analiz.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Założenia dotyczące wiekości aktualnej i przyszłej sprzedaży obliczono na podstawie danych dotyczących wielkości refundacji NFZ. Z danych przesłanych przez NFZ wynika, że populacja pacjentów z cukrzycą (typu 1 oraz 2) jest nieco wyższa niż to wynika z szacunków wnioskodawcy. Szczegółowe omówienie znajduje się w rozdziałach poniżej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	Nie	Wnioskodawca zadeklarował wielkość dostaw na poziomie ponad 2-krotnie wyższym niż prognozowana sprzedaż.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Tak	Omówienie wnioskowanych warunków objęcia refundacją znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	Tak	Omówienie wnioskowanych warunków objęcia refundacją znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	Tak	Przeprowadzono 3 warianty analizy wrażliwości: przyjmując założenie, że wszystkie leki z grupy LAA rozszerzą refundację na cukrzycę typu 2, tylko dla populacji z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 oraz bez uwzględnienia proponowanego RSS dla produktu Abasaglar.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W modelu wnioskodawcy uwzględniono jedynie koszty leczenia poszczególnymi rodzajami insuliny. W odpowiedzi na wezwanie do uzupełnienia analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań wnioskodawca wyjaśnił, że koszty leczenia powikłań cukrzycy są kosztem nieróżniącym w krótkim horyzoncie czasowym (4 lata), podobnie jak koszty ponoszone przez pacjentów na igły do wstrzykiwaczy oraz paski do glukometrów. W AWB Lantus ocenianej w Agencji w 2014 roku uwzględniono koszty leczenia epizodów hipoglikemii, koszty związane z redukcją dawki insuliny krótkodziałającej oraz koszt pasków do glukometru w celu wykazania oszczędności związanych ze stosowaniem LAA w miejsce NPH lub MIX. Analitycy Agencji zwracali w poprzedniej analizie uwagę, że koszty oszacowania dodatkowych oszczędności wynikających z redukcji epizodów hipoglikemii oparto w większości na wynikach nieistotnych statystycznie, a odsetek osób hospitalizowanych w związku z wystąpieniem ciężkiej hipoglikemii zaczerpnięto z badania DCCT dotyczącego insulinoaterapii u pacjentów z cukrzycą typu 1 (brak danych dla wnioskowanej populacji), w związku z czym należy podchodzić do nich z ostrożnością. W związku z powyższym należy uznać podejście zastosowane przez wnioskodawcę w AWB Abasaglar w stosunku do uwzględnionych kosztów za konserwatywne.

W modelu wnioskodawcy przyjęto, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji insuliny Abasaglar lek ten będzie przejmował udziały w rynku od pozostałych insuliny proporcjonalnie do ich udziałów w sprzedaży. W konsekwencji przyjęto, że Abasaglar będzie przejmował udziały przede wszystkim od mieszanek insulinowych, chociaż zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej i opinią eksperta wydaje się, że podjęcie pozytywnej decyzji o refundacji insuliny Abasaglar we wnioskowanym wskazaniu spowoduje przede wszystkim przejście udziałów od pozostałych insuliny bazowych, tj. insuliny z grupy NPH i pozostałych insuliny LAA. Może to powodować błąd oszacowań. Podejście, zgodnie z którym rozszerzenie refundacji IG na całą populację pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy typu 2 spowoduje przede wszystkim przejście udziału od insuliny NPH i LAA przyjęto również w AWB dla insuliny Lantus. Ponadto zwrócono uwagę na niski współczynnik determinacji regresji liniowej wyznaczającej prognozę sprzedaży NPH h, MIX a i MIX h –  $R^2$  odpowiednio na poziomie 0,1676, 0,1455 i 0,2088, przy jednoczesnych wynikach pozostałych współczynników dla LAA ogółem oraz dla poszczególnych typów insuliny długodziałających na poziomie 0,72-0,82.

W trakcie weryfikacji modelu wnioskodawcy określono, że czynnikiem w największym stopniu różnicującym wyniki AWB jest redukcja odsetka pacjentów noworozpoczynających terapię insuliną Lantus lub Levemir na rzecz terapii Abasaglar. W AWB przyjęto, że redukcja ta wyniesie 75%, jednocześnie nie uzasadniająca przyjętej wartości. W ramach uzupełnienia do przedłożonych analiz wnioskodawca wyjaśnił, że redukcja pacjentów wynikać będzie z atrakcyjności cenowej produktu leczniczego Abasaglar względem insuliny Levemir

i Lantus, a także z konieczności udokumentowania nieskuteczności leczenia insuliną NPH przez co najmniej pół roku w celu zakwalifikowania się do terapii ww. produktami leczniczymi. Powyższe nie stanowi jednak wystarczającego uzasadnienia dla przyjęcia wartości na poziomie 75%. W AWB Lantus analogicznie przyjęto rozpowszechnienie insuliny Lantus wśród pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczynających terapię LAA w przypadku rozszerzenia kryteriów refundacyjnych na poziomie 75%. Wartość tę oparto na założeniu, że rozpowszechnienie będzie takie samo jak w populacji pacjentów z cukrzycą typu 1 (przy uwzględnieniu różnic w gotowości do współpłacenia w obu typach cukrzycy).

Populacja pacjentów (cukrzyca typu 1 i 2) stosujących insulinoterapię wg. danych przesłanych przez NFZ (w 2015 r.) wynosiła ok. 631 tys. osób, a więc więcej niż to wynika z oszacowań wnioskodawcy (477,2 tys. osób w 1 roku AWB). Jednocześnie populacja pacjentów została przez wnioskodawcę obliczona jako liczba pełnych rocznych terapii (pacjentoterapii) na podstawie danych sprzedażowych NFZ, dzięki czemu obejmuje jedynie pacjentów, którzy regularnie stosują insuliny zgodnie z zaleceniami lekarzy (współczynnik compliance wynosi 100%).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB wnioskodawcy została przedstawiona analiza dla wariantu minimalnego oraz maksymalnego. Wartości przyjęte w poszczególnych wariantach analizy zostały przedstawione w rozdziale 6.1.1. Ponadto wnioskodawca przedstawił trzy dodatkowe warianty analizy. W pierwszym przyjęto, że wszystkie leki z grupy LAA rozszerzą refundację na cukrzycę typu 2, w drugim wariantcie przedstawiono obliczenia wyłącznie dla populacji pacjentów z cukrzycą typu 2. W trzecim nie uwzględniono istniejącego RSS dla leku Abasaglar. Ze względu na prawdopodobieństwo rozszerzenia refundacji pozostałych insulin z grupy LAA poniżej przedstawiono wyniki dla wariantu pierwszego, pozostałe warianty uznając jednocześnie za bardzo mało realistyczne.

**Tabela 45 Wyniki analizy scenariuszy skrajnych i scenariusza dodatkowego – wydatki inkrementalne NFZ (zł)**

Wariant analizy	Perspektywa NFZ (bez RSS)				Perspektywa NFZ (z RSS)			
	I rok	II rok	III rok	IV rok	I rok	II rok	III rok	IV rok
<b>Analiza podstawowa</b>	2 308 716	2 919 177	3 281 762	3 566 733				
<b>Scenariusz minimalny</b>	1 458 695	1 732 771	1 588 289	1 570 689				
<b>Scenariusz maksymalny</b>	8 716 339	8 578 477	11 866 594	13 457 508				
<b>Wariant I*</b>	6 306 171	8 388 048	10 821 302	12 360 289				

\*Wszystkie leki z grupy LAA rozszerzają refundację na cukrzycę typu 2.

W wariantcie minimalnym AWB wnioskodawcy podjęcie decyzji o rozszerzeniu refundacji produktu leczniczego Abasaglar w wariantcie z RSS będzie wiązało się ze zmniejszeniem wydatków NFZ o ok. [redacted] zł w I roku, [redacted] w II roku, [redacted] w III roku i [redacted] zł w IV roku. W wariantcie bez uwzględnienia RSS wydatki NFZ wzrosną w kolejnych latach o 1,5 mln zł, 1,7 mln zł oraz o 1,6 mln zł w III i IV roku.

