

# Insulina degludec (Tresiba<sup>®</sup>) w leczeniu cukrzycy

Analiza kliniczna

Warszawa, 2020

**Autorzy**

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

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel./fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

**Zamawiający**

[Redacted]  
[Redacted]  
[Redacted]

# Spis treści

<b>Spis treści</b> .....	<b>2</b>
<b>Wykaz skrótów i akronimów</b> .....	<b>5</b>
<b>Streszczenie</b> .....	<b>6</b>
<b>Słowa kluczowe</b> .....	<b>9</b>
<b>1 Cel raportu</b> .....	<b>10</b>
<b>2 Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>11</b>
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne .....	12
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania .....	15
<b>3 Metody</b> .....	<b>16</b>
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia .....	16
3.1.1 Kryteria włączenia .....	16
3.1.2 Kryteria wykluczenia .....	18
3.2 Źródła danych .....	18
3.3 Strategia wyszukiwania badań .....	19
3.4 Selekcja informacji .....	20
3.5 Ocena wiarygodności badań .....	21
3.6 Strategia ekstrakcji danych .....	21
3.7 Analiza statystyczna .....	22
<b>4 Wyniki przeglądu systematycznego</b> .....	<b>23</b>
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych .....	23
4.1.1 Holmes 2019 .....	23
4.1.2 Ocena jakości badań wtórnych .....	24
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	25
4.2.1 Metody badań randomizowanych .....	28
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych .....	32
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia .....	33
4.2.4 Charakterystyka populacji .....	33
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych .....	36
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia .....	36
4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych .....	39
<b>5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ - DEG vs DET</b> .....	<b>40</b>
5.1 Zmiana HbA1c .....	41
5.1.1 Zmiana HbA1c w podgrupach wiekowych .....	42
5.2 Zmiana FPG .....	43
5.2.1 Zmiana FPG w podgrupach wiekowych .....	43

5.3	Zmiana SMPG .....	44
5.3.1	Zmiana SMPG w podgrupach wiekowych.....	45
5.4	Dawka insuliny .....	45
<b>6</b>	<b>ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA - DEG vs DET .....</b>	<b>48</b>
6.1	Zdarzenia niepożądane .....	52
6.2	Poważne zdarzenia niepożądane .....	53
6.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia .....	54
6.4	Hipoglikemia .....	55
6.5	Hiperglikemia .....	59
6.6	Nawracająca ketoza.....	63
6.7	Masa ciała.....	63
<b>7</b>	<b>Dodatkowe dowody naukowe .....</b>	<b>65</b>
7.1	Biester 2014.....	65
7.2	iDEA12 .....	71
7.3	Hathout 2003.....	77
<b>8</b>	<b>Analiza efektywności praktycznej.....</b>	<b>79</b>
8.1	Bohn 2017 .....	79
8.2	Elahi 2019 .....	80
8.3	Kochar 2018 .....	82
8.4	Predieri 2018 .....	83
8.5	Schmitt 2020 .....	84
8.6	Tumini 2020 .....	85
8.7	Tumini 2020b.....	86
8.8	Ocena jakości badań .....	87
<b>9</b>	<b>Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....</b>	<b>89</b>
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 89	
9.2	Europejska Agencja Leków .....	89
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków.....	89
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych .....	90
<b>10</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>93</b>
<b>11</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>96</b>
<b>12</b>	<b>Wyniki końcowe .....</b>	<b>101</b>
<b>13</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>103</b>
<b>14</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>105</b>
14.1	Strategia wyszukiwania badań dla insuliny glargine i detemir .....	105
14.2	Wyniki wyszukiwania badań dla insuliny glargine i detemir .....	108
14.3	Wytyczne ustalania dawki insuliny na początku badania (badanie BEGIN Young 1).....	109

14.4	Arkusze oceny badania wg Jadad .....	110
14.5	Arkusze oceny badania wg skali Cochrane .....	111
14.6	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2 .....	112
14.7	Spis badań włączonych .....	119
14.8	Spis badań wykluczonych .....	121
14.9	Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych .....	128
14.10	Zgodność z minimalnymi wymaganiami .....	130
<b>Spis rysunków.....</b>		<b>133</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>135</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>139</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>95%CI</b>	95% przedział ufności (ang. <i>95% confidence interval</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BMI</b>	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>DEG</b>	insulina degludec
<b>DET</b>	insulina detemir
<b>EMA</b>	European Medicines Agency
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FPG</b>	stężenie glukozy na czczo w osoczu (ang. <i>Fasting Plasma Glucose</i> )
<b>GLP-1</b>	glukagonopodobny peptyd 1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HbA1c</b>	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i> )
<b>HTA</b>	<i>Health Technology Assessment</i>
<b>IDF</b>	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna
<b>ITT</b>	zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>MD</b>	średnia różnica (ang. <i>mean difference</i> )
<b>na</b>	nie dotyczy (ang. <i>not applicable</i> )
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>N<sub>i</sub></b>	liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję
<b>N<sub>k</sub></b>	liczba chorych w grupie przyjmujących komparator
<b>NNH</b>	liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
<b>ns</b>	brak istotności statystycznej (ang. <i>non-significant</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>SDS</b>	wynik odchylenia standardowego (ang. <i>standard deviation score</i> )
<b>SMPG/SMBG</b>	własny pomiar glukozy w osoczu/we krwi (ang. <i>Self Monitoring of Plasma Glucose/Self-Measured Blood Glucose</i> )

# Streszczenie

## Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec (Tresiba®) w następującym wskazaniu:

*Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. 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 o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).*

Analiza objęła populacje chorych, w których produkt Tresiba® nie jest obecnie refundowany, a więc populacje:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq$ 8%;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Należy zaznaczyć, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation* (IDF) w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.<sup>11</sup>

Mając na uwadze wytyczne praktyki kliniczne oraz dostępność refundowanych opcji terapeutycznych w Polsce, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto długodziałające analogi insuliny: insulina detemir i insulina glargine.

## Metody

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych i na podstawie wytycznych dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) oraz z uwzględnieniem minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych.

Przeprowadzono systematyczny przegląd piśmiennictwa z datą odcięcia 01 września 2020 r. w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach agencji odpowiedzialnych za rejestrację leków. Korzystano także z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Jakość badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych - za pomocą skali AMSTAR 2.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych, oraz opracowań wtórnych. W przypadku cukrzycy typu 2, z uwagi na znacznie mniejszą skalę problemu zdrowotnego, a tym samym spodziewany brak badań randomizowanych, poszukiwano także badań z niższego poziomu wiarygodności, tj.: badań eksperymentalnych bez randomizacji, badań jednoramiennych i obserwacyjnych.

## Wyniki przeglądu

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną detemir w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 (badanie BEGIN Young 1).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec ze stosowaniem insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec z wybranymi komparatorami w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2. Nie zidentyfikowano również badań umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

### **Analiza skuteczności dla bezpośredniego porównania insuliny degludec z insuliną detemir na podstawie badania BEGIN Young 1 wykazała:**

- po 26 tygodniach leczenia brak różnic (ang. *non-inferiority*) pomiędzy DEG i DET w zakresie redukcji HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych (MD=0,15 p.p. [95%CI: -0,03; 0,32], [non-inferiority]; MD=-1,6 mmol/mol [95%CI: -0,3; 3,5], p=ns);
- po 52 tygodniach brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy DEG i DET zakresie redukcji HbA1c (MD=-0,01 p.p. [95%CI: -0,20; 0,19], p=ns);
- po 26 tygodniach brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy DEG i DET zakresie redukcji FPG (MD=-0,42 mmol/l [95%CI: -1,65; 0,81], p=ns);
- po 52 tygodniach leczenia istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie następujących punktów końcowych:
  - redukcja FPG: MD=-1,62 mmol/l [95%CI: -2,84; -0,41], p=0,009;
  - redukcja SMPG (pomiar 8-punktowy): MD=-0,79 mmol/l [95%CI: -1,32; -0,26], p=0,0036.

### **Bezpośrednia ocena bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir po 52 tygodniach leczenia na podstawie badania BEGIN Young 1 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEG i DET w zakresie występowania:**

- zdarzeń niepożądanych (OR=1,42 [95%CI: 0,67; 3,00], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,09], p=ns);
- poważnych zdarzeń niepożądanych (OR=1,15 [95%CI: 0,56; 2,33], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (OR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,75], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,005], p=ns).
- potwierdzonej hipoglikemii (OR=2,38 [95%CI: 0,60; 9,34], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns);
- nocnej potwierdzonej hipoglikemii (OR=1,30 [95%CI: 0,80; 2,10], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,04; 0,14], p=ns);
- ciężkiej hipoglikemii (OR=1,36 [95%CI: 0,76; 2,44], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,12], p=ns);
- ciężkich epizodów hipoglikemii klasyfikowanych zewnętrznie (OR=1,33 [95%CI: 0,73; 2,44], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,11], p=ns),



- hipoglikemii nie ciężkiej (OR=1,01 [95%CI: 0,29; 3,54], p=ns; RD=0,0002 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns);
- hipoglikemii nie do sklasyfikowania (OR=5,15 [95%CI: 0,60; 44,52], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,004; 0,05], p=ns);
- hiperglikemii (OR=0,99 [95%CI: 0,06; 16,02], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns);
- hiperglikemii z objawami (OR=1,49 [95%CI: 0,94; 2,35], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,01; 0,18], p=ns);
- nawracającej ketozy (zdefiniowanej jako więcej niż jeden epizod podczas 26-tyg. okresu leczenia lub fazy przedłużonej badania) u chorych leczonych insulina degludec i insulina detemir (OR=0,63 [95%CI: 0,33; 1,20], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,12; 0,02], p=ns).

oraz istotnie statystycznie większy wzrost wyniku odchylenia standardowego masy ciała po 52 tygodniach u chorych leczonych insulina degludec w porównaniu do insuliny detemir (MD=0,17 [95%CI: 0,10; 0,25], p<0,0001).

### **Wnioski**

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, insulina degludec (Tresiba®) może być uznana za cenną nową opcję terapeutyczną w leczeniu dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, dzięki zapewnieniu zbliżonej długofalowej kontroli glikemii takiej jak w przypadku insuliny detemir, przy zmniejszonym zapotrzebowaniu na insulinę bazową i porównywalnym bezpieczeństwie.

Z uwagi na efekt klasy, ograniczenia wynikające z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, a także na wykazaną w metaanalizie Holmes 2019 porównywalną skuteczność insulin degludec, glargine i detemir w zakresie kontroli glikemii dla wszystkich analizowanych porównań i populacji, można przyjąć, że skuteczność insuliny degludec jest porównywalna do obserwowanej dla insuliny glargine także w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.

Ze względu na znacznie mniejszą skalę problemu zdrowotnego w przypadku dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2, ograniczoną liczbę dowodów naukowych oraz fakt, iż wyniki badania BEGIN Young 1 przyczyniły się do rozszerzenia wskazania rejestracyjnego insuliny degludec o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą, niezależnie od jej typu, ekstrapolacja wyników zdrowotnych dla populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 na podstawie danych dotyczących dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz dorosłych z cukrzycą typu 2 uzasadnia stosowanie insuliny degludec także u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

Rozszerzenie wskazania refundacyjnego preparatów Tresiba® (insulina degludec) jest wynikiem zgłaszanej przez klinicystów potrzeby dostępu do leku w analizowanej populacji chorych, natomiast samo rozszerzenie wskazania refundacyjnego możliwe jest dzięki rozszerzeniu wskazania rejestracyjnego w 2014 roku<sup>1</sup> o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą niezależnie od jej typu, na podstawie wyników badania klinicznego BEGIN Young 1. Z uwagi na refundację pozostałych długodziałających analogów insuliny (insuliny glargine i insuliny detemir) w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w wieku od 2 lat oraz w populacji chorych z cukrzycą typu 2 bez ograniczeń wiekowych, rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla insuliny degludec (Tresiba®) będzie służyło zachowaniu równej dostępności poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina degludec, insulina glargine, insulina detemir) dla dzieci i młodzieży z cukrzycą.

## Słowa kluczowe

insulina degludec, cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2, analiza kliniczna

# 1 Cel raportu

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec (Tresiba®) w następującym wskazaniu:

*Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. 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 o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).*

Analiza objęła populacje chorych, w których produkt Tresiba® nie jest obecnie refundowany, a więc populacje:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq$ 8%;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Należy zaznaczyć, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation* (IDF) w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.<sup>11</sup> Również wytyczne ISPAD z 2018 r.<sup>2</sup> wskazują, że cukrzyca typu 1 jest najczęstszą postacią cukrzycy u młodych ludzi, w szczególności w populacjach o pochodzeniu europejskim (>90% wszystkich przypadków cukrzycy). Z kolei wg publikacji *Myśliwiec 2018*<sup>3</sup> cukrzyca typu 1 stanowi 98% przypadków cukrzycy w populacji pediatrycznej.

Mając na uwadze wytyczne praktyki kliniczne oraz dostępność refundowanych opcji terapeutycznych w Polsce, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto długodziałające analogi insuliny: insulina detemir i insulina glargine.

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie [REDAKTOWANE] *Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020*.

## 2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opis obszarów zdefiniowanych w ramach schematu PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie: [REDACTED]

[REDACTED] *Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu cukrzycy. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2020.* Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec wg schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;</li> <li>• młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8%;</li> <li>• młodzież i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii</li> </ul>
Interwencja (I)	Insulina degludec (Tresiba®, [REDACTED])
Komparator (C)	Długodziałające analogi insuliny: <ul style="list-style-type: none"> <li>• insulina detemir,</li> <li>• insulina glargine</li> </ul>
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kontrola glikemii: <ul style="list-style-type: none"> <li>o poziom HbA<sub>1c</sub> - zmiana w stosunku do wartości początkowej;</li> <li>o poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;</li> <li>o poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;</li> </ul> </li> </ul> <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdarzenia niepożądane,</li> <li>• poważne zdarzenia niepożądane,</li> <li>• zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,</li> <li>• hipoglikemia,</li> <li>• hiperglikemia,</li> <li>• zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• opracowania wtórne,</li> <li>• badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.</li> </ul>

\*Populacje, w których produkt Tresiba® nie jest obecnie refundowany; pełne brzmienie wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla insuliny degludec (Tresiba®) jest następujące:

*Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów*

leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

## 2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Cukrzyca jest chorobą społeczną.<sup>4</sup> Zgodnie z danymi Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, ang. *International Diabetes Federation*)<sup>11</sup>, szacuje się, że 463 mln ludzi choruje na cukrzycę (dane na 2019 r.). Przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie 578 mln osób chorych na cukrzycę, a w 2045 r. - 700 mln.<sup>11</sup>

Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, a najbardziej u osób w średnim wieku (45-64 lat). Zjawiskowo to jest szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się i odzwierciedla tendencję do rozpoznawania choroby w coraz młodszych wiekach, a nie jak dotychczas - zwiększenia chorobowości wraz z wiekiem. Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% - cukrzyca nieznana (nierozpoznana). ONZ uznała cukrzycę za niezakaźną chorobę epidemiczną.<sup>4</sup>

Chorobowość w **cukrzycy typu 1** w Polsce szacuje się na 0,3%. Zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) w Polsce, podobnie jak w większości krajów, zwiększa się od połowy lat 90. XX w.; w latach 1989-2014 wynosiła średnio 10,2 i wykazywała wyraźny trend wzrostowy. Wiek zachorowania: na ogół <30. r. ż. (wyjątek LADA); dwa szczyty zapadalności - większy w 10.-12. r.ż. (rok wcześniej u dziewcząt niż u chłopców), mniejszy w 16.-19. r. ż.<sup>4</sup>

Chorobowość w **cukrzycy typu 2** w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima i niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na 200. Wiek zachorowania: na ogół >30 r.ż., zapadalność zwiększa się z wiekiem do 75 r.ż., później się zmniejsza. Umieralność: w Polsce 15 na 100 000 osób (> 75. r.ż. ->120), 70% zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.<sup>4</sup>

W latach 2000-2009 w pięciu ośrodkach Stanach Zjednoczonych przeprowadzono badanie SEARCH<sup>5</sup>, które reprezentuje największe i najbardziej zróżnicowane badanie w cukrzycy wśród młodzieży w Stanach Zjednoczonych. W badaniu uwzględniono chorych w wieku poniżej 20 lat. Zgodnie z wynikami badania chorobowość cukrzycy w 2001 r. wyniosła 1,8 na tys. osób, a w 2009 r. 2,2 w przeliczeniu na tys. osób młodych.<sup>5</sup>

**Wyniki badania wskazują na większą chorobowość w cukrzycy typu 1 niż typu 2 w analizowanej populacji chorych.** Zgodnie z klasyfikacją typów cukrzycy wg ADA, w badaniu SEARCH 54,5% przypadków sklasyfikowano jako typ 1 (autoimmunologiczny, insulinowrażliwy), podczas gdy 15,9% przypadków zostało sklasyfikowanych jako typ 2 (nie autoimmunologiczny, cukrzyca insulinooporna).<sup>5</sup>

Zapadalność (w przeliczeniu na 100 tys. na rok) w latach 2002-2003 oszacowano na 24,6, co w przeliczeniu daje 15 tys. nowych chorych z cukrzycą typu 1 i 3 700 chorych z cukrzycą typu 2 rocznie. W latach 2008-2009 zaobserwowano wzrost liczby nowych przypadków do ok. 18 tys. chorych z cukrzycą typu 1 i 5 tys. chorych z cukrzycą typu 2.<sup>5</sup>

Cukrzyca typu 2, tradycyjnie uważana za zaburzenie metaboliczne występujące jedynie u dorosłych, stała się bardziej powszechna nie tylko u młodych dorosłych, ale również u nastolatków, a czasami i u dzieci.<sup>2,6</sup> Dodatkowo wytyczne ISPAD z 2018 r.<sup>2</sup> wskazują na ograniczone dane epidemiologiczne. Częstość występowania i zapadalność na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży na całym świecie znacznie różni się w zależności od kraju, kategorii wiekowej czy grupy etnicznej. W większości krajów cukrzyca typu 2 stanowi <10% wszystkich przypadków cukrzycy wśród dzieci i młodzieży.<sup>2</sup> Zgodnie z danymi dotyczącymi rozpowszechnienia cukrzycy typu 2 wśród młodzieży z Ameryki Północnej, w 2001 r. liczbę chorych w wieku 10-19 lat oszacowano na 42 na 100 tys. osób.<sup>6</sup> Chorobowość w cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży w Stanach Zjednoczonych wynosi około 12 na 100 tys. osób. W Europie z kolei ten typ cukrzycy u dzieci i młodzieży wstępuje rzadko (około 2,5 na 100 tys. osób).<sup>7</sup>

Wg danych przedstawionych w wytycznych ISPAD z 2018 r.<sup>2</sup> Największą częstość występowania cukrzycy typu 2 stwierdzono amerykańskich Indian (1,2 na 1 000 osób [0,96; 1,51]); chorych rasy czarnej (1,06 na 1 000 osób [0,93; 1,22]) oraz u Hiszpanów (0,79 na 1 000 osób [95%ci: 0,70; 0,88]).

Wytyczne ISPAD 2018 wskazują również, że zgodnie z wynikami badań epidemiologicznych zapadalność na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży mieści się w zakresie od 1 do 51 przypadków na 1 000 osób. Rosnące wskaźniki zapadalności na cukrzycę typu 2 w populacji pediatrycznej odnotowano w Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Japonii, Austrii, Wielkiej Brytanii i Niemczech.<sup>2</sup>

Wyniki przeglądu systematycznego Farsani 2013<sup>8</sup>, którego celem był przegląd dostępnych danych dotyczących chorobowości i zapadalności na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży, na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych, wskazują na najniższe wskaźniki zapadalności i chorobowości w krajach europejskich. Wyniki badania przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii wskazują na niższy wskaźnik zachorowalności na cukrzycę typu 2 u osób rasy białej w porównaniu do osób rasy czarnej i mieszkańców Azji Południowej (0,35 vs odpowiednio 3,9 i 1,25 przypadków na 100 tys. pacjentolat).<sup>9</sup>

**Należy również zwrócić uwagę, iż zapadalność na cukrzycę typu 2 w populacji pediatrycznej jest niska w porównaniu do zapadalności na cukrzycę typu 1.** Wg niektórych naukowców, cukrzyca typu 2 u dzieci i młodzieży nie powinna być rozpatrywana w kontekście epidemii, pomimo, iż stanowi ważny problem kliniczny.<sup>10</sup>

Wytyczne ISPAD z 2018 r.<sup>2</sup> wskazują, że cukrzyca typu 1 rozwija się co roku u około 96 tys. dzieci poniżej 15 roku życia na całym świecie. W większości krajów zachodnich cukrzyca typu 1 stanowi ponad 90% wszystkich przypadków cukrzycy u dzieci i młodzieży. Największą częstość występowania cukrzycy typu 1 w Stanach Zjednoczonych stwierdzono u chorych rasy białej (2,55/1 000 osób [95%CI: 2,48; 2,62]), a najniższą u amerykańskich Indian (0,35/1 000 osób [0,26; 0,47]). Wg ISPAD 2018 zapadalność na cukrzycę typu 1 różni się znacznie w poszczególnych w populacjach o różnym rozkładzie wieku i rasy/pochodzenia etnicznego, przy czym najwyższe wskaźniki zachorowalności obserwuje się w Finlandii, Północnej Europie i Kanadzie.

Wg danych IDF z 2019 r. w 2019 r.<sup>11</sup> liczbę chorych z cukrzycą typu 1 w wieku poniżej 20 lat na całym świecie oszacowano na 1 110 100 osób, w tym 600 900 osób w wieku 0-14 lat. Liczbę

dzieci i młodzieży z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 w 2019 r. oszacowano na 128 900 osób, z czego 76% stanowili chorzy w wieku poniżej 15 lat. Wg danych IDF Europa charakteryzuje się największą liczbą dzieci i młodzieży (0-19 lat) z cukrzycą typu 1 - łącznie 296,5 tys. chorych (162,6 tys. chorych poniżej 15 roku życia). Liczbę nowych przypadków cukrzycy typu 1 u dzieci i młodzieży oszacowano na 31,1 tys. chorych. W Polsce liczbę chorych z cukrzycą typu 1 w wieku 0-19 lat oszacowano na 12 561 chorych. **Zgodnie z danymi IDF w populacjach pochodzenia europejskiego, prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1**, natomiast w innych krajach (np. w Japonii) częściej występuje cukrzyca typu 2 niż typu 1 w tej grupie wiekowej.<sup>11</sup>

W 2019 r. NFZ opublikował raport na temat cukrzycy, wg którego w Polsce w 2018 r. na cukrzycę chorowało 22,0 tys. dzieci i młodzieży, co stanowiło 3,17% populacji dzieci i młodzieży (wzrost o 2,5% w porównaniu z 2013 r.).<sup>12</sup> Wśród dzieci i młodzieży występowały mniejsze różnice w strukturze płci niż w przypadku osób dorosłych - w 2018 r. wśród chorych poniżej 18 r. ż. chłopcy stanowili blisko 52%, a dziewczęta 48%.<sup>12</sup> W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania cukrzycy w populacji osób niepełnoletnich w latach 2013-2018 w Polsce na podstawie danych opublikowanych w raporcie NFZ z 2019 r. (dane na podstawie danych NFZ i GUS).

**Tab. 2. Występowanie cukrzycy wśród osób niepełnoletnich w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ).<sup>12</sup>**

Rok	Liczba chorych w tys. - ogółem	Liczba chorych dziewcząt w tys.	Liczba chorych chłopców w tys.	% populacji niepełnoletnich	% populacji dziewcząt	% populacji chłopców
2013	21,6	10,6	11,0	3,09	3,12	3,07
2014	21,8	10,6	11,2	3,13	3,14	3,13
2015	21,5	10,5	11,0	3,11	3,13	3,10
2016	21,9	10,6	11,3	3,17	3,17	3,18
2017	22,3	10,8	11,5	3,23	3,20	3,25
2018	22,0	10,6	11,3	3,17	3,15	3,18

Wśród dzieci i młodzieży liczba nowo rozpoznanych osób z cukrzycą w latach 2013-2018 wynosiła ok. 4 tys. i nie występowały znaczące zmiany w analizowanym okresie.<sup>12</sup> W poniższej tabeli przedstawiono zapadalność i współczynnik zachorowalności na cukrzycę wśród dzieci i młodzieży na przestrzeni lat (2013-2018).

**Tab. 3. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji dzieci i młodzieży w latach 2013-2018 (dane GUS i NFZ).<sup>12</sup>**

Rok	Zachorowalność w tys. - ogółem	Współczynnik zapadalności na 1 000 osób niepełnoletnich- ogółem
2013	4,2	0,6
2014	4,6	0,7
2015	4,1	0,6

Rok	Zachorowalność w tys. - ogółem	Współczynnik zapadalności na 1 000 osób niepełnoletnich- ogółem
2016	4,4	0,6
2017	4,2	0,6
2018	4,1	0,6

## 2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się siedem grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy:<sup>13</sup>

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej,
- 14.3, Hormony trzustki - długo działające analogi insuliny,
- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina,
- 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika,
- 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,
- 85.0, Hormony trzustki - glukagon,
- 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny,
- 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1.

Insulina degludec (Tresiba®) jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 1 u dorosłych; cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  oraz cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).<sup>9</sup>

Ponadto, zarejestrowane w Polsce (ale nierefundowane) są inne leki z grupy agonistów receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd), inhibitory DPP-4 (preparaty sitagliptyny, wildagliptyny, saksagliptyny oraz linagliptyny), glinidów (pochodnych metyglinidu i fenyloalaniny) - repaglinid oraz pochodna sulfonilomocznika - glikwidon. W 2010 roku wycofano z rynku w Europie rozyglitazon - lek będący przedstawicielem glitazonów (pochodne tiazolidynidionu).<sup>4</sup> Obecnie w Polsce dostępny jest (ale nierefundowany) jedyny przedstawiciel pochodnych tiazolidynidionu - pioglitazon.

Poszczególne preparaty refundowane w leczeniu cukrzycy wraz ze sposobem i poziomem ich finansowania przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego.



## 3 Metody

### 3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie insuliny degludec oraz wybranych komparatorów. W pierwszej kolejności włączono badania spełniające predefiniowane kryteria włączenia. W przypadku braku takich badań, założono rozszerzania kryteriów kwalifikacji, tak aby analizowana populacja była jak najbliższa wnioskowanej.

#### 3.1.1 Kryteria włączenia

##### Populacja (P):

- pacjenci w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1;
- pacjenci w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub>  $\geq 8\%$  oraz pacjenci w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii
  - w ramach strategii poszukiwania badań z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych kryteria włączenia rozszerzono do populacji chorych w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2;

##### Interwencja (I):

- insulina degludec (Tresiba®) w schemacie i dawkowaniu zgodnym z ChPL;<sup>14</sup>

##### Komparatory (C):

- insulina glargine;
- insulina detemir;

##### Punkty końcowe (O):

Ocena skuteczności klinicznej:

- kontrola glikemii:
  - poziom HbA<sub>1c</sub> - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
  - poziom FPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;
  - poziom SMPG - zmiana w stosunku do wartości początkowej;

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane łącznie,
- poważne zdarzenia niepożądane łącznie,
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,

- hipoglikemia,
- hiperglikemia,
- ketoza,
- masa ciała - zmiana w stosunku do wartości początkowej.

#### Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** w przypadku cukrzycy typu 1 włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- z randomizacją,
- z grupą kontrolną.

W przypadku cukrzycy typu 2, z uwagi na znacznie mniejszą skalę problemu zdrowotnego, a tym samym spodziewany brak badań randomizowanych, poszukiwano także badań z niższego poziomu wiarygodności, tj.: badań eksperymentalnych bez randomizacji, badań jednoramiennych i obserwacyjnych.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie insuliny degludec w analizowanej populacji chorych (chorzy w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 i/lub chorzy w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2). Ponadto, nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających.

Do przeglądu **badań wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (spośród MEDLINE, EMBASE, Cochrane) oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo insuliny degludec w populacji chorych w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 i/lub populacji chorych w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2 zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

W przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu tylko z jednym z dwóch refundowanych w Polsce długodziałających analogów insuliny w danej populacji, nie przeprowadzano oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z drugim długodziałającym analogiem insuliny na podstawie porównania pośredniego. Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w poprzednim raporcie dla produktu Tresiba®.<sup>15</sup>

Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim (na etapie strategii wyszukiwania publikacji w bazach danych nie wprowadzono filtrów ograniczających język publikacji).

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania były wstępnie oceniane pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy.

### 3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji, opisy przypadków,
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych,
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
- badania, w których chorzy przyjęli pojedynczą dawkę analizowanej interwencji,
- doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań),
- publikacje w językach innych niż język polski i język angielski,
- badania przeprowadzone w populacji chorych z Chin lub Japonii.

### 3.2 Źródła danych

Przeszukano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 01 września 2020 r.,
- EMBASE z datą odcięcia 01 września 2020 r.,
- *The Cochrane Library* z datą odcięcia 01 września 2020 r.,
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 01 września 2020 r.

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp: 04.09.2020 r.), w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- SBU (*Statens beredning för medicinsk utvärdering*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*),
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych,
- wyszukiwarek internetowych,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu, w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych).

Konsultowano się z producentem leku w celu uzyskania opinii i identyfikacji istniejących dodatkowych dowodów naukowych (w tym badań i danych nieopublikowanych).

---

### 3.3 Strategia wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 01 września 2020 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych dotyczących stosowania insuliny degludec zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec z komparatorami (insuliną detemir, insuliną glargine) w populacji chorych w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2.

Z uwagi na spodziewany efekt klasy oraz ze względu na refundację pozostałych długodziałających analogów insuliny u chorych z cukrzycą typu 2 bez ograniczeń wiekowych, w niniejszej analizie poszukiwano także badań oceniających stosowanie insuliny glargine lub insuliny degludec u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2. Strategię wyszukiwania badań oceniających stosowanie insuliny glargine lub insuliny degludec u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 przedstawiono w aneksie 14.1.

**Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 01.09.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"insulin degludec" [Supplementary Concept]	308
#2	degludec	649
#3	Tresiba	596
#4	#1 OR #2 OR #3	653
#5	child* OR schoolchild* OR „school child*” OR minors OR kids OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric*	4 455 571
#6	#4 AND #5	55

**Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 01.09.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'degludec'/exp OR 'degludec'	1 967
#2	tresiba	171
#3	#1 OR #2	1 977

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#4	'child'/exp OR 'children'/exp OR child* OR schoolchild* OR 'school child*' OR minors OR kids OR 'adolescent'/exp OR 'adolescents'/exp OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR 'pediatrics'/exp OR 'pediatric'/exp OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric*	5 260 679
#5	#3 AND #4	160
#6	#5 AND [embase]/lim	155

Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy *the Cochrane Library* do dnia 01.09.2020 r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	degludec	916
#2	Tresiba	34
#3	#1 OR #2	922
#4	child* OR schoolchild* OR „school child*” OR minors OR kids OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric*	278 848
#5	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	55 220
#6	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	102 796
#7	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	669
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	278 864
#9	#3 AND #8	75
#10	#9 in Trials	75

Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy *the Centre for Reviews and Dissemination (CRD)* do dnia 01.09.2020r.

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	(degludec) OR (Tresiba)	15

### 3.4 Selekcja informacji

Wyszukiwania i selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (██████). Protokół zakładał, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensu.

Selekcji badań dokonywano w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICO z uwzględnieniem powyższych kryteriów włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego. Selekcję badań prowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski, polski.

### 3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przez dwoje badaczy (■■■■).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu skali Jadad<sup>16</sup> i COCHRANE,<sup>17</sup> a opracowania wtórne oceniono przy użyciu skali AMSTAR 2 (patrz aneksy 14.4, 14.5 i 14.6).

Dodatkowo, badania randomizowane oceniano pod kątem:

- Opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w sposób umożliwiający wykazanie:
  - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną,
  - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,
  - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,
- Kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,
- Opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,
- Charakterystyki grupy osób badanych,
- Charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,
- Wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,
- Informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,
- Wskazania źródeł finansowania badania,
- Liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- Okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.2.2 a ocenę jakości opracowań wtórnych - w rozdz. 4.1.2.

W aneksie 14.9 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych badań.

### 3.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych (■■■■) przy użyciu elektronicznego formularza przygotowanego uprzednio przez jednego z autorów opracowania, a następnie sprawdzane niezależnie przez innego badacza (■■■■) pod kątem dokładności.

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka populacji badanych,
- wyniki zdrowotne,
- zdarzenia niepożądane.

### 3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne w postaci ilorazu szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (ang. *number needed to harm*, NNH). Wyniki dla miar dychotomicznych obliczono na podstawie odsetków chorych, u których wystąpiły analizowane punkty końcowe, przedstawionych w badaniu włączonym do mniejszej analizy.

Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*). W badaniu włączonym do analizy wyniki w zakresie zmiennych ciągłych przedstawiono w postaci zmiany po 26 lub 52 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowych. Ocenę porównania leczenia insuliną degludec i insuliną detemir przedstawiono na podstawie odpowiednich danych z badania, a w przypadku braku odpowiednich danych przeprowadzono obliczenia własne.

Dla powyższych miar przedstawiono 95% przedział ufności (ang. *95% confidence interval*, 95% CI).