W scenariuszu maksymalnym AWB zarówno wariant z RSS jak i bez RSS spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W wariantcie z RSS wzrost wydatków wyniesie od [redacted] zł do [redacted] zł natomiast w wariantcie bez RSS od 8,7 mln zł do 13,5 mln zł.

Wariant I z uwzględnieniem RSS, w którym wszystkie leki z grupy LAA rozszerzą refundację na cukrzycę typu 2 wiąże się ze zmniejszeniem wydatków NFZ o [redacted] zł w I roku, [redacted] zł w II roku oraz o [redacted] zł w III i IV roku. W wariantcie bez RSS nastąpi wzrost wydatków NFZ o 6,3 mln zł w I roku, 8,8 mln zł w II roku, 10,8 mln zł w III roku i 12,4 mln zł w IV roku. Scenariusz, w którym wszystkie insuliny z grupy LAA rozszerzą refundację w największym stopniu wpływa na koszty inkrementalne płatnika publicznego.

### 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 wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych dotyczących wpływu na budżet z perspektywy NFZ.

W analizie wnioskodawcy dla poszczególnych insulin z grupy LAA oszacowano ich procentowy udział w obrębie rynku insulin LAA. Dla lepszego zobrazowania zmiany udziałów na rynku insulin poniżej przedstawiono dane pokazujące udział poszczególnych insulin LAA w całości rynku insulin.

**Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: udziały w sprzedaży poszczególnych grup insulin w terapii cukrzycy - obliczenia własne Agencji**

Rodzaj terapii	Stan aktualny	Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy				Zmiana udziałów			
		Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV	Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV	Rok I	Rok II	Rok III	Rok IV
MIX h	45,58%	44,85%	44,11%	43,40%	42,70%	43,83%	42,84%	41,99%	41,18%	-1,02%	-1,28%	-1,42%	-1,52%
MIX a	25,07%	24,78%	24,48%	24,21%	23,94%	24,21%	23,78%	23,42%	23,09%	-0,57%	-0,71%	-0,79%	-0,85%
NPH	21,36%	21,86%	22,37%	22,90%	23,44%	21,37%	21,72%	22,15%	22,61%	-0,50%	-0,65%	-0,75%	-0,83%
LAA ogółem	7,99%	8,50%	9,03%	9,49%	9,92%	10,59%	11,66%	12,44%	13,12%	2,09%	2,63%	2,95%	3,20%
Levemir	1,63%	1,76%	1,86%	1,95%	2,03%	1,71%	1,77%	1,82%	1,87%	-0,05%	-0,09%	-0,13%	-0,16%
Lantus	4,85%	4,90%	5,13%	5,35%	5,56%	4,86%	4,99%	5,11%	5,24%	-0,04%	-0,14%	-0,23%	-0,32%
Abasaglar	1,51%	1,84%	2,04%	2,20%	2,34%	4,02%	4,91%	5,51%	6,02%	2,19%	2,87%	3,31%	3,68%
Łącznie	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	-	-	-	-

W celu zobrazowania kosztów insulinoterapii w perspektywie pacjenta analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dotyczące wielkości miesięcznych wydatków pacjenta w przypadku stosowania poszczególnych typów insulin, z wyszczególnieniem wydatków na insuliny wchodzące w skład grupy LAA. W obliczeniach przyjęto, że rok ma  $365,25 / 12 = 30,43$  dni w miesiącu. Jedynie insuliny z grupy LAA mają 30% poziom odpłatności. Pozostałe insuliny rozliczane są w oparciu o ryczałt, co jest podstawową przyczyną różnicy w miesięcznych kosztach terapii dla pacjenta. Wyniki obliczeń przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 47. Koszt miesięcznej terapii z perspektywy pacjenta - obliczenia własne Agencji (zł)**

Grupa insulin	Perspektywa pacjenta		
	Średni koszt za DDD	Koszt miesięcznej terapii	Różnica kosztu miesięcznej terapii w porównaniu z Abasaglar
SAA h	0,15	4,59	nd*
NPH	0,18	5,44	
MIX h	0,21	6,29	
SAA a	1,00	30,44	nd*
MIX a	1,12	34,06	
LAA	Abasaglar (IG)		nd
	Lantus (IG)	1,95	59,21
	Levemir (ID)	2,96	90,00

\*Ze względu na fakt, że insulinę krótkodziałającą stosuje się w terapii skojarzonej z insulinami z grupy LAA, NPH lub MIX nie podano różnicy kosztów miesięcznej terapii. Miesięczny koszt insuliny SAA należy rozumieć jako koszt dodatkowy dla części pacjentów stosujących insulinę NPH, LAA lub MIX.

Obliczenia analityków pokazują, że miesięczny koszt terapii dla pacjenta wyniesie o ok. [ ] miesięcznie więcej w przypadku pacjentów, którzy będą leczeni lekiem Abasaglar zamiast insulinami z grupy NPH i MIX h i o [ ] więcej w przypadku pacjentów z grupy MIX a. Miesięczny koszt terapii lekiem Abasaglar jest jednak tańszy z perspektywy pacjenta o [ ] od miesięcznej terapii insuliną Lantus i o [ ] tańsza od terapii insuliną Levemir. Należy mieć jednak na uwadze, że w przypadku pacjentów wymagających intensywnej insulinoterapii do kosztu miesięcznej terapii insuliną Abasaglar należy dodatkowo uwzględnić miesięczny koszt terapii insulinami krótkodziałającymi (SAA).

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na oszczędności po stronie płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji insuliny Abasaglar w pełnym wskazaniu cukrzycy typu 2 w wariantcie z zaproponowanym RSS. Oszczędności wyniosą od [ ] zł w pierwszym roku do [ ] zł w czwartym roku obowiązywania decyzji refundacyjnej. Oszczędności te mają wynikać przede wszystkim z przejęcia udziałów od pozostałych insulin z grupy LAA – insuliny Lantus (IG) i Levemir (ID) [ ]

Zgodnie z przedstawionymi oszacowaniami rozszerzenie refundacji insuliny Abasaglar na całą cukrzycę typu 2 spowoduje przejęcie udziałów w rynku w największym stopniu od mieszanek insulin ludzkich (MIX h). Wnioskodawca oszacował przejmowanie udziałów proporcjonalnie do udziałów wszystkich insulin w rynku, jednak biorąc pod uwagę rekomendacje kliniczne wydaje się, że w tym przypadku rozszerzenie refundacji spowoduje przede wszystkim przejęcie udziałów insulin NPH i pozostałych insulin z grupy LAA. Z tego względu oszacowanie kosztów inkrementalnych wnioskodawcy może być zawyżone.

Trudno jest globalnie ocenić w jaki sposób podjęcie pozytywnej decyzji o rozszerzeniu refundacji insuliny Abasaglar wpłynie na wydatki ponoszone przez świadczeniobiorców. Wzrost miesięcznych wydatków nastąpi u pacjentów, którzy stosowali insuliny NPH lub mieszanki insulinowe, natomiast zmniejszenie wydatków u pacjentów, którzy stosowali insulinę Lantus lub Levemir.

Wnioskodawca oszacował, że w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku o rozszerzenie refundacji dla insuliny Abasaglar populacja stosująca wnioskowaną technologię będzie wynosiła od 19,2 tys. osób w 1 roku do 30 tys. osób w 4 roku obowiązywania decyzji. W AWB dla insuliny Lantus oszacowano, że w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku o rozszerzenie refundacji populacja pacjentów stosujących insulinę Lantus wyniesie 73 – 102 tys. osób w kolejnych latach obowiązywania decyzji refundacyjnej, czyli ok 4 razy więcej niż w analizie dla Abasaglaru. Należy mieć jednak na uwadze, że insulina Lantus jest obecnie najczęściej



stosowaną insuliną z grupy LAA (ok. 50% udziałów wg oszacowań wnioskodawcy, podczas gdy insulina Abasaglar stanowi ok. 20% rynku), co mogło mieć znaczenie przy szacowaniu populacji wnioskowanej.

W AWA dla leku Lantus podjęcie pozytywnej decyzji o rozszerzeniu wskazania refundacyjnego do pacjentów z cukrzycą typu 2 dla insulin długodziałających, związane było z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ wynoszącymi w wariantcie z zaproponowanym RSS (z obowiązującym ówczesnie RSS): ok 6,1 mln zł (20,3 mln zł) w 2015 r. i 9,6 mln zł (30,7 mln zł) w 2016 r., przy czym koszty inkrementalne na insulinę glarginę w wariantcie z nowym RSS (obowiązującym ówczesnie RSS) wynosiły: 23,2 - 35,4 mln zł (34,6 - 52,4 mln zł) w latach 2015-2016. Wyniki analizy wpływu na budżet oszacowane dla rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla insuliny Lantus były wyższe niż w przypadku insuliny Abasaglar. Różnice te prawdopodobnie wynikają przede wszystkim z faktu, że wnioskodawca insuliny Lantus przyjął w scenariuszu prognozowanym (nowym) rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla wszystkich insulin z grupy LAA jak również z większej prognozowanej populacji w AWB Lantus.

Zgodnie z danymi NFZ ok. 168 tys. osób (9%) spośród populacji pacjentów z cukrzycą (typu 1 oraz typu 2) stosujących insulinoterapię stanowiły w 2015 r. osoby po 75 roku życia, które 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. Urz. Min. Zdr. 2016.79) od dnia 1.09.2016 roku uzyskały uprawnienie do bezpłatnych insulin z grupy LAA. W odpowiedzi na pismo MZ PLR.4600.1240(2).2016.MR, w którym zawarta była prośba do wnioskodawcy o oszacowanie wpływu rozszerzenia wskazań objętych refundacją dla produktu leczniczego Abasaglar związanego z obecnością wnioskowanego leku w wykazie bezpłatnych leków dla osób, które ukończyły 75 rok życia zauważono, że ze względu na zaawansowany wiek tych osób, choroby współistniejące oraz wysokie ryzyko niestosowania się do zaleceń lekarza insulinoterapia jest rzadko inicjowana. Ponadto w celu zainicjowania insulinoterapii u pacjentów w wieku 75+ konieczna by była ścisła kontrola diabetologa, który obecnie nie ma uprawnień do wystawiania recept na bezpłatne leki dla seniorów. Tym samym, w opinii wnioskodawcy beneficjentami w tej grupie wiekowej będą jedynie pacjenci aktualnie stosujący insulinoterapię, którzy prawdopodobnie spełniają aktualne kryteria refundacyjne, a więc wykazane niepowodzenie leczenia insuliną NPH przez co najmniej pół roku. Stąd w opinii wnioskodawcy rozszerzenie wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Abasaglar nie będzie się wiązało z dodatkowymi kosztami dla płatnika związanymi z realizacją programu bezpłatnych leków dla osób po 75 roku życia. W opinii analityków Agencji należy mieć jednak na uwadze możliwość zwiększenia populacji pacjentów otrzymujących bezpłatnie insulinę Abasaglar w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o rozszerzeniu refundacji dla wnioskowanej technologii.



## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę**

Wnioskodawca nie przedstawił analizy racjonalizacyjnej ze względu na wykazane w ramach AWB oszczędności dla płatnika publicznego.

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Abasaglar (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 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 21 lipca 2016 oraz 14 września 2016 przy zastosowaniu słowa kluczowego „insulin glargine”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 12 rekomendacji, z czego 5 dotyczy insuliny Abasaglar, 5 insuliny Lantus i 2 dotyczą insuliny Toujevo (insulina glargine 300 j/ml). Ostatnia z ww. insulin charakteryzuje się większą liczbą jednostek na mililitr w stosunku do insuliny Abasaglar i Lantus, a w konsekwencji dłuższym czasem działania. Wszystkie rekomendacje dla insuliny Abasaglar były pozytywne. Zwraca się w nich głównie uwagę na podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne insuliny Abasaglar i insuliny referencyjnej Lantus oraz na niższą cenę insuliny biopodobnej Abasaglar. Jednocześnie, w stosunku do insuliny glargine porównywanej do insulin bazowych NPH zaznaczano, że wykazuje zbliżoną skuteczność lub może być skuteczniejsza niż NPH w zakresie redukcji epizodów hipoglikemii lecz nie uzasadnia to znacząco wyższych kosztów wnioskowanej terapii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 48. Rekomendacje refundacyjne dla insuliny glargine.**

Organizacja (kraj)	Rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH (Kanada)	2016	Leczenie cukrzycy typu 1 i 2	Wydano pozytywną decyzję refundacyjną dla insuliny <b>Abasaglar</b> . <u>Uzasadnienie:</u> Przy podobnych właściwościach farmakokinetycznych, farmakodynamicznych oraz podobnej skuteczności i bezpieczeństwie Abasaglar jest jednocześnie tańszy niż lek referencyjny Lantus.
	2006	Leczenie cukrzycy typu 1 i 2	Wydano negatywną decyzję refundacyjną dotyczącą refundacji insuliny Lantus. <u>Uzasadnienie:</u> Niektóre wyniki badań RCT wykazały, że IG może być skuteczniejsza niż NPH w zakresie redukcji epizodów hipoglikemii. Nie uzasadnia to jednak 3-krotnie wyższej ceny IG w stosunku do komparatora NPH. W celu wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej cena IG musiałaby zostać znacząco obniżona.
AWMSG (Walia)	2015	Leczenie cukrzycy typu 1 i 2 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 2 roku życia	Wydano pozytywną decyzję dotyczącą refundacji insuliny <b>Abasaglar</b> zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. <u>Uzasadnienie:</u> Abasaglar prezentuje podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne jak insulina Lantus będąca lekiem referencyjnym. Pozytywna opinia została wydana ze względu na niższą cenę insuliny Abasaglar.
	2013	Leczenie cukrzycy typu 1 i 2 u dzieci w wieku 2-6 lat	Wydano pozytywną decyzję dotyczącą refundacji insuliny Lantus we wnioskowanym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> Wykazano podobną skuteczność insulin Lantus w stosunku do komparatora NPH. Jednocześnie wykazano redukcję rocznych kosztów dla płatnika publicznego związanego ze stosowaniem insuliny Lantus w porównaniu z insuliną NPH.