Wyniki dla analizy liczby zdarzeń przedstawiono z wykorzystaniem częstości zdarzeń (RR, ang. *rate ratio*) z 95% przedziałem ufności na podstawie danych przedstawionych w badaniu lub w przypadku braku odpowiednich danych w badaniu wyznaczono zgodnie z następującym wzorem:

$$RR = \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} / \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Komp}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Komp}}}$$

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano przy pomocy Microsoft Excel 2013 i w programie RevMan wersja 5.3.5.

## 4 Wyniki przeglądu systematycznego

### 4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

Poszukiwano opracowań wtórnych dotyczących stosowania insuliny degludec w populacji chorych w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą, posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury lub raportów HTA/opracowań oceniających raporty HTA. Wyszukiwanie dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 01 września 2020 r. (patrz rozdz. 3.3) oraz na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (patrz rozdz. 3.2).

W bazach przeszukanych pod kątem badań wtórnych odnaleziono 3 publikacje, spośród których 2 nie spełniły kryteriów włączenia do przeglądu (patrz rozdz. 14.8).

Na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono dodatkowych publikacji spełniających kryteria włączenia.

Diagram wg QUOROM<sup>18</sup>/PRISMA<sup>19</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań, przedstawiono w rozdz. 4.2.

Do analizy włączono łącznie 1 opracowania wtórne (Holmes 2019).

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.7.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.8.

#### 4.1.1 Holmes 2019

Celem badania **Holmes 2019**<sup>20</sup> była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania długodziałających analogów insuliny u dorosłych i dzieci z cukrzycą typu 1 lub typu 2.

W tym celu przeszukano bazy PubMed i Cochrane (data odcięcia luty 2018) pod kątem badań przeprowadzonych w populacji chorych dorosłych lub dzieci z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2. Uwzględniono badania, w których porównywano jeden lek w różnych postaciach/urządzeniach; lub dwa leki spośród następujących: insulina glargine, insulina detemir i insulina degludec. Do przeglądu kwalifikowano: randomizowane badania kliniczne bezpośrednio porównujące analizowane interwencje, z okresem obserwacji co najmniej 8 tyg. (wykluczono badania, w których grupę kontrolną stanowili chorzy przyjmujący placebo); ostatnie przeglądy systematyczne oraz badania obserwacyjne z liczbą uczestników  $\geq 1000$ .

Do analizy włączono 89 artykułów, w tym: 68 publikacji opisujących 49 badań klinicznych; 19 badań obserwacyjnych i 2 analizy zbiorcze. Dla porównania insuliny degludec z insuliną detemir włączono dwa badania w populacji chorych z cukrzycą typu 1, jedno u dzieci i młodzieży (badanie Thalange 2015<sup>21</sup> włączone w niniejszej analizie), a drugie u dorosłych. W populacji dzieci i młodzieży oszacowana różnica pomiędzy insuliną degludec i insuliną detemir w zakresie zmiany poziomu HbA<sub>1c</sub> po 26 tyg. (w stosunku do wartości wyjściowych) wyniosła 0,15% [95%CI: -0,03; 0,32]. U chorych leczonych insuliną degludec obserwowano



wzrost wyniku odchylenia standardowego masy ciała o 0,11 kg, natomiast u chorych leczonych insuliną detemir spadek wyniku odchylenia standardowego masy ciała o 0,06 kg (różnica: 0,17 [95%CI: 0,1; 0,25]. Do przeglądu włączono również cztery badania porównujące insulinę degludec z insuliną glargine w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 1 oraz jedno badanie niskiej jakości u dzieci z cukrzycą typu 1 (badanie *crossover* w populacji chorych z Japonii nieuwzględnione w przeglądzie systematycznym; patrz kryteria wykluczenia z przeglądu, rozdz. 3.1.2). W ramach przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań porównujących insulinę degludec z insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 2 oraz badań porównujących insulinę degludec z insuliną glargine u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

**Autorzy badania wskazują, że odnalezione dowody naukowe nie wykazują różnic w kontroli glikemii dla żadnego porównania długo działających insulin lub ich różnych postaci.**

#### 4.1.2 Ocena jakości badań wtórnych

Do oceny przeglądów systematycznych zastosowano skalę AMSTAR 2. Zidentyfikowane badania wtórne oceniano między innymi pod względem:

- Kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- Selekcji badań,
- Jakości badań,
- Wskazania konfliktu interesu.

Opracowanie wtórne włączone do analizy klinicznej charakteryzowało się niską jakością w skali AMSTAR 2. Szczegółową ocenę badania wtórnego przedstawia poniższa tabela.

**Tab. 8. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.**

Ocena jakości badań wtórnych	Holmes 2019 <sup>20</sup>
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	częściowo tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	tak
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	tak
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	tak
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	częściowo tak

Ocena jakości badań wtórnych	Holmes 2019 <sup>20</sup>
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	tak
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	tak
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	tak
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	nie
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak
<b>Ogólna ocena</b>	<b>niska</b>

## 4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w leczeniu dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2, zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia.

Przy pomocy zastosowanej strategii (patrz rozdz. 3.3) poszukiwano także badań dotyczących efektywności praktycznej (patrz rozdz. 8) insuliny degludec w analizowanej populacji chorych oraz opracowań wtórnych (patrz rozdz. 4.1).

Prace zidentyfikowane w procesie przeszukiwania poszczególnych baz oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 17 prac, których pełne teksty oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUOROM<sup>18</sup>/PRISMA<sup>19</sup>, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych), przedstawiono na poniższym rysunku.

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną detemir w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 (badanie BEGIN Young 1<sup>21</sup>).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec ze stosowaniem insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec z wybranymi komparatorami w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2. Nie zidentyfikowano

również badań umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

Z uwagi na spodziewany efekt klasy oraz ze względu na refundację pozostałych długodziałających analogów insuliny u chorych z cukrzycą typu 2 bez ograniczeń wiekowych, w niniejszej analizie poszukiwano także badań oceniających stosowanie insuliny glargine lub insuliny degludec u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2. Szczegółowe wyniki wyszukiwania badań przedstawiono w aneksie 14.2. Do analizy jako dodatkowe dowody naukowe włączono 1 randomizowane badanie kliniczne dla insuliny detemir w populacji chorych w wieku 10-17 lat z cukrzycą typu 2 (iDEAt2) i 1 badanie dotyczące efektywności praktycznej dla insuliny glargine w populacji pediatrycznej z cukrzycą typu 1 i typu 2 (Hathout 2003). Dodatkowo, przedstawiono także randomizowane badanie Biester 2014 oceniające farmakokinetykę pojedynczego podania insuliny degludec i insuliny glargine u dzieci (6-11 lat), młodzieży (12-17 lat) i dorosłych z cukrzycą typu 1 (patrz rozdz. 7).

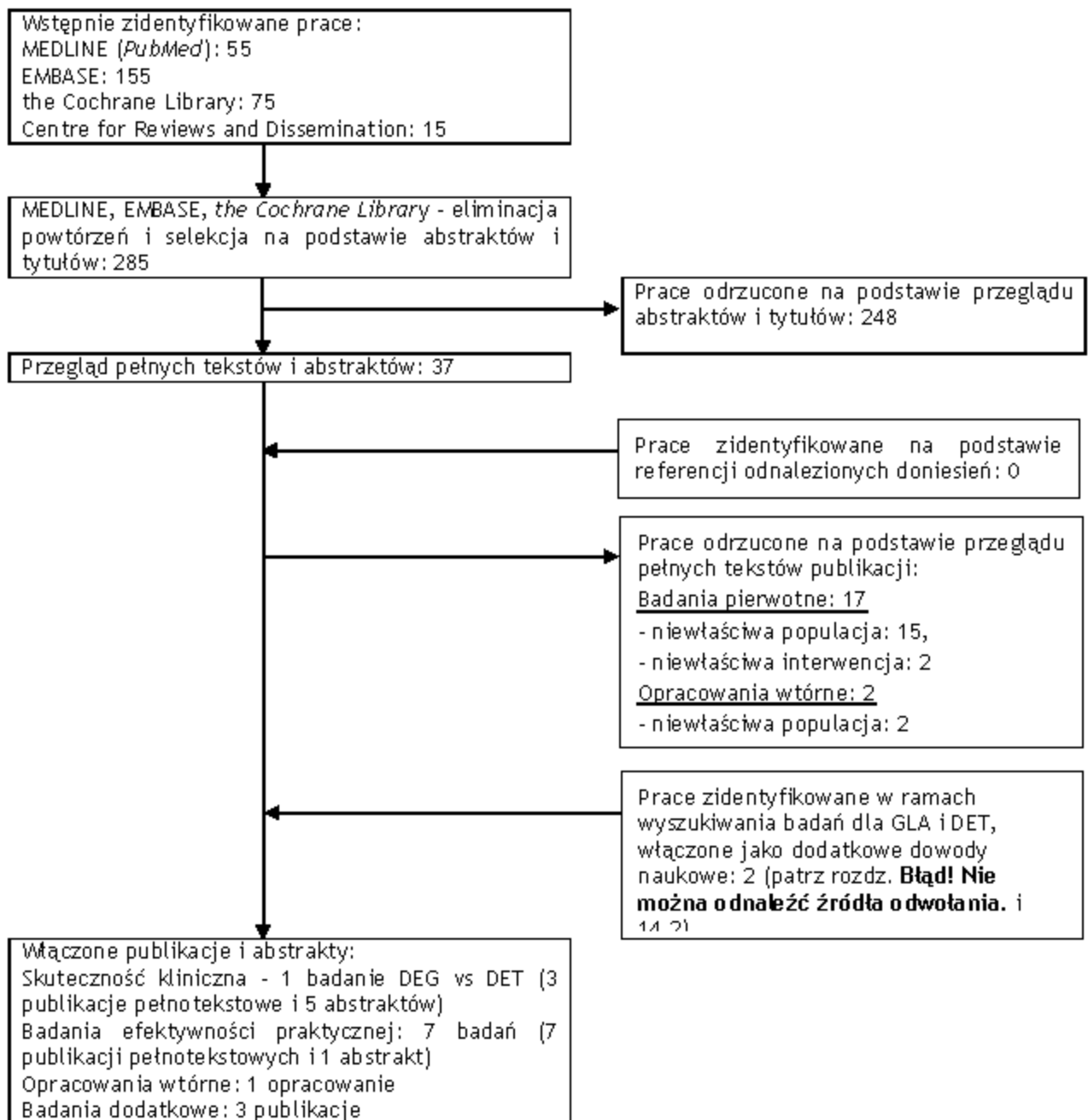
Wyniki wyszukiwania badań dotyczących efektywności praktycznej insuliny degludec przedstawiono w rozdz. 8.

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.7.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.8.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla insuliny degludec (diagram QUOROM/PRISMA).



## 4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie insuliny degludec ze stosowaniem insuliny detemir w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 (badanie BEGIN Young 1).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec ze stosowaniem insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec z komparatorami w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

Badanie **BEGIN Young 1** to randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby, kontrolowane, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy IIIb, w którym porównano stosowanie insuliny degludec podawanej raz dziennie z insulina detemir podawaną raz lub dwa razy dziennie, w połączeniu z posiłkową insuliną aspart.

Badanie prowadzone było w 72 ośrodkach w 12 krajach. Włączono do niego 350 chorych. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana HbA<sub>1c</sub> w ciągu 26 tyg. leczenia, a drugorzędowe punkty końcowe obejmowały między innymi parametry w zakresie oceny kontroli glikemii (FPG, SMPG; w 26 i 52 tygodniu), zmiany masy ciała oraz bezpieczeństwa.

350 chorych randomizowano w stosunku 1:1 odpowiednio do grupy chorych przyjmujących insulinę degludec (100 U/ml, Penfill®, 3 ml) lub insulinę detemir (100 U/ml, Penfill®, 3 ml), łącznie z posiłkową insuliną aspart. Pacjenci byli stratyfikowani pod względem wieku (od 1 do 5 r. ż.; od 6 do 11 r. ż. oraz od 12 do 17 r. ż.).

Ostatecznie leczenie rozpoczęło 174 chorych w grupie DEG oraz 175 chorych w grupie DET (1 chory został wycofany z badania przed rozpoczęciem leczenia).

Chorzy w grupie DET przyjmowali insulinę detemir raz lub dwa razy dziennie, a chorzy w grupie DEG - pojedynczą dawkę insuliny degludec o tej samej porze każdego dnia. Początkowe dawki stosowanych insulin określono na podstawie dotychczas stosowanej (do momentu rozpoczęcia leczenia w badaniu) całkowitej dziennej dawki insuliny, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi ustalania dawki insuliny przedstawione w badaniu (patrz rozdz. 14.1), dążąc do uzyskania stosunku dawki insuliny bazowej do insuliny posiłkowej (bolus) pomiędzy 50:50 i 30:70 bez zmniejszenia dawki podstawowej, ponieważ taki zakres jest ogólnie uważany za odpowiedni dla dzieci z cukrzycą typu 1. Stosunek insuliny bazowej do posiłkowej był określony zgodnie z uznaniem badacza.

W trakcie badania miareczkowanie insuliny oparte było na najniższym samodzielnie wykonanym pomiarze stężenia glukozy w osoczu (SMPG, ang. *self-measured plasma glucose*) przed posiłkiem tak aby utrzymać poziom SMPG w zakresie 5-8 mmol/l zgodnie z wytycznymi ISPAD (patrz poniższa tabela). Chorzy przyjmujący DET raz dziennie, u których średnia wartość SMPG przed śniadaniem mieściła się w odpowiednim zakresie, a średnia wartość SMPG przed obiadem była większa niż 8,0 mmol/l (154 mg/dl), przyjmowali dodatkowo poranną dawkę insuliny w dawce 2-4 U, tak aby średnia wartość SMPG przed obiadem mieściła się w normie (5-8 mmol/l). W przypadku stosowania insuliny detemir dwa razy dziennie miareczkowanie porannej dawki insuliny oparte było na najniższym pomiarze SMPG

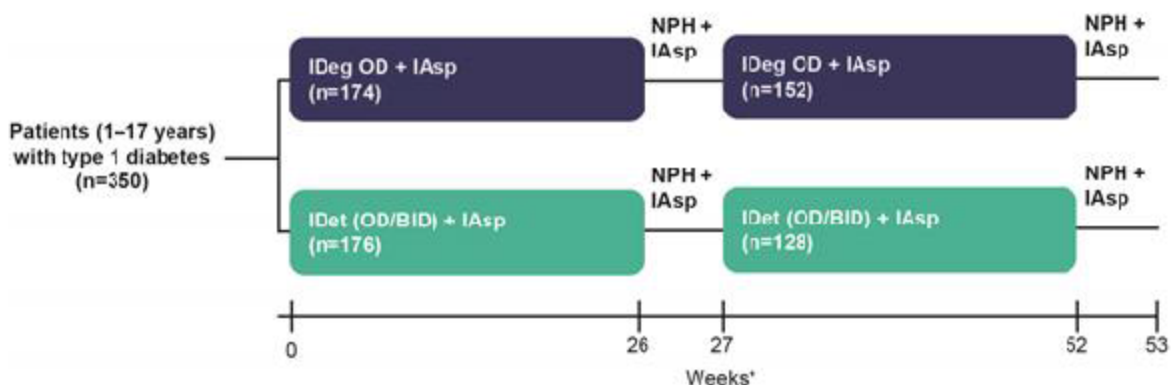
przed obiadem, a miareczkowanie dawki wieczornej - na najniższym pomiarze SMPG przed śniadaniem na 3 dni przed wizytą/rozmową telefoniczną. Miareczkowanie insuliny szybkodziałającej (insulina aspart) przeprowadzono z użyciem współczynników korekcyjnych stężenia glukozy i stosunku insuliny do węglowodanów lub raz w tygodniu na podstawie najniższego pomiaru SMPG na 3 dni przed wizytą/rozmową telefoniczną. Dawki przed posiłkiem dostosowane były do najniższego przyrostu poposiłkowego obserwowanego w ciągu ostatnich 3 dni.

Tab. 9. Algorytm miareczkowania insuliny.

Stężenie glukozy w osoczu przed śniadaniem lub przed kolacją dla insuliny bazowej oraz przed posiłkiem lub porą snu dla insuliny posiłkowej (bolus)		Dostosowanie dawki insuliny bazowej w zależności od obecnie stosowanej dawki			Dostosowanie dawki insuliny posiłkowej (bolus) w zależności od obecnie stosowanej dawki	
mmo/l	mg/dl	<5U	5-15U	>15U	≤5U	>5U
<5,0	<90	-0,5U	-1U	-2U	-1U	-2U
5,0-8,0	90-145	0	0	0	0	0
8,1-10,0	146-180	+0,5U	+1U	+2U	+0,5U	+1U
10,1-15,0	181-270	+1U	+2U	+4U	+1U	+2U
>15,0	>270	+1,5U	+3U	+6U	+1,5U	+3U

Całkowity okres obserwacji w badaniu wynosił około 53 tygodni, w tym dwa 26-tygodniowe okresy leczenia i jeden 7-dniowy okres wymycia (okres, w którym chorzy przyjmowali insulinę NPH w celu zminimalizowania zakłóceń z wykrywaniem przeciwciał podczas wizyty kontrolnej przeprowadzanej po tygodniu od zakończenia leczenia; patrz Ryc. 2). Wszyscy chorzy w badaniu stosujący DEG lub DET byli leczeni w fazie głównej badania przez 26 tyg. Po tym czasie część chorych (odpowiednio 87,4% chorych w grupie DEG i 72,7% chorych w grupie DET) kontynuowała leczenie przez kolejne 26 tyg. w fazie przedłużonej badania, natomiast pozostała część chorych przerwała leczenie. Chorzy, którzy ukończyli leczenie insuliną degludec lub insuliną detemir odpowiednio po 26 lub 52 tygodniach otrzymywali insulinę NPH przez 7 dni.

Ryc. 2. Schemat badania BEGN Young 1.



W badaniu ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji obejmującej wszystkich chorych randomizowanych (FAS, ang. *full analysis set*), a ocenę bezpieczeństwa w populacji obejmującej wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (SAS, ang. *safety analysis set*).

W badaniu testowano hipotezę *non-inferiority* w zakresie zmiany HbA1c po 26 tygodniach pomiędzy analizowanymi grupami. Przyjęto, że hipoteza *non-inferiority* została potwierdzona, jeśli górna granica dwustronnego przedziału ufności (CI) dla leczenia w przypadku różnicy dla średniej zmiany HbA1c wynosiła  $\leq 0,4\%$ , zgodnie z obowiązującymi w momencie projektowania badania wytycznymi *Food and Drug Administration*.<sup>22</sup>

Charakterystykę badania pierwotnego włączonego do analizy oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
<b>DEG vs DET</b>							
BEGIN Young 1	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją typu <i>open-label</i>	równoległe	72 ośrodki w 12 krajach (Bułgaria, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Japonia, Holandia, Macedonii, Rosja, Południowa Afryka*, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)	350 chorych	53 tygodnie, w tym dwa 26-tygodniowe okresy leczenia i jeden 7-dniowy okres wymycia (patrz Ryc. 2)	dzieci i młodzież (w wieku od 1 do 17 roku życia) z cukrzycą typu 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DEG OD: 174</li> <li>• DET OD/BID: 176*</li> </ul>

DEG - insulina degludec; DET - insulina detemir; OD - raz dziennie (ang. once daily); BID - dwa razy dziennie (ang. twice-daily). \*Południowa Afryka nie uczestniczyła w 26-tygodniowej fazie przedłużonej badania. \*\*Do grupy DET randomizowano 176 chorych, z czego 175 chorych rozpoczęło leczenie (1 chory wykluczony z badania przed rozpoczęciem leczenia)

Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
<b>DEG vs DET</b>						
BEGIN Young 1	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Novo Nordisk A/S.	Tak	<i>Non-inferiority*</i>	Tak

\*hipoteza *non-inferiority* została potwierdzona, jeśli górna granica dwustronnego przedziału ufności (CI) dla leczenia w przypadku różnicy dla średniej zmiany HbA1c wynosiła  $\leq 0,4\%$



## 4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona za pomocą metody zaproponowanej przez Jadad i wsp. (Jadad 1996) oraz zgodnie ze skalą Cochrane.

Zgodnie ze skalą Jadad oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania. Maksymalna możliwa do uzyskania liczba punktów wynosiła 5.

Badanie BEGIN Young 1 oceniono na 3 pkt. w skali Jadad, ze względu na brak zaślepienia badania.

Badanie BEGIN Young 1 charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu we wszystkich domenach poza domeną „Zaślepienie badaczy i pacjentów”, w zakresie której ryzyko błędu systematycznego jest nieznane ze względu na otwarty charakter badania.

Zestawienie oceny jakości badania włączonego do analizy według skali Jadad, wraz z określeniem podtypu badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przedstawia poniższa tabela.

**Tab. 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT.**

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
<b>DEG vs DET</b>					
BEGIN Young 1	2*	0	1	3	IIA

- \*interaktywny system odpowiedzi głosowej/ internetowej

**Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.<sup>23</sup>**

Badanie	BEGIN Young 1	Komentarz (BEGIN Young 1)
Randomizacja	niskie	Randomizacja stratyfikowana względem wieku chorych.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Centralny system randomizacji. Dostęp przez interaktywny system odpowiedzi głosowej.
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	Brak zaślepienia badaczy i pacjentów.
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Punkty oceny skuteczności w badaniu opierają się o ściśle zdefiniowane kryteria.
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami ≤ 10%.*

Badanie	BEGIN Young 1	Komentarz (BEGIN Young 1)
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędów systematycznego.

\*w fazie głównej różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami była  $\leq 10\%$ ; różnica w odsetkach chorych, którzy zaprzestali leczenia po fazie głównej badania wyniosła  $>10\%$

### 4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

Poniższa tabela przedstawia zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych do badania włączonego do analizy.

Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>DEG vs DET</b>		
BEGIN Young 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci (w wieku od 1 do 17 roku życia) z cukrzycą typu 1,</li> <li>stosowanie insuliny w dowolnym schemacie przez co najmniej 3 miesiące,</li> <li>HbA<sub>1c</sub> <math>\leq 11\%</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>jednoczesne stosowanie (z insuliną) doustnych leków przeciwcukrzycowych</li> </ul>

### 4.2.4 Charakterystyka populacji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę populacji chorych włączonych do randomizowanego badania klinicznego uwzględnionego w niniejszej analizie.

Do badania BEGIN Young 1 włączono dzieci (w wieku od 1 do 17 roku życia) z cukrzycą typu 1, z HbA<sub>1c</sub>  $\leq 11\%$ , które przed rozpoczęciem badania stosowały insulinę (w dowolnym schemacie) przez co najmniej 3 miesiące, ale nie stosowały jednocześnie (z insuliną) doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Średnia wieku chorych w badaniu włączonym do przeglądu wynosiła 10 lat, natomiast odsetek chłopców 45%. Większość populacji stanowili chorzy rasy białej (75%), podczas gdy chorzy rasy azjatyckiej stanowili 16%.

Czas trwania cukrzycy u chorych włączonych do badania wynosił ok. 4 lata. U chorych włączonych do badań obserwowano średnie HbA<sub>1c</sub> na poziomie 8,0-8,2% oraz średnie FPG na poziomie 8,4-9,0 mmol/l (w zależności od grupy). Średnia masa ciała chorych w badaniu wynosiła ok. 38 kg, natomiast średnie BMI 19 kg/m<sup>2</sup>.

Proces randomizacji w badaniach był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup w analizowanym randomizowanym badaniu klinicznym.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych w badaniu włączonym do analizy.

Badanie	Liczba chorych	Wiek, lata, średnia (SD)	Chłopcy/ Dziewczynki, %	Rasa biała, %	Rasa czarna, %	Rasa azjatycka, %	Rasa inna, %	Czas trwania cukrzycy, lata, średnia (SD)
<b>DEG vs DET</b>								
BEGIN Young 1								
DEG	174	10,0 (4,4)	44,8/55,2	78,2	2,9	13,2	5,7	3,9 (3,6)
DET	176	10,0 (4,4)	44,3/55,7	71,0	2,8	18,2	8,0	4,0 (3,4)

Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd.

Badanie	Liczba chorych	Pochodzenie hiszpańskie/latynoskie, %	Masa ciała, kg, średnia (SD)	BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	HbA1c, %, średnia (SD)	HbA1c, mmol/mol, średnia	FPG, mmol/l, średnia (SD)	FPG, mg/dl, średnia (SD)
<b>DEG vs DET</b>								
BEGIN Young 1								
DEG	174	4,0	38,0 (18,7)	18,7 (3,6)	8,2 (1,1)	66,1	9,0 (5,2)	162,1 (94,4)
DET	176	1,7	37,8 (18,9)	18,5 (3,6)	8,0 (1,1)	63,9	8,4 (4,9)	151,0 (87,7)

## 4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

Poniższa tabela przedstawia zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w badaniu włączonym do niniejszego opracowania.

Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe*
<b>DEG vs DET</b>		
BEGIN Young 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana poziomu HbA1c w 26. tyg.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana SMPG**,</li> <li>dawka insuliny,</li> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii***, hiperglikemia (PG&gt;11,1 mmol/l [200 mg/dl]); epizody hiperglikemii (PG&gt;14,0 mmol/l [252 mg/dl]) z podwyższonym poziomem ketonów (1,5 mmol/l [27 mg/dl]), przeciwciała i standardowe laboratoryjne pomiary w celu oceny bezpieczeństwa)</li> </ul>

PG - stężenie glukozy w osoczu (ang. *plasma glucose*); \*Drugorzędowe punkty końcowe w badaniu oceniano w 26 i 52 tygodniu; \*\*4-punktowy pomiar SMPG przeprowadzano co tydzień, natomiast 8-punktowy przeprowadzano na początku badania, a następnie w 12, 26, 38 i 52 tygodniu; \*\*\*potwierdzoną hipoglikemię zdefiniowano jako SMPG <3,1 mmol (56 mg/dl) i/lub ciężkie epizody zdefiniowane przez IPSAD (dziecko ma ograniczoną świadomość i nie może samodzielnie sobie pomóc; jest półświatome lub nieprzytomne; lub jest w śpiączce ± drgawki i może wymagać terapii pozajelitowej (glukagon lub glukoza dożylnie), wszystkie zgłaszane epizody ciężkiej hipoglikemii były oceniane przez niezależnego, zewnętrznego pediatrę endokrynologa, w celu ustalenia, czy epizody spełniały kryteria ciężkiej hipoglikemii; epizody występujące pomiędzy godziną 11 wieczorem, a 7 rano definiowano jako nocne.

## 4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli leczenia

Przyczyny nieukończenia leczenia w fazie głównej w badaniu włączonym do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 18. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w fazie głównej badania.

Badanie	ITT*, N	Ukończ. leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia leczenia, n (%)		
				Zdarzenia niepożądane	Kryteria wykluczenia	Inne
<b>DEG vs DET</b>						
BEGIN Young 1	174	170 (97,7)	4 (2,3)	0	4 (2,3)	0
DEG	175		11 (6,3)	2 (1,1)	7 (4,0)	2 (1,1)
DET						

Badanie	ITT*, N	Ukończ. leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia leczenia, n (%)		
				Zdarzenia niepożądane	Kryteria wykluczenia	Inne
		165 (93,7)				

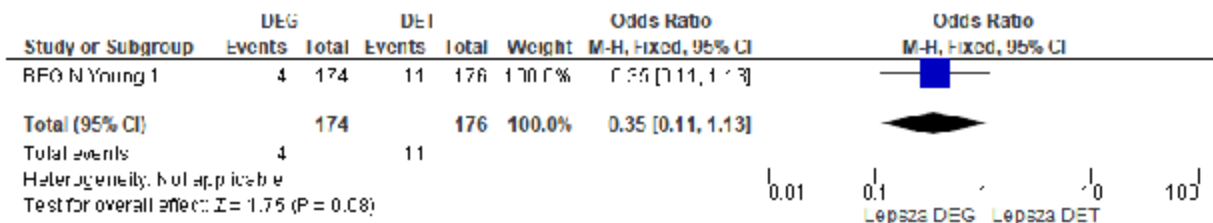
\*W grupie DET jeden chorych został wycofany z badania przed rozpoczęciem leczenia.

Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami insuliny degludec i insuliny detemir w badaniu BEGIN Young 1 w zakresie częstości występowania przerwania leczenia w fazie głównej badania (OR=0,35 [95%CI: 0,11; 1,13], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,003], p=ns; NNH<sub>26 tyg.</sub>=na).

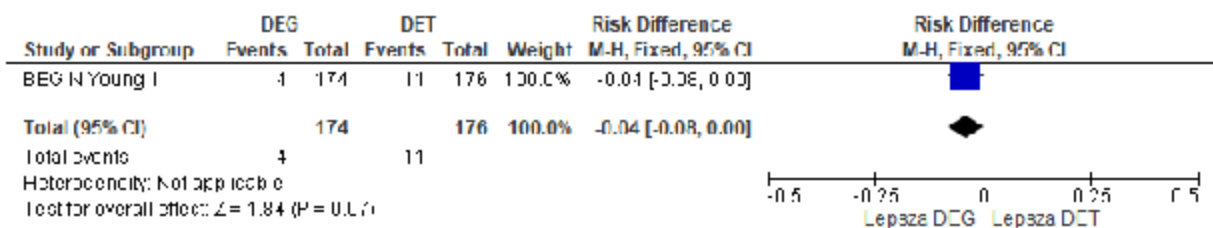
Tab. 19. Chorzy, którzy przerwali leczenie.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>DEG vs DET</b>						
BEGIN Young 1	174/175	0,35 [0,11; 1,13]	ns	-0,04 [-0,08; 0,003]	ns	na

Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali leczenie w fazie głównej badania (OR).



Ryc. 4. Chorzy, którzy przerwali leczenie w fazie głównej badania (RD).



Spośród chorych randomizowanych do badania BEGIN Young 1, 87,4% (152) chorych leczonych DEG i 72,7% (128) chorych leczonych DET wzięło udział w fazie przedłużonej badania. Przyczyny nieukończenia leczenia w fazie przedłużonej badania włączonego do analizy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 20. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w fazie przedłużonej badania.

Badanie	Liczba chorych, N* (%)	Ukończ. leczenia, n (%)	Przerwanie leczenia, n (%)	Przyczyny nieukończenia leczenia, n (%)	
				Zdarzenia niepożądane	Kryteria wykluczenia
BEGIN Young 1					
DEG	152	151 (99,3)	1 (0,7)	0	1 (0,7)
DET	128	122 (95,3)	6 (4,7)	1 (0,8)	5 (3,9)

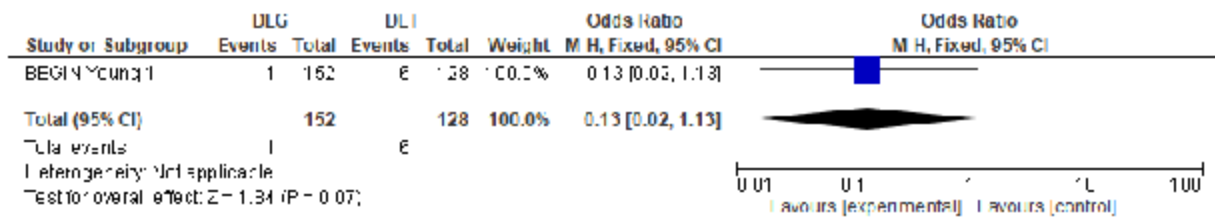
\*liczba chorych rozpoczynających leczenie w fazie przedłużonej badania

Nie obserwowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami insuliny degludec i insuliny detemir w badaniu BEGIN Young 1 w zakresie częstości występowania przerwania leczenia w fazie przedłużonej badania (OR=0,13 [95%CI: 0,02; 1,13], p=ns; RD=-0,04 [95%CI: -0,08; 0,002], p=ns; NNH<sub>26 tyg.</sub>=na).

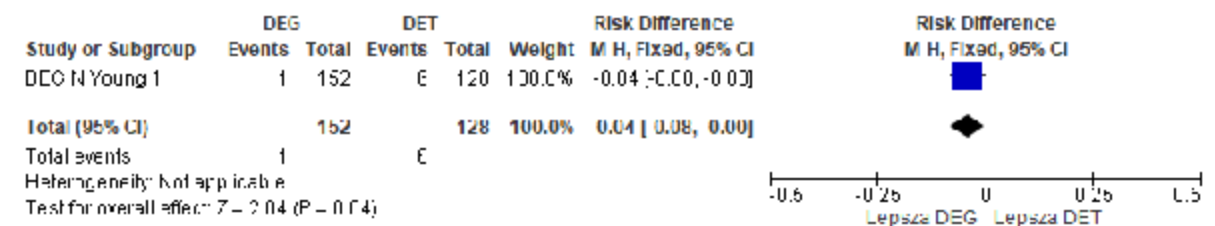
Tab. 21. Chorzy, którzy przerwali leczenie w fazie przedłużonej badania.

Badanie	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>DEG vs DET</b>						
BEGIN Young 1	152/128	0,13 [0,02; 1,13]	ns	-0,04 [-0,08; 0,002]	ns	na

Ryc. 5. Chorzy, którzy przerwali leczenie w fazie przedłużonej badania (OR).



Ryc. 6. Chorzy, którzy przerwali leczenie w fazie przedłużonej badania (RD).



### 4.3 Wyniki przeglądu rejestrów badań klinicznych

Poniżej przedstawiono listę badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) oraz [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu) w celu odnalezienia badań randomizowanych zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 1 do 17 roku życia; cukrzycy typu 2 u dzieci w wieku od 1 do 17 roku życia leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$  lub cukrzycy typu 2 u dzieci w wieku od 1 do 17 roku życia leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii, w porównaniu z analizowanymi komparatorami.

**Tab. 22. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 15.09.2020 r.**

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT01513473	A Trial Investigating the Efficacy and Safety of Insulin Degludec in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Mellitus (BEGIN™).	Badanie BEGIN Young 1 włączone do przeglądu.

**Tab. 23. Wyniki przeglądu badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 15.09.2020 r.**

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2011-003148-39	A 26-week, Multinational, Multi-centre, Open-Labelled, Randomised, Parallel, Efficacy and Safety Comparison of Insulin Degludec and Insulin Detemir in children and adolescents 1 to less than 18 years with type 1 Diabetes Mellitus on a basal-bolus regimen with insulin aspart as bolus insulin.	Badanie BEGIN Young 1 włączone do przeglądu.



## 5 ANALIZA SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ - DEG vs DET

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną detemir w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 (badanie BEGIN Young 1).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec ze stosowaniem insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec z wybranymi komparatorami w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

Z uwagi na spodziewany efekt klasy oraz ze względu na refundację pozostałych długodziałających analogów insuliny u chorych z cukrzycą typu 2 bez ograniczeń wiekowych, do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono także 1 randomizowane badanie kliniczne dla insuliny detemir w populacji chorych w wieku 10-17 lat z cukrzycą typu 2 (iDEAt2) (patrz rozdz. 7). Dodatkowo, przedstawiono także randomizowane badanie Biester 2014 oceniające farmakokinetykę pojedynczego podania insuliny degludec i insuliny glargine u dzieci (6-11 lat), młodzieży (12-17 lat) i dorosłych z cukrzycą typu 1 (patrz rozdz. 7).

W analizie skuteczności oceniono następujące punkty końcowe w zakresie kontroli glikemii:

- zmiana HbA1c w stosunku do wartości początkowej,
- zmiana FPG w stosunku do wartości początkowej,
- zmiana SMPG w stosunku do wartości początkowej,

Dodatkowo oceniano także dawkę insuliny w obu grupach (patrz rozdz. 5.1.1).

W badaniu BEGIN Young 1 analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona w populacji obejmującej wszystkich chorych randomizowanych (FAS, ang. *full analysis set*).

W zakresie porównania insuliny degludec z insuliną detemir wyniki badania BEGIN Young 1 przedstawiono dla obu analizowanych okresów obserwacji - 26 i 52 tygodni.

Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie analizowanych punktów końcowych (patrz wyżej) dla porównania DEG i DET przedstawione w głównej publikacji pełnotekstowej badania BEGIN Young 1 (Thalange 2015<sup>21</sup>) uzupełniono o dane z publikacji Thalange 2019<sup>24</sup> oraz dane z raportu z badania BEGIN Young 1 (CTR; ang. *Clinical Trial Report*) dostarczonego przez Wnioskodawcę.

Wyniki dotyczące skuteczności dla porównania bezpośredniego insuliny degludec z insuliną detemir na podstawie badania BEGIN Young 1 przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 24. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu BEGIN Young 1 - okres obserwacji: 26 i 52 tygodnie.**

Punkt końcowy	DEG (N=174)	DET (N=176)
Okres obserwacji: 26 tyg.*		

Punkt końcowy	DEG (N=174)	DET (N=176)
Zmiana HbA1c, %, średnia (SD)	-0,20 (0,95)	-0,31 (0,89)
Zmiana FPG, mmol/l, średnia (SD)	-0,67 (5,99)	0,50 (8,37)
Zmiana SMPG (8-punktowy pomiar), mmol/l, średnia (SD)	-0,4 (3,3)	0,2 (2,9)
<b>Okres obserwacji: 52 tyg.**</b>		
Zmiana HbA1c, %, średnia (SD)	-0,27 (1,07)	-0,22 (1,03)
Zmiana HbA1c, mmol/mol, średnia	-3,0	-2,4
Zmiana FPG, mmol/l, średnia (SD)	-1,29 (6,53)	1,10 (8,24)
Zmiana SMPG (8-punktowy pomiar), mmol/l, średnia (SD)	-0,7 (3,2)	0,3 (3,2)

\*dane z publikacji Thalange 2019<sup>24</sup> i CTR; \*\*dane z publikacji Thalange 2015<sup>21</sup> i CTR.

## 5.1 Zmiana HbA1c

W badaniu BEGIN Young 1 po 26 tygodniach leczenia potwierdzono hipotezę niemiejszej skuteczności (ang. *non-inferiority*) pomiędzy DEG i DET w zakresie zmiany HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych (MD=0,15 p.p. [95%CI:-0,03; 0,32], MD=-1,6 mmol/mol [95%CI:-0,3; 3,5], p=ns).

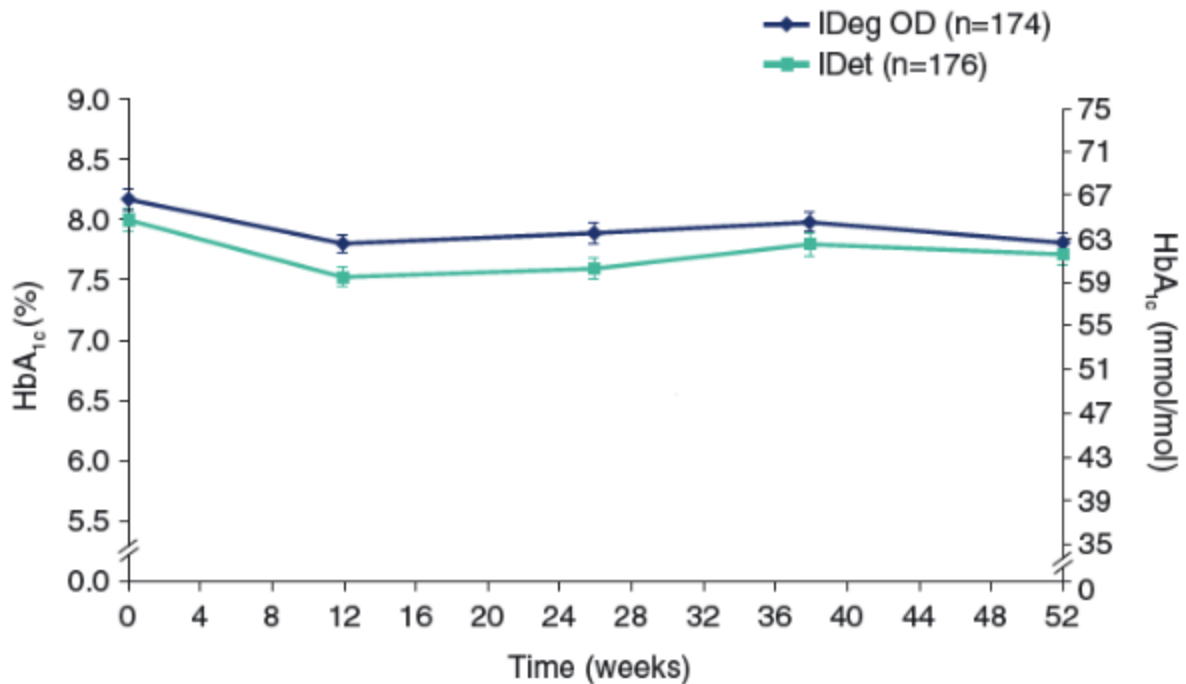
Po 52 tygodniach zmiany HbA1c u chorych leczonych insuliną degludec i insuliną detemir były porównywalne (MD=-0,01 p.p. [95%CI: -0,20; 0,19], p=ns).

**Tab. 25. Analiza skuteczności po 26 i 52 tygodniach w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zmiana HbA1c.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
<b>Okres obserwacji: 26 tyg.*</b>			
Zmiana HbA1c, %	174/176	0,15 [-0,03; 0,32]^	<i>non-inferiority</i>
Zmiana HbA1c, mmol/mol	174/176	1,6 [-0,3; 3,5]	ns
<b>Okres obserwacji: 52 tyg.**</b>			
Zmiana HbA1c, %	174/176	-0,01 [-0,20; 0,19]	ns

\*dane z publikacji Thalange 2015<sup>21</sup>; \*\*dane z CTR, wg publikacji Thalange 2015<sup>21</sup> różnica (MD) zmiany HbA1c po 52 tyg. wyniosła -0,04, p=ns (nie podano przedziału ufności); ^w publikacji Thalange 2015<sup>21</sup> podano 2 wartości dolnego przedziału ufności: -0,03 w streszczeniu oraz 0,03 w tekście głównym. Na potrzeby analizy jako właściwą wartość przyjęto -0,03 z uwagi na wcześniejsze doniesienia konferencyjne z tym wynikiem, dane przedstawione w publikacji Thalange 2019<sup>24</sup> oraz dane przedstawione w *Clinical Trial Report* (CTR)

Na poniższym wykresie przedstawiono zmianę HbA1c u chorych leczonych insuliną degludec i insuliną detemir w czasie trwania badania.

Ryc. 7. Zmiana HbA<sub>1c</sub> (% i mmol/mol) w czasie trwania badania.

### 5.1.1 Zmiana HbA<sub>1c</sub> w podgrupach wiekowych

Analiza w podgrupach wiekowych wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEG i DET w zakresie redukcji HbA<sub>1c</sub> zarówno po 26, jak i po 52 tygodniach.

Tab. 26. Analiza skuteczności po 26 i 52 tygodniach w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zmiana HbA<sub>1c</sub> w poszczególnych grupach wiekowych.

Grupa wiekowa (N <sub>DEG</sub> /N <sub>DET</sub> )	HbA <sub>1c</sub> , %			
	DEG*, średnia zmiana (SD)	DET*, średnia zmiana (SD)	MD [95%CI]**	p**
<b>Okres obserwacji: 26 tyg.</b>				
od 1 do 5 roku życia (43/42)	-0,20 (0,89)	-0,22 (1,06)	0,02 [-0,40; 0,44]	ns
6-11 lata (70/68)	-0,30 (0,89)	-0,42 (0,75)	0,12 [-0,15; 0,39]	ns
12-17 lata (61/66)	-0,08 (1,05)	-0,24 (0,91)	0,16 [-0,18; 0,50]	ns
<b>Okres obserwacji: 52 tyg</b>				
od 1 do 5 roku życia (43/42)	-0,36 (1,08)	-0,16 (0,95)	-0,20 [-0,63; 0,23]	ns
6-11 lata (70/68)	-0,35 (1,04)	-0,33 (1,22)	-0,02 [-0,40; 0,36]	ns
12-17 lata (61/66)	-0,10 (1,09)	-0,14 (0,87)	0,04 [-0,30; 0,38]	ns

\*dane z CTR; \*\*obliczenia własne.

## 5.2 Zmiana FPG

Po 26 tygodniach zmiany FPG u chorych leczonych insuliną degludec i insuliną detemir były porównywalne (MD=-0,42 mmol/l [95%CI: -1,65; 0,81], p=ns).

Natomiast, po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie redukcji FPG: MD=-1,62 mmol/l [95%CI: -2,84; -0,41], p=0,009.

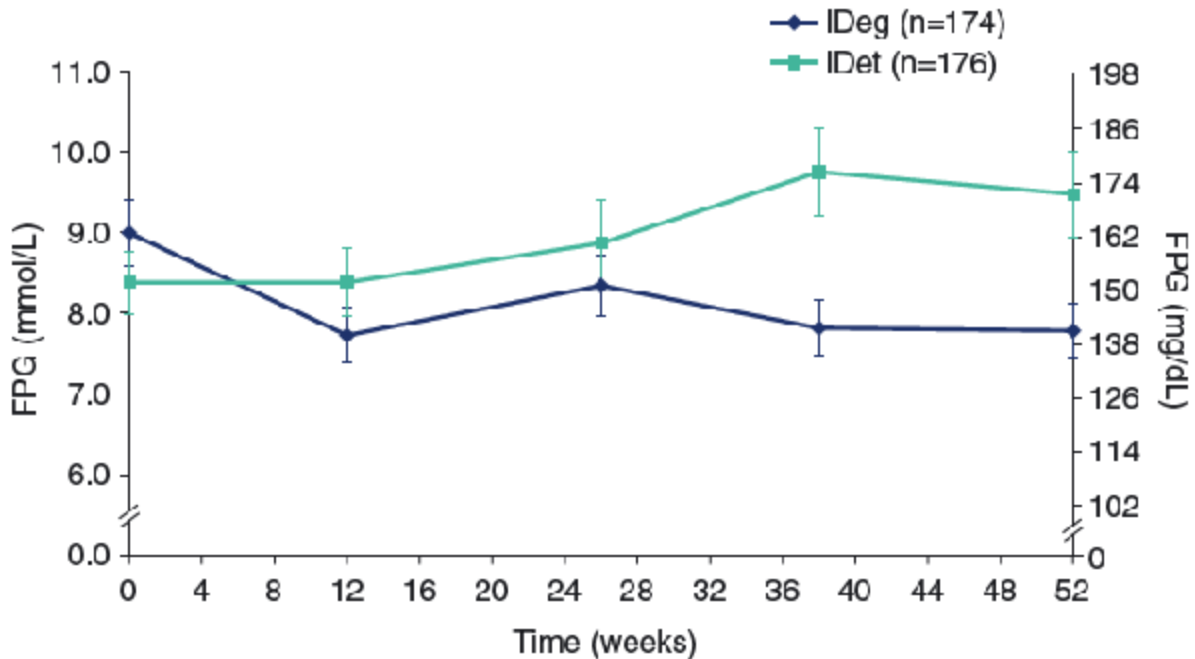
Tab. 27. Analiza skuteczności po 26 i 52 tygodniach w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zmiana FPG.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
<b>Okres obserwacji: 26 tyg.*</b>			
FPG, mmol/l	174/176	-0,42 [-1,65; 0,81]	ns
<b>Okres obserwacji: 52 tyg.**</b>			
FPG, mmol/l	174/176	-1,62 [-2,84; -0,41]	0,009

\*dane z CTR; \*\*dane z publikacji Thalange 2015<sup>21</sup>.

Na poniższym wykresie przedstawiono zmianę FPG u chorych leczonych insuliną degludec i insuliną detemir w czasie trwania badania.

Ryc. 8. Zmiana FPG (mmol/l i mg/dl) w czasie trwania badania.



### 5.2.1 Zmiana FPG w podgrupach wiekowych

Analiza w podgrupach wiekowych wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEG i DET w zakresie redukcji HbA1c po 26 tygodniach.

Po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie redukcji FPG w grupie chorych w wieku od 1 do 5 roku życia (MD=-4,28 mmol/l [95%CI: -8,16; -0,40], p=0,03) oraz brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEG i DET w grupach wiekowych 6-11 lata i 12-17 lat.

**Tab. 28. Analiza skuteczności po 26 i 52 tygodniach w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zmiana FPG w poszczególnych grupach wiekowych.**

Grupa wiekowa (N <sub>DEG</sub> /N <sub>DET</sub> )	FPG, mmol/l			
	DEG*, średnia zmiana (SD)	DET*, średnia zmiana (SD)	MD [95%CI]**	p**
<b>Okres obserwacji: 26 tyg.</b>				
od 1 do 5 roku życia (43/42)	-1,01 (6,17)	1,00 (10,90)	-2,01 [-5,79; 1,77]	ns
6-11 lata (70/68)	-0,70 (5,54)	0,94 (8,85)	0,24 [-2,23; 2,71]	ns
12-17 lata (61/66)	-0,41 (6,43)	-0,22 (5,82)	-0,19 [-2,33; 1,95]	ns
<b>Okres obserwacji: 52 tyg.</b>				
od 1 do 5 roku życia (43/42)	-2,27 (7,76)	2,01 (10,29)	-4,28 [-8,16; -0,40]	0,03
6-11 lata (70/68)	-1,56 (4,82)	0,50 (8,43)	-2,06 [-4,36; 0,24]	ns
12-17 lata (61/66)	-0,34 (7,22)	1,12 (6,58)	-1,46 [-3,87; 0,95]	ns

\*dane z CTR; \*\*obliczenia własne.

### 5.3 Zmiana SMPG

Po 26 tygodniach zmiany SMPG (pomiar 8-punktowy) u chorych leczonych insuliną degludec i insuliną detemir były porównywalne (MD=-0,41 mmol/l [95%CI: -0,93; 0,11], p=ns).

Po 52 tygodniach leczenia wykazano istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie redukcji SMPG (pomiar 8-punktowy): MD=-0,79 mmol/l [95%CI: -1,32; -0,26], p=0,0036.

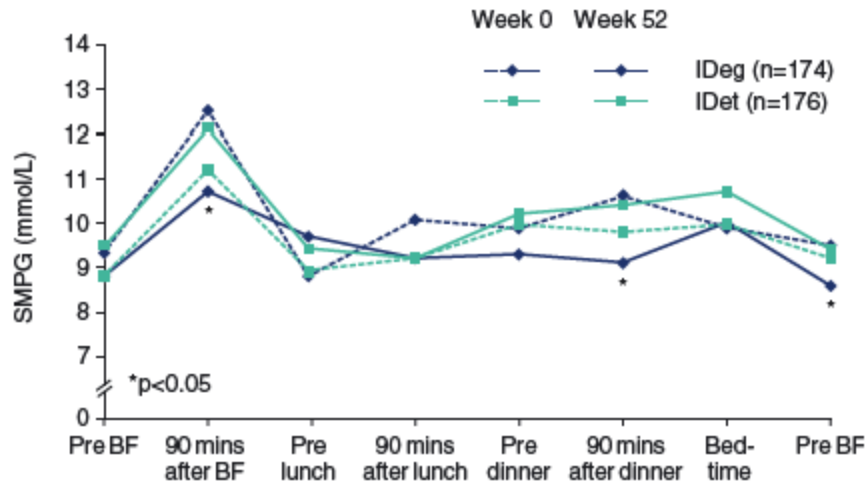
**Tab. 29. Analiza skuteczności po 26 i 52 tygodniach w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zmiana SMPG.\***

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p
<b>Okres obserwacji: 26 tyg.</b>			
SMPG (8-punktowy pomiar), mmol/l	174/176	-0,41 [-0,93; 0,11]	ns
<b>Okres obserwacji: 52 tyg.</b>			
SMPG (8-punktowy pomiar), mmol/l	174/176	-0,79 [-1,32; -0,26]	0,0036

\* dane z publikacji Thalange 2015<sup>21</sup> uzupełnione o dane z CTR.

Na poniższym wykresie przedstawiono średni profil SMPG (8-pkt) u chorych leczonych insuliną degludec i insuliną detemir na początku badania i po 52 tygodniach leczenia.

Ryc. 9. Średni profil SMPG (8-pkt) u chorych leczonych insuliną degludec i insuliną detemir na początku badania i po 52 tygodniach leczenia.



BF - breakfast

### 5.3.1 Zmiana SMPG w podgrupach wiekowych

Analiza w podgrupach wiekowych wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEG i DET w zakresie redukcji SMPG zarówno po 26, jak i 52 tygodniach.

Tab. 30. Analiza skuteczności po 26 i 52 tygodniach w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zmiana SMPG w poszczególnych grupach wiekowych.

Grupa wiekowa (N <sub>DEG</sub> /N <sub>DET</sub> )	SMPG (pomiar 8-punktowy), mmol/l			
	DEG*, średnia zmiana (SD)	DET*, średnia zmiana (SD)	MD [95%CI]**	p**
<b>Okres obserwacji: 26 tyg.</b>				
od 1 do 5 roku życia (43/42)	0,3 (3,3)	0,2 (2,8)	0,10 [-1,20; 1,40]	ns
6-11 lata (70/68)	-0,8 (3,9)	0,1 (2,3)	-0,90 [-1,96; 0,16]	ns
12-17 lata (61/66)	-0,5 (2,6)	0,3 (3,4)	-0,80 [-1,85; 0,25]	ns
<b>Okres obserwacji: 52 tyg.</b>				
od 1 do 5 roku życia (43/42)	-0,5 (2,9)	0,6 (3,1)	-1,10 [-2,38; 0,18]	ns
6-11 lata (70/68)	-0,8 (3,8)	0,3 (3,4)	-1,10 [-2,30; 0,10]	ns
12-17 lata (61/66)	-0,6 (2,8)	0,2 (3,2)	-0,80 [-1,84; 0,24]	ns

\*dane z CTR; \*\*obliczenia własne.

## 5.4 Dawka insuliny

W badaniu BEGIN Young 1 oceniano zmianę dawki przyjmowanych insulin, zarówno insuliny bazowej, jak i insuliny posiłkowej. Na początku badania, w grupie chorych leczonych insuliną degludec średnia dzienna dawka podstawowa była niewiele niższa niż w grupie chorych

leczonych insuliną detemir (0,37 vs 0,40 jednostek/kg) i stała podczas trwania badania: 0,38 U/kg w 52 tyg. Natomiast, w grupie chorych leczonych insuliną detemir średnia dzienna dawka podstawowa wzrosła w czasie trwania badania (patrz poniższa tabela). Po 52 tygodniach, 112 (64%) chorych w grupie DET stosowało insulinę detemir dwa razy dziennie (szczegółowy opis dawkowania insuliny detemir przedstawiono w rozdz. 4.2.1). Średnia dobowo dawka insuliny aspart wzrastała stopniowo w trakcie trwania badania w obu grupach; po 52 tygodniach średnia dobowo dawka insuliny aspart była nieznacznie niższa w grupie DEG w porównaniu z grupą DET. Podsumowując, chorzy w grupie DEG wymagali 30% mniej insuliny bazowej i 18% mniej insuliny łącznie (insuliny bazowej i insuliny aspart). Stosunek dawki insuliny bazowej do insuliny aspart w grupie DEG wyniósł 41:59, a w grupie DET 48:52.

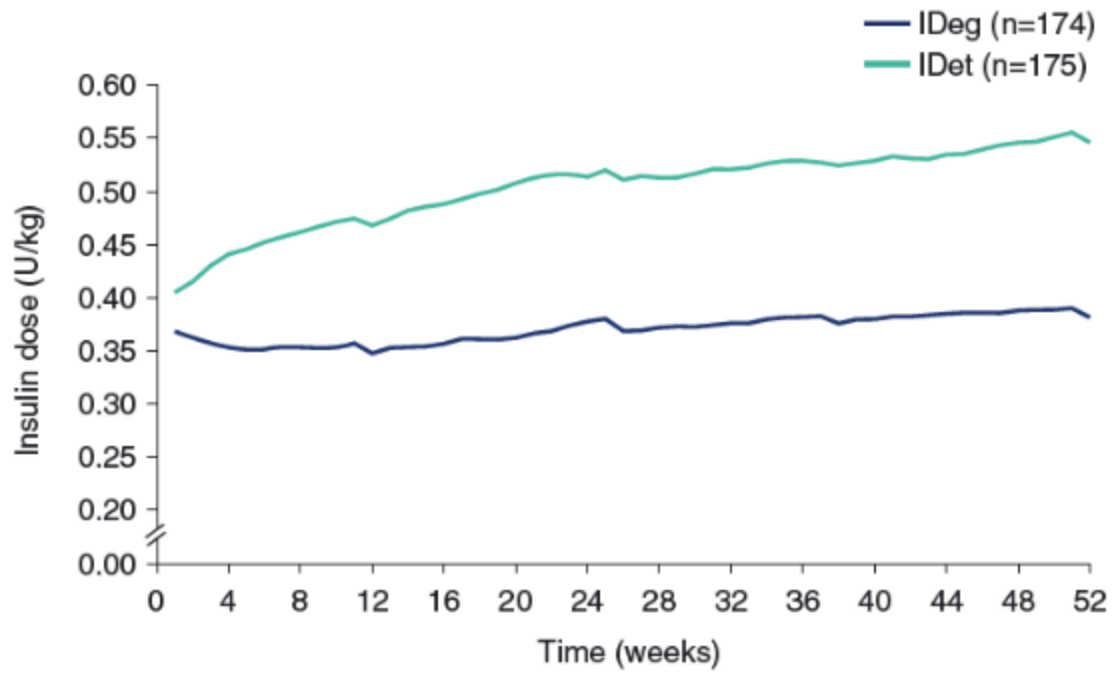
Dane dotyczące zmiany średniej dawki przyjmowanych insulin zebrano w poniższej tabeli.

**Tab. 31. Zmiana średniej dawki insuliny w badaniu BEGIN Young 1\*.**

Rodzaj insuliny/punkt odcięcia	Średnia dawka insuliny, U/kg (U)	
	DEG (N=174)	DET (N=175)
<b>Insulina bazowa</b>		
Na początku badania	0,37 (15)	0,40 (16)
Na końcu badania	0,38 (17)	0,55 (24)
<b>Insulina aspart</b>		
Na początku badania	0,50 (20)	0,52 (20)
Na końcu badania	0,55 (24)	0,58 (24)
<b>Insulina bazowa + insulina aspart</b>		
Na początku badania	0,87 (35)	0,93 (36)
Na końcu badania	0,93 (41)	1,13 (48)

\*dane z publikacji Thalange 2015<sup>21</sup>.

Ryc. 10. Średnia dawka przyjmowanej insuliny w czasie trwania badania.





## 6 ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA - DEG vs DET

Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną detemir w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 (badanie BEGIN Young 1).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec ze stosowaniem insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec z wybranymi komparatorami w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

Z uwagi na spodziewany efekt klasy oraz ze względu na refundację pozostałych długodziałających analogów insuliny u chorych z cukrzycą typu 2 bez ograniczeń wiekowych, do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono także 1 randomizowane badanie kliniczne dla insuliny detemir w populacji chorych w wieku 10-17 lat z cukrzycą typu 2 (iDEAt2) (patrz rozdz. 7). Dodatkowo, przedstawiono także randomizowane badanie Biester 2014 oceniające farmakokinetykę pojedynczego podania insuliny degludec i insuliny glargine u dzieci (6-11 lat), młodzieży (12-17 lat) i dorosłych z cukrzycą typu 1 (patrz rozdz. 7).

W analizie bezpieczeństwa oceniono następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane (łącznie),
- poważne zdarzenia niepożądane (łącznie),
- zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia,
- hipoglikemia,
- hiperglikemia i ketoza (hiperglikemia, ketoza, hiperglikemia z ketozą),
- masa ciała - zmiana masy ciała w stosunku do wartości początkowej.

W badaniu BEGIN Young 1 analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji obejmującej wszystkich chorych randomizowanych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (SAS, ang. *safety analysis set*).

W zakresie porównania insuliny degludec z insuliną detemir wyniki badania BEGIN Young 1 przedstawiono dla okresu obserwacji 52 tygodnie.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w zakresie analizowanych punktów końcowych (patrz wyżej) dla porównania bezpośredniego insuliny degludec z insuliną detemir przedstawione w głównej publikacji pełnotekstowej badania BEGIN Young 1 (Thalange 2015<sup>21</sup>) uzupełniono o dane z publikacji Thalange 2019<sup>24</sup> i przedstawiono w poniższych tabelach.

W badaniu BEGIN Young 1 nie wykazano istotnych klinicznie różnic od początku do końca trwania badania lub pomiędzy dwiema grupami pod kątem parametrów życiowych, badania fizykalnego, elektrodigramu, badania dna oka lub pomiarów laboratoryjnych.

Tab. 32. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane.

Punkt końcowy	DEG (N=174)			DET (N=175)		
	n (%)*	liczba zdarzeń	liczba zdarzeń/100 pacjento lat**	n (%)*	liczba zdarzeń	liczba zdarzeń/100 pacjento lat**
Zdarzenia niepożądane	161 (92,5)	1 462	906	157 (89,7)	1 266	859
Poważne zdarzenia niepożądane	18 (10,3)	25	15	16 (9,1)	24	16
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	0	-	-	3 (1,7)	-	-
<b>Hipoglikemia***</b>						
Potwierdzona hipoglikemia łącznie	171 (98,3)	9 317	5 771	168 (96,0)	7 967	5 405
Nocna potwierdzona hipoglikemia	133 (76,4)	973	603	125 (71,4)	1 120	760
Ciężka hipoglikemia	31 (17,8)	82	51	24 (13,7)	48	33
Ciężkie epizody hipoglikemii klasyfikowane zewnętrznie	28 (16,1)	61	38	22 (12,6)	38	26
Zmieniony stan psychiczny i brak możliwości pomocy sobie	21 (12,1)	46	28	11 (6,3)	18	12
Półprzytomność lub nieprzytomność	7 (4,0)	7	4	6 (3,4)	10	7
Śpiączka ± drgawki	6 (3,4)	8	5	7 (4,0)	10	7
Nie ciężka hipoglikemia	5 (2,9)	13	8	5 (2,9)	8	5

Punkt końcowy	DEG (N=174)			DET (N=175)		
	n (%)*	liczba zdarzeń	liczba zdarzeń/100 pacjento lat**	n (%)*	liczba zdarzeń	liczba zdarzeń/100 pacjento lat**
Hipoglikemia nie do sklasyfikowania	5 (2,9)	8	5	1 (0,6)	2	1
<b>Hiperqlikemia^</b>						
Hiperqlikemia łącznie (w 26. tyg.)	95 (54,6)	11 284	13 149	97 (55,4)	12 231	14 452
Hiperqlikemia z objawami (w 26. tyg.)	68 (39,1)	1 200	1 398	70 (40,0)	2 018	2 384
Hiperqlikemia łącznie (w 52. tyg.)	173 (99,4)	33 217	20 574	174 (99,4)	29 102	19 743
Hiperqlikemia z objawami (w 52. tyg.)	128 (73,6)	3 799	2 353	114 (65,1)	4 206	2 853
Hiperqlikemia (>14 mmol/l) z ketozą (>0,6 mmol/l [10,8 mg/dl]) - 26/52 tyg.	-	-	3,46/3,62 zdarzenia na rok	-	-	6,90/6,14 zdarzeń na rok
Hiperqlikemia (>14 mmol/l) z ketozą (>1,5 mmol/l [27 mg/dl]) - 26/52 tyg.	-	-	0,51/0,68 zdarzeń na rok	-	-	1,02/1,09 zdarzeń na rok
Hiperqlikemia (>14 mmol/l) z ketozą (>3,0 mmol/l [54 mg/dl]) - 26/52 tyg.	-	-	0,02/0,10 zdarzeń na rok	-	-	0,19/0,23 zdarzenia na rok
<b>Ketoza^</b>						
Nawracająca ketoza^^	18 (10,3)	-	-	27 (15,4)	-	-

\*n (%) - w tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby chorych, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane (n); dodatkowo w nawiasie (%) podano odsetki chorych, u których wystąpiły analizowane zdarzenia niepożądane; \*\*jeśli nie określono inaczej; \*\*\*szczegółowy opis raportowanych zdarzeń hipoglikemii

i ciężkich epizodów przedstawiono w rodz. 4.2.5; ^dane z publikacji Thalange 2019<sup>24</sup>; ^^nawracająca ketoza zdefiniowana jako więcej niż jeden epizod podczas 26 tyg. okresu leczenia lub fazy przedłużonej badania.

W badaniu BEGIN Young 1 oceniano również zmianę wyniku odchylenia standardowego (ang. *standard deviation score*; SDS) masy ciała względem rzeczywistej populacji chorych (patrz poniższa tabela).

**Tab. 33. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Masa ciała SDS.**

Punkt końcowy	DEG (N=174)	DET (N=176)
Zmiana masy ciała SDS, kg	0,11	-0,06

SDS - *standard deviation score*

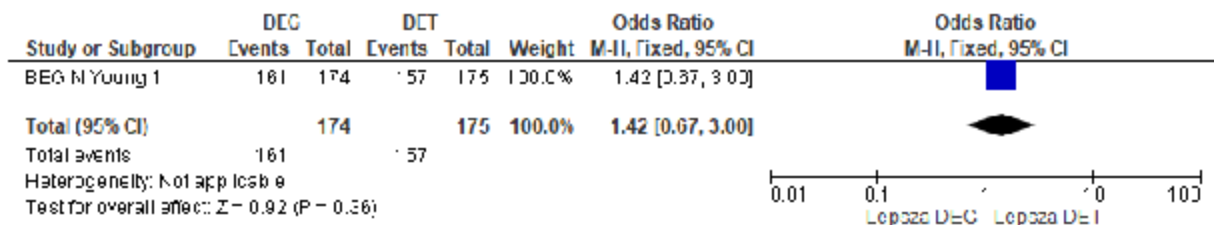
## 6.1 Zdarzenia niepożądane

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była porównywalna w grupach insuliny degludec i insuliny detemir (OR=1,42 [95%CI: 0,67; 3,00], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,09], p=ns).

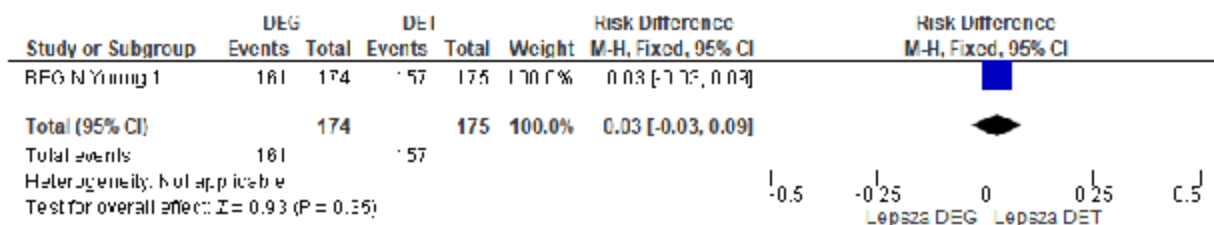
**Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane	174/175	1,42 [0,67; 3,00]	ns	0,03 [-0,03; 0,09]	ns	na

**Ryc. 11. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane (OR).**



**Ryc. 12. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane (RD).**



Analiza liczby zdarzeń wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie liczby zdarzeń niepożądanych (RR=1,05 [95%CI: 0,96; 1,16], p=ns).

Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjentolat		RR [95%CI]	p
	DEG	DET		
Zdarzenia niepożądane	906	859	1,05 [0,96; 1,16]	ns

## 6.2 Poważne zdarzenia niepożądane

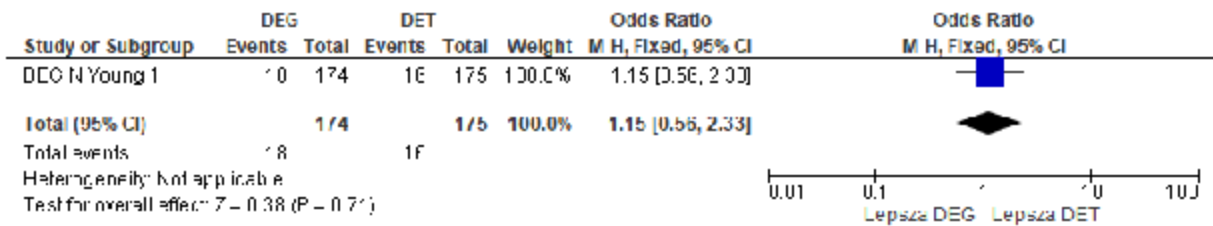
Występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych raportowano z porównywalną częstością w ramieniu DEG i DET (OR=1,15 [95%CI: 0,56; 2,33], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns).

Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Poważne zdarzenia niepożądane.

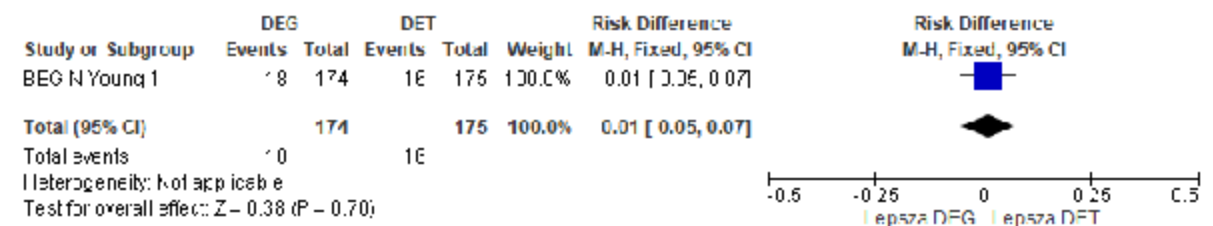
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne zdarzenia niepożądane*	174/175	1,15 [0,56; 2,33]	ns	0,01 [-0,05; 0,07]	ns	na

\*w obu grupach najczęściej występującymi poważnymi zdarzeniami niepożdanymi były infekcje, hipoglikemia i hiperglikemia

Ryc. 13. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).



Ryc. 14. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).



Analiza liczby zdarzeń wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie liczby poważnych zdarzeń niepożądanych (RR=0,94 [95%CI: 0,46; 1,90], p=ns).

**Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Poważne zdarzenia niepożądane - analiza liczby zdarzeń.**

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjentolat		RR [95%CI]	p
	DEG	DET		
Poważne zdarzenia niepożądane	15	16	0,94 [0,46; 1,90]	ns

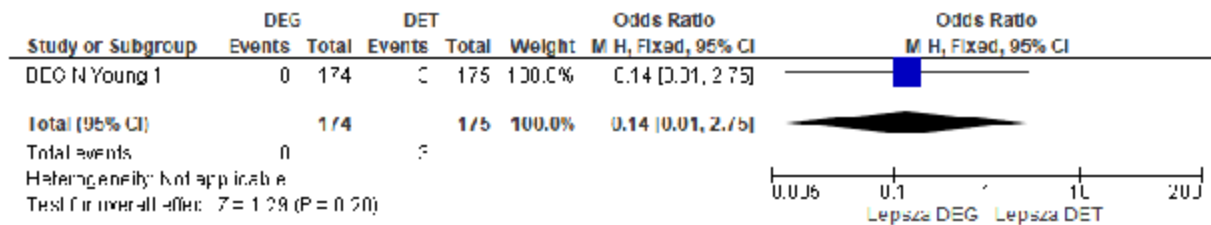
## 6.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia

Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia była porównywalna u chorych leczonych insuliną degludec i insuliną detemir (OR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,75], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,005], p=ns).

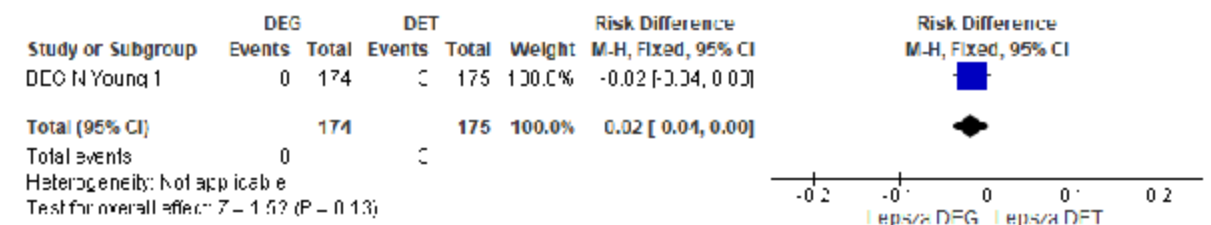
**Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	174/175	0,14 [0,01; 2,75]	ns	-0,02 [-0,04; 0,005]	ns	na

**Ryc. 15. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).**



**Ryc. 16. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).**



## 6.4 Hipoglikemia

Stosowanie insuliny degludec i insuliny detemir związane było z porównywalną częstością występowania:

- potwierdzonej hipoglikemii (OR=2,38 [95%CI: 0,60; 9,34], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns);
- nocnej potwierdzonej hipoglikemii (OR=1,30 [95%CI: 0,80; 2,10], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,04; 0,14], p=ns);
- ciężkiej hipoglikemii (OR=1,36 [95%CI: 0,76; 2,44], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,12], p=ns);
- ciężkich epizodów hipoglikemii klasyfikowanych zewnętrznie (OR=1,33 [95%CI: 0,73; 2,44], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,11], p=ns),
- hipoglikemii nie ciężkiej (OR=1,01 [95%CI: 0,29; 3,54], p=ns; RD=0,0002 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns);
- hipoglikemii nie do sklasyfikowania (OR=5,15 [95%CI: 0,60; 44,52], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,004; 0,05], p=ns).

Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hipoglikemia.

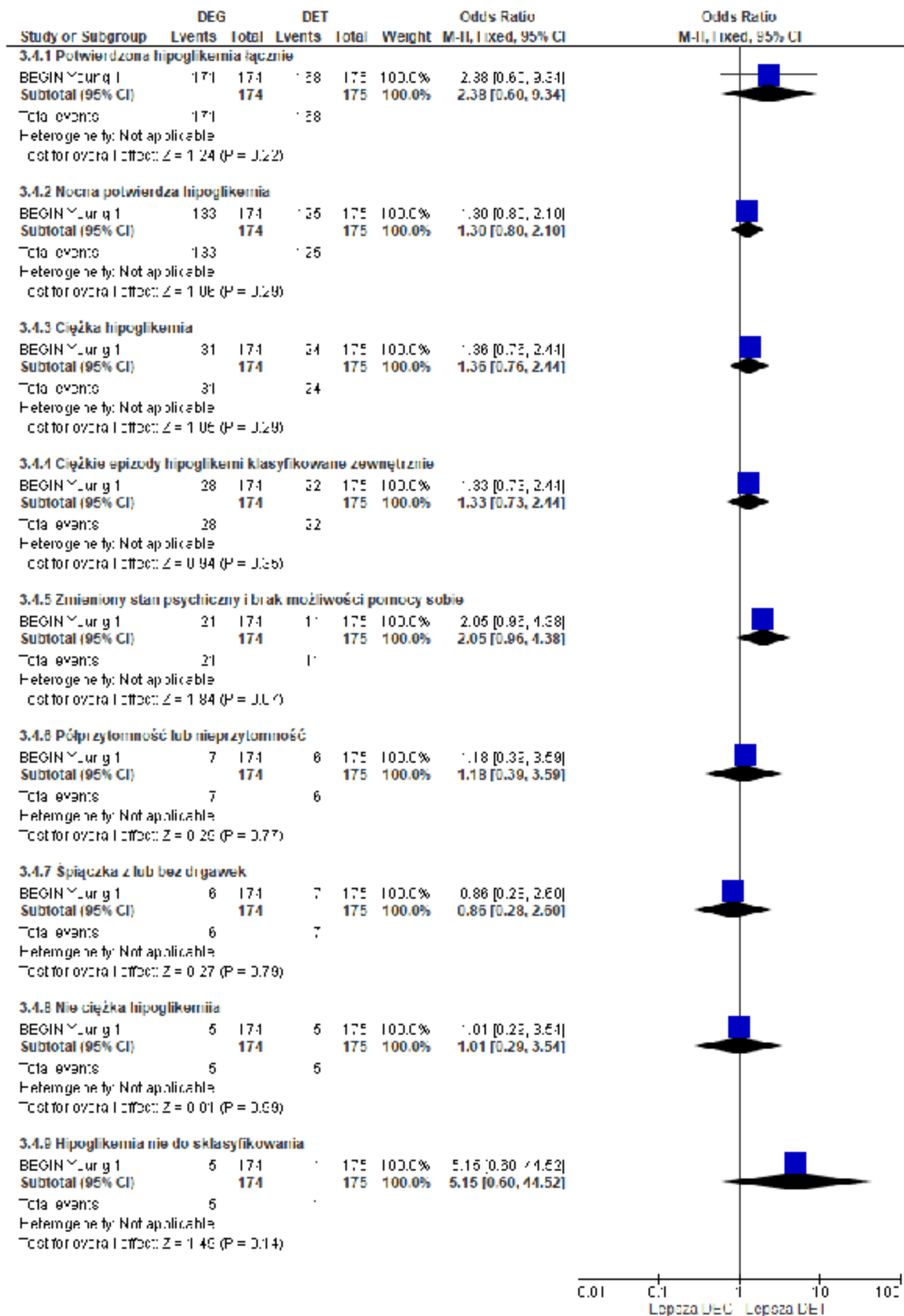
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Potwierdzona hipoglikemia łącznie	174/175	2,38 [0,60; 9,34]	ns	0,02 [-0,01; 0,06]	ns	na
Nocna potwierdzona hipoglikemia	174/175	1,30 [0,80; 2,10]	ns	0,05 [-0,04; 0,14]	ns	na
Ciężka hipoglikemia	174/175	1,36 [0,76 2,44]	ns	0,04 [-0,04; 0,12]	ns	na
Ciężkie epizody hipoglikemii klasyfikowane zewnętrznie	174/175	1,33 [0,73; 2,44]	ns	0,04 [-0,04; 0,11]	ns	na
Zmieniony stan psychiczny i brak możliwości pomocy sobie	174/175	2,05 [0,96; 4,38]	ns	0,06 [-0,003; 0,12]	ns	na
Półprzytomność lub nieprzytomność	174/175	1,18 [0,39; 3,59]	ns	0,01 [-0,03; 0,05]	ns	na
Śpiączka ± drgawki	174/175	0,86 [0,28; 2,60]	ns	-0,01 [-0,05; 0,03]	ns	na
Nie ciężka hipoglikemia	174/175	1,01 [0,29; 3,54]	ns	0,0002 [-0,03; 0,04]	ns	na



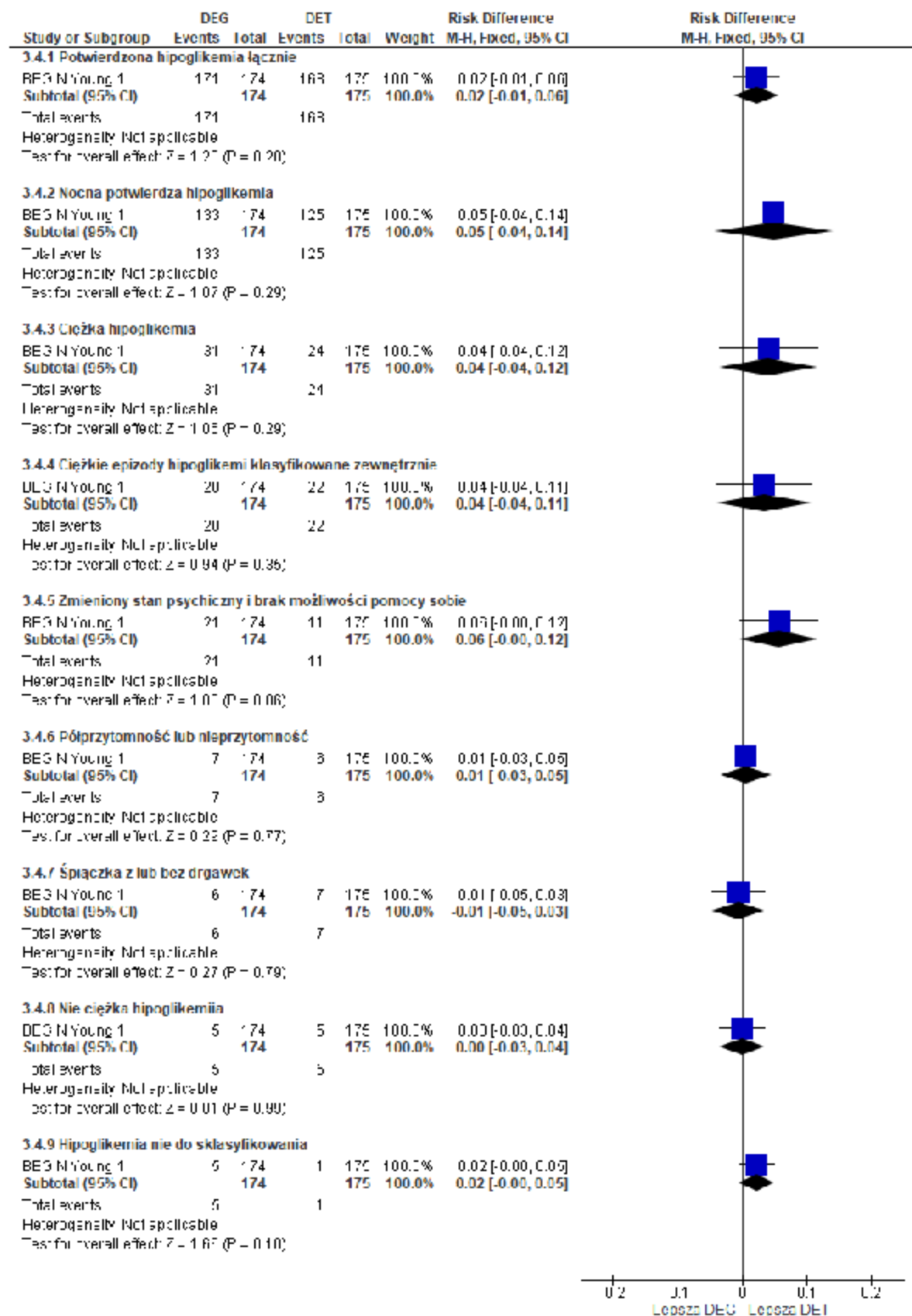
---

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Hipoglikemia nie do sklasyfikowania	174/175	5,15 [0,60; 44,52]	ns	0,02 [-0,004; 0,05]	ns	na

Ryc. 17. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hipoglikemia (OR).



Ryc. 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hipoglikemia (RD).



Analiza liczby zdarzeń wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami w zakresie liczby zdarzeń potwierdzonej hipoglikemii (RR=1,11 [95%CI: 0,89; 1,38], p=ns), liczby zdarzeń nocnej potwierdzonej hipoglikemii (RR=0,99 [95%CI: 0,27; 1,34], p=ns), liczby zdarzeń ciężkiej hipoglikemii (RR=1,30 [95%CI: 0,64; 2,64], p=ns), liczby ciężkich epizodów hipoglikemii klasyfikowanej zewnętrznie (RR=1,46 [95%CI: 0,89; 2,41], p=ns), liczby zdarzeń hipoglikemii nie ciężkiej (RR=1,60 [95%CI: 0,52; 4,89], p=ns), oraz liczby zdarzeń hipoglikemii nie do sklasyfikowania (RR=5,00 [95%CI: 0,58; 42,80], p=ns).

**Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hipoglikemia - analiza liczby zdarzeń.**

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjentolat		RR [95%CI]	p
	DEG	DET		
Potwierdzona hipoglikemia	5 771	5 405	1,11 [0,89; 1,38]*	ns*
Nocna potwierdzona hipoglikemia	603	760	0,99 [0,27; 1,34]*	ns*
Ciężka hipoglikemia	51	33	1,30 [0,64; 2,64]*	ns*
Ciężkie epizody hipoglikemii klasyfikowane zewnętrznie	38	26	1,46 [0,89; 2,41]**	ns**
Zmieniony stan psychiczny i brak możliwości pomocy sobie	28	12	2,33 [1,19; 4,59]**	0,01**
Półprzytomność lub nieprzytomność	4	7	0,57 [0,17; 1,95]**	ns**
Śpiączka ± drgawki	5	7	0,71 [0,23; 2,25]**	ns**
Nie ciężka hipoglikemia	8	5	1,60 [0,52; 4,89]**	ns**
Hipoglikemia nie do sklasyfikowania	5	1	5,00 [0,58; 42,80]**	ns**

\*dane z publikacji Thalange 2015<sup>21</sup>; \*\*obliczenia własne

## 6.5 Hiperglikemia

Częstość występowania hiperglikemii i hiperglikemii z objawami była porównywalna w grupie DEG i DET po 26 tygodniach leczenia (hiperglikemia: OR=0,97 [95%CI: 0,63; 1,47], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,11; 0,10], p=ns; hiperglikemia z objawami: OR=0,96 [95%CI: 0,63; 1,48], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,11; 0,09], p=ns) oraz po 52 tygodniach (hiperglikemia: OR=0,99 [95%CI: 0,06; 16,02], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns; hiperglikemia z objawami: OR=1,49 [95%CI: 0,94; 2,35], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,01; 0,18], p=ns).

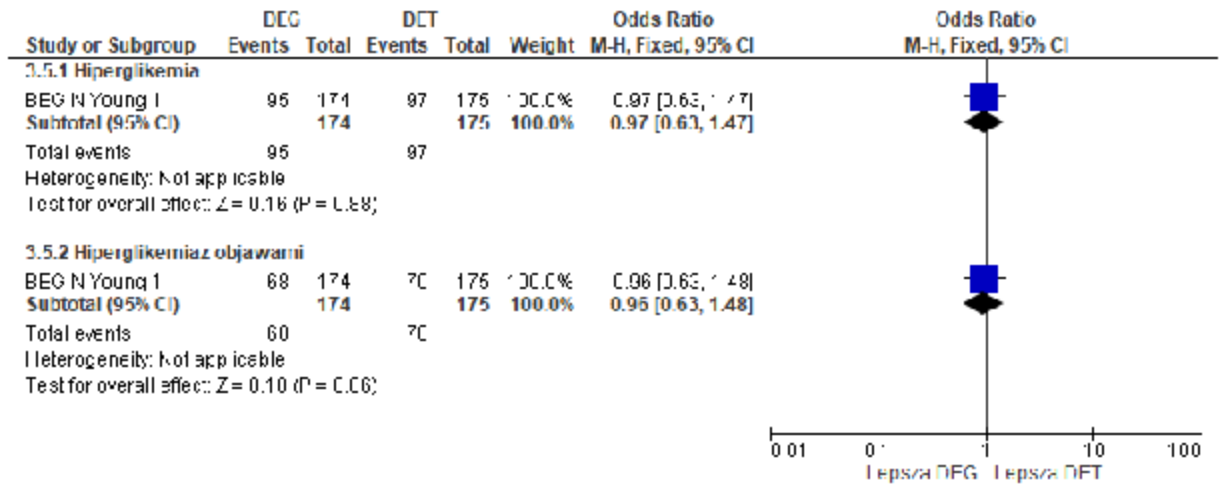
**Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hiperglikemia\*.**

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Okres obserwacji: 26 tyg.</b>						
Hiperglikemia	174/175	0,97 [0,63; 1,47]	ns	-0,01 [-0,11; 0,10]	ns	na
Hiperglikemia z objawami	174/175	0,96 [0,63; 1,48]	ns	-0,01 [-0,11; 0,09]	ns	na

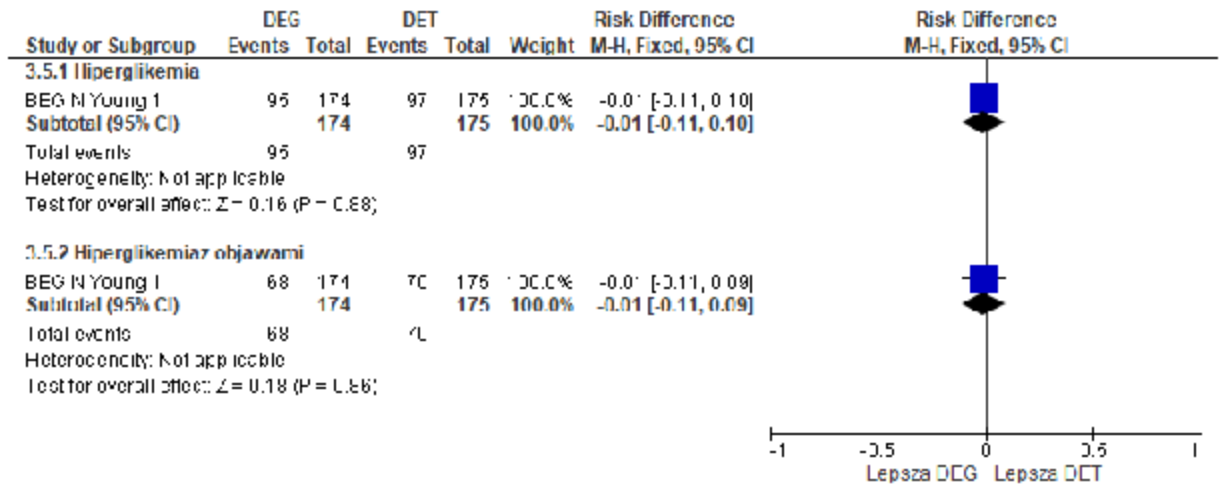
Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
<b>Okres obserwacji: 52 tyg.</b>						
Hiperglikemia	174/175	0,99 [0,06; 16,02]	ns	0,00 [-0,02; 0,02]	ns	na
Hiperglikemia z objawami	174/175	1,49 [0,94; 2,35]	ns	0,08 [-0,01; 0,18]	ns	na

\*hiperglikemię w badaniu zdefiniowano jako stężenie glukozy w osoczu >14,1 mmol [252 mg/dl].

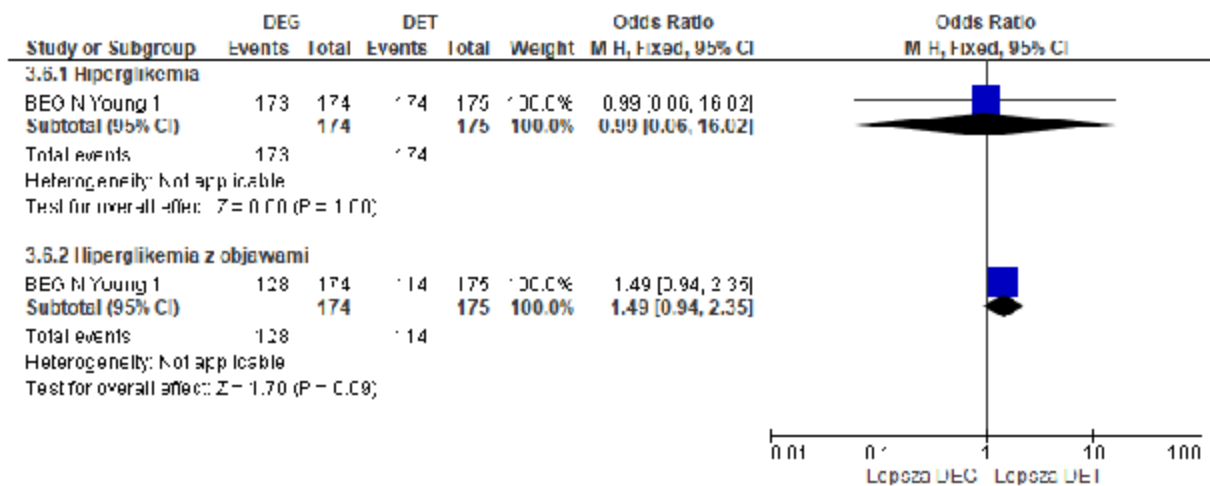
**Ryc. 19. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hiperglikemia - okres obserwacji: 26 tyg. (OR).**



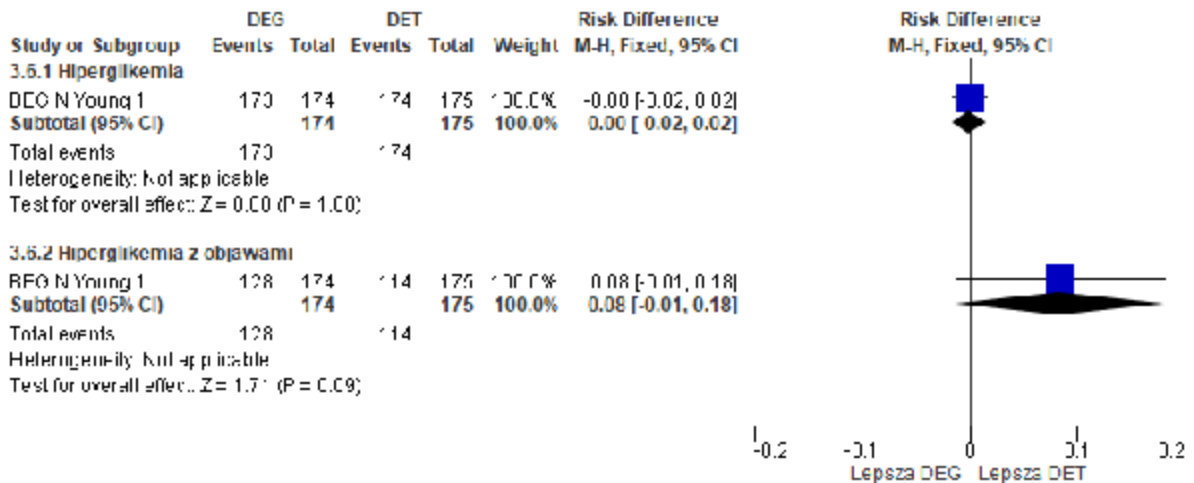
**Ryc. 20. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hiperglikemia - okres obserwacji: 26 tyg. (RD).**



Ryc. 21. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hiperglikemia - okres obserwacji: 52 tyg. (OR).



Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hiperglikemia - okres obserwacji: 52 tyg. (RD).



### Analiza liczby zdarzeń

Analiza liczby zdarzeń wykazała, że w ramieniu DEG w porównaniu do DET obserwowano istotnie statystycznie mniej zdarzeń:

- po 26 tyg.:
  - hiperglikemii: RR=0,91 [95%CI: 0,89; 0,93], p<0,0001;
  - hiperglikemii z objawami: RR=0,93 [95%CI: 0,91; 0,96], p<0,0001;
  - hiperglikemii (>14,1 mmol/l) z ketozą (>0,6 mmol/l): RR=0,39 [95%CI: 0,25; 0,63], p<0,05;
  - hiperglikemii (>14,1 mmol/l) z ketozą (>1,5 mmol/l): RR=0,36 [95%CI: 0,17; 0,76], p<0,05;

- o hiperglikemii (>14,1 mmol/l) z ketozą (>3,0 mmol/l): RR=0,12 [95%CI: 0,02; 0,63], p<0,05;
- po 52 tyg.:
  - o hiperglikemii z objawami: RR=0,82 [95%CI: 0,78; 0,87], p<0,0001;
  - o hiperglikemii (>14,1 mmol/l) z ketozą (>0,6 mmol/l): RR=0,44 [95%CI: 0,28; 0,68], p<0,05;
  - o hiperglikemii (>14,1 mmol/l) z ketozą (>1,5 mmol/l): RR=0,41 [95%CI: 0,22; 0,78], p=0,0066;
  - o hiperglikemii (>14,1 mmol/l) z ketozą (>3,0 mmol/l): RR=0,28 [95%CI: 0,10; 0,77], p<0,05.

Pomimo obserwowanego nieznacznego zwiększenia liczby zdarzeń hiperglikemii w grupie insuliny degludec w 52 tygodniu (wzrost o 4% w porównaniu z insuliną detemir), obliczenia własne wykazały istotność statystyczną wyniku na niekorzyść insuliny degludec: RR=1,04 [95%CI: 1,02; 1,06], p<0,0001. Autorzy badania wskazują jednak, że obserwowane częstości są porównywalne w obu analizowanych grupach.

**Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hiperglikemia\* - analiza liczby zdarzeń.**

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/pacjento rok		RR [95%CI]	p
	DEG	DET		
<b>Okres obserwacji: 26 tyg.</b>				
Hiperglikemia	131,5	144,5	0,91 [0,89; 0,93]**	<0,0001**
Hiperglikemia z objawami	14,0	23,8	0,59 [0,55; 0,63]**	<0,0001**
Hiperglikemia z ketozą (>0,6 mmol/l [10,8 mg/dl])	3,46	6,90	0,39 [0,25; 0,63]^	<0,05^
Hiperglikemia z ketozą (>1,5 mmol/l [27 mg/dl])	0,51	1,02	0,36 [0,17; 0,76]^	<0,05^
Hiperglikemia z ketozą (>3,0 mmol/l [54 mg/dl])	0,02	0,19	0,12 [0,02; 0,63]^	<0,05^
<b>Okres obserwacji: 52 tyg.</b>				
Hiperglikemia	205,7	197,4	1,04 [1,02; 1,06]**	<0,0001**
Hiperglikemia z objawami	23,5	28,5	0,82 [0,78; 0,87]**	<0,0001**
Hiperglikemia z ketozą (>0,6 mmol/l [10,8 mg/dl])	3,62	6,14	0,44 [0,28; 0,68]^	<0,05^
Hiperglikemia z ketozą (>1,5 mmol/l [27 mg/dl])	0,68	1,09	0,41 [0,22; 0,78]^	0,0066^^

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/pacjento rok		RR [95%CI]	p
	DEG	DET		
Hiperglikemia z ketozą (>3,0 mmol/l [54 mg/dl])	0,10	0,23	0,28 [0,10; 0,77]^	<0,05^

\*hiperglikemia w badaniu zdefiniowana jako stężenie glukozy w osoczu >14,1 mmol [252 mg/dl];  
 \*\*obliczenia własne na podstawie danych z publikacji Thalange 2019<sup>24</sup>; ^dane z publikacji Thalange 2019<sup>24</sup>; ^^dane z publikacji Thalange 2015<sup>21</sup>.

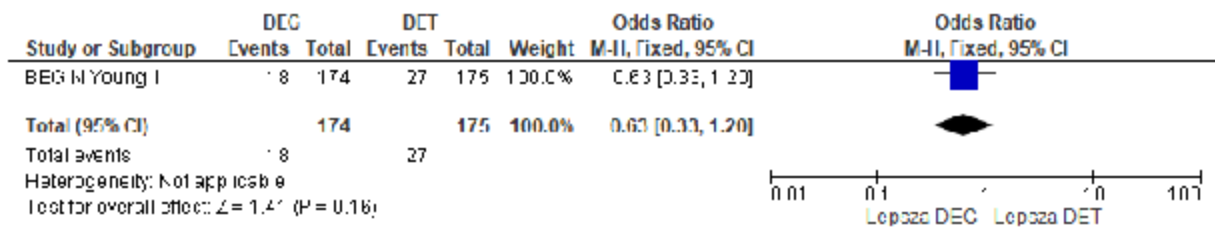
## 6.6 Nawracająca ketoza

Nawracająca ketoza (zdefiniowana jako więcej niż jeden epizod podczas 26-tyg. okresu leczenia lub fazy przedłużonej badania) występowała z porównywalną częstością u chorych leczonych insuliną degludec i insuliną detemir (OR=0,63 [95%CI: 0,33; 1,20], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,12; 0,02], p=ns).

Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Nawracająca ketoza.

Punkt końcowy	Ni/Nk	OR [95%CI]*	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nawracająca ketoza	174/175	0,63 [0,33; 1,20]	ns	-0,05 [-0,12; 0,02]	ns	na

Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Nawracająca ketoza (OR).



Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Nawracająca ketoza (RD).



## 6.7 Masa ciała

W badaniu BEGIN Young 1 po 52 tygodniach obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost wyniku odchylenia standardowego (ang. *standard deviation score*; SDS) masy ciała



u chorych leczonych insuliną degludec w porównaniu do insuliny detemir (MD=0,17 kg [95%CI: 0,10; 0,25],  $p<0,0001$ ).

**Tab. 44. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu BEGN Young 1: DEG vs DET. Masa ciała.**

Punkt końcowy	MD [95%CI]	p
Zmiana masy ciała SDS, kg	0,17 [0,10; 0,25]	<0,0001

## 7 Dodatkowe dowody naukowe

W ramach przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 4.2) nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec ze stosowaniem insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec z komparatorami w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

W związku z tym przeprowadzono przegląd systematyczny (patrz rozdz. 14.1 i 14.2), w którym poszukiwano badań pierwotnych dotyczących stosowania długodziałających analogów insuliny stanowiących komparatory dla insuliny degludec w niniejszej analizie, tj. insuliny glargine i insuliny detemir, dedykowanych populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2.