Organizacja (kraj)	Rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS (Francja)	2015	Leczenie cukrzycy typu 1 i 2	Wydano pozytywną decyzję dotyczącą refundacji insuliny <b>Abasaglar</b> . <u>Uzasadnienie:</u> Zarówno insulina biopodobna Abasaglar jak i lek referencyjny Lantus mają podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne. Abasaglar jest tańszy od insuliny Lantus.
	2014	Leczenie cukrzycy typu 1 i 2 u dorosłych i dzieci powyżej 6 roku życia	Podtrzymano decyzję z 2011 roku dotyczącą refundacji insuliny Lantus po niepowodzeniu leczenia I linii (decyzja wydana po raz pierwszy w 2003 roku). <u>Uzasadnienie:</u> Insulinoterapia włączana jest po niepowodzeniu leczenia co najmniej 2 lekami przeciwcukrzycowymi w formie 1-2 iniekcji insuliny NPH lub długodziałającego analogu insuliny. Kontrola glikemii wyrażona w postaci redukcji poziomu HbA1c jest porównywalna dla analogów długodziałających oraz insuliny NPH. Jednocześnie jest niewiele dostępnych danych na temat długotrwałej skuteczności insuliny glargine (lub insuliny detemir). Długodziałające analogi insuliny nie wykazały wpływu na chorobowość, śmiertelność ani jakość życia (Cochrane meta-analysis, 2008).
NCPE (Irlandia)	2015	Leczenie cukrzycy typu 1 i 2 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 2 roku życia	Wydano negatywną decyzję refundacyjną dla insuliny <b>Abasaglar</b> . <u>Uzasadnienie:</u> Brak dostępu do treści uzasadnienia.
	2015a	Leczenie cukrzycy typu 1 i 2 u dorosłych	Wydano pozytywną decyzję refundacyjną dla insuliny Toujevo (insulina glargine 300 j/ml) dla wnioskowanej ceny. <u>Uzasadnienie:</u> Brak dostępu do treści uzasadnienia.
SMC (Szkocja)	2015	Leczenie cukrzycy typu 1 i 2 u dorosłych $\geq 18$ lat	Wydano pozytywną decyzję dla insuliny glargine (Toujevo) w ograniczonym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> W cukrzycy typu 2 insulina Lantus powinna być stosowana u pacjentów, którzy cierpią z powodu powracających epizodów hipoglikemii lub którzy mają problemy z samodzielnymi iniekcjami insuliny. Insulina glargine 300 j/ml (Toujevo) wykazuje podobną skuteczność do insuliny glargine 100 j/ml (Lantus), ale nie jest insuliny biopodobną. Z tego względu zamiana ww. leków nie jest możliwa bez dostosowania dawki. Dla dawek, które zapewniają podobną kontrolę glikemii w stosunku do insuliny glargine 100 j/ml (Lantus), insulina Toujevo dostępna jest w podobnej cenie.
	2013	Leczenie cukrzycy typu 1 i 2 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 2 roku życia	Wydano pozytywną decyzję dla insuliny glargine (Lantus) w ograniczonym wskazaniu. <u>Uzasadnienie:</u> W cukrzycy typu 2 insulina Lantus powinna być stosowana u pacjentów, którzy cierpią z powodu powracających epizodów hipoglikemii lub którzy mają problemy z samodzielnymi iniekcjami insuliny.
PBAC (Nowa Zelandia)	2014	Leczenie cukrzycy typu 1 i 2	Wydano pozytywną decyzję refundacyjną względem insuliny <b>Abasaglar</b> <u>Uzasadnienie:</u> Insulina Abasaglar w porównaniu z lekiem referencyjnym Lantus wykazuje podobne właściwości farmakodynamiczne oraz farmakokinetyczne. Refundacja ze względu na niższą cenę leku Abasaglar.
PHARMAC (Nowa Zelandia)	2010	Leczenie cukrzycy typu 1 i 2	Wydano pozytywną decyzję refundacyjną dla insuliny Lantus we wskazaniu: <ul style="list-style-type: none"> <li>Cukrzyca typu 1, lub</li> <li>Inna dolegliwość związana z cukrzycą (np. Mukowiscydoza, cukrzyca ciężłowa, pacjenci z usuniętą trzustką), lub</li> <li>Cukrzyca typu 2, jeżeli w ciągu 3 miesięcy stosowania insulinoterapii występowały epizody hipoglikemii, lub</li> <li>Cukrzyca typu 2 w przypadku trudności z samodzielnymi iniekcjami insuliny.</li> </ul> <u>Uzasadnienie:</u> Brak uzasadnienia.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 49. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Produkt niedostępny na rynku	Produkt niedostępny na rynku	Produkt niedostępny na rynku
Belgia	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
Bułgaria	100%	Wskazania rejestracyjne (po 6 miesiącach terapii insuliną ludzką)	NIE
<b>Chorwacja</b>	Produkt niedostępny na rynku	Produkt niedostępny na rynku	Produkt niedostępny na rynku
Cypr	100%	Wskazania rejestracyjne	NIE
Czechy	100%	Długodziałające analogi insulin są wskazane u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2, jeśli obecnie stosowane leczenie nie pozwala na odpowiednią kontrolę glikemii (HbA1c poniżej 6,0% / IFCC /) lub jeśli pacjent leczony ludzkimi insulinami doświadcza w sposób powtarzalny epizodów ciężkiej hipoglikemii. O ile w ciągu 3 miesięcy nie zostanie wykazana poprawa w kontroli glikemii (HbA1c co najmniej 10% lub znamienne zmniejszenie częstości występowania hipoglikemii), leczenie długodziałającymi analogami insulin nie jest dłużej wskazane.	NIE
Dania	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
<b>Estonia</b>	100%	Wskazania rejestracyjne	NIE
Finlandia	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
Francja	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
<b>Grecja</b>	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
Hiszpania	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
Holandia	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
Irlandia	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
Islandia	Produkt niedostępny na rynku	Produkt niedostępny na rynku	Produkt niedostępny na rynku
Liechtenstein	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
<b>Litwa</b>	Produkt niedostępny na rynku	Produkt niedostępny na rynku	Produkt niedostępny na rynku
Luksemburg	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
<b>Łotwa</b>	Produkt niedostępny na rynku	Produkt niedostępny na rynku	Produkt niedostępny na rynku
Malta	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
Niemcy	100%	Wskazania rejestracyjne	NIE
Norwegia	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
<b>Portugalia</b>	Produkt niedostępny na rynku	Produkt niedostępny na rynku	Produkt niedostępny na rynku
Rumunia	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Słowacja	100%	Wskazania rejestracyjne	NIE
Słowenia	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
Szwajcaria	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
Szwecja	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
Węgry	100/50%	<p>"100%: „● W przypadku pacjentów z cukrzycą (typu 1 i 2) leczonych ludzką insuliną w ramach intensywnej insulinoterapii (=&gt; 3 iniekcji/dobę) przez co najmniej 3 miesiące, jeśli nie można było uzyskać HbA1c&lt;8,0%, lub w dokumentacji medycznej odnotowano hipoglikemię z adnotacją „wymagająca korekty” co najmniej 3 razy/miesiąc.</p> <p>● W przypadku pacjentów z cukrzycą leczonych ludzką insuliną w ramach intensywnej insulinoterapii przez &lt; 3 miesiące, jeśli wystąpiła co najmniej 1 ciężka hipoglikemia (tj. wymagająca zewnętrznej interwencji w celu kontroli) (odpowiednio odnotowana w dokumentacji medycznej).</p> <p>● Terapię można kontynuować u pacjentów z cukrzycą typu 2 przez ponad 1 rok, tylko jeśli HbA1c&lt;8,0% utrzymywała się na takim poziomie w co najmniej 2 pomiarach (z 3, wykonanych w odstępie co najmniej 2 miesięcy) w ciągu 1 roku przed propozycją specjalisty; niezależnie od poziomu HbA1c, jeśli u pacjenta wystąpił co najmniej 1 epizod ciężkiej hipoglikemii (wymagający zewnętrznej interwencji), odpowiednio odnotowany w dokumentacji medycznej).</p> <p>Po terapii stosowanej zgodnie z wcześniej opisanymi warunkami u pacjentów niekwalifikujących się dłużej do 100% refundacji. Można ponownie włączyć leczenie podstawowym analogiem:</p> <p>● u pacjentów z cukrzycą typu 2 (wymagających insulinoterapii 3 lub więcej razy na dobę) leczonych ludzką insuliną w ramach intensywnej insulinoterapii przez co najmniej 1 rok, jeśli nie można uzyskać adekwatnej kontroli glikemii (HbA1c&lt;8,0%) pomimo właściwej terapii; lub hipoglikemią co najmniej 3 razy/miesiąc (odnotowaną w dokumentacji jako wymagająca korekty); u pacjentów leczonych przez co najmniej 6 miesięcy podstawowymi analogami z refundacją 50% i HbA1c&lt;8,0% utrzymującą się na tym poziomie w co najmniej 2 pomiarach (wykonanych w odstępie co najmniej 2 miesięcy) przed propozycją specjalisty."</p> <p>50%: „W przypadku pacjentów z udokumentowaną cukrzycą typu 2 jako dodatek do leczenia OAD, jeśli odpowiedni poziom glikemii (HbA1c &lt;7%) był niemożliwy do osiągnięcia pomimo co najmniej 3 miesięcznej</p>	

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
		terapii.”	
Wielka Brytania	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku
Włochy	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku	Opakowanie 10 wkł. po 3 ml niedostępne na rynku