W ramach przeprowadzonego przeglądu dla insuliny glargine i insuliny detemir zidentyfikowano dodatkowo:

- 1 badanie dotyczące oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania insuliny detemir w populacji chorych w wieku 10-17 lat z cukrzycą typu 2 (badanie IDEAt2; patrz rozdz. 7.2).
- 1 badanie dotyczące efektywności praktycznej dla insuliny glargine w populacji pediatrycznej z cukrzycą typu 1 i typu 2 (badanie Hathout 2003; patrz rozdz. 7.3).

Ostatecznie w ramach dodatkowych dowodów przedstawiono badanie Biester 2014<sup>25</sup> oceniające farmakokinetykę stosowania insuliny degludec w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz badania dla insuliny detemir lub glargine przeprowadzone w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 zidentyfikowane w ramach dodatkowego przeglądu systematycznego (patrz rozdz. 14.1 i 14.2).

### 7.1 Biester 2014

#### Metodyka badania Biester 2014

Badanie Biester 2014<sup>25</sup> było randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem kontrolowanym typu crossover, przeprowadzonym w 1 ośrodku. Celem badania była ocena farmakokinetyki pojedynczego podania insuliny degludec i insuliny glargine u dzieci (6-11 lat), młodzieży (12-17 lat) i dorosłych z cukrzycą typu 1.

W badaniu randomizowano 39 chorych. Jeden dorosły chory wycofał zgodę na udział w badaniu przed przyjęciem badanego leku. Spośród pozostałych chorych 13 stanowiły dzieci, 13 młodzież i 12 dorośli.

Chorych randomizowano do grup rozpoczynających leczenie od pojedynczej dawki insuliny degludec lub pojedynczej dawki insuliny glargine. Po podaniu jednej dawki okres wymywania wynosił 7-21 dni, przed podaniem dawki drugiej interwencji w schemacie crossover.

Pacjenci otrzymali pojedynczą dawkę podskórną odpowiednio 0,4 IU/kg insuliny degludec lub insuliny glargine podczas dwóch oddzielnych wizyt z pobraniem krwi do analiz farmakokinetycznych do 72 godzin po podaniu dawki.

Badanie ukończyło łącznie 37 uczestników (12 dzieci, 13 nastolatków i 12 dorosłych).

Charakterystykę badania Biester 2014 oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 45. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego Biester 2014, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji [lata]	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
Biester 2014	Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane badanie kliniczne	Crossover	1 ośrodek w Niemczech	39 chorych*	72 h, ocena pojedynczego podania leku w schemacie <i>crossover</i> , z 7-21 dniowym okresem wymywania	Chorzy w wieku 6-65 lat z cukrzycą typu 1 leczeni wielokrotnymi wstrzyknięciami lub ciągłym podskórnym wlewem insuliny przez $\geq 12$ miesięcy	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insulina degludec 0,4 IU/kg, N=38,</li> <li>Insulina glargine, 0,4 IU/kg, N=38.</li> </ul>

\* 39 chorych randomizowanych, w tym 38 otrzymało badany lek (1 chory wycofał zgodę przed przyjęciem leku).

Tab. 46. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego Biester 2014, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
Biester 2014	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Novo Nordisk	Tak*	Bd**	Bd

\*do analizy skuteczności włączono chorych, u których możliwa była ocena farmakokinetyki (37 chorych), natomiast do analizy bezpieczeństwa - chorych, którzy otrzymali badany lek (38 chorych); \*\*ocena farmakokinetyki (domyślna hipoteza *non-inferiority*).

## Kryteria włączenia i wykluczenia

Do badania włączono chorych z cukrzycą typu 1 leczonych wielokrotnymi wstrzyknięciami lub ciągłym podskórnym wlewem insuliny (CSII) przez  $\geq 12$  miesięcy, przy całkowitym dziennym zapotrzebowaniu na insulinę wynoszącym 0,6-1,2 IU/kg. Poziom HbA1c chorych włączonych do badania wynosił  $\leq 10,0\%$  ( $\leq 86$  mmol/mol) podczas badania przesiewowego. Granice wieku dla badanych grup wynosiły: 6-11 lat (dzieci), 12-17 lat (młodzież) i 18-65 lat (dorośli), z wartościami granicznymi wskaźnika masy ciała (BMI) na poziomie odpowiednio 15,0-20,0, 18,0-28,0 i  $\leq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>. Dzieci w wieku poniżej 6 lat nie kwalifikowały się do udziału w badaniu (ze względu na obciążenia związane z pobytem w szpitalu i częstym pobieraniem krwi). Wykluczono również osoby ze schorzeniami podstawowymi lub lekami, które w opinii badacza mogły wpływać na farmakokinetykę insuliny.

Uczestnicy nie otrzymali insuliny długodziałającej (insuliny glargine lub insuliny detemir) mniej niż 48 godzin przed podaniem i nie otrzymali insuliny o pośrednim czasie działania [np. insuliny NPH] mniej niż 12 godzin przed podaniem badanego leku. Chory nie mógł wziąć udziału w badaniu, jeśli doświadczył epizodu ciężkiej hipoglikemii w ciągu 24 godzin przed podaniem dawki badanego leku.

## Charakterystyka populacji

W badanej populacji 37 chorych, którzy ukończyli badanie Biester 2014, ponad połowę (54,1%; 20 chorych) stanowili chorzy płci męskiej. Średni wiek chorych w poszczególnych grupach wynosił odpowiednio 10,3 lat (SD=1,1) w grupie dzieci, 14,3 lat (SD=1,6) w grupie młodzieży i 25,6 lat (SD=11,9) w grupie dorosłych. Średni poziom HbA1c w grupie dzieci wynosił 7,7% (SD=0,8), w grupie młodzieży 7,7% (SD=0,5%), a w grupie dorosłych 7,6% (SD=1,0). Charakterystykę populacji chorych w badaniu Biester 2014 przedstawiono w poniższej tabeli.

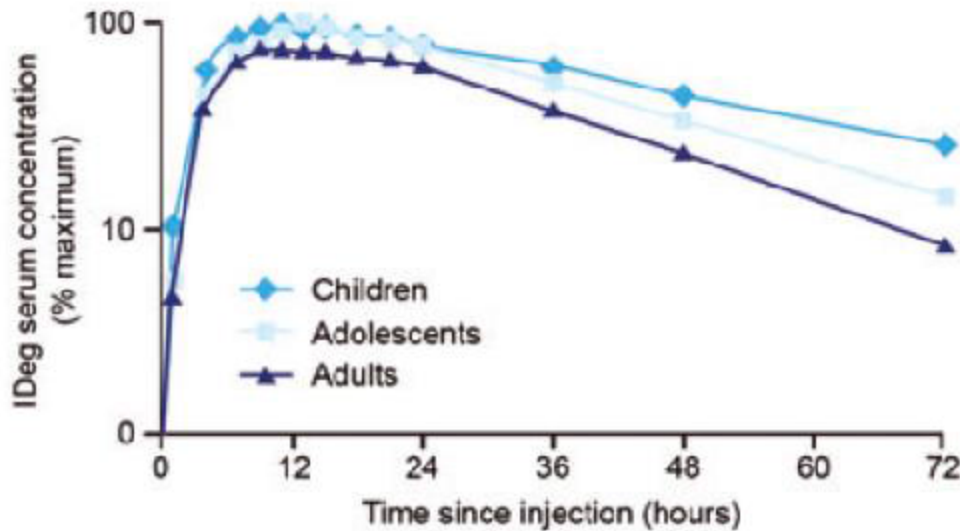
**Tab. 47. Charakterystyka populacji chorych w badaniu Biester 2014.**

Charakterystyka	Dzieci, N=12	Młodzież, N=13	Dorośli, N=12
Wiek, lata, średnia (SD)	10,3 (1,1)	14,3 (1,6)	25,6 (11,9)
Płeć żeńska, n (%)	5 (42)	7 (54)	5 (42)
Wzrost, m, średnia (SD)	1,51 (0,08)	1,69 (0,08)	1,76 (0,11)
Waga, kg, średnia (SD)	42,3 (7,2)	61,6 (7,1)	78,0 (9,2)
BMI, wynik SD (20), mediana (SD)	0,49 (0,59)	0,54 (0,73)	1,12 (0,77)
Czas trwania cukrzycy, lata, średnia (SD)	5,1 (2,4)	5,9 (4,1)	13,8 (8,3)
HbA1c, %, średnia (SD)	7,7 (0,8)	7,7 (0,5)	7,6 (1,0)
HbA1c, mmol/mol, średnia (SD)	60,7 (8,7)	60,7 (5,5)	59,6 (10,9)

## Analiza skuteczności

Insulina degludec w surowicy była wykrywalna u wszystkich chorych po 72h od momentu podania (na koniec okresu obserwacji). Profil średniego stężenia DEG w surowicy w czasie w trzech analizowanych grupach wiekowych przedstawiono na poniższym wykresie.

Ryc. 25. Średnie stężenie insuliny degludec w ciągu 72h od momentu podania pojedynczej dawki w grupie dzieci, młodzieży i dorosłych.



Wyrażone w skali logarytmicznej jako procent maksymalnego średniego stężenia w poszczególnych grupach wiekowych.

Całkowita ekspozycja (AUC) po podaniu pojedynczej dawki DEG była większa u dzieci (145 891 pmol\*h/l; CV [współczynnik zmienności, ang. *coefficient of variation*]=73%) niż u dorosłych (98 594 pmol\*h/l; CV=21%), a także w grupie młodzieży (130 713 pmol\*h/l; CV=30%) w porównaniu do grupy dorosłych, jednak różnica była istotna statystycznie jedynie dla porównania młodzież vs dorośli (patrz poniższa tabela). Maksymalne stężenie insuliny degludec w surowicy było wyższe zarówno u dzieci (3 350 pmol/l; CV=51%), jak u młodzieży (3 422 pmol/l; CV=33%) w porównaniu do wartości obserwowanych w grupie dorosłych chorych (2 792 pmol/l; CV=17%), jednak różnice nie były istotne statystycznie.

U większości chorych średnie stężenie insuliny glargine w surowicy spadło poniżej dolnej granicy kwantyfikacji po 36-48h. Analogicznie jak dla insuliny degludec, całkowita ekspozycja (AUC) po podaniu GLA była wyższa u dzieci niż u dorosłych, a różnica nie była istotna statystycznie. Całkowita ekspozycja (AUC) po podaniu GLA była porównywalna w grupie młodzieży i dorosłych. Również maksymalne stężenie insuliny glargine było u dzieci i dorosłych oraz u młodzieży i dorosłych.

Tab. 48. Porównanie całkowitej ekspozycji (AUC) oraz maksymalnego stężenia ( $C_{max}$ ) insuliny po podaniu pojedynczej dawki u dzieci i młodzieży w porównaniu wartości obserwowanych u dorosłych chorych.

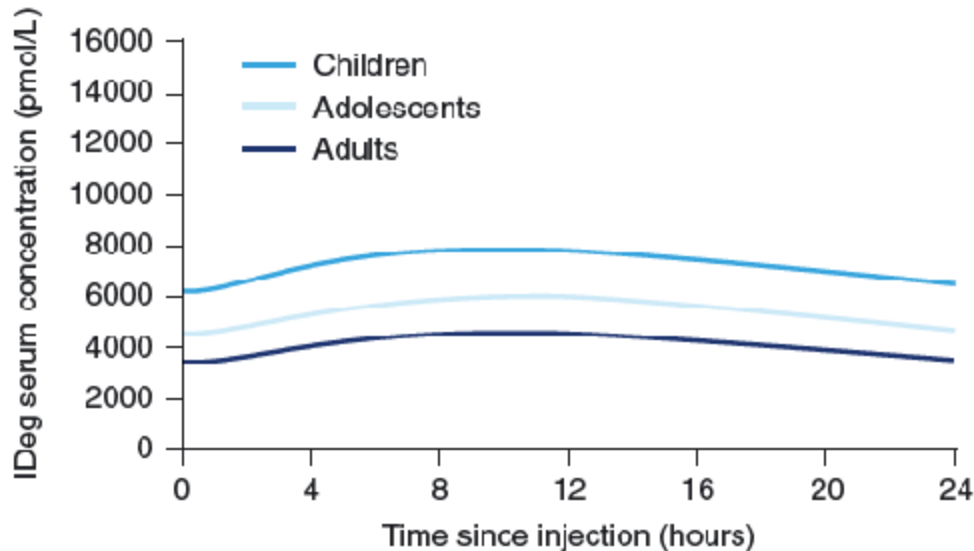
Porównanie	DEG		GLA	
	AUC	$C_{max}$	AUC	$C_{max}$
Dzieci vs dorośli	1,48 [0,98; 2,24]	1,20 [0,90; 1,60]	1,27 [0,90; 1,79]	1,00 [0,73; 1,37]
Młodzież vs dorośli	1,33 [1,08; 1,64]*	1,23 [1,00; 1,51]	1,08 [0,77; 1,52]	0,90 [0,66; 1,22]

Wyniki przedstawiono w postaci odpowiednich współczynników z 95% przedziałem ufności. AUC - pole pod krzywą zależności stężenia insuliny w surowicy od zera do nieskończoności po podaniu

pojedynczej dawki;  $C_{max}$  - maksymalne obserwowane stężenie insuliny w surowicy po podaniu pojedynczej dawki; \*różnica istotna statystycznie.

W badaniu zastosowano populacyjny model farmakokinetyczny do prognozowania średnich profili farmakokinetycznych w stanie równowagi dynamicznej dla insuliny degludec podawanej podskórnie raz dziennie w dawce 0,4 U/kg. Profile uzyskane dla dzieci i młodzieży były podobne do profilu otrzymanego dla dorosłych (patrz wykres poniżej), z równomiernym rozkładem ekspozycji w ciągu 24-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami.

**Ryc. 26. Profil średniego stężenie DEG w surowicy w ciągu 24-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami w stanie równowagi dynamicznej w grupie dzieci, młodzieży i dorosłych.**



Całkowita ekspozycja i maksymalne stężenie DEG w stanie równowagi dynamicznej były wyższe u dzieci i młodzieży w porównaniu do dorosłych (różnica istotna statystycznie dla porównania dzieci vs dorośli).

**Tab. 49. Porównanie całkowitej ekspozycji (AUC) oraz maksymalnego stężenia ( $C_{max}$ ) insuliny degludec u dzieci i młodzieży w porównaniu do dorosłych chorych w stanie równowagi dynamicznej na podstawie symulacji.**

Porównanie	AUC	$C_{max}$
Dzieci vs dorośli	1,52 [1,08; 2,12]*	1,50 [1,08; 2,06]*
Młodzież vs dorośli	1,29 [0,94; 1,78]	1,28 [0,94; 1,74]

Wyniki przedstawiono w postaci odpowiednich współczynników z 95% przedziałem ufności. AUC - pole pod krzywą zależności stężenia insuliny w surowicy od zera do nieskończoności po podaniu pojedynczej dawki;  $C_{max}$  - maksymalne obserwowane stężenie insuliny w surowicy po podaniu pojedynczej dawki; \*różnica istotna statystycznie.

#### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu Biester 2014 u 7 chorych (po 3 chorych w grupie dzieci i w grupie młodzieży oraz 1 dorosłego) leczonych insuliną degludec odnotowano łącznie 10 zdarzeń niepożądanych, z czego 5 zdarzeń (ból głowy, ból w górnej części brzucha, nudności, umiarkowany ból jamy

ustnej i gardła) u 3 chorych mogło mieć związek z leczeniem. Wszystkie zdarzenia, poza jednym, były łagodne lub umiarkowane. Pojedyncze ciężkie zdarzenie niepożądane wystąpiło u chorej w grupie młodzieży, u której wystąpiło 21 epizodów potwierdzonej hipoglikemii związanej z leczeniem w trakcie trwania badania (7 po przyjęciu DEG i 14 po przyjęciu GLA). Badacze uznali za mało prawdopodobne by zdarzenie to było związane z DEG.

Po leczeniu insuliną glargine, wystąpiło 5 zdarzeń niepożądanych u 5 chorych. Wszystkie zdarzenia miały charakter łagodny lub umiarkowany, jedno zdarzenie było prawdopodobnie związane z leczeniem GLA. Nie zaobserwowano istotnych różnic w zdarzeniach niepożądanych dla DEG w porównaniu z GLA.

W czasie trwania badania, potwierdzona hipoglikemia związana z leczeniem wystąpiła u 21 chorych (75 przypadków) po przyjęciu DEG oraz u 21 chorych (101 przypadków) po przyjęciu GLA (odpowiednio 68 i 87 przypadków u 20 chorych przy wykluczeniu nawracających hipoglikemii u 1 chorego z ciężkim zdarzeniem niepożądany; patrz wyżej). Nie obserwowano różnic w liczbie raportowanych hipoglikemii w analizowanych grupach wiekowych. Nie zgłoszono żadnych ciężkich epizodów hipoglikemii w czasie trwania badania.

Nie obserwowano istotnych klinicznie zmian parametrów laboratoryjnych, parametrów fizycznych lub zmian podczas badań fizycznych dla obu analizowanych terapii.

### Wnioski

W badaniu wykazano zbliżone działanie insuliny degludec w populacjach dzieci i młodzieży jak w populacji chorych dorosłych, na co wskazują porównywalne właściwości farmakokinetyczne.

Zgodnie z wnioskami autorów badania, bardzo długi **profil farmakokinetyczny insuliny degludec obserwowany u dorosłych jest zachowany również u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1**. Bardzo długi czas działania insuliny degludec może okazać się istotny w leczeniu pacjentów pediatrycznych dzięki zmniejszeniu wpływu nieregularnych schematów dawkowania i źle dobranych dawek podstawowych. W związku z tym **uzasadnione jest przeprowadzenie badań oceniających korzyści kliniczne ze stosowania insuliny degludec w populacji pediatrycznej**.

## 7.2 iDEAt2

### Metodyka badania iDEAt2

Badanie iDEAt2 to badanie międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III, w którym porównano zastosowanie insuliny detemir z insuliną NPH.

Do badania włączono 42 chorych w wieku 10-17 lat z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia maksymalną tolerowaną dawką metformina ± innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi ± insuliną bazową, których randomizowano (1:1) do grupy przyjmującej insulinę detemir lub insulinę NPH w połączeniu z metforminą i zalecanymi interwencjami dotyczącymi stylu życia (dieta i ćwiczenia).



Badanie ukończyło 39 chorych (92,9%), w tym 19 chorych w grupie DET (1 chorych wycofany z badania z względu na naruszenie protokołu) oraz 20 chorych w grupie NPH (2 chorych nie ukończyło badania ze względu na wycofanie zgody pacjenta/rodzica/opiekuna).

Insulinę detemir 100 U/ml i insulinę NPH 100 IU/ml podawano podskórną raz lub dwa razy dziennie. U chorych nieleczonych wcześniej insuliną, rozpoczęto leczenie insuliną detemir lub NPH w dawce 0,1-0,2 U/kg, z maksymalną dawką 10 U, w zależności od decyzji badacza. U chorych którzy otrzymywali wcześniej insulinę bazową, leczenie zmieniono na równoważne dawki DET lub NPH przy utrzymaniu dziennej częstotliwości iniekcji. Dawkę insuliny DET i NPH miareczkowano w celu utrzymania SMBG w zakresie 4,0-6,0 mmol/l (71-108 mg/dl) na podstawie średniej z 3 pomiarów SMBG przed śniadaniem lub przed kolacją w tygodniu poprzedzającym wizytę/rozmowę telefoniczną.

Całkowita dzienna dawka metforminy nie uległa zmianie (zmiana możliwa była jedynie ze względów bezpieczeństwa). Leczenie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi przerwano w momencie randomizacji.

Okres obserwacji w badaniu wynosił 26 tygodni.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana HbA1c po 26 tygodniach leczenia w stosunku do wartości wyjściowych. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: odsetek chorych z HbA1c <7,0% (53 mmol/l) (całkowita liczba chorych i liczba chorych, u których nie wystąpiły epizody ciężkiej hipoglikemii związanej z leczeniem w ciągu ostatnich 14 tygodni leczenia) oraz HbA1c <7,5% (58 mmol/l), profil SMBG (7-punktowy), zmiana FPG, masy ciała, BMI po 26 tyg. w stosunku do wartości wyjściowych, bezpieczeństwo.

Początkowo do badania zamierzano włączyć 358 chorych, ale ze względu na wolne tempo rekrutacji chorych do badania, po 17 miesiącach podjęto decyzję o przeprowadzeniu badania w populacji 42 chorych. Ze względu na ograniczoną liczbę chorych włączonych do badania, nie przeprowadzono planowanej analizy statystycznej w zakresie skuteczności (dla drugorzędowych punktów końcowych) i bezpieczeństwa - wyniki przedstawiono w sposób opisowy.

Charakterystykę badania iDEAt2 oraz zestawienie danych dotyczących udziału sponsora, rodzaju analizy oraz testowanej hipotezy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tab. 50. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego iDEAt2, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas i schemat obserwacji [lata]	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup (N)
iDEAt2	Międzynarodowe, wieloośrodkowe, randomizowane, otwarte, kontrolowane badanie kliniczne fazy III	Równoległe	82 ośrodki*	42 chorych	26 tygodni (od momentu randomizacji)**	chorzy w wieku 10-17 lat z cukrzycą typu 2 z niewystarczającą kontrolą glikemii podczas leczenia maksymalną tolerowaną dawką metforminy ± innymi doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi ± insuliną bazową	<ul style="list-style-type: none"> <li>• DET: 20,</li> <li>• NPH: 22</li> </ul>

\*dane ze strony *clinicaltrials.gov*; lokalizacja ośrodków: Stany Zjednoczone, Argentyna, Brazylia, Chorwacja, Egipt, Niemcy, Grecja, Węgry, Indie, Izrael, Włochy, Korea, Liban, Malezja, Meksyk, Liban, Maroko, Polska, Portugalia, Rosja, Serbia, Południowa Afryka, Hiszpania, Tajwan, Turcja; \*\*po 2-tygodniowym okresie przesiewowym (ang. *screening period*) chorych poddano randomizacji

Tab. 51. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego iDEAt2, cz.2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>intention to treat</i> )	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
iDEAt2	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez Novo Nordisk	Tak*	<i>Non-inferiority</i> **	Tak***

\*ze względu na małą liczbę chorych w badaniu nie przeprowadzono analiz statystycznych dla drugorzędowym punktów końcowych i punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa; \*\**Non-inferiority* dla pierwszorzędowego punktu końcowego (przyjmując margines 0,4%); \*\*\*początkowo zamierzano włączyć do badania 358 chorych, ale ze względu na wolne tempo rekrutacji chorych do badania, po 17 miesiącach podjęto decyzję o przeprowadzeniu badania w populacji 42 chorych

## Kryteria włączenia i wykluczenia

Do badania włączono chorych z cukrzycą typu 2 zdiagnozowaną co najmniej 3 miesiące przed okresem przesiewowym, z HbA1c  $\geq 7,0\%$  (53 mmol/mol) i  $\leq 10,5\%$  (91 mmol/mol) w badaniu przesiewowym. Pacjenci byli leczeni maksymalną tolerowaną dawką metforminy przez co najmniej 3 miesiące przed badaniem przesiewowym lub mieli udokumentowaną całkowitą nietolerancję metforminy. Dozwolone było stosowanie innych doustnych leków przeciwcukrzycowych i insuliny bazowej, stosowanie insuliny posiłkowej (bolus) było dozwolone jedynie jako leczenie ratunkowe podawane przez maksymalnie 7 dni w ciągu 3 ostatnich miesięcy przed badaniem przesiewowym.

Kryteria wykluczenia obejmowały: nadwrażliwość na produkty testowane w badaniach, cukrzyca MODY (ang. *maturity onset diabetes of the young*), zaburzenia czynności wątroby (aminotransferaza alaninowa  $\geq 2,5$ -krotność górnej granicy), retinopatia proliferacyjna lub makulopatia wymagająca leczenia, ciąża, kamienie piersią lub chęć zajścia w ciążę. Ponadto, z badania wykluczono chorych leczonych w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym innymi lekami niż metformina  $\pm$  inne doustne leki przeciwcukrzycowe  $\pm$  insulina bazowa, ze wskazaniem w cukrzycy lub otyłości.

## Charakterystyka populacji

W badanej populacji 42 chorych, ponad połowę (64,3%; 27 chorych) stanowili chorzy płci żeńskiej. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 2,3 (SD=1,9) lata w grupie DET i 3,3 (SD=1,7) lata w grupie NPH. Średni poziom HbA1c i FPG wynosił odpowiednio 8,7% (SD=0,9) i 8,0 mmol/l (SD=2,5) w grupie DET oraz 9,0% (SD=1,1) i 10,2 mmol/l (SD=3,5) w grupie NPH. Przed rozpoczęciem badania większość chorych (78,6%, 33 chorych) przyjmowała leczenie metforminą i insuliną bazową z lub bez doustnych leków przeciwcukrzycowych. Charakterystykę populacji chorych w badaniu IDEAT2 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 52. Charakterystyka populacji chorych w badaniu IDEAT2.

Charakterystyka	DET (N=20)	NPH (N=22)
Płeć męska, n (%)	8 (40,0)	7 (31,8)
Wiek, 10-14 lata/15-17 lat, n	9/11	11/11
Czas trwania cukrzycy, lata, średnia (SD)	2,3 (1,9)	3,3 (1,7)
Masa ciała, kg, średnia (SD)	75,9 (16,6)	73,2 (23,4)
Masa ciała, SDS, średnia (SD)	1,5 (0,7)	1,3 (0,8)
BM, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	28,7 (4,8)	27,7 (6,6)
BM, SDS, średnia (SD)	1,7 (0,5)	1,5 (0,7)
Wzrost, m, średnia (SD)	1,62 (0,08)	1,61 (0,10)
Wzrost, SDS, średnia (SD)	-0,09 (1,02)	-0,17 (1,04)
HbA1c, %, średnia (SD)	8,7 (0,9)	9,0 (1,1)
FPG, mmol/l, średnia (SD)	8,0 (2,5)	10,2 (3,5)
Pochodzenie hiszpańskie/latynoskie, n (%)	5 (25,0)	10 (45,5)
Rasa biała/czarna/azjatycka/amerykański Indianin lub mieszkaniec Alaski/inne, %	40/0/55/0/5	50/4,5/31,8/4,5/9,1

Charakterystyka	DET (N=20)	NPH (N=22)
<b>Leczenie przeciwcukrzycowe w momencie badania przesiewowego, n (%)</b>		
Metformina	4 (20)	5 (23)
Metformina + insulina bazowa ± OAD	16 (80)	17 (77)

SDS - standard deviation score; OAD - doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. oral antidiabetic drugs)

### Analiza skuteczności

W badaniu iDEAt2 po 26 tygodniach leczenia obserwowano spadek poziomu HbA1c o 0,61% w grupie chorych leczonych insuliną DET i o 0,84% w grupie chorych leczonych NPH. Średni poziom HbA1c po 26 tygodniach leczenia wyniósł 8,11% w obu analizowanych grupach. Różnica w zmianie średniego poziomu HbA1c wyniosła 0,17% [95%CI: -0,74; 1,09],  $p=0,3075$ , jednak ze względu na małą liczbę pacjentów włączonych do badania nie można wyciągnąć wniosków dotyczących skuteczności leczenia.

W obu grupach obserwowano spadek FPG po 26 tygodniach leczenia, z numerycznie mniejszą zmianą w stosunku do wartości wyjściowych w grupie DET w porównaniu do NPH (-0,335 vs -2,332 mmol/l), co w głównej mierze wynikało z wyższej początkowej wartości FPG w grupie NPH. Zaobserwowano wzrost masy ciała zarówno u chorych leczonych DET, jak i NPH; wzrost masy ciała był numerycznie mniejszy u chorych leczonych DET (1,89 kg) w porównaniu do chorych leczonych NPH (4,00 kg).

Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu iDEAt2 w zakresie drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w poniższych tabelach.

**Tab. 53. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu iDEAt2, cz. 1.**

Punkt końcowy	DET (N=20)		NPH (N=22)	
	Wartość w 26. tyg.	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej	Wartość w 26. tyg.	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej
FPG, mmol/l	7,66 (2,63)	-0,335 (2,961)	7,86 (2,88)	-2,332 (4,147)
Masa ciała, SDS	1,538 (0,690)	0,006 (0,192)	1,358 (0,840)	0,098 (0,139)
Masa ciała, kg	77,79 (16,16)	1,89 (3,40)	77,20 (24,60)	4,00 (3,75)
Wzrost, SDS	-0,129 (1,057)	-0,042 (0,167)	-0,185 (1,046)	-0,019 (0,152)
BMI, kg/m <sup>2</sup>	29,09 (4,40)	0,35 (1,22)	28,90 (7,20)	1,20 (1,29)
BMI, SDS	1,694 (0,405)	0,013 (0,176)	1,538 (0,658)	0,086 (0,132)
Profil SMBG (7-pkt), mmol/l	8,28 (2,72)	-	8,45 (3,06)	-

SDS - standard deviation score; dane przedstawiono jako średnia (SD)

**Tab. 54. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu iDEAt2, cz. 2.**

Punkt końcowy	DET (N=20)	NPH (N=22)
HbA1c <7,0%, n (%)	5 (25,0)	7 (31,8)
HbA1c <7,5%, n (%)	6 (30,0)	8 (36,4)

Punkt końcowy	DET (N=20)	NPH (N=22)
HbA1c <7,0% bez ciężkiej hipoglikemii*, n (%)	5 (25,0)	7 (33,3)

\*w ciągu 14 tygodni leczenia ; uwzględniono chorych leczonych przez co najmniej 14 tygodni

Na początku badania, średnia dawka insuliny była równa 25,2 U (0,342 U/kg) w grupie DET i 16,2 IU (0,226 IU/kg) w grupie NPH. Po 26 tygodniach leczenia, średnia dawka przyjmowanej insuliny wzrosła do 69,6 U (0,884 U/kg) i 65,4 IU (0,818 IU/kg) odpowiednio w grupie DET i NPH.

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu iDEAt2 nie zgłoszono żadnych ciężkich epizodów hipoglikemii, a odsetek chorych z objawową, potwierdzoną stężeniem glukozy we krwi hipoglikemią był niski w obu grupach (patrz poniższa tabela).

W ciągu 26 tygodni, odnotowano łącznie 30 zdarzeń niepożądanych u 8 chorych leczonych insulina detemir (3,1 zdarzeń na pacjentorok) oraz 41 zdarzeń u 13 chorych leczonych NPH (3,9/pacjentorok). Najczęściej zgłaszane (u 10-15% chorych w którejkolwiek z dwóch grup) zdarzenia niepożądane obejmowały: zapalenie żołądka i jelit, ból głowy, jamy ustnej i gardła, gorączka i wymioty. U jednego chorego w grupie NPH wystąpiło poważne zdarzenie niepożądane (migrena) o umiarkowanej ciężkości uznane za prawdopodobnie niezwiązane z leczeniem. W badaniu iDEAt2 nie raportowano zgonów i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.

Tab. 55. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu iDEAt2.

Punkt końcowy	DET (N=20)			NPH (N=22)		
	n (%)	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ pacjentorok	n (%)	Liczba zdarzeń	Liczba zdarzeń/ pacjentorok
Zdarzenia niepożądane	8 (40,0)	30	3,1	13 (59,1)	41	3,9
Ciężka* hipoglikemia	0	-	-	0	-	-
Objawowa, potwierdzona** hipoglikemia	1 (5,0)	4	0,4	5 (22,7)	12	1,1
Nocna^, ciężka* hipoglikemia	0	-	-	0	-	-
Nocna^, objawowa, potwierdzona**	0	-	-	1 (4,5)	1	0,1

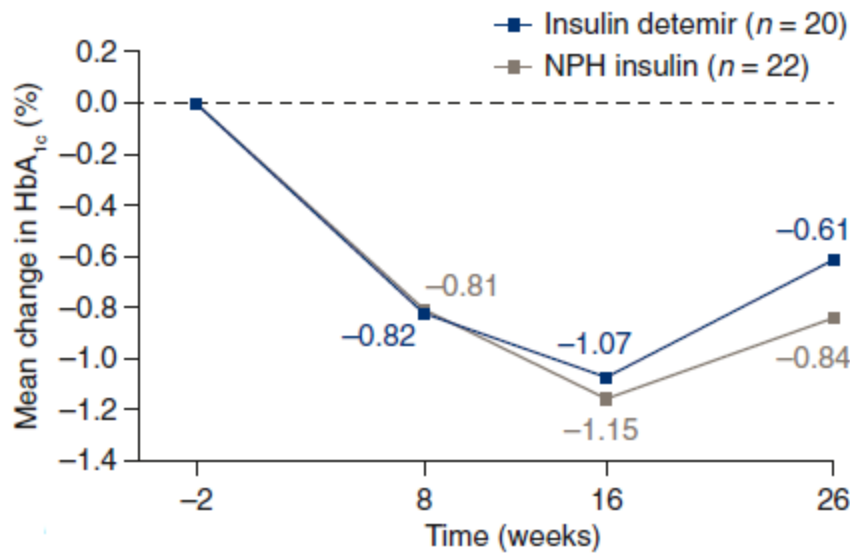
\*ciężka hipoglikemia - zgodnie z klasyfikacją *American Diabetes Association* (ADA) zdefiniowana jako epizody wymagające pomocy innej osoby w celu podania węglowodanów, glukagonu lub podjęcia innych działań; \*\*potwierdzona poziomem glukozy we krwi - zgodnie z klasyfikacją *Novo Nordisk* (NN) jeśli epizody nie były ciężkie i poziom glukozy w osoczu wyniósł <3,1 mmol (<56 mg/dl) oraz wystąpiły objawy; ^epizody nocne zdefiniowane jako epizody występujące pomiędzy 23:00 a 7 rano.