\*pogrubieniem czcionki zaznaczono państwa o zbliżonym do Polski poziomie PKB per capita w roku 2015

(<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>; dostęp: 18.08.2016)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Abasaglar jest finansowany w 7 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 3 krajach z PKB per capita zbliżonym do Polski (Estonia, Słowacja, Węgry). We wszystkich krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% (lub opcjonalnie 50% na Węgrzech). W Niemczech, Estonii, na Cyprze i na Słowacji insulina Abasaglar refundowana jest w całym zakresie zarejestrowanych wskazań natomiast w Czechach i w Bułgarii oraz na Węgrzech w przypadku niepowodzenia leczenia insuliną ludzką. W żadnym z wymienionych krajów nie są stosowane 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

Tabela 50. Opinia eksperta dotycząca finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	
<b>Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych</b>	Abasaglar powinien być refundowany (finansowany ze środków publicznych) – zarówno do leczenia cukrzycy typu 1 jak i 2.
<b>Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych</b>	Brak.
<b>Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych</b>	Z własnych doświadczeń jak i w oparciu o szerokie światowe piśmiennictwo jestem przekonany, że Abasaglar jest pod względem użyteczności klinicznej, równorzędnym odpowiednikiem do już refundowanych preparatów Lantus. Jednocześnie jest oferowany przez firmę Eli Lilly po znacznie niższej cenie niżeli preparaty Lantus.

### 11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W opinii organizacji pacjentów insulina Abasaglar (insulinum glarginum) jest nowoczesną terapią, która powinna być finansowana ze środków publicznych we wskazaniu cukrzyca typu 2. Jej stosowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia hipoglikemii, co ma przełożenie na opóźnienie rozwoju późnych powikłań cukrzycy. Insulina Abasaglar wykazuje podobną skuteczność, jak pozostałe insuliny długodziałające a jednocześnie jest najkrócej obecna na rynku. W związku z powyższym w opinii organizacji pacjentów brakuje uzasadnienia merytorycznego dla rozszerzenia wskazania refundacyjnego tylko dla insuliny Abasaglar przy jednoczesnym utrzymaniu ograniczenia refundacji pozostałych insulin (w tym przede wszystkim insuliny referencyjnej Lantus) po niepowodzeniu leczenia insuliną NPH w cukrzycy typu 2.

Krótkoterminową spodziewaną korzyścią dla pacjentów ze stosowania ocenianej technologii ma być redukcja częstości występowania hipoglikemii nocnych w stosunku do insuliny NPH. Długoterminową spodziewaną korzyścią uniknięcie lub odsunięcie w czasie niektórych powikłań cukrzycowych. Dodatkową korzyścią jaką pacjenci spodziewają się odnieść ze stosowania insuliny glarginy w porównaniu do insuliny NPH jest mniejszy przyrost masy ciała i mniejsza liczba zastrzyków.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.07.2016, znak PLR.4600.1240.2016.MR (data wpływu do AOTMiT 13.07.2016), 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 produktu leczniczego Abasaglar (insulina glargine). Insulina Abasaglar jest od 1.09.2015 refundowana w cukrzycy typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci od 2 roku życia, w cukrzycy o znanej przyczynie oraz w ograniczonym wskazaniu cukrzycy typu 2, tj. u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii. Oceniany wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego na całą cukrzycę typu 2. Analogiczny wniosek refundacyjny dla insuliny referencyjnej Lantus był przedmiotem oceny w AOTMiT w 2014 roku i otrzymał negatywną rekomendację Prezesa Agencji.

Należy również zaznaczyć, że insulina glargine razem z pozostałymi insulinami z grupy LAA (tj. insuliną detemir i insuliną glargine – produkt leczniczy Lantus) została objęta refundacją w ramach listy „S” od 1 września 2016 r.

### Problem zdrowotny

Cukrzyca typu 2 (ICD-10 E11 – cukrzyca insulinoniezależna) charakteryzuje się defektem działania insuliny oraz brakiem jej dostatecznego kompensacyjnego wydzielania, co skutkuje podwyższonym poziomem glukozy we krwi. Podwyższony poziom glukozy we krwi może utrzymywać się przez wiele lat przed wystąpieniem objawów klinicznych, co zwiększa ryzyko wystąpienia późniejszych powikłań.

Chorobowość na cukrzycę 2 typu w Polsce waha się na poziomie 1,6-4,7% (średnio 3,5% wg WHO), zapadalność szacowana jest na ok. 200/100 000 osób/rok. Wiek zachorowania na cukrzycę typu 2 to na ogół  $>30$  r.ż., zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem do 70 r.ż. 70% zgonów jest spowodowana powikłaniami sercowo-naczyniowymi.

Wg danych NFZ w 2015 roku ok 30% wszystkich osób z rozpoznaniem cukrzycy stosowało produkty zawierające insulinę (ok. 631 tys. osób). Pacjenci w wieku 75+ stosujący insulinoterapię stanowią 7-9% populacji pacjentów z rozpoznaniem cukrzycy. W 2015 roku było to 167,5 tys. osób.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią ekspertów i wytycznymi praktyki klinicznej leczenie insuliną pacjentów z cukrzycą typu 2 rozpoczyna się zazwyczaj od trzeciego etapu leczenia, po niepowodzeniu leczenia doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi (stosowanymi w monoterapii lub terapii skojarzonej dwu- lub trójlekowej). Insulinę bazową (NPH lub LAA) stosuje się zazwyczaj w skojarzeniu z OAD lub dodatkowo z insulinami bolusowymi (krótkodziałającymi, stosowanymi okołoposiłkowo).

Jako komparator w analizach wnioskodawcy przyjęto dla porównania IG+OAD NPH+OAD, ID+OAD, oraz mieszanki insulinowe (w monoterapii lub + OAD). Dla porównania IG+insulina bolusowa ( $\pm$ OAD) jako komparator przyjęto NPH+bolus ( $\pm$ OAD), ID+bolus (+OAD) oraz mieszanki insulinowe. Zarówno insulina NPH jak i mieszanki insulinowe refundowane są w cukrzycy typu 2 bez dodatkowych ograniczeń, a zatem analogicznie jak w przypadku wnioskowanego wskazania. Ze względu na ograniczenie refundacji insuliny detemir w cukrzycy typu 2 (po niepowodzeniu leczenia insuliną NPH przez min. 6 miesięcy) nie stanowi ona komparatora dla wnioskowanej technologii. Ze względu na prawdopodobny wpływ rozszerzenia refundacji insuliny Abasaglar zgodnie z wnioskowanym wskazaniem na wielkość udziałów w rynku pozostałych insulin z grupy insulin LAA (a więc również insuliny detemir), zasadne jest uwzględnienie insuliny detemir w analizie wpływu na budżet.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W 2014 roku w AOTMiT przeprowadzona została analiza weryfikacyjna dla insuliny Lantus (insulina glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014 w tym samym wskazaniu. W AKL wnioskodawcy uwzględniono 3 badania nowe w stosunku do badań poddanych ocenie Agencji podczas opracowania AWA dla leku Lantus. Nowe badania dotyczą porównania IG+OAD vs NPH+OAD (2 badania) i porównania IG+bolus $\pm$ OAD vs MIX+OAD (1 badanie). Włączenie nowych badań nie wpływa jednak na kierunek zależności ani na istotność statystyczną ocenianych

parametrów, nie zmienia w związku z tym wnioskowania na temat skuteczności insuliny Abasaglar względem wnioskowania o skuteczności insuliny Lantus z 2014 r.