### Dyskusja i wnioski

Ze względu na małą liczbę chorych włączonych do badania, nie można wyciągnąć wniosków odnośnie skuteczności insuliny detemir w porównaniu do insuliny NPH.

Po 26 tygodniach leczenia, w porównaniu do wartości wyjściowych, obserwowano spadek średniego poziomu HbA<sub>1c</sub> i FPG zarówno u chorych leczonych insuliną NPH, jak insuliną detemir. Spadek HbA<sub>1c</sub> obserwowany w ciągu pierwszych 16 tygodni leczenia ulega zmniejszeniu w kolejnych tygodniach (patrz rysunek poniżej). Pomimo, że nie można wyciągnąć wniosków dotyczących skuteczności z uwagi na małą populację chorych włączonych do badania trend wzrostowy dla wartości HbA<sub>1c</sub> po 16 tygodniach można przypisać czynnikom niezależnym od leczenia takim jak: degradacja komórek beta lub zmęczenie. Różnice w zmianie FPG mogą wynikać z różnych średnich wartości FPG w analizowanych grupach na początku badania.

Ryc. 27. Zmiana HbA<sub>1c</sub> w czasie w badaniu iDEAt2.



Dodatkowo, biorąc pod uwagę ograniczenia badania, odsetki chorych z ciężką hipoglikemią lub potwierdzoną stężeniem glukozy we krwi hipoglikemią były numerycznie niższe w grupie chorych leczonych DET niż w grupie chorych leczonych insuliną NPH.

**Autorzy badania iDEAt2 wskazują, że powyższe wyniki badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa są spójne z tym, co obserwowano w badaniach z udziałem dorosłych z cukrzycą typu 2.**

### 7.3 Hathout 2003

Badanie **Hathout 2003** to badanie retrospektywne, którego celem było określenie wpływu insuliny glargine na kontrolę glikemii w populacji pediatrycznej chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2.

Do badania włączono chorych spełniających kryteria włączenia do badania: wiek poniżej 21 lat, cukrzyca typu 1 lub typu 2, przyjmowanie insuliny (NPH+ insulin lispro lub aspart) przez co najmniej 9 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia insuliną glargine, stosowanie insuliny

glargine od co najmniej 9 miesięcy oraz wizyta w klinice przed i po rozpoczęciu terapii insuliną glargine.

Ostatecznie do badania włączono 72 chorych, większość z nich (83%) stanowili chorzy z cukrzycą typu 1. Charakterystykę chorych (w zakresie wybranych danych demograficznych i klinicznych) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 56. Charakterystyka chorych w badaniu Hat hout 2003.**

Charakterystyka	GLA (N=72)
Płeć: męska/żeńska, %	40,28/59,72
Wiek, lata, średnia/mediana (SD)	13,40/14,616 (4,597)
Wiek w momencie rozpoczęcia leczenia GLA, lata, średnia/mediana (SD)	12,53/13,864 (4,676)
Wiek w momencie diagnozy, lata, średnia/mediana (SD)	8,96/8,982 (4,648)
Czas trwania cukrzycy, lata, średnia/mediana (SD)	3,58/1,87 (4,02)
<b>Typ cukrzycy, %</b>	
Cukrzyca typu 1	82,61
Cukrzyca typu 2	17,39
<b>Kategoria wiekowa, %</b>	
<7 lat	12,50
7-12 lat	31,94
>12 lat	55,56

U chorych z cukrzycą typu 2, po 9 miesiącach leczenia insuliną glargine obserwowano istotny statystycznie ( $p < 0,001$ ) spadek poziomu HbA1c z 9,31% na 8,04%. Średni poziom glukozy u chorych z cukrzycą typu 2 wzrósł z 200,62 mg/dl na 208,17 mg/dl.

Częstości występowania hipoglikemii i hiperglikemii po leczeniu insuliną były niższe niż przed rozpoczęciem leczenia (odpowiednio: 2,90% vs 10,7% oraz 45,1% vs 54,4%), zmiany nie były jednak istotne statystycznie.

**Wyniki badania wskazują, że insulina glargine ma korzystny wpływ na kontrolę glikemii u chorych z cukrzycą typu 2. Autorzy badania wskazują jednak na niewielką liczbę chorych, co wyklucza uogólnienie optymalnego efektu leczenia insuliną glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.**

## 8 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie insuliny degludec w analizowanej populacji chorych (dzieci w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 i dzieci w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2).

Przegląd dowodów naukowych przeprowadzono w bazach MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 01 września 2020 r. (patrz rozdz. 3.3).

Prace zidentyfikowane w procesie przeszukiwania poszczególnych baz oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Zidentyfikowano 7 prac, których pełny tekst oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia.

**Ostatecznie do analizy włączono siedem badań efektywności praktycznej dla insuliny degludec w analizowanym wskazaniu.**

Listę publikacji włączonych do badania przedstawiono w aneksie 14.7.

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.8.

### 8.1 Bohn 2017

Celem badania **Bohn 2017** było porównanie cech klinicznych u pacjentów przed i po rozpoczęciu leczenia insuliną degludec w populacji chorych z cukrzycą typu 1 lub typu 2 na podstawie rejestru *Diabetes-Patient-Follow-Up* (DPV), z którego korzysta obecnie 446 ośrodków w Niemczech i Austrii.

Do marca 2016 r., w bazie danych DPV zarejestrowano 437 289 chorych, z czego 1 064 chorych z cukrzycą typu 1 lub typu 2, którzy rozpoczęli lub zmienili dotychczasowe leczenie na insulinę degludec, uwzględniono w analizie, a wyniki przedstawiono dla 421 chorych, dla których dostępne były dane przed zmianą leczenia na insuliną degludec i od 3 do 15 miesięcy po rozpoczęciu leczenia DEG.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę chorych w badaniu Bohn 2017 w podziale ze względu na typ cukrzycy.

**Tab. 57. Charakterystyka chorych w badaniu Bohn 2017.**

Charakterystyka	Cukrzyca typu 1 (N=360)	Cukrzyca typu 2 (N=61)
Mężczyźni, %	52,2	60,7
Wiek, lata, średnia (SD)	26,3 (19,4)	64,2 (15,8)
Wiek w momencie diagnozy, lata, średnia (SD)	16,3 (11,2)	51,2 (15,1)
Czas trwania cukrzycy, lata, średnia (SD)	10,0 (9,9)	13,0 (7,3)



U chorych w wieku poniżej 18 lat z cukrzycą typu 1 dzienna dawka dobową przyjmowanej insuliny bazowej zmniejszyła się z 0,5 IU/kg na 0,4 IU/kg, a liczba iniekcji w ciągu dnia z 1,8 na 1,2 (dane odczytane z wykresu). Obserwowano niewielki wzrost BMI (z 22 na 23 kg/m<sup>2</sup>; dane odczytane z wykresu) oraz HbA1c (z 8,5% na 8,6%; dane odczytane z wykresu).

W publikacji nie przedstawiono wyników badania w populacji chorych z cukrzycą typu 2 w podziale ze względu na wiek. Biorąc pod uwagę, średnią wieku chorych z cukrzycą typu 2 badaniu (60,7 lat; patrz powyższa tabela) można przypuszczać, że do badania włączono jedynie dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 (w badaniu nie sprecyzowano kryteriów włączenia w zakresie wieku).

## 8.2 Elahi 2019

Badanie **Elahi 2019** to badanie retrospektywne, w którym oceniano wpływ na kontrolę glikemii zmiany dotychczasowego leczenia (za pomocą insuliny glargine lub insuliny detemir) na leczenie insuliną degludec u chorych w wieku od 13 do 24 lat z cukrzycą typu 1 i typu 2.

W ramach przeglądu elektronicznej dokumentacji chorych, zidentyfikowano 110 chorych z cukrzycą typu 1, z czego 14 chorych nigdy nie rozpoczęło leczenia przepisaną insuliną degludec, 1 chory przerwał leczenie przed upływem 30 dni, 5 chorych stosowało insulinę razem z terapią pompą, a dla 8 chorych nie udokumentowano wyników leczenia w 6-miesięcznym okresie. W związku z tym do badania włączono 82 chorych.

Spośród 24 zidentyfikowanych chorych z cukrzycą typu 2 do badania włączono 16 chorych. Pozostali chorzy zostali wykluczeniu z badania ze względu na nierozpoczęcie leczenia insuliną degludec (1 chory), przerwanie leczenia przed upływem miesiąca (1 chory), brak udokumentowanych wyników leczenia w analizowanym okresie obserwacji (5 chorych), poziom HbA1c <6% (1 chory). 14 chorych z cukrzycą typu 2 włączonych do badania było leczonych dodatkowo metforminą, a 2 chorych nie stosowało dodatkowej terapii.

Zarówno chorzy z cukrzycą typu 1, jak i cukrzycą typu 2 byli niewystarczająco kontrolowani, z podobnym poziomem HbA1c ponad 10,0%.

Charakterystykę chorych włączonych do badania Elahi 2019 (w zakresie wybranych danych demograficznych i klinicznych) przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 58. Charakterystyka chorych w badaniu Elahi 2019.**

Charakterystyka	Cukrzyca typu 1 (N=82)	Cukrzyca typu 2 (N=16)
Kobieta, n (%)	43 (52,4)	13 (81,3)
HbA1c, %, średnia (zakres)	10,1 (6,7-14,0)	10,6 (7,2-14,0)
<b>Wiek, lata</b>		
Średnia (SD)	17,1 (2,3)	17,2 (3,4)
13-18 lat, n (%)	63 (76,8)	11 (68,8)
19-23 lata, n (%)	19 (23,2)	5 (31,3)
<b>Pochodzenie, n (%)*</b>		
Latynoskie	22 (26,8)	5 (31,2)

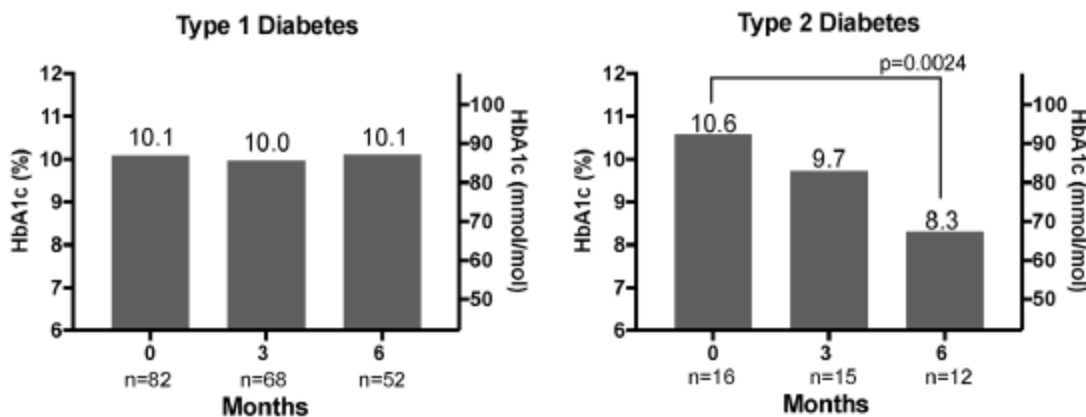
Charakterystyka	Cukrzyca typu 1 (N=82)	Cukrzyca typu 2 (N=16)
Inne niż latynoskie	59 (72,0)	11 (68,8)
<b>Rasa, n (%)*</b>		
Biała	49 (59,8)	4 (36,4)
Czarna	13 (15,9)	7 (43,8)
Inna	17 (20,7)	3 (18,8)

\*brakujące dane dotyczące pochodzenia (1 chory z cukrzycą typu 1) i rasy (3 chorych z cukrzycą typu 1 i 2 chorych z cukrzycą typu 2)

W badaniu rejestrowano zmiany poziomu HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych przez 3 do 6 miesięcy leczenia insuliną degludec. Porównano również częstość występowania cukrzycowej kwasicy ketonowej i ciężkiej hipoglikemii w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem leczenia DEG i podczas 6-miesięcznego leczenia DEG.

U chorych z cukrzycą typu 1 poziom HbA1c w momencie rozpoczęcia leczenia insuliną degludec wynosił 10,1% (SD=2,1), a u chorych z cukrzycą typu 2 10,6% (SD=2,3). Zmiana poziomu HbA1c po 3 i 6 miesiącach w porównaniu do wartości wyjściowych u chorych z cukrzycą typu 1 leczonych insuliną degludec była niewielka ( $p > 0,05$ ). Natomiast, u chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną degludec poziom HbA1c spadł o prawie 1% po 3 miesiącach ( $p=0,17$ ) i był istotnie statystycznie ( $p=0,0024$ ) mniejszy u 12 chorych, którzy ukończyli 16-miesięczny okres leczenia (zmiana z 10,3% [SD=2,2] na 8,3% [SD=2,2]).

**Ryc. 28. Zmiana poziomu HbA1c u chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2 leczonych insuliną degludec w badaniu Elahi 2019.**



W badanej populacji chorych, przed rozpoczęciem leczenia insuliną degludec występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej raportowano u 8 chorych (1 lub 2 epizody), natomiast po rozpoczęciu leczenia cukrzycowa kwasica ketonowa wystąpiła u 10 chorych, przy czym były to pojedyncze epizody (zdarzenia). Występowanie ciężkiej hipoglikemii raportowano jedynie u chorych z cukrzycą typu 1: łącznie u 4 chorych przed rozpoczęciem leczenia DEG (po 1 lub 2 epizody) i u 5 chorych podczas leczenia DEG (po 1 epizodzie).

Podsumowując, zmiana leczenia na insulinę degludec jest związana z poprawą kontroli glikemii u młodych chorych z niewystraszająco kontrolowaną cukrzycą typu 2 i porównywalnym poziomem HbA1c u chorych z cukrzycą typu 1.

## 8.3 Kochar 2018

Badanie **Kochar 2018** to nierandomizowane, otwarte badanie retrospektywne. Do badania włączono dzieci i młodzież z cukrzycą typu 1, którzy stosowali długodziałającą insulinę degludec w połączeniu z szybkodziałającą insuliną przez co najmniej 26 tygodni i prowadzili dziennik monitorowania poziomu glukozy we krwi z co najmniej trzema pomiarami SMBG dziennie.

Spośród 189 chorych z cukrzycą typu 1 leczonych w schemacie basal-bolus (insulina bazowa + bolus), kryteria włączenia do badania spełniło 30 chorych, w tym 20 chorych, którzy stosowali uprzednio insulinę glargine i 10 chorych nieleczonych wcześniej insuliną. Dane dla chorych włączonych do badania zostały zebrane w sposób retrospektywny miesiąc po diagnozie. Charakterystykę chorych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tab. 59. Charakterystyka chorych w badaniu Kochar 2018.**

Charakterystyka	DEG (N=30)
Płeć żeńska/męska, n (%)	13/17
Wiek, lata	9,23 (3,942)
Masa ciała, kg	30,11 (13,161)
Wzrost, cm	130,09 (18,906)
BM, kg/m <sup>2</sup>	16,99 (3,364)
HbA1c, %	9,65 (1,998)
FPG, mg/dl	156,93 (42,373)
Dawka insuliny bazowej/posiłkowej, U/kg/dzień	0,42 (0,134)/0,49 (0,208)

Po 26 tygodniach leczenia insuliną degludec obserwowano istotny statystycznie spadek poziomu HbA1c i FPG w porównaniu do wartości wyjściowych (HbA1c: z  $9,65 \pm 1,998\%$  na  $8,60 \pm 1,631\%$ ,  $p < 0,0014$ ; FPG: z  $156,93 \pm 42,373$  mg/dl na  $109,37 \pm 28,531$  mg/dl,  $p = 0,000004$ ). Spadek poziomu HbA1c i FPG obserwowano zarówno u chorych stosujących wcześniej insulinę glargine, jak i u chorych nieleczonych wcześniej insuliną.

Dawka insuliny bazowej była znacznie wyższa (zmiana z  $0,42 \pm 0,134$  na  $0,46 \pm 0,139$  U/kg/dzień,  $p = 0,04219$ ), a insuliny posiłkowej znacznie niższa (zmiana z  $0,49 \pm 0,208$  na  $0,35 \pm 0,155$  U/kg/dzień,  $p = 0,00032$ ) po 26 tygodniach leczenia w porównaniu do wartości wyjściowych.

U 5 (16,7%) chorych wystąpiła co najmniej jedna objawowa hipoglikemia, a u 13 (43,3%) chorych co najmniej jedna hiperglikemia. Jeden (3,33%) chory, który był leczony insuliną od 5 lat miał lipodystrofię, a u 3 (10%) chorych wystąpiły reakcje w miejscu podania. Nie raportowano żadnych innych zdarzeń niepożądanych. U żadnego chorego nie wystąpiła ciężka hipoglikemia czy cukrzycowa kwasica ketonowa po leczeniu DEG.

**Po ds umowując, wyniki badania wskazują na redukcję glikemii po 26 tygo dniach leczenia insuliną degludec u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. Autorzy badania Kochar 2018 wskazują również, iż prowadzenie insulinoterapii w schemacie *basal-bolus*, z**

zastosowaniem insuliny degludec jako insuliny bazowej pomaga w uzyskaniu odpowiedniej kontroli glikemii bez lub z minimalnymi epizodami hipoglikemii, co wynika prawdopodobnie z mniejszej zmienności i stabilności efektu obniżania poziomu glukozy.

## 8.4 Predieri 2018

Badanie **Predieri 2018** to retrospektywne, nierandomizowane badanie jednoramienne, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec podawanej raz dziennie u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 leczonych wcześniej insuliną glargine (zmiana leczenia GLA na DEG ze względu na wysoki poziom HbA1c, tj. >7,5% i/lub zgłaszany ból w miejscu podania GLA).

W badaniu przedstawiono wyniki dla 37 dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, z czego ponad połowa (59,5%, 22 chorych) była płci męskiej. Średni wiek chorych włączonych do badania wynosił  $11,7 \pm 4,22$  lat (mediana: 12,7 lat, zakres: 3,1-17,9 lat), a średni czas trwania cukrzycy  $4,97 \pm 3,63$  lata (mediana: 4,3 lat, zakres: 1,0-14,4 lata). 18 (48,6%) chorych włączonych do badania zmieniło leczenie na DEG z powodu wysokiego (>7,5%) poziomu HbA1c, a 19 chorych zgłaszało ból fizyczny przy iniekcjach GLA pomimo dobrej kontroli glikemii.

Po zmianie leczenia na insulinę degludec, pomimo braku istotności statystycznej, obserwowano spadek mediany HbA1c z 7,5% (58 mmol/mol) na 7,2% (55 mmol/mol) po 3 miesiącach leczenia oraz 7,3% (56 mmol/l) po 6 i 12 miesiącach leczenia. Po 12 miesiącach leczenia, prawidłowy poziom HbA1c, tj.  $\leq 7,5\%$ , miało 62,2% chorych. Zmiany poziomu FPG nie były istotne statycznie; po 12 miesiącach średni poziom FPG był o 3% niższy niż w momencie zmiany leczenia GLA na DEG.

Tab. 60. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Predieri 2018.

Punkt końcowy	Zmiana leczenia GLA na DEG	Okres obserwacji		
		3 miesiące	6 miesięcy	12 miesięcy
HbA1c, %, średnia $\pm$ SD (mediana)	7,56 $\pm$ 1,04 (7,5)	7,35 $\pm$ 0,97 (7,20)	7,43 $\pm$ 1,02 (7,30)	7,49 $\pm$ 1,15 (7,30)
HbA1c, mmol/mol, średnia $\pm$ SD (mediana)	59,1 $\pm$ 11,3 (58,5)	56,8 $\pm$ 10,6 (55,2)	57,7 $\pm$ 11,1 (56,3)	58,3 $\pm$ 12,5 (56,3)
HbA1c $\leq$ 7,5% (58 mmol/mol)	19 (51,4)	20 (54,1)	22 (59,5)	23 (62,2)
FPG, mg/dl, średnia $\pm$ SD (mediana)	168,5 $\pm$ 46,6 (163,0)	161,8 $\pm$ 42,8 (152,5)	141,6 $\pm$ 21,3 (138,5)	143,8 $\pm$ 18,6 (143,0)

Zmiana leczenia z GLA na DEG pozwoliła na znaczne zredukowanie liczby iniekcji po 12 miesiącach leczenia (z  $5,23 \pm 1,18$  na  $4,89 \pm 1,02$ ,  $p=0,002$ ). Całkowita dawka dzienna przyjmowanej insuliny była nieco mniejsza podczas stosowania insuliny degludec, jednak różnica nie była istotna statystycznie ( $p=0,062$ ). Analizując dawki insuliny bazowej i posiłkowej oddzielnie, obserwowano istotny statystycznie ( $p<0,001$ ) wzrost dawki insuliny

bazowej (z  $0,38 \pm 0,12$  na  $0,42 \pm 0,11$  po 12 mies.) oraz istotny statystycznie ( $p=0,001$ ) spadek dawki insuliny posiłkowej (z  $0,55 \pm 0,21$  na  $0,49 \pm 0,19$  po 12 mies.).

W zakresie oceny bezpieczeństwa, przed zmianą leczenia na DEG, zgłoszono wystąpienie jednej ciężkiej hipoglikemii, a po zmianie leczenia, w całym okresie leczenia DEG (12 miesięcy) nie raportowano hipoglikemii. W czasie trwania leczenia DEG nie obserwowano również żadnych efektów ubocznych, a chorzy którzy wcześniej skarżyli się na ból fizyczny po iniekcjach GLA, nie mieli takich objawów przy leczeniu DEG.

## 8.5 Schmitt 2020

Badanie **Schmitt 2020** to retrospektywna analiza danych z elektronicznej dokumentacji medycznej (*Children's of Alabama*) chorych w wieku 12-18 lat z cukrzycą typu 1 przyjętych z powodu cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA, ang. *diabetic ketoacidosis*) od stycznia 2015 r. do końca grudnia 2018 r., w celu oceny wpływu zmiany leczenia z insuliny glargine na insulinę degludec na HbA1c i wskaźnik przyjęć z powodu DKA.

W badaniu uwzględniono chorych z udokumentowaną cukrzycą typu 1, dla których dostępne były wyniki dla 5-mies. okresu obserwacji chorego po zmianie leczenia GLA na DEG.

Ostatecznie do badania włączono 35 chorych spełniających kryteria włączenia, z czego ponad połowa chorych (66%, 23 chorych) była płci żeńskiej. Średnia wieku chorych w momencie rozpoczęcia leczenia DEG wyniosła 15,4 (SD=1,3), a średni okres obserwacji po zmianie leczenia wynosił 365 dni (u 2 chorych okres obserwacji był krótszy niż 365 dni: 180 i 331 dni).

Obserwowano zmianę w częstotliwości wizyt w poradni ciągu roku przed i po rozpoczęciu leczenia DEG. Podczas leczenia GLA mediana wizyt w klinice wyniosła 3 w ciągu roku (IQR: 2-3), a podczas leczenia DEG - 2 w ciągu roku (IQR: 1-2), różnica nie była jednak istotna statystycznie ( $p<0,0001$ ).

Podczas leczenia GLA, 28 chorych (80%) przyjęto do kliniki z powodu DKA łącznie 48 razy. Mediana wskaźnika przyjęć w ciągu roku wyniosła 1 (IQR: 1-2/rok). W ciągu roku po rozpoczęciu leczenia DEG, do kliniki przyjęto 20 chorych (57%) 24 razy. Mediana wskaźnika przyjęć w ciągu roku wyniosła 1, przy spadku IQR z 1-2 na 0-1/rok. Ostatecznie zmiana wskaźnika przyjęć w ciągu roku była istotna statystycznie ( $p=0,0004$ ). Spadek wskaźnika przyjęć z powodu DKA o 1 lub więcej w ciągu roku wystąpił u 24 chorych (69%).

Podczas leczenia insuliną glargine, średni poziom HbA1c wynosił  $97 \pm 20$  mmol/mol ( $11,0 \pm 1,8\%$ ). W ciągu roku leczenia insuliną degludec nie obserwowano zmiany wartości HbA1c ( $97 \pm 21$  mmol/mol [ $11,0 \pm 1,9\%$ ],  $p=0,4672$ ). Spadek HbA1c o co najmniej 0,5% wystąpił u 10 (29%) chorych.

Spośród wszystkich chorych uwzględnionych w badaniu, 7 chorych (20%) nie odpowiedziało na leczenie i 7 chorych miało podwójną odpowiedź na leczenie, tj. wystąpiła u nich zarówno zmiana HbA1c, jak i redukcja wizyt w klinice z powodu DKA.

**Podsumowując, wyniki badania wskazują na brak zmiany poziomu HbA1c i na spadek liczby przyjęć do kliniki, w tym z powodu DKA po zmianie leczenia z insuliny glargine na insulinę degludec u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.**

## 8.6 Tumini 2020

Badanie **Tumini 2020** to retrospektywne badanie obserwacyjne, przeprowadzone w poradni diabetologicznej dla dzieci we Włoszech w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 leczonych insuliną degludec. W badaniu uwzględniono chorych z co najmniej 6-mies. okresem obserwacji. Celem badania była ocena współczynnika insuliny do węglowodanów (I:CHO, ang. *insulin/carbohydrate ratio*) i współczynnika wrażliwości na insulinę (ISF, ang. *insulin sensitivity factor*) podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia insuliną degludec u chorych leczonych uprzednio insuliną glargine.

Do badania włączono 51 chorych, którzy rozpoczęli leczenie insuliną degludec w okresie kwiecień 2017-kwiecień 2018. Uwzględniono również dodatkowe informacje na temat pozostałych dwóch kohort: chorzy leczeni insuliną glargine (N=27) i chorzy stosujący ciągły podskórny wlew insuliny (CSII, ang. *continuous subcutaneous insulin infusion*; N=23), na podstawie dostępnych danych klinicznych z poradni.

W grupie DEG przed rozpoczęciem leczenia współczynnik I:CHO różnił się istotnie pomiędzy trzema posiłkami - najniższy współczynnik był przy śniadaniu, a najwyższy w porze kolacji. Po rozpoczęciu leczenia DEG, stosunek I:CHO w porze lunchu i w porze kolacji istotnie spadł, a w porze śniadaniowej lekko wzrósł (patrz poniższa tabela). W rezultacie nie obserwowano różnicy we współczynniku I:CHO pomiędzy posiłkami.

W innych schematach leczenia insuliną, nie udokumentowano żadnych większych zmian w czasie obserwacji (współczynnik I:CHO w porze kolacji był wyższy niż przy śniadaniu).

Dodatkowo, u chorych leczonych DEG obserwowano istotny statystycznie spadek ISF po 3 i 6 miesiącach (patrz poniższa tabela). Nie obserwowano zmiany w BMI SDS (ang. *standard deviation score*) oraz nie raportowano ciężkiej hipoglikemii, kwasicy ketonowej i innych zdarzeń niepożądanych w czasie obserwacji.

**Tab. 61. Zmiana stosunku I:CHO i ISF po 3 i 6 miesiącach w badaniu Tumini 2020.**

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Średnia [95%CI]	Zmiana* [95%CI]	p
CHO/I (śniadanie)	Początek leczenia	9,00 [7,89; 10,11]	-	-
	Po 3 mies. leczenia	10,76 [9,64; 11,89]	1,76 [0,97;2,56]	<0,0001
	Po 6 mies. leczenia	10,37 [9,22; 11,52]	1,37 [0,47;2,28]	<0,05
CHO/I (obiad)	Początek leczenia	11,94 [10,54; 13,35]	-	-
	Po 3 mies. leczenia	11,00 [9,83; 12,17]	-0,94 [-1,66;-0,22]	0,01
	Po 6 mies. leczenia	10,65 [9,49; 11,81]	-1,29 [-2,02;-0,57]	<0,001
CHO/I (kolacja)	Początek leczenia	13,63 [11,75; 15,51]	-	-
	Po 3 mies. leczenia	10,90 [9,8; 12,01]	-2,73 [-3,98;-1,47]	<0,0001

Punkt końcowy	Punkt czasowy	Średnia [95%CI]	Zmiana* [95%CI]	p
	Po 6 mies. leczenia	10,55 [9,4; 11,7]	-3,08 [-4,35;-1,8]	<0,0001
ISF	Początek leczenia	73,92 [61,15; 86,69]	-	-
	Po 3 mies. leczenia	67,65 [56,94; 78,35]	-6,27 [-12,09;-0,46]	0,03
	Po 6 mies. leczenia	65,00 [55,56; 74,44]	-8,92 [-15,8;-2,05]	0,01

\*zmiana po 3 lub 6 miesiącach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej przed rozpoczęciem leczenia

## 8.7 Tumini 2020b

Badanie Tumini 2020b to prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone na podstawie danych zebranych od wszystkich dzieci uczestniczących w obozie dla diabetyków w dniach 4-9 sierpnia 2017 r. we Włoszech.

W obozie mogli uczestniczyć chorzy z diagnozą cukrzycy typu 1 (zgodnie z kryteriami ISPAD) co najmniej rok wcześniej i którzy byli leczeni insuliną w schemacie CSII lub MDI (wielokrotne wstrzyknięcia insuliny, ang. *multiple daily insulin injections*) oraz zostali wyedukowani w zakresie liczenia węglowodanów i samzarządzania w cukrzycy typu 1.

W obozie wzięło udział łącznie 40 dzieci, z czego 8 (20%) chorych było leczonych w schemacie CSII, 32 (80%) chorych w schemacie MDI. Spośród chorych leczonych w schemacie MDI, 23 (71,9%) chorych stosowało insulinę degludec jako insulinę bazową, a 9 (28,1%) chorych insulinę głargine U100. Charakterystykę chorych w zakresie wybranych danych demograficznych i klinicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 62. Charakterystyka chorych w badaniu Tumini 2020b.

Charakterystyka	CSII (N=8)	MDI DEG (N=23)	MDI GLA (N=9)
Płeć męska, %	37,5	60,9	88,9
Wiek, lata, średnia (SD)	14,5 (4,8)	13,4 (2,1)	12,2 (2,8)
Masa ciała, kg, średnia (SD)	53,5 (15,3)	54,4 (12,7)	50,5 (16,0)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , średnia (SD)	22,1 (3,4)	21,7 (3,4)	20,6 (4,3)
HbA1c, mmol/mol, średnia (SD)	59,9 (8,1)	61,1 (10,0)	60,1 (14,8)
Dawka insuliny bazowej, UI, średnia (SD)	19,0 (8,9)	25,8 (9,6)	21,1 (15,9)
Dawka insuliny przed posiłkiem, UI, średnia (SD)	18,8 (5,9)	25,9 (11,6)	24,9 (17,3)
ISF, średnia (SD)	59,9 (26,0)	58,1 (27,2)	91,7 (56,1)
I:CHO, g/UI, średnia (SD)	18,0 (13,5)	10,4 (5,2)	13,9 (9,4)

W czasie obozu, wykonywano średnio 6,9±1,2 pomiarów SMBG dziennie. Poziom FPG był bardziej stabilny u chorych leczonych DEG niż u chorych leczonych w schemacie CSII i u chorych w schemacie MDI leczonych GLA. Nie obserwowano jednak istotnych

statystycznie różnic pomiędzy trzema grupami w zakresie wartości FPG (mg/dl) oraz stężenia glukozy w ciągu dnia (ang. *daily blood glucose*) w czasie trwania obozu.

W czasie trwania obozu, w trzech grupach obserwowano zwiększoną częstość występowania hipoglikemii, a różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie. Nie wystąpiły żadne zdarzenia ciężkiej hipoglikemii z zaburzeniami zdolności poznawczych, drgawkami lub śpiączką lub potrzebą pomocy i/lub podaniem glukagonu.

## 8.8 Ocena jakości badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016): „badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacją należy oceniać za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją, w innych przypadkach (badania bez randomizacji lub badania retrospektywne) za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle Ottawa Scale*), natomiast badania jednoramienne w skali NICE.

Ocenę jakości badania dotyczącego efektywności praktycznej insuliny degludec przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 63. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE.

Pytanie	Bohn 2017	Elahi 2019	Kochar 2018	Pre dieri 2018	Schmitt 2020
1. Czy badanie było prowadzone w więcej niż jednym ośrodku?	tak	nie	nie	nie	nie
2. Czy hipoteza badawcza/cel badania jest jasno opisany?	tak	tak	tak	tak	tak
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów są sprecyzowane?	tak	tak	tak	tak	tak
4. Czy zostały jasno zdefiniowane punkty końcowe?	tak	tak	tak	tak	tak
5. Czy dane były gromadzone w sposób prospektywny?	nie	nie	nie	nie	nie
6. Czy w opisie badania znajduje się stwierdzenie, że pacjenci byli włączani kolejno?	nie	nie	nie	nie	nie
7. Czy opisano jasno wyniki badania?	tak	tak	tak	tak	tak
8. Czy wyniki przedstawiono w podziale na podgrupy pacjentów (np. wg stopnia zaawansowania choroby, charakterystyk pacjentów, innych czynników)?	tak	nie	tak	tak	tak
<b>Podsumowanie wyników (za każdą odpowiedź twierdzącą przyznaje się 1 punkt, maksymalna liczba punktów wynosi 8)</b>	<b>6/8</b>	<b>4/8</b>	<b>5/8</b>	<b>5/8</b>	<b>5/8</b>



Tab. 64. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS).