Należy przy tym zaznaczyć, że dla wielu porównań wyniki metaanaliz nie osiągnęły istotności statystycznej, a wyniki cząstkowe poszczególnych badań w wielu sytuacjach wskazywały na odmienny kierunek zależności pomiędzy porównywanymi terapiami. Jednocześnie do AKL wnioskodawcy włączono 40 badań RCT, które obejmowały stosunkowo długie okresy obserwacji (od 12 tygodni do 5 lat). Mając to na uwadze należy uznać, że przedstawione dowody na skuteczność IG są umiarkowanej jakości.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W AWA dla leku Lantus (insulinum glargine) nr: AOTM-OT-4350-22/2014 w tym samym wskazaniu dla większości porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją a komparatorem w odniesieniu do ryzyka działań niepożądanych. Jedynie w grupie IG+OAD było istotnie niższe ryzyko działań niepożądanych prowadzących do utraty z badania (RR=0,41 [0,22; 0,76]) oraz ciężkich działań niepożądanych (RR=0,71 [0,52; 0,82]) w porównaniu do MIX+OAD. Włączenie nowych badań do analizy bezpieczeństwa nie spowodowało zmiany wnioskowania na temat bezpieczeństwa IG.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy była ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Abasaglar (insulina glargine) w leczeniu cukrzycy typu 2.

Wyniki analizy wnioskodawcy wskazują, iż terapia IG+OAD/ IG+bolus±OAD w wariacie z zaproponowanym RSS dla NFZ jest droższa i skuteczniejsza dla większości analizowanych porównań. Jedynie w stosunku do MIX terapia IG+OAD jest skuteczniejsza i jednocześnie tańsza. Oszacowana wartość wskaźnika ICUR wyniosła dla porównania IG+OAD vs NPH+OAD 17 968 zł/QALYG, dla porównania IG+OAD vs MIX wyniosła -907 zł/QALYG, natomiast dla porównania IG+OAD vs MIX+OAD wyniosła 7 263 zł/QALYG. Oszacowany ICUR dla porównania IG+bolus+OAD vs NPH+bolus+OAD wyniósł 62 668 zł/QALYG, natomiast dla porównania IG+OAD vs MIX+OAD wyniósł 9 877 zł/QALYG z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu RSS. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji, wynoszącym aktualnie 125 955 zł/QALYG.

Jedynie w perspektywie wspólnej wartość współczynnika ICUR przekroczyła wartość progu opłacalności i wyniosła odpowiednio 154 700 zł/QALYG w wariacie bez RSS w porównaniu vs. NPH+OAD oraz 212 769 zł/QALYG i 235 137 zł/QALYG dla wariantów bez i z RSS w porównaniu vs. NPH+bolus±OAD.

Dla większości porównań ICUR dla terapii insuliną Abasaglar był niższy niż dla terapii insuliną Lantus, która oceniana była w AOTMiT w 2014 roku analogicznym wskazaniu. Jedynie dla porównania z NPH+OAD oraz NPH+bolus±OAD (w wariacie z RSS) ICUR dla insuliny Abasaglar był wyższy

W związku z przedstawieniem randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad komparatorami w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji. Należy mieć na uwadze, że przedstawione wyniki badań nie są jednoznaczne co powoduje niepewność związaną z wykazaniem przewagi terapeutycznej ocenianej technologii medycznej nad aktualnie refundowanymi komparatorami. W ramach obliczeń własnych analitycy przeprowadzili analizę CMA.

Z CMA wynika, że z perspektywy NFZ bez uwzględnienia proponowanego (tj. z aktualnie obowiązującym) RSS roczny koszt terapii IG+OAD jest o ok. [ ] zł wyższy niż koszt terapii NPH+OAD i o ok. [ ] zł niższy niż koszt terapii mieszankami insulinowymi (w monoterapii lub +OAD). Roczny koszt terapii IG+bolus±OAD jest wyższy od rocznego kosztu terapii NPH+bolus±OAD o ok. [ ] zł i o ok. [ ] zł od terapii MIX+OAD. Cena progowa zbytu netto IG, dla której różnica kosztów pomiędzy porównywanymi terapiami wynosi 0,00 zł wynosi w wariacie bez proponowanego RSS 200 zł dla porównania IG+OAD vs NPH+OAD, oraz 287 zł dla porównania IG+OAD vs MIX lub vs MIX+OAD. Cena progowa IG wynosi odpowiednio 180 zł i 209 zł dla porównania IG+bolus±OAD vs. NPH+bolus±OAD i vs. MIX+OAD. Analiza minimalizacji kosztów z perspektywy NFZ z uwzględnieniem proponowanego RSS wykazuje, że roczny koszt terapii IG+OAD jest o ok. [ ] zł wyższy niż koszt terapii NPH+OAD i o ok. [ ] zł niższy niż koszt terapii mieszankami insulinowymi (w monoterapii lub +OAD). Roczny koszt terapii IG+bolus±OAD jest wyższy od rocznego kosztu terapii NPH+bolus±OAD o ok. [ ] zł i o ok. [ ] zł od terapii MIX+OAD.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na oszczędności po stronie płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji insuliny Abasaglar w pełnym wskazaniu cukrzycy typu 2 w wariantcie z zaproponowanym RSS. Oszczędności wyniosą od [redacted] zł w pierwszym roku do [redacted] zł w czwartym roku obowiązywania decyzji refundacyjnej (zmniejszenie wydatków płatnika publicznego na insuliny uwzględnione ogółem od [redacted]). W wariantcie bez RSS wydatki dla NFZ wzrosną w kolejnych latach o 2,3 mln zł do 3,6 mln zł (wzrost wydatków płatnika na insuliny ogółem o 0,52% - 0,76%).

W AWA dla leku Lantus podjęcie pozytywnej decyzji o rozszerzeniu wskazania refundacyjnego do pacjentów z cukrzycą typu 2 dla insulin długodziałających, związane było z dodatkowymi kosztami z perspektywy NFZ wynoszącymi w wariantcie z zaproponowanym RSS (z obowiązującym ówczesnie RSS): ok 6,1 mln zł (20,3 mln zł) w 2015 r. i 9,6 mln zł (30,7 mln zł) w 2016 r., przy czym koszty inkrementalne na insulinę glarginę w wariantcie z nowym RSS (obowiązującym ówczesnie RSS) wynosiły: 23,2 - 35,4 mln zł (34,6 - 52,4 mln zł) w latach 2015-2016. Wyniki analizy wpływu na budżet oszacowane dla rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla insuliny Lantus były wyższe niż w przypadku insuliny Abasaglar.

Podjęcie pozytywnej decyzji o rozszerzeniu refundacji insuliny Abasaglar spowoduje wzrost miesięcznych wydatków u pacjentów, którzy stosowali insuliny NPH lub MIX, natomiast zmniejszenie wydatków u pacjentów, którzy stosowali insulinę Lantus lub Levemir.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono 12 rekomendacji dla produktów zawierających insulinę glargine, w tym 5 dla insuliny Abasaglar. Wszystkie rekomendacje dla insuliny Abasaglar były pozytywne. Zwracano w nich głównie uwagę na podobne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne insuliny Abasaglar i insuliny referencyjnej Lantus oraz na niższą cenę insuliny biopodobnej Abasaglar. Jednocześnie, w stosunku do insuliny glargine porównywanej do insulin bazowych NPH zaznaczano, że wykazuje zbliżoną skuteczność lub może być skuteczniejsza niż NPH w zakresie redukcji epizodów hipoglikemii lecz nie uzasadnia to znacząco wyższych kosztów wnioskowanej terapii.