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
<b>Tumini 2020</b>	pacjenci z cukrzycą typu 1 leczeni insuliną degludec (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	dane z dokumentacji i medycznej chorych z poradni diabetologicznej (a*)	nie (b)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem HbA1c (a*) i innych czynników zakłócających (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak, czas obserwacji wynosił 6 miesięcy (a*)	tak (a*)	8/9
<b>Tumini 2020b</b>	pacjenci z cukrzycą typu 1 leczeni insuliną degludec (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	ustrukturyzowany wywiad (b*)	nie (b)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem HbA1c (a*) i innych czynników zakłócających (b*)	spontaniczne zgłoszenia (c)	nie (b)	tak (a*)	6/9

## **9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

### **9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Biobójczych<sup>26</sup> odnaleziono doniesienie z dnia 2 października 2014 roku dotyczące ryzyka pomylenia dwóch stężeń insuliny degludec (Tresiba®) - 100 jednostek/ml i 200 jednostek/ml, co może skutkować przedawkowaniem lub przyjęciem zbyt małej dawki leku.<sup>27</sup>

Odnaleziono również doniesienie dotyczące potencjalnego ryzyka pomylenia insuliny Fiasp® (szybkodziałającej insuliny aspart) z insuliną Tresiba® (bazową insuliną degludec)<sup>28</sup> z uwagi na podobieństwo wstrzykiwaczy (penów) obydwu preparatów. Pomyłki tego typu mogą nieść ze sobą poważne konsekwencje kliniczne, w szczególności prowadzić do hipo- lub hiperglikemii. Pacjenci, którzy stosują równocześnie oba produkty lecznicze powinni zostać poinformowani o potrzebie zachowania dodatkowej ostrożności podczas podawania insuliny oraz o tym, by zawsze przed każdym wstrzyknięciem sprawdzać nazwę stosowanej insuliny w celu upewnienia się, że jest ona właściwa. Należy poinformować pacjenta o tym, że zawsze przed każdym wstrzyknięciem powinien sprawdzić nazwę stosowanej insuliny oraz zachować szczególną ostrożność, gdy wstrzykiwanie insuliny odbywa się w warunkach słabego oświetlenia.

### **9.2 Europejska Agencja Leków**

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla insuliny degludec (EMA) – dostęp 14.09.2020 r.

Odnaleziono komunikat z dnia 23 marca 2018 r.<sup>29</sup> dotyczący zmiany kolorystycznej dla produktów Fiasp®, celem lepszego odróżnienia od produktów Tresiba®.

### **9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków**

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla insuliny degludec (FDA) - dostęp 14.09.2020 r.

## 9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących insulinę degludec odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2020) prowadzonej przez EMA - dostęp 14.09.2020 r.

**Tab. 65. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących insulinę degludec.**

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodu medycznego	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	12	0	12
Zaburzenia serca	66	21	87
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	8	0	8
Zaburzenia ucha i błędnika	8	5	13
Zaburzenia endokrynologiczne	1	3	4
Zaburzenia oka	35	23	58
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	127	43	170
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	271	125	396
Zaburzenia wątroby	29	3	32
Zaburzenia układu immunologicznego	23	8	31
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	57	28	85
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	289	108	397
Nieprawidłowe wyniki badań	287	233	520
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	750	194	944
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	37	30	67
Choroby nowotworowe	20	17	37
Zaburzenia układu nerwowego	296	86	382
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	44	2	46
Problemy związane z produktem	55	42	97
Zaburzenia psychiczne	87	31	118
Zaburzenia nerek i układu moczowego	33	17	50

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawodu medycznego	Łącznie
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	10	0	10
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	47	26	73
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	146	40	186
Sytuacje społeczne	7	7	14
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	19	26	45
Zaburzenia naczyniowe	19	10	29
<b>Łącznie</b>	<b>1 596</b>	<b>551</b>	<b>2 147</b>

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 14.09.2020 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących insulinę degludec odnalezione w bazie VigiAccess™ (WHO-UMC 2020) prowadzonej przez WHO Uppsala Monitoring Center - dostęp 14.09.2020 r.

**Tab. 66. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących insulinę degludec.**

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	36
Zaburzenia serca	247
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	18
Zaburzenia ucha i błędnika	69
Zaburzenia endokrynologiczne	29
Zaburzenia oka	308
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	930
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 060
Zaburzenia wątroby	62
Zaburzenia układu immunologicznego	134
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	429
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	1 517
Nieprawidłowe wyniki badań	3 578
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	2 527
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	450
Choroby nowotworowe	131
Zaburzenia układu nerwowego	1 464
Ciąża, poród i okres okołoporodowy	56
Problemy związane z produktem	539
Zaburzenia psychiczne	313

<b>Rodzaj zdarzenia</b>	<b>Zgłoszona liczba wystąpień</b>
Zaburzenia nerek i układu moczowego	196
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	44
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	340
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	915
Sytuacje społeczne	30
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	173
Zaburzenia naczyniowe	144
<b>Łącznie</b>	<b>16 739</b>

Źródło: WHO Uppsala Monitoring Center; dostęp 14.09.2020 r.

## 10 Ograniczenia

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec (Tresiba®) w następującym wskazaniu:

*Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. 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 o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).*

Analiza objęła populacje chorych, w których produkt Tresiba® nie jest obecnie refundowany, a więc populacje:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq 8\%$ ;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Należy zaznaczyć, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation (IDF)* w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.<sup>11</sup>

Mając na uwadze wytyczne praktyki klinicznej oraz dostępność refundowanych opcji terapeutycznych w Polsce, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto długodziałające analogi insuliny: insulinę detemir i insulinę glarginę.

W niniejszej analizie skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec oceniano na podstawie badań z najwyższego poziomu wiarygodności, tj. na podstawie randomizowanych badań klinicznych oraz opracowań wtórnych. W przypadku cukrzycy typu 2, z uwagi na znacznie mniejszą skalę problemu zdrowotnego, a tym samym spodziewany brak badań randomizowanych, poszukiwano także badań z niższego poziomu wiarygodności, tj.: badań eksperymentalnych bez randomizacji, badań jednoramiennych i obserwacyjnych.

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną detemir w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 (badanie BEGIN Young 1). Badanie BEGIN Young 1 nie było dedykowane ściśle wnioskowanej populacji młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1. Populację w badaniu ograniczono bowiem do chorych z HbA<sub>1c</sub>  $\leq 11\%$ , stosujących przed rozpoczęciem badania insulinę (w dowolnym schemacie) przez co najmniej 3 miesiące.

Włączone do analizy badanie pierwotne charakteryzowało się umiarkowaną jakością. Badanie zostało ocenione na 3 pkt w skali Jadad ze względu na otwarty charakter badania. Analiza badania BEGIN Young 1 wskazuje na niskie lub nieznane ryzyko błędu systematycznego. Ograniczeniem badania włączonego do przeglądu jest większy odsetek

chorych, którzy przerwali leczenie po głównej części badania (po 26 tygodniach leczenia) w grupie DET niż w grupie DEG. Potwierdzona hipoglikemia i ciężka hipoglikemia w grupie DET występowała częściej u chorych, którzy przerwali leczenie w porównaniu do chorych kontynuujących leczenie w fazie przedłużonej badania.

W publikacji Thalange 2015<sup>21</sup> do badania BEGIN Young 1 podano 2 wartości dolnego przedziału ufności dla porównania insuliny degludec z insuliną detemir w zakresie zmiany HbA1c: -0,03 w streszczeniu oraz 0,03 w tekście głównym. Na potrzeby analizy jako właściwą wartość przyjęto -0,03 z uwagi na wcześniejsze doniesienia konferencyjne z tym wynikiem oraz dane przedstawione w publikacji Thalange 2019<sup>24</sup>. Przyjęta wartość (-0,03) jest również zgodna z danymi Wnioskodawcy przedstawionymi w *Clinical Trial Report* (CTR).

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa w zakresie analizowanych punktów końcowych (patrz rozdz. 5 i 6) dla porównania DEG i DET przedstawione w głównej publikacji pełnotekstowej badania BEGIN Young 1 (Thalange 2015<sup>21</sup>) uzupełniono o dane z publikacji Thalange 2019<sup>24</sup>, a wyniki dotyczące skuteczności dodatkowo o dane z raportu z badania BEGIN Young 1 (CTR; ang. *Clinical Trial Report*) dostarczonego przez Wnioskodawcę.

W zakresie ciągłych punktów końcowych wyniki przedstawiono w postaci zmiany po 26 i/lub 52 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowych. Ocenę porównania leczenia insuliną degludec i insuliną detemir przedstawiono na podstawie danych z badania BEGIN Young 1 (publikacje Thalange 2015<sup>21</sup> i Thalange 2019<sup>24</sup> oraz dane z CTR). W przypadku braku odpowiednich danych przeprowadzono obliczenia własne.

Dla zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono jako przewagę jednej terapii nad drugą. Miary wykorzystane w celu przedstawienia wyników (OR, RD i NNH) obliczono na podstawie odsetków chorych, u których wystąpiły analizowane punkty końcowe, przedstawionych w badaniu (publikacje Thalange 2015<sup>21</sup> i Thalange 2019<sup>24</sup>). Wyniki dla analizy liczby zdarzeń przedstawiono z wykorzystaniem częstości zdarzeń (RR) z 95% przedziałem ufności na podstawie danych przedstawionych w badaniu lub w przypadku braku odpowiednich danych w badaniu przeprowadzono obliczenia własne.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec ze stosowaniem insuliny głargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. Zgodnie z przyjętą metodyką analizy, w przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu tylko z jednym z dwóch refundowanych w Polsce długodziałających analogów insuliny w danej populacji, nie przeprowadzano oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z drugim długodziałającym analogiem insuliny na podstawie porównania pośredniego. Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w poprzednim raporcie dla produktu Tresiba®.<sup>15</sup>

Ograniczeniem analizy jest brak opublikowanych badań randomizowanych oraz nierandomizowanych z grupą kontrolną, jednoramiennych i obserwacyjnych oceniających skuteczność kliniczną insuliny degludec w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2, a w związku z tym brak możliwości bezpośredniego i pośredniego porównania insuliny degludec z wybranymi komparatorami w tej populacji chorych. Należy zaznaczyć jednak, że populacja dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową niniejszej

analizy, z uwagi na znacznie mniejszą skalę problemu zdrowotnego. Według *International Diabetes Federation* (IDF) w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1. Brak dodatkowych opublikowanych badań spełniających kryteria włączenia potwierdzają również wyniki przeglądu systematycznego Holmes 2019,<sup>20</sup> w ramach którego nie odnaleziono badań przeprowadzonych u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

Z uwagi na spodziewany efekt klasy oraz ze względu na refundację pozostałych długodziałających analogów insuliny u chorych z cukrzycą typu 2 bez ograniczeń wiekowych, do analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono także 1 randomizowane badanie kliniczne dla insuliny detemir w populacji chorych w wieku 10-17 lat z cukrzycą typu 2 (iDEAt2) oraz 1 badanie dotyczące efektywności praktycznej dla insuliny głargine w populacji pediatrycznej z cukrzycą typu 1 i typu 2 (Hathout 2003; patrz rozdz. 7). Dodatkowo, przedstawiono także randomizowane badanie Biester 2014 oceniające farmakokinetykę pojedynczego podania insuliny degludec i insuliny głargine u dzieci (6-11 lat), młodzieży (12-17 lat) i dorosłych z cukrzycą typu 1 (patrz rozdz. 7).



## 11 Dyskusja

Do analizy efektywności klinicznej włączono badania uzyskane w wyniku przeglądu systematycznego piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań spełniających zdefiniowane kryteria włączenia. Jakość randomizowanych badań pierwotnych oceniano za pomocą skali Jadad i Cochrane, natomiast jakość badań wtórnych - za pomocą skali AMSTAR 2.

Wnioskowane wskazanie dla insuliny degludec jest następujące:

*Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. 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 o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).*

Analiza objęła populacje chorych, w których produkt Tresiba® nie jest obecnie refundowany, a więc populacje:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq$ 8%;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Mając na uwadze wytyczne praktyki klinicznej oraz dostępność refundowanych opcji terapeutycznych w Polsce, jako komparatory dla analizowanego problemu decyzyjnego przyjęto długodziałające analogi insuliny: insulina glargine i insulina detemir.

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną detemir w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 (badanie BEGIN Young 1). Badanie włączone do przeglądu nie było dedykowane ściśle wnioskowanej populacji młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1. Populację w badaniu ograniczono bowiem do chorych z HbA<sub>1c</sub>  $\leq$ 11%, stosujących insulinę (w dowolnym schemacie) przez co najmniej 3 miesiące. Zgodnie z danymi przedstawionymi w publikacji Thalange 2015<sup>21</sup>, 46% chorych włączonych do badania przyjmowało insulinę detemir w ramach wcześniej stosowanej terapii. Autorzy badania wskazują, że mogło mieć to wpływ zarówno na dawkowanie, jak i obserwowane wskaźniki hipoglikemii, w szczególności na początku badania.

Włączone do analizy badanie pierwotne charakteryzowało się umiarkowaną jakością. Badanie zostało ocenione na 3 pkt w skali Jadad ze względu otwarty charakter badania. Analiza badania BEGIN Young 1 wskazuje na niskie lub nieznane ryzyko błędu systematycznego.

Głównym celem badania BEGIN Young 1 było potwierdzenie hipotezy niemniejszej skuteczności (*non-inferiority*) insuliny degludec w porównaniu do insuliny detemir, przy jednoczesnym stosowaniu insuliny aspart, w zakresie kontroli glikemii w odniesieniu do zmiany poziomu HbA1c po 26 tygodniach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej.

W badaniu BEGIN Young 1 wykazano, że insulina degludec zapewnia skuteczną, długotrwałą poprawę kontroli glikemii w porównaniu z insuliną detemir u chorych wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1. Po 26 tygodniach leczenia potwierdzono hipotezę niemniejszej skuteczności (*non-inferiority*) pomiędzy DEG i DET w zakresie zmiany HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych (MD=0,15 p.p. [95%CI:-0,03; 0,32], [*non-inferiority*]). Wykazano jednak istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie redukcji FPG (MD=-1,62 mmol/l [95%CI: -2,84; -0,41], p=0,009) oraz redukcji SMPG (MD=-0,79 mmol/l [95%CI: -1,32; -0,26], p=0,0036).

Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi miareczkowania insuliny, insulinę degludec podawano o tej samej porze każdego dnia, a insulinę detemir zgodnie z lokalnymi wskazaniem. W czasie trwania badania, przyjmowane przez chorych dawki insuliny detemir były stale wyższe niż stosowane dawki insuliny degludec, co wskazuje na uzyskanie poprawy FPG w grupie DEG przy niższych dziennych dawkach insuliny.

Porównanie stosunków dawek insulin w 52. tygodniu leczenia, pokazuje, że chorzy w grupie DEG wymagali mniej insuliny bazowej i mniej insuliny łącznie (insuliny bazowej i insuliny aspart) niż chorzy w grupie DET. Wyższa dawka insuliny DET wynika prawdopodobnie częściowo z faktu, że ponad połowa chorych (64%) stosowała insulinę detemir dwa razy dziennie. Dodatkowo, należy zaznaczyć, że insulina degludec zapewnia wystarczającą dawkę insuliny przy podaniu raz dziennie, co stanowi istotną korzyść, w szczególności u dzieci, ze względu na zmniejszenie obciążenia iniekcjami.<sup>21</sup>

W zakresie analizy bezpieczeństwa, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEG i DET w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych, w tym poważanych zdarzeń niepożądanych i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. Również częstości występowania hiperglikemii oraz hipoglikemii (w tym ciężkiej hipoglikemii) były porównywalne u chorych leczonych insuliną degludec i insuliną detemir. Większość ciężkich zdarzeń hipoglikemii występowała podczas dnia i w większości przypadków po podaniu insuliny posiłkowej (bolus).<sup>21</sup>

Stosowanie insuliny degludec związane było z mniejszą częstością występowania hipoglikemii nocnej, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej. Bardzo długi i płaski (podobna aktywność w czasie) profil działania zapewnia poprawę FPG bez zwiększonej częstości występowania nocnych hipoglikemii. Jest to szczególnie istotne u małych dzieci, u których nocne hipoglikemie budzą szczególne objawy.<sup>21</sup>

W badaniu BEGIN Young 1 po 52 tygodniach obserwowano istotnie statystycznie większy wzrost wyniku odchylenia standardowego masy ciała u chorych leczonych insuliną degludec w porównaniu do insuliny detemir (MD=0,17 [95%CI: 0,10; 0,25], p<0,0001). Jest to zgodne z wynikami poprzednich badań, które wykazały, że u dorosłych i dzieci z cukrzycą typu 1 oraz u dorosłych z cukrzycą typu 2 obserwuje się mniejszy przyrost masy ciała podczas stosowania insuliny detemir w porównaniu z innymi insulinami bazowymi.<sup>30,31,32</sup>

Wiele badań wykazało, że hipoglikemia ma szkodliwy wpływ na rozwój funkcji poznawczych u młodszych dzieci, a epizody hipoglikemii, w szczególności nocnej, mogą być niezwykle przerażające zarówno dla dzieci, jak i dla ich rodziców/opiekunów.<sup>33,34</sup> W związku z tym, celowe wydaje się ustalanie wyższych docelowych wartości glikemii, w celu zminimalizowania hipoglikemii. Ponadto, obawa przed wystąpieniem hipoglikemii może prowadzić do niechęci miareczkowania insuliny, a w konsekwencji do hiperglikemii i nieoptymalnego poziomu HbA1c. Nieodpowiednia terapia insuliną (niedostateczna insulinoterapia) u dzieci wiąże się z ryzykiem wystąpienia hiperglikemii z ketozą, która nieleczona może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej.<sup>35</sup> Ryzyko wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej u dzieci z cukrzycą typu 1 wynosi do 10% na pacjenta na rok.<sup>35</sup> Dzieci, które ograniczają lub pomijają insulinę celowo lub nieumyślnie z powodu niestabilnej sytuacji rodzinnej lub ograniczonego dostępu, są znaczenie bardziej narażone.<sup>36,37</sup> Stosowanie insuliny bazowej może pomóc w redukcji ryzyka cukrzycowej kwasicy ketonowej poprzez zapewnienie stałego podstawowego poziomu insuliny. Analiza liczby zdarzeń w badaniu BEGIN Young 1 wykazała, że w ramieniu insuliny degludec w porównaniu do ramienia insuliny detemir obserwowano istotnie statystycznie mniej zdarzeń hiperglikemii z objawami oraz hiperglikemii z ketozą po 26 i 52 tygodniach.

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec ze stosowaniem insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1. Z uwagi na ograniczenia wynikające z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego uznano, że takie porównanie nie podniesie wiarygodności analizy, a wyniki przedstawione dla bezpośredniego porównania insuliny degludec i refundowanej insuliny detemir, jako reprezentanta analogów długodziałających, są wystarczające do oceny analizowanej technologii. Pod kątem porównania z insuliną glargine w ramach przeglądu systematycznego, zidentyfikowano abstrakt Hotta 2017<sup>38</sup> (nie uwzględniony w niniejszej analizie z uwagi na brak publikacji pełnotekstowej) opisujący wyniki badania crossover, którego celem było porównanie insuliny glargine i insuliny degludec u młodych chorych z cukrzycą typu 1 (n=9, średnia wieku 15,9 lat). W badaniu wykazano brak istotnych statystycznie różnic między dwoma grupami w zakresie zmiany HbA1c (p=0,604), a także w zakresie zmiany poziomu glukozy we krwi (p=0,368) oraz wymaganej dawki insuliny (p=0,378), co wskazuje na porównywalną skuteczność stosowania insuliny degludec i insuliny glargine u dzieci i młodzieży powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1.

Ze względu na brak dostępnych badań, niemożliwe było przeprowadzenie porównania stosowania insuliny degludec z wybranymi komparatorami w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2. Należy zaznaczyć jednak, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation* (IDF) w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.<sup>11</sup> Zdecydowanie mniejszą skalę problemu w przypadku cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży potwierdza ograniczona liczba dowodów naukowych z najwyższego stopnia wiarygodności także dla pozostałych długodziałających analogów insuliny. W ramach przeglądu systematycznego badań dla pozostałych długodziałających analogów insuliny odnaleziono jedynie 1 randomizowane badanie kliniczne dla insuliny detemir vs insulina NPH u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 opublikowane w 2018 roku (iDEAt2) (patrz rozdz. 14.2). Nie odnaleziono badań randomizowanych

przeprowadzonych w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 dla insuliny glargine. Pomimo niewielkiej dostępności dowodów naukowych, oba leki zarejestrowane są w leczeniu cukrzycy niezależnie od typu u dorosłych, młodzieży i dzieci, a także są refundowane w Polsce w populacji chorych z cukrzycą typu 2 bez ograniczeń wiekowych.

Na trudności związane z przeprowadzeniem badań porównawczych w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 wskazują m.in. autorzy badania iDEAt2. Do badania planowano początkowo włączyć 358 dzieci i młodzieży w wieku od 10 do 17 lat z cukrzycą typu 2, z HbA1c w zakresie 7,0%-10,5%. Ze względu na bardzo powolne włączanie uczestników sponsor badania zdecydował o przerwaniu rekrutacji po 17 miesiącach, i w związku z tym badanie zostało przeprowadzone jedynie na 42 chorych.<sup>39</sup>

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla produktu Tresiba®: „Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania u nastoletnich pacjentów z cukrzycą typu 2 zostały ekstrapolowane z danych dotyczących młodzieży i dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2. **Uzyskane wyniki uzasadniają stosowanie produktu leczniczego Tresiba® u nastoletnich pacjentów z cukrzycą typu 2.**”<sup>14</sup> Podobne stwierdzenie dotyczące ekstrapolacji danych z populacji chorych dorosłych oraz dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 zostało zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla insuliny detemir.<sup>40</sup>

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono jedno opracowanie wtórne Holmes 2019<sup>20</sup>, w którym porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania długodziałających analogów insuliny (insuliny degludec, glargine i detemir) u dorosłych, dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 lub typu 2 na podstawie dostępnych dowodów naukowych. Wyniki przeglądu systematycznego potwierdzają brak badań porównujących insulinę degludec z insuliną detemir lub glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2. Odnalezione dowody naukowe nie wykazują jednak znaczących różnic w kontroli glikemii dla żadnego porównania długodziałających analogów insuliny lub ich różnych postaci, m. in. dla porównania DEG i GLA u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 lub cukrzycą typu 1, dzięki czemu pośrednio, poprzez ekstrapolację wyników, można wnioskować także o porównywalności insuliny degludec i pozostałych długodziałających analogów insuliny u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2. Na możliwość pośredniego wnioskowania o populacji dzieci i młodzieży na podstawie badań przeprowadzonych u dorosłych wskazują także wyniki randomizowanego badania Biester 2014 oceniającego farmakokinetykę pojedynczego podania insuliny degludec i insuliny glargine u dzieci (6-11 lat), młodzieży (12-17 lat) i dorosłych z cukrzycą typu 1. W badaniu tym wykazano zbliżone działanie insuliny degludec w populacjach dzieci i młodzieży jak w populacji chorych dorosłych, wskazywane przez porównywalne właściwości farmakokinetyczne.<sup>25</sup>

Rozszerzenie wskazania refundacyjnego preparatów Tresiba® (insulina degludec) jest wynikiem zgłaszanej przez klinicystów potrzeby dostępu do leku w analizowanej populacji chorych, natomiast samo rozszerzenie wskazania refundacyjnego możliwe jest dzięki rozszerzeniu wskazania rejestracyjnego w 2014 roku<sup>1</sup> o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą niezależnie od jej typu, na podstawie wyników badania klinicznego BEGIN Young 1. Z uwagi na refundację pozostałych długodziałających analogów insuliny (insuliny detemir i insuliny glargine) w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w wieku

od 2 lat oraz w populacji chorych z cukrzycą typu 2 bez ograniczeń wiekowych, rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla insuliny degludec (Tresiba®) będzie służyło zachowaniu równej dostępności poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina degludec, insulina glargine, insulina detemir) dla dzieci i młodzieży z cukrzycą.

## 12 Wyniki końcowe

Do przeglądu włączono 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną detemir w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 1 (badanie BEGIN Young 1).

Nie odnaleziono opublikowanych badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec ze stosowaniem insuliny glargine w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz badań bezpośrednio porównujących stosowanie insuliny degludec z komparatorami w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2. Nie zidentyfikowano również badań umożliwiających przeprowadzenie porównań pośrednich u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.

**Analiza skuteczności dla bezpośredniego porównania insuliny degludec z insuliną detemir na podstawie badania BEGIN Young 1 wykazała:**

- po 26 tygodniach leczenia brak różnic (ang. *non-inferiority*) pomiędzy DEG i DET w zakresie redukcji HbA1c w stosunku do wartości wyjściowych (MD=0,15 p.p. [95%CI: -0,03; 0,32], [*non-inferiority*]; MD=-1,6 mmol/mol [95%CI: -0,3; 3,5], p=ns);
- po 52 tygodniach brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy DEG i DET zakresie redukcji HbA1c (MD=-0,01 p.p. [95%CI: -0,20; 0,19], p=ns);
- po 26 tygodniach brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy DEG i DET zakresie redukcji FPG (MD=-0,42 mmol/l [95%CI: -1,65; 0,81], p=ns);
- po 52 tygodniach leczenia istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w zakresie następujących punktów końcowych:
  - redukcja FPG: MD=-1,62 mmol/l [95%CI: -2,84; -0,41], p=0,009;
  - redukcja SMPG (pomiar 8-punktowy): MD=-0,79 mmol/l [95%CI: -1,32; -0,26], p=0,0036.

**Bezpośrednia ocena bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir po 52 tygodniach leczenia na podstawie badania BEGIN Young 1 wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy DEG i DET w zakresie częstości występowania:**

- zdarzeń niepożądanych (OR=1,42 [95%CI: 0,67; 3,00], p=ns; RD=0,03 [95%CI: -0,03; 0,09], p=ns);
- poważnych zdarzeń niepożądanych (OR=1,15 [95%CI: 0,56; 2,33], p=ns; RD=0,01 [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns);
- zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (OR=0,14 [95%CI: 0,01; 2,75], p=ns; RD=-0,02 [95%CI: -0,04; 0,005], p=ns).
- potwierdzonej hipoglikemii (OR=2,38 [95%CI: 0,60; 9,34], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,01; 0,06], p=ns);

- nocnej potwierdzonej hipoglikemii (OR=1,30 [95%CI: 0,80; 2,10], p=ns; RD=0,05 [95%CI: -0,04; 0,14], p=ns);
- ciężkiej hipoglikemii (OR=1,36 [95%CI: 0,76; 2,44], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,12], p=ns);
- ciężkich epizodów hipoglikemii klasyfikowanych zewnątrznie (OR=1,33 [95%CI: 0,73; 2,44], p=ns; RD=0,04 [95%CI: -0,04; 0,11], p=ns),
- hipoglikemii nie ciężkiej (OR=1,01 [95%CI: 0,29; 3,54], p=ns; RD=0,0002 [95%CI: -0,03; 0,04], p=ns);
- hipoglikemii nie do sklasyfikowania (OR=5,15 [95%CI: 0,60; 44,52], p=ns; RD=0,02 [95%CI: -0,004; 0,05], p=ns);
- hiperglikemii (OR=0,99 [95%CI: 0,06; 16,02], p=ns; RD=0,00 [95%CI: -0,02; 0,02], p=ns);
- hiperglikemii z objawami (OR=1,49 [95%CI: 0,94; 2,35], p=ns; RD=0,08 [95%CI: -0,01; 0,18], p=ns);
- nawracającej ketozy (zdefiniowanej jako więcej niż jeden epizod podczas 26-tyg. okresu leczenia lub fazy przedłużonej badania) u chorych leczonych insulina degludec i insulina detemir (OR=0,63 [95%CI: 0,33; 1,20], p=ns; RD=-0,05 [95%CI: -0,12; 0,02], p=ns).

oraz istotnie statystycznie większy wzrost wyniku odchylenia standardowego masy ciała po 52 tygodniach u chorych leczonych insulina degludec w porównaniu do insuliny detemir (MD=0,17 [95%CI: 0,10; 0,25], p<0,0001).

## 13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec (Tresiba®) w następującym wskazaniu:

*Cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. 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 o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).*

Analiza objęła populacje chorych, w których produkt Tresiba® nie jest obecnie refundowany, a więc populacje:

- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq$ 8%;
- młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii.

Należy zaznaczyć, że populacja młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą typu 2 stanowi populację dodatkową, gdyż według *International Diabetes Federation (IDF)* w populacjach pochodzenia europejskiego prawie wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą mają cukrzycę typu 1.<sup>11</sup>

Na podstawie zidentyfikowanych dowodów naukowych, insulina degludec (Tresiba®) może być uznana za cenną nową opcję terapeutyczną w leczeniu dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, dzięki zapewnieniu zbliżonej długofalowej kontroli glikemii jak w przypadku insuliny detemir, przy zmniejszonym zapotrzebowaniu na insulinę bazową i porównywalnym bezpieczeństwie ze zmniejszoną liczbą zdarzeń hiperglikemii z objawami i hiperglikemii z ketozą.

Z uwagi na efekt klasy, ograniczenia wynikające z konieczności przeprowadzenia porównania pośredniego, a także na wykazaną w metaanalizie Holmes 2019 porównywalną skuteczność insuliny degludec, glargine i detemir w zakresie kontroli glikemii dla wszystkich analizowanych porównań i populacji, można przyjąć, że skuteczność insuliny degludec jest porównywalna do obserwowanej dla insuliny glargine także w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.

Ze względu na znacznie mniejszą skalę problemu zdrowotnego w przypadku dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2, ograniczoną liczbę dowodów naukowych oraz fakt, iż wyniki badania BEGIN Young 1 przyczyniły się do rozszerzenia wskazania rejestracyjnego insuliny degludec o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą niezależnie od jej typu, ekstrapolacja wyników zdrowotnych dla populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2 na podstawie danych dotyczących dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 oraz dorosłych z cukrzycą typu 2 uzasadnia stosowanie insuliny degludec także u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 2.



Rozszerzenie wskazania refundacyjnego preparatów Tresiba® (insulina degludec) jest wynikiem zgłaszanej przez klinicystów potrzeby dostępu do leku w analizowanej populacji chorych, natomiast samo rozszerzenie wskazania refundacyjnego możliwe jest dzięki rozszerzeniu wskazania rejestracyjnego w 2014 roku<sup>1</sup> o populację młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia z cukrzycą niezależnie od jej typu, na podstawie wyników badania klinicznego BEGIN Young 1. Z uwagi na refundację pozostałych długodziałających analogów insuliny (insuliny detemir i insuliny glargine) w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 w wieku od 2 lat oraz w populacji chorych z cukrzycą typu 2 bez ograniczeń wiekowych, rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla insuliny degludec (Tresiba®) będzie służyło zachowaniu równej dostępności poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina degludec, insulina glargine, insulina detemir) dla dzieci i młodzieży z cukrzycą.

## 14 Aneks

### 14.1 Strategia wyszukiwania badań dla insuliny glargine i detemir

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 01 września 2020 r. Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie (patrz poniższe tabele), odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *The Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination*. Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Z uwagi na ryzyko pominięcia publikacji, nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, poszukiwanych punktów końcowych ani języka publikacji.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych dotyczących stosowania długodziałających analogów insuliny stanowiących komparatory dla insuliny degludec w niniejszej analizie, tj. insuliny glargine i insuliny detemir, dedykowanych populacji dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 17 roku życia z cukrzycą typu 2.