### **Uwagi dodatkowe**

W 2015 roku ok. 168 tys. osób (9%) spośród populacji pacjentów z cukrzycą (typu 1 oraz typu 2) stosujących insulinoterapię stanowiły osoby po 75 roku życia (dane NFZ). 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. Urz. Min. Zdr. 2016.79) od dnia 1.09.2016 roku osoby te uzyskały uprawnienie do bezpłatnych insulin z grupy LAA.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Hermanns 2015 Hermanns N., Treatment satisfaction and quality-of-life between type 2 diabetes patients initiating long- vs. intermediate-acting basal insulin therapy in combination with oral hypoglycemic agents – a randomized, prospective, crossover, open clinical trial, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4459660/> dostęp: 9.09.2016
- Home 2015 Home P.D., Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naive people with type 2 diabetes, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4282751/> dostęp: 9.09.2016
- Oikonomu 2014 Oikonomu D., Influence of insulin and glargine on outgrowth and number of circulating endothelial progenitor cells in type 2 diabetes patients: a partially double-blind, randomized, three-arm unicenter study, [http://download.springer.com/static/pdf/605/art%253A10.1186%252Fs12933-014-0137-4.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fcardiab.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%252Fs12933-014-0137-4&token2=exp=1473421449~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F605%2Fart%25253A10.1186%25252Fs12933-014-0137-4.pdf\\*~hmac=032830ae585af32dada257f59dc55eb294d05895ab2418f34cac31c2b0910cc6](http://download.springer.com/static/pdf/605/art%253A10.1186%252Fs12933-014-0137-4.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fcardiab.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%252Fs12933-014-0137-4&token2=exp=1473421449~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F605%2Fart%25253A10.1186%25252Fs12933-014-0137-4.pdf*~hmac=032830ae585af32dada257f59dc55eb294d05895ab2418f34cac31c2b0910cc6) dostęp: 9.09.2016
- Vora 2015 Vora J., Intensifying insulin regimen after basal insulin optimization in adults with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, open-label trial comparing insulin glargine plus insulin glulisine with biphasic insulin aspart (LanScape), *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17: 1133–1141, 2015.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ADA 2016 Standards of Medical Care in Diabetes – 2016, [http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement\\_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2015/12/21/39.Supplement_1.DC2/2016-Standards-of-Care.pdf), dostęp: 29.08.2016
- AWMSG 2013 Appraisal information insulin glargine (Lantus®) 100 units/ml solution for injection <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2307> dostęp: 15.09.2016
- AWMSG 2015 AWMSG Secretariat Assessment Report Insulin glargine (Abasaglar®) 100 units/ml solution for injection, <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2307>, dostęp: 9.09.2016
- CADTH 2006 CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION INSULIN GLARGINE RESUBMISSION(Lantus – Sanofi Aventis Canada Inc.) [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Lantus\\_Oct25-06.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Lantus_Oct25-06.pdf) dostęp: 15.09.2016
- CADTH 2016 CADTH CANADIAN DRUG EXPERT COMMITTEE FINAL RECOMMENDATION INSULIN GLARGINE (Basaglar — Eli Lilly Canada) Indications: Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus, [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0451\\_complete\\_Basaglar-Apr\\_19-16-e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SE0451_complete_Basaglar-Apr_19-16-e.pdf), dostęp: 9.09.2016
- HAS 2014 TRANSPARENCY COMMITTEE Opinion 7 May 2014, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/lantus\\_en\\_ct12976\\_prabo\\_2015-01-15\\_15-59-39\\_372.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-01/lantus_en_ct12976_prabo_2015-01-15_15-59-39_372.pdf), dostęp: 15.09.2016
- HAS 2015 COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 23 septembre 2015 ABASAGLAR 100 unités/mL, solution injectable, [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14408\\_ABASAGLAR\\_PIS\\_INS\\_Avis2\\_CT14408.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14408_ABASAGLAR_PIS_INS_Avis2_CT14408.pdf) dostęp: 9.09.2016
- IDF 2012 ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium Type 2 diabetes in the child and adolescent  
ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014, Compendium Type 2 diabetes in the child and adolescent, [http://c.ymcdn.com/sites/www.ispad.org/resource/resmgr/Docs/CPCG\\_2014\\_CHAP\\_3.pdf](http://c.ymcdn.com/sites/www.ispad.org/resource/resmgr/Docs/CPCG_2014_CHAP_3.pdf) dostęp: 29.08.2016  
Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence  
Aktualizacja wytycznych z 2011: Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence, <http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-in-Childhood-and-Adolescence-Guidelines.pdf> dostęp: 29.08.2016



IDF/ISPAD 2014	<p>ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014, Compendium Type 2 diabetes in the child and adolescent,  <a href="http://c.ymcdn.com/sites/www.ispad.org/resource/resmgr/Docs/CPCG_2014_CHAP_3.pdf">http://c.ymcdn.com/sites/www.ispad.org/resource/resmgr/Docs/CPCG_2014_CHAP_3.pdf</a> dostęp: 29.08.2016</p>
	<p>Aktualizacja wytycznych z 2011: Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetes in Childhood and Adolescence,  <a href="http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-in-Childhood-and-Adolescence-Guidelines.pdf">http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-in-Childhood-and-Adolescence-Guidelines.pdf</a> dostęp: 29.08.2016</p>
NCPE 2015	<p><a href="http://www.ncpe.ie/drugs/insulin-glargine-abasaglar/">http://www.ncpe.ie/drugs/insulin-glargine-abasaglar/</a> dostęp: 15.09.2016</p>
NCPE 2015a	<p><a href="http://www.ncpe.ie/drugs/insulin-glargine-u300-toujeo/">http://www.ncpe.ie/drugs/insulin-glargine-u300-toujeo/</a> dostęp: 15.09.2016</p>
NICE 2015	<p>Type 2 diabetes in adults Type 2 diabetes in adults: management  <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/evidence/full-guideline-2185320349">https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/evidence/full-guideline-2185320349</a> dostęp: 29.08.2016</p>
Opinia RK z dnia 29 marca 2010 r.	<p>Opinia Rady Konsultacyjnej z dnia 29 marca 2010 r. w sprawie oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine (Lantus®) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2  <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/SRP/U_7_89_130318_stanowisko_52_Lantus_wstrzykiwacze.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/SRP/U_7_89_130318_stanowisko_52_Lantus_wstrzykiwacze.pdf</a> dostęp: 19.08.2016</p>
PBAC 2014	<p>5.31 INSULIN GLARGINE 3 mL cartridges, 100 IU/mL; Basaglar®; Eli Lilly.  <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/insulin-glargine-psd-march-2015.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-03/Files/insulin-glargine-psd-march-2015.pdf</a> dostęp: 9.09.2016</p>
PHARMAC 2010	<p>Lantus (insulin glargine), Apidra (insulin glulisine), Proctosedyl (hydrocortisone with cinchocaine) and Betadine (povidone iodine) funding proposal approved  <a href="http://www.pharmac.govt.nz/2010/06/30/2010-06-30%20Notification%20of%20approved%20Lantus.%20Apidra.%20Proctosedyl%20and%20Betadine%20funding%20proposals.pdf">http://www.pharmac.govt.nz/2010/06/30/2010-06-30%20Notification%20of%20approved%20Lantus.%20Apidra.%20Proctosedyl%20and%20Betadine%20funding%20proposals.pdf</a> dostęp: 15.09.2016</p>
Prescrire 2015	<p>Glucose-lowering treatment of type 2 diabetes. Part II - Glucose-lowering options after metformin: a difficult choice based largely on adverse effects; Prescrire International 2015 ; 24 (160) : 130-135</p>
PTD 2016	<p>Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego <a href="https://journals.viamedica.pl/diabetologia_kliniczna/issue/view/3554">https://journals.viamedica.pl/diabetologia_kliniczna/issue/view/3554</a> dostęp: 9.09.2016</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT z dnia 8 września 2014 r.	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 212/2014 z dnia 8 września 2014 r.  <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/REK/RP_212_2014_Lantus.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/REK/RP_212_2014_Lantus.pdf</a> dostęp: 19.08.2016</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT z dnia 18 marca 2013 r.	<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r  <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/REK/RP_32_2013_Lantus_06.pdf</a> dostęp: 19.08.2016</p>
SIGN 2014	<p>Management of diabetes. A national clinical guideline <a href="http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf">http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf</a> dostęp: 29.08.2016</p>
SMC 2013	<p><a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/860_13_insulin_glargine_Lantus/insulin_glargine_Lantus">http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/860_13_insulin_glargine_Lantus/insulin_glargine_Lantus</a> dostęp: 15.09.2016</p>
SMC 2015	<p><a href="http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1078_15_insulin_glargine_Toujeo/insulin_glargine_Toujeo_ABB">http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1078_15_insulin_glargine_Toujeo/insulin_glargine_Toujeo_ABB</a> dostęp: 15.09.2016</p>
Stanowiska RP z dnia 18 marca 2013 r.	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r.  <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/SRP/U_7_88_130318_stanowisko_51_Lantus_wklady.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/SRP/U_7_88_130318_stanowisko_51_Lantus_wklady.pdf</a> dostęp: 19.08.2016</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 52/2013 z dnia 18 marca 2013 r.  <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/SRP/U_7_89_130318_stanowisko_52_Lantus_wstrzykiwacze.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/SRP/U_7_89_130318_stanowisko_52_Lantus_wstrzykiwacze.pdf</a> dostęp: 19.08.2016</p>
Stanowiska RP z dnia 8 września 2014 r.	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 264/2014 z dnia 8 września 2014 r  <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/SRP/U_32_534_140908_stanowisko_265_Lantus_w_ref.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/SRP/U_32_534_140908_stanowisko_265_Lantus_w_ref.pdf</a> dostęp: 19.08.2016</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 265/2014 z dnia 8 września 2014 r  <a href="http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/SRP/U_32_533_140908_stanowisko_264_Lantus_w_ref.pdf">http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/SRP/U_32_533_140908_stanowisko_264_Lantus_w_ref.pdf</a> dostęp: 19.08.2016</p>