**Tab. 67. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny glargine i detemir w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 01.09.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	"diabetes mellitus, type 2"[MeSH Terms]	133 711
#2	diabetes AND "type 2"	190 123
#3	#1 OR #2	190 304
#4	"insulin glargine" [Supplementary Concept]	1 842
#5	glargine	3 011
#6	#4 OR #5	3 011
#7	"insulin detemir" [Supplementary Concept]	547
#8	detemir	1 020
#9	#7 OR #8	1 020
#10	#6 OR #9	3 487
#11	#3 AND #10	2 219
#12	child[mh] OR child* OR schoolchild* OR „school child*” OR minors OR kids OR adolescent[mh] OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR pediatrics[mh] OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric*	4 455 571
#13	#11 AND #12	198

**Tab. 68. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny glargine i detemir w systemie bazy EMBASE ; dane na dzień 01.09.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	'non insulin dependent diabetes mellitus'/exp OR 'non insulin dependent diabetes mellitus'	261 939
#2	'diabetes' AND 'type 2'	220 313
#3	#1 OR #2	307 772
#4	'glargine'/exp OR 'glargine'	11 193
#5	'detemir'/exp OR 'detemir'	4 025
#6	#4 OR #5	12 439
#7	#3 AND #6	7 367
#8	'child'/exp OR 'children'/exp OR child* OR schoolchild* OR 'school child*' OR minors OR kids OR 'adolescent'/exp OR 'adolescents'/exp OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR 'pediatrics'/exp OR 'pediatric'/exp OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric*	5 259 679
#9	#7 AND #8	447
#10	#9 AND [embase]/lim	432

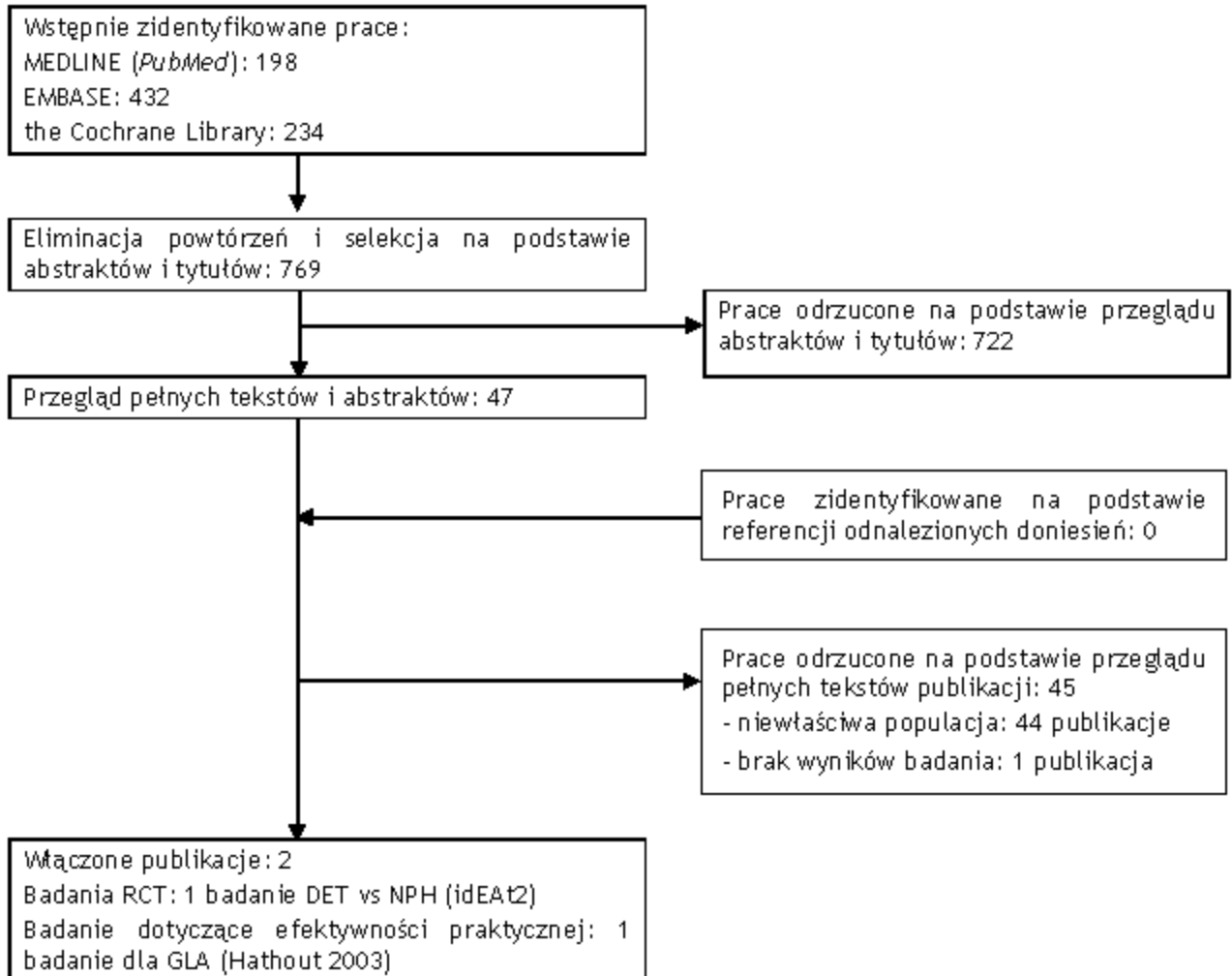
**Tab. 69. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny glargine i detemir w systemie bazy the Cochrane Library do dnia 01.09.2020 r.**

Identyfikator	Słowa kluczowe	Liczba rezultatów
#1	MeSH descriptor: [Diabetes Mellitus, Type 2] explode all trees	17 501
#2	diabetes and 'type 2'	63 578
#3	#1 OR #2	63 579
#4	MeSH descriptor: [Insulin Glargine] explode all trees	1 118
#5	glargine	2 711
#6	#4 OR #5	2 711
#7	MeSH descriptor: [Insulin Detemir] explode all trees	282
#8	detemir	682
#9	#7 OR #8	682
#10	#6 OR #9	3 124
#11	#3 AND #10	2 694
#12	child* OR schoolchild* OR 'school child*' OR minors OR kids OR adolescen* OR juvenil* OR youth* OR teen* OR pediatric* OR paediatric* OR peadiatric*	278 848
	MeSH descriptor: [Child] explode all trees	55 220
	MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees	102 796
#13	MeSH descriptor: [Pediatrics] explode all trees	669
#14	#12 OR #13	278 864
#15	#11 AND #14	234

<b>Identyfikator</b>	<b>Słowa kluczowe</b>	<b>Liczba rezultatów</b>
#16	#15 in Trials	224
#17	#15 in Cochrane Reviews	10

## 14.2 Wyniki wyszukiwania badań dla insuliny glargine i detemir

Ryc. 29. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla insuliny glargine i insuliny detemir (diagram QUOROM/PRISMA).



## 14.3 Wytyczne ustalania dawki insulin na początku badania (badanie BEGIN Young 1)

Tab. 70. Wytyczne dotyczące ustalania dawki insulin na początku badania.

Całkowita dzienna insuliny	dawka	Insulina bazowa:bolus 50:50		Insulina bazowa:bolus 70:30	
		Całkowita dawka bolusa	Całkowita dawka insulin bazowej	Całkowita dawka bolusa	Całkowita dawka insulin bazowej
4		2	2	3	1
6		3	3	4	2
8		4	4	6	2
10		5	5	7	3
12		6	6	8	4
14		7	7	10	4
16		8	8	11	5
18		9	9	13	5
20		10	10	14	6
22		11	11	15	7
24		12	12	17	7
26		13	13	18	8
28		14	14	20	8
30		15	15	21	9
32		16	16	22	10
34		17	17	24	10
36		18	18	25	11
38		19	19	27	11
40		20	20	28	12
42		21	21	29	13
44		22	22	31	13
46		23	23	32	14
48		24	24	34	14
50		25	25	35	15
52		26	26	36	16
54		27	27	38	16
56		28	28	39	17
58		29	29	41	17
60		30	30	42	18
62		31	31	43	19
64		32	32	45	19
66		33	33	46	20
68		34	34	48	20

Całkowita dzienna insulina	dawka	Insulina bazowa: bolus 50:50		Insulina bazowa: bolus 70:30	
		Całkowita dawka bolusa	Całkowita dawka insulin bazowej	Całkowita dawka bolusa	Całkowita dawka insulin bazowej
70		35	35	49	21
72		36	36	50	22
74		37	37	52	22
76		38	38	53	23
78		39	39	55	23
80		40	40	56	24
82		41	41	57	25
84		42	42	59	25
86		43	43	60	26
88		44	44	62	26
90		45	45	63	27
92		46	46	64	28
94		47	47	66	28
96		48	48	67	29
98		49	49	69	29
100		50	50	70	30
102		51	51	71	31

## 14.4 Arkusz oceny badania wg Jadad

Tab. 71. Arkusz oceny badania wg Jadad.

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
• Randomizacja	• Tak/Nie	• 1 lub 0	•
• Opisana, poprawna metodologia randomizacji	• Tak/Nie	• 1 lub -1	•
• Metoda podwójnie ślepej próby	• Tak/Nie	• 1 lub 0	•
• Poprawna metodologia zaślepienia	• Tak/Nie	• 1 lub -1	•
• Opis utraty chorych w badaniu	• Tak/Nie	• 1 lub 0	•
•	• Suma (max 5)		•

Opracowano na podstawie:

Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? Control Clin Trials, 1996,17:1-12.

## 14.5 Arkusz oceny badania wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8 (Higgins 2011):

- Randomizacja
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
  - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.



- o brak danych - nieznane ryzyko błędu.

## 14.6 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 72. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• populacje,</li> <li>• interwencje,</li> <li>• komparator,</li> <li>• efekty zdrowotne,</li> <li>• ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).</li> </ul>
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapytania,</li> <li>• strategie wyszukiwania,</li> <li>• kryteria włączenia/wyłączenia,</li> <li>• ocena ryzyka błędu.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• plan meta-analizy/ syntezy, jeśli dotyczy, oraz</li> <li>• plan badania przyczyn heterogeniczności,</li> <li>• uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.</li> </ul>
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p>

**Ocena jakości badań wtórnych**

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

**Ocena jakości badań wtórnych**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji, oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czynników zakłócających, oraz</li> <li>• błędu selekcji.</li> </ul> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz</li> <li>• selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.</li> </ul>
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analazy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz</li> <li>• badali przyczyny heterogeniczności.</li> </ul> <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analazy.</p>

**Ocena jakości badań wtórnych**

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:

- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz

osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędy w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu, lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

**Ocena jakości badań wtórnych**

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2)
- Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4)
- Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7)
- Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9)
- Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11)
- Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13)
- Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15)

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie\*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.

**Ocena jakości badań wtórnych**

- Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

\* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

Opracowanie na podstawie: [http://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php) [dostęp 22.01.2019 r.]

## 14.7 Spis badań włączonych

Tab. 73. Spis badań włączonych do przeglądu.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Badania pierwotne - RCT		
1	BEGIN Young 1	<p>Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. <i>Pediatr Diabetes</i>. 2015;16(3):164-176.</p> <p>Thalange N, Deeb L, Klingensmith G, et al. The rate of hyperglycemia and ketosis with insulin degludec-based treatment compared with insulin detemir in pediatric patients with type 1 diabetes: An analysis of data from two randomized trials. <i>Pediatr Diabetes</i>. 2019;20(3):314-320.</p> <p>Thalange N, Gundgaard J, Parekh W, Tutkunkardas D. Cost analysis of insulin degludec in comparison with insulin detemir in treatment of children and adolescents with type 1 diabetes in the UK. <i>BMJ Open Diabetes Res Care</i>. 2019;7(1):e000664. Published 2019 Sep 3. doi:10.1136/bmjdr-2019-000664</p> <p>Thalange N.; Deeb L.C.; Iotova V.; Kawamura T.; Klingensmith G.J.; Philotheou A.; Silverstein J.; Tumini S.; Ocampo Francisco A.; Kinduryte O.; Danne T., Long-term efficacy and safety of insulin degludec in combination with bolus insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes, <i>Diabetologia</i>, 2014, 57:1 SUPPL. 1, S395.</p> <p>Thalange N.; Deeb L.C.; Iotova V.; Kawamura T.; Klingensmith G.; Philotheou A.; Silverstein J.; Tumini S.; Ocampo Francisco A.-M.; Kinduryte O.; Danne T., Long-term efficacy and safety of insulin degludec (Ideg) in combination with bolus insulin aspart (IAsp) in children and adolescents with type 1 diabetes (T1D), <i>Pediatric Diabetes</i>, 2014, 15, SUPPL. 19, 45.</p> <p>Thalange N.; Deeb L.; Iotova V.; Kawamura T.; Silverstein J.; Francisco A.M.; Kinduryte O.; Tumini S., Safety and efficacy of insulin degludec in children and adolescents with Type 1 diabetes, <i>Diabetic Medicine</i>, 2015, 32, SUPPL. 1, 67-68.</p> <p>Thalange N.; Deeb L.; Klingensmith G.; Franco D.; Hanas R.; Bardtrum L.; Reiter P.; Danne T., The incidence of hyperglycemia and ketosis with insulin degludec-based treatment compared with insulin detemir in pediatric patients with type 1 diabetes: An analysis of data from two randomized trials, <i>Pediatric Diabetes</i>, 2016, 17, Supplement 24, 107-108.</p> <p>Thalange N.; Håkan-Bloch J.; Parekh W., Cost analysis of insulin degludec (IDeg) in comparison with insulin detemir (IDet) in treatment of children and adolescents with type 1 diabetes (T1D) in the UK, <i>Pediatric Diabetes</i>, 2017, 18 Supplement 25, 85-86.</p>
Efektywność praktyczna		
1	Bohn 2017	Bohn B., Zimmermann A., Wagner C., Merger S., Dunstheimer D., Kopp F., Gollisch K., Zindel V., Holl RW.; on behalf of the DPV Initiative, Real-life experience of patients starting insulin degludec. A multicenter



Nr	Oznaczenie	Publikacja
		analysis of 1064 subjects from the German/Austrian DPV registry., <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2017 Jul;129:52-58.
2	Elahi 2019	Elahi S., Patel A. D., Giandalini C., Steffen A., Sherr J., Tamborlane W. V., Name M. A. V., Impact of switching youth with diabetes to insulin degludec in clinical practice, <i>Endocrine Practice</i> , 2019, 25(3), 226-229. Elahi S.; Patel A.; Guandalini C.; Steffen A.; Tamborlane W.V.; Van Name M., Preliminary report of the clinical use of insulin degludec in youth with poorly controlled type 2 diabetes (T2D), <i>Pediatric Diabetes</i> , 2018, 19, Supplement 26, 124-125.
3	Kochar 2018	Kochar I. S., Sethi A., Real-world efficacy and safety of insulin degludec with mealtime rapid-acting insulin in type 1 diabetes in Indian pediatric population., <i>Int J Pediatr Endocrinol.</i> 2018;2018:6.
4	Predieri 2018	Predieri B., Suprani T., Maltoni G., Graziani V., Bruzzi P., Zucchini S., Iughetti L., Switching From Glargine to Degludec: The Effect on Metabolic Control and Safety During 1-Year of Real Clinical Practice in Children and Adolescents With Type 1 Diabetes., <i>Front Endocrinol (Lausanne)</i> . 2018 Aug 23;9:462.
5	Schmitt 2020	Schmitt J., Scott M. L., Insulin Degludec in Adolescents with Type 1 Diabetes: Is Newer Better? - A Retrospective Self-Control Case Series in Adolescents with a History of Diabetic Ketoacidosis., <i>Horm Res Paediatr.</i> 2019;92(3):179-185.
6	Tumini 2020	Tumini S., Iacono O., Comegna L., Fioretti E., Guidone P., Levantini G., Panichi D., Catenaro M., Rossi I., Amaro F., Graziano G., Rossi M. C., Cipriano P., Insulin/carbohydrates ratio during the first 6-month therapy with insulin degludec in a paediatric population with type 1 diabetes previously treated with insulin glargine. An observational longitudinal study., <i>Endocrinol Diabetes Metab.</i> 2020 Mar 12;3(2):e00121.
7	Tumini 2020b	Tumini S., Comegna L., Fioretti E., Guidone P., Levantini G., Panichi D., Catenaro M., Rossi I., Amaro F., Graziano G., Rossi M. C., Cipriano P., Effectiveness and safety of flexible therapeutic schemes including first- and second generation basal insulins during a pediatric summer diabetes camp., <i>Pediatr Rep.</i> 2020 Apr 7;12(1):8254.
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Holmes 2019	Holmes R. S., Crabtree E., McDonagh M. S., Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019;21(4):984-992.
Dodatkowe dowody naukowe		
1	Biester 2014	Biester T, Blaesig S, Remus K, Aschemeier B, Kordonouri O, Granhall C, Søndergaard F, Kristensen NR, Haahr H, Danne T. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. <i>Pediatr Diabetes.</i> 2014 Feb;15(1):27-33.
2	Hathout 2003	Hathout, E. H., L. Fujishige, et al., Effect of therapy with insulin glargine (lantus) on glycemic control in toddlers, children, and adolescents with diabetes." <i>Diabetes Technol Ther</i> , 2003, 5(5): 801-806.
3	IDEA2	Wheeler, M. D., M. Barrientos-Perez, et al., A 26-week, randomized trial of insulin detemir versus NPH insulin in children and adolescents

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		with type 2 diabetes (IDEA2). <i>European Journal of Pediatrics</i> , 2018, 177(10), 1497-1503.

## 14.8 Spis badań wykluczonych

Tab. 74. Spis badań wykluczonych z przeglądu.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - RCT		
1	Bailey T. S., Pettus J., Roussel R., Schmider W., Maroccia M., Nassr N., Klein O., Bolli G. B., Dahmen R., Morning administration of 0.4U/kg/day insulin glargine 300U/mL provides less fluctuating 24-hour pharmacodynamics and more even pharmacokinetic profiles compared with insulin degludec 100U/mL in type 1 diabetes., <i>Diabetes Metab.</i> , 2018;44(1):15-21,	Niewłaściwa populacja
2	Battelino T., Deeb L. C., Ekelund M., Kinduryte O., Klingensmith G. J., Kocova M., Kovarenko M., Shehadeh N., Efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec/insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes: A randomized trial., <i>Pediatr Diabetes</i> . 2018 Nov;19(7):1263-1270	Niewłaściwa interwencja
3	Battelino T., Bosnyak Z., Danne T., Mukherjee B., Edelman S., Pilorget V., Choudhary P., Renard E., Bergenstal R., InRange: Comparison of the Second-Generation Basal Insulin Analogues Glargine 300 U/mL and Degludec 100 U/mL in Persons with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring-Study Design., <i>Diabetes Ther.</i> , 2020;11(4):1017-1027.	Niewłaściwa populacja
4	Bebakar W. M., Chaykin L., Hersløv M. L., Rasmussen S., Intensification of IDegAsp Twice Daily (Adding Insulin Aspart vs. Switching To Basal-Bolus): Exploratory Randomized Trial in Type 2 Diabetes., <i>Diabetes Ther.</i> , 2017;8(1):197-205.	Niewłaściwa populacja
5	Biester T.; Blaesig S.; Remus K.; Aschemeier B.; Kordonouri O.; Granhall C.; Søndergaard F.; Kristensen N.R.; Haahr H.; Danne T., Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes, <i>Pediatric Diabetes</i> , 2014, 15:1, 27-33.	Niewłaściwa interwencja (pojedyncza dawka leku)
6	Bode B.W., Buse J.B., Fisher M., Garg S.K., Marre M., Merker L., Renard E., Russell-Jones D.L., Hansen C.T., Rana A., Heller S.R. on behalf of the BEGIN® Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators, Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN® Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial, <i>Diabetic Medicine</i> , 2013, 30:11, 1293-1297.	Niewłaściwa populacja
7	DeVries J.H., Bailey T. S., Bhargava A., Gerety G., Gumprecht J., Heller S., Lane W., Wysham C. H., Zinman B., Bak B. A., Hachmann-Nielsen E., Philis-Tsimikas A., Day-to-day fasting self-monitored blood glucose variability is associated with risk of hypoglycaemia in insulin-	Niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	treated patients with type 1 and type 2 diabetes: A post hoc analysis of the SWITCH Trials., <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019;21(3), 622-630	
8	Heise T., Tack C. J., Cuddihy R., Davidson J., Gouet D., Liebl A., Romero E., Mørsebach H., Dykiel P., Jorde R., A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial., <i>Diabetes Care.</i> 2011;34(3), 669-74.	Niewłaściwa populacja
9	Heise T., Nosek L., Böttcher S. G., Hastrup H., Haahr H., Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes., <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2012; 14(10), 944-50.	Niewłaściwa populacja
10	Heise T., Bain S. C., Bracken R. M., Zijlstra E., Nosek L., Stender-Petersen K., Rabøl R., Rowe E., Haahr H. L., Similar risk of exercise-related hypoglycaemia for insulin degludec to that for insulin glargine in patients with type 1 diabetes: a randomized cross-over trial., <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2016;18(2), 196-9.	Niewłaściwa populacja
11	Heise T., Korsatko S., Nosek L., Coester H. V., Deller S., Roepstorff C., Segel S., Kapur R., Haahr H., Hompesch M., Steady state is reached within 2-3 days of once-daily administration of degludec, a basal insulin with an ultralong duration of action., <i>J Diabetes.</i> , 2016;8(1), 132-8.	Niewłaściwa populacja
12	Heller S., Buse J., Fisher M., Garg S., Marre M., Merker L., Renard E., Russell-Jones D., Philotheou A., Ocampo Francisco A.M., Pei H., Bode B., on behalf of the BEGIN Basal-Bolus Type 1 Trial Investigators, Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): A phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial, <i>The Lancet</i> , 2012, 379:9825, 1489-1497.	Niewłaściwa populacja
13	Home P. D., Meneghini L., Wendisch U., Ratner R. E., Johansen T., Christensen T. E., Jendle J., Roberts A. P., Birkeland K. I., Improved health status with insulin degludec compared with insulin glargine in people with type 1 diabetes., <i>Diabet Med.</i> 2012; 29(6), 716-20	Niewłaściwa populacja
14	Kupčová V., Arold G., Roepstorff C., Højbjerg M., Klim S., Haahr H., Insulin degludec: pharmacokinetic properties in subjects with hepatic impairment., <i>Clin Drug Investig.</i> 2014;34(2), 127-33	Niewłaściwa populacja
15	Marso S. P., McGuire D. K., Zinman B., Poulter N. R., Emerson S. S., Pieber T. R., Pratley R. E., Haahr P.-M., Lange M., Brown-Frandsen K., Moses A., Skibsted S., Kvist K., Buse J. B., Efficacy and safety of degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes, <i>New England Journal of Medicine</i> , 2017, 377:8, 723-732.	Niewłaściwa populacja
16	Philis-Tsimikas A., Stratton I., Nørgård Troelsen L., Anker Bak B., Leiter L. A., Efficacy and Safety of Degludec Compared to Glargine 300 Units/mL in Insulin-Experienced Patients With Type 2 Diabetes: Trial Protocol Amendment (NCT03078478)., <i>J Diabetes Sci Technol.</i> 2019; 13(3), 498-506	Niewłaściwa populacja
17	Urakami T., Mine Y., Aoki M., Okuno M., Suzuki J., A randomized crossover study of the efficacy and safety of switching from insulin glargine to insulin degludec in children with type 1 diabetes., <i>Endocr J.</i> 2017 Feb 27;64(2):133-140.	Niewłaściwa populacja (chorzy z Japonii)
Opracowania wtórne		

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	Dzygato K, Golicki D, Kowalska A, Szypowska A. The beneficial effect of insulin degludec on nocturnal hypoglycaemia and insulin dose in type 1 diabetic patients: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. <i>Acta Diabetol.</i> 2015;52(2):231-238.	Niewłaściwa populacja
2	Monami M., Mannucci E., Efficacy and safety of degludec insulin: a meta-analysis of randomised trials, <i>Current Medical Research &amp; Opinion</i> , 2013; 29, 4, 339-342.	Niewłaściwa populacja
Dodatkowe dowody naukowe - insulina glargine i insulina detemir		
1	Arakaki, R. F., T. C. Blevins, et al., Comparison of insulin lispro protamine suspension versus insulin glargine once daily added to oral antihyperglycaemic medications and exenatide in type 2 diabetes: a prospective randomized open-label trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2014, 16(6): 510-518.	Niewłaściwa populacja
2	Bolli, G. B., M. C. Riddle, et al., Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300U/mL versus insulin glargine 100U/mL in insulin-naïve people with type 2 diabetes: 12-month results from the EDITION 3 trial., <i>Diabetes Metab</i> , 2017, 43(4): 351-358.	Niewłaściwa populacja
3	Bonadonna, R. C., J. F. Yale, et al., Hypoglycaemia as a function of HbA1c in type 2 diabetes: Insulin glargine 300 U/mL in a patient-level pooled analysis of EDITION 1, 2 and 3. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2019, 21(3): 715-719.	Niewłaściwa populacja
4	Cander, S., O. S. Dizdar, et al., Comparison of efficacy and safety of once- versus twice-daily insulin detemir added on to oral antidiabetics in insulin-naïve type 2 diabetes patients: 24-week, crossover, treat to target trial in a single center. <i>Prim Care Diabetes</i> , 2014, 8(3): 256-264.	Niewłaściwa populacja
5	Davies, M., S. Heller, et al., Once-weekly exenatide versus once- or twice-daily insulin detemir: randomized, open-label, clinical trial of efficacy and safety in patients with type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulfonylureas. <i>Diabetes Care</i> , 2013, 36(5): 1368-1376.	Niewłaściwa populacja
6	DeVries, J. H., S. C. Bain, et al., Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. <i>Diabetes Care</i> , 2012, 35(7): 1446-1454.	Niewłaściwa populacja
7	Diamant, M., L. Van Gaal, et al., Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. <i>Diabetes Care</i> , 2012, 35(4): 683-689.	Niewłaściwa populacja
8	Edelstein, S. L., Effects of treatment of impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes with metformin alone or in combination with insulin glargine on B-cell function: Comparison of responses in youth and adults: The RISE consortium. <i>Diabetes</i> , 2019 68(8): 1670-1680.	Niewłaściwa populacja
9	Fritsche, A., M. Larbig, et al., Comparison between a basal-bolus and a premixed insulin regimen in individuals with type 2 diabetes-results of the GINGER study. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2010, 12(2): 115-123.	Niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
10	Harris, C., T. Forst, et al., Hypoglycemia Risk Related to Double Dose Is Markedly Reduced with Basal Insulin Peglispro Versus Insulin glargine in Patients with Type 2 diabetes Mellitus in a Randomized Trial: IMAGINE 8. <i>Diabetes Technol Ther</i> , 2017, 19(8): 463-470.	Niewłaściwa populacja
11	Hausmann, M., S. Dellweg, et al., Inhaled insulin as adjunctive therapy in subjects with type 2 diabetes failing oral agents: a controlled proof-of-concept study. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2006, 8(5): 574-580.	Niewłaściwa populacja
12	Heise, T., C. J. Tack, et al., A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. <i>Diabetes Care</i> , 2011, 34(3): 669-674.	Niewłaściwa populacja
13	Holman, R. R., K. I. Thorne, et al., Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. <i>N Engl J Med</i> , 2007, 357(17): 1716-1730.	Niewłaściwa populacja
14	Houlden, R., S. Ross, et al., Treatment satisfaction and quality of life using an early insulinization strategy with insulin glargine compared to an adjusted oral therapy in the management of Type 2 diabetes: the Canadian INSIGHT Study. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> , 2007, 78(2): 254-258.	Niewłaściwa populacja
15	Hsia, S. H., Insulin glargine compared to NPH among insulin-naïve, U.S. inner city, ethnic minority type 2 diabetic patients. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> , 2011, 91(3): 293-299.	Niewłaściwa populacja
16	Hutchins, J., R. A. Barajas, et al., Type 2 diabetes in a 5-year-old and single center experience of type 2 diabetes in youth under 10. <i>Pediatric Diabetes</i> , 2017, 18(7): 674-677.	Charakterystyka chorych, brak wyników leczenia insuliną
17	Kalra, S., T. Plata-Que, et al., Initiation with once-daily BIAsp 30 results in superior outcome compared to insulin glargine in Asians with type 2 diabetes inadequately controlled by oral anti-diabetic drugs. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> , 2010, 88(3): 282-288.	Niewłaściwa populacja
18	Kann, P. H., T. Wascher, et al., Starting insulin therapy in type 2 diabetes: twice-daily biphasic insulin Aspart 30 plus metformin versus once-daily insulin glargine plus glimepiride. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes</i> , 2006, 114(9): 527-532.	Niewłaściwa populacja
19	Lankisch, M. R., K. C. Ferlinz, et al., Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2008, 10(12): 1178-1185.	Niewłaściwa populacja
20	Liao, Z. H., Y. L. Chen, et al., Multicenter clinical study on the efficacy and safety of inhalable insulin aerosol in the treatment of type 2 diabetes. <i>Chin Med J (Engl)</i> , 2008, 121(13): 1159-1164.	Niewłaściwa populacja
21	Liebl, A., R. Prager, et al., Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. <i>Diabetes Obes Metab</i> , 2009, 11(1): 45-52.	Niewłaściwa populacja
22	Ligthelm, R. J., T. Gylvin, et al., A comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 70/30 and once-daily insulin glargine in persons with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on	Niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	basal insulin and oral therapy: a randomized, open-label study. <i>Endocr Pract</i> , 2011, 17(1): 41-50.	
23	Lundby-Christensen, L., A. Vaag, et al., Effects of biphasic, basal-bolus or basal insulin analogue treatments on carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes mellitus: The randomised Copenhagen Insulin and Metformin Therapy (CIMT) trial. <i>BMJ Open</i> , 2016, 6(2).	Niewłaściwa populacja
24	Meiffren, G., T. Herbrand, et al., Better glycaemic control with BioChaperone glargine lispro co-formulation than with insulin lispro Mix25 or separate glargine and lispro administrations after a test meal in people with type 2 diabetes. <i>Diabetes, obesity &amp; metabolism</i> , 2019, 21(7):1570-1575.	Niewłaściwa populacja
25	Miyagi, M., H. Uchino, et al., Up-Titration Strategy After DPP-4 Inhibitor-Based Oral Therapy for Type 2 Diabetes: A Randomized Controlled Trial Shifting to a Single-Dose GLP-1 Enhancer Versus Adding a Variable Basal Insulin Algorithm. <i>Diabetes Ther</i> , 2018, 9(5): 1959-1968.	Niewłaściwa populacja
26	Moon, J. S., K. S. Ha, et al., The effect of glargine versus glimepiride on pancreatic $\beta$ -cell function in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin monotherapy: open-label, randomized, controlled study. <i>Acta Diabetol</i> , 2014, 51(2): 277-285.	Niewłaściwa populacja
27	Moses, A. C., P. Raskin, et al., Does serum 1,5-anhydroglucitol establish a relationship between improvements in HbA1c and postprandial glucose excursions? Supportive evidence utilizing the differential effects between biphasic insulin aspart 30 and insulin glargine. <i>Diabet Med</i> , 2008, 25(2): 200-205.	Niewłaściwa populacja
28	Mu, P. W., X. X. Tang, et al., Effect of basal insulin supplement therapy on diabetic retinopathy in short-duration type 2 diabetes: a one-year randomized parallel-group trial., <i>Journal of Diabetes</i> , 2019, 11(12):949-957.	Niewłaściwa populacja
29	Nadeau, K. J., T. S. Hannon, et al., Impact of insulin and metformin versus metformin alone on $\beta$ -cell function in youth with impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes. <i>Diabetes</i> , 2018 Care 41(8): 1717-1725.	Niewłaściwa populacja
30	Nauck, M., E. Horton, et al., Taspoglutide, a once-weekly glucagon-like peptide 1 analogue, vs. insulin glargine titrated to target in patients with Type 2 diabetes: an open-label randomized trial. <i>Diabet Med.</i> , 2013, 30(1): 109-113.	Niewłaściwa populacja
31	O'Goshi, K., J. Serup, et al., Experimental testing of skin reactions to insulin detemir in diabetes patients naïve to insulin detemir. <i>Skin Res Technol</i> , 2011, 17(4): 411-419.	Niewłaściwa populacja
32	Park, C. Y., J. G. Kang, et al., Comparison between the therapeutic effect of metformin, glimepiride and their combination as an add-on treatment to insulin glargine in uncontrolled patients with type 2 diabetes. <i>PLoS ONE</i> , 2014, 9(3): e87799.	Niewłaściwa populacja
33	Parkner, T., T. Laursen, et al., Insulin and glucose profiles during continuous subcutaneous insulin infusion compared with injection of a long-acting insulin in Type 2 diabetes. <i>Diabet Med.</i> , 2008, 25(5): 585-591.	Niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
34	Raccach, D., T. J. Haak, et al., Comparison of stepwise addition of prandial insulin to a basal-bolus regimen when basal insulin is insufficient for glycaemic control in type 2 diabetes: results of the OSIRIS study. <i>Diabetes Metab</i> , 2012, 38(6): 507-514.	Niewłaściwa populacja
35	Raskin, P., E. Allen, et al., Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. <i>Diabetes Care</i> , 2005, 28(2): 260-265.	Niewłaściwa populacja
36	Raskin, P. R., P. A. Hollander, et al., Basal insulin or premix analogue therapy in type 2 diabetes patients. <i>Eur J Intern Med.</i> , 2007, 18(1): 56-62.	Niewłaściwa populacja
37	Rosenstock, J., H. W. Rodbard, et al., One-year sustained glyceimic control and weight reduction in type 2 diabetes after addition of liraglutide to metformin followed by insulin detemir according to HbA1c target. <i>J Diabetes Complications</i> , 2013, 27(5): 492-500.	Niewłaściwa populacja
38	Ruiz de Adana, M. S., N. Colomo, et al., Randomized clinical trial of the efficacy and safety of insulin glargine vs. NPH insulin as basal insulin for the treatment of glucocorticoid induced hyperglycemia using continuous glucose monitoring in hospitalized patients with type 2 diabetes and respiratory disease. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> , 2015, 110(2):158-65.	Niewłaściwa populacja
39	Russell-Jones, D., A. Vaag, et al., Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulfonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. <i>Diabetologia</i> , 2009, 52(10): 2046-2055.	Niewłaściwa populacja
40	Sampaio, C. R., D. R. Franco, et al., Glucose control in acute myocardial infarction: A pilot randomized study controlled by continuous glucose monitoring system comparing the use of insulin glargine with standard of care. <i>Diabetes Technology and Therapeutics</i> , 2012, 14(2): 117-124.	Niewłaściwa populacja
41	Shanmugasundar, G., A. Bhansali, et al., Comparison of thrice daily biphasic human insulin (30/70) versus basal detemir & bolus aspart in patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus - a pilot study. <i>Indian J Med Res</i> , 2012, 135(1): 78-83.	Niewłaściwa populacja
42	Strojek, K., W. M. Bebakar, et al., Once-daily initiation with biphasic insulin aspart 30 versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral drugs: an open-label, multinational RCT. <i>Curr Med Res Opin</i> , 2009, 25(12): 2887-2894.	Niewłaściwa populacja
43	Umpierrez, G. E., T. Hor, et al., Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> , 2009, 94(2): 564-569.	Niewłaściwa populacja
44	Weissman, P. N., M. C. Carr, et al., HARMONY 4: randomised clinical trial comparing once-weekly albiglutide and insulin glargine in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin with or without sulfonylurea. <i>Diabetologia</i> , 2014, 57(12): 2475-2484.	Niewłaściwa populacja
45	Zhang, T., M. Lin, et al., Comparison of the Efficacy and Safety of Insulin Detemir and Insulin Glargine in Hospitalized