**Pozostale publikacje**

- Andel 2008 Andel M. A multinational, multi-centre, observational, cross-sectional survey assessing diabetes secondary care in Central and Eastern Europe (DEPAC Survey) *Diabet Med.* 2008 Oct;25(10):1195-203
- AWA Lantus Analiza weryfikacyjna Agencji do zlecenia 144/2014  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/144/AWA/144\\_AWA\\_OT\\_4350\\_22\\_Lantus\\_cukrzyca\\_typ2\\_2014.09.01.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/144/AWA/144_AWA_OT_4350_22_Lantus_cukrzyca_typ2_2014.09.01.pdf) dostęp: 14.09.2016
- Bagust 2005 Bagust A., Modelling EuroQol health-related utility values for diabetic complications from CODE-2 data *Health Econ.* 14: 217–230 (2005)
- Beaudet 2014 Beaudet A., Review of Utility Values for Economic Modeling in Type 2 Diabetes *VALUE IN HEALTH* 17 (2014) 462 – 470
- ChPL Abasaglar Charakterystyka Produktu Leczniczego Abasaglar [http://leki.urpl.gov.pl/files/23\\_Abasaglar.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/23_Abasaglar.pdf)  
dostęp: 14.09.2016
- Clarke 2002 Clarke P., Estimating Utility Values for Health States of Type 2 Diabetic Patients Using the EQ-5D (UKPDS 62), *Med Decis Making* 2002; 22; 340
- Currie 2006 Currie C. J., Multivariate models of health – related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes *Current Medical Research And Opinion* VOL. 22, NO. 8, 2006
- EMA 2009 European Medicines Agency update on safety of insulin glargine  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/11/news\\_detail\\_000072.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000072.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)  
dostęp: 6.09.2016
- EMA 2009a [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2009/11/news\\_detail\\_000066.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2009/11/news_detail_000066.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)  
dostęp: 6.09.2016
- EMA 2013 European Medicines Agency update on safety of insulin glargine - Update  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2013/05/WC500143823.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2013/05/WC500143823.pdf)  
dostęp: 6.09.2016
- Evans 2014 Evans M., 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 Obes Metab.* 2014 Apr;16(4):366-75
- FDA 2009 Early Communication About Safety of Lantus (insulin glargine)  
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm169722.htm>  
dostęp: 6.09.2016
- FDA 2011 Drugs Drug Safety and Availability FDA Drug Safety Communication: Update to ongoing safety review of Lantus (insulin glargine) and possible risk of cancer  
<http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm239376.htm>  
dostęp: 6.09.2016
- FDA 2015 Lantus (insulin glargine [rDNA origin] injection) solution  
<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm373727.htm>  
dostęp: 6.09.2016
- Jankowski 2011 Jankowski M. Specialty outpatient care of diabetic patients in Poland – are we far from treatment targets? [http://pamw.pl/sites/default/files/pAMW\\_2011-11\\_78-Bala\\_0.pdf](http://pamw.pl/sites/default/files/pAMW_2011-11_78-Bala_0.pdf) dostęp: 14.09.2016
- Kinalska 2004 Kinalska I. Koszty cukrzycy typu 2 w Polsce (Badanie CODIP)  
[https://journals.viamedica.pl/diabetologia\\_kliniczna/article/view/8697/7404](https://journals.viamedica.pl/diabetologia_kliniczna/article/view/8697/7404) dostęp: 14.09.2016
- Komunikat NFZ DGL za rok 2015 Wartość refundacji cen leków według kodów EAN (styczeń - grudzień 2015)  
<http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl.6839.html> dostęp: 14.09.2016
- Lechleitner 2005 Lechleitner M., Insulin glargine in combination with oral antidiabetic drugs as a cost-equivalent alternative to conventional Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus *Wien Klin Wochenschr.* 2005 Sep;117(17):593-8
- Mittendorf 2009 Mittendorf T., Evaluation of exenatide vs. insulin glargine in type 2 diabetes: cost-effectiveness analysis in the German setting *Diabetes Obes Metab.* 2009 Nov;11(11):1068-79



- NICE 2015a NICE, Diabetes mellitus type 1 and type 2: insulin glargine biosimilar (Abasaglar)  
<https://www.nice.org.uk/guidance/esnm64/resources/diabetes-mellitus-type-1-and-type-2-insulin-glargine-biosimilar-abasaglar-1502681105222341>, dostęp: 15.09.2016
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. Obwieszczenie z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016  
<http://www.bip.mz.gov.pl/wp-content/uploads/2016/04/zalacznik-do-obwieszczenia-2.pdf>  
dostęp: 14.09.2016
- Pscherer 2010 Pscherer S., Cost comparison of insulin glargine with insulin detemir in a basal-bolus regime with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes in Germany  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2921814/pdf/GMS-08-17.pdf> dostęp: 14.09.2016
- APD Lantus 2012 Analiza problemu decyzyjnego. Zastosowanie insuliny glargine (lantus) w terapii cukrzycy typu 1 oraz w terapii cukrzycy typu 2  
[http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/014/AW/14\\_AW\\_OT\\_4350\\_1\\_Lantus\\_APD\\_2013.03.07.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/014/AW/14_AW_OT_4350_1_Lantus_APD_2013.03.07.pdf)  
dostęp: 19.08.2016
- Szczeklik 2014, 2015 Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Opracowanie pod redakcją Piotra Gajewskiego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2014
- Wasserfallen 2004 Wasserfallen J., Quality of life on chronic dialysis: comparison between haemodialysis and peritoneal dialysis  
<http://ndt.oxfordjournals.org/content/19/6/1594.long> dostęp: 14.09.2016
- Witek 2012 Witek P., The Polish Diabetes Registry for Adults — a pilot study  
[https://journals.viamedica.pl/diabetologia\\_kliniczna/article/viewFile/18646/14665](https://journals.viamedica.pl/diabetologia_kliniczna/article/viewFile/18646/14665) dostęp: 14.09.2016

## 14. Załączniki

Analiza problemu decyzyjnego dla leku Abasaglar stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2, ██████████  
██████████, Kraków, 2016

Analiza efektywności klinicznej dla leku Abasaglar stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2, ██████████  
██████████, Kraków, 2016

Analiza ekonomiczna dla leku Abasaglar stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2, ██████████  
██████████, Kraków 2016

Analiza wpływu na system ochrony dla leku Abasaglar stosowanego w leczeniu cukrzycy typu 2, ██████████  
██████████, Kraków, 2016

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Abasaglar w odpowiedzi na uwagi Prezesa AOTMiT zawarte w piśmie Ministra Zdrowia znak MZ-PLR.4600.1240(2).2016.MR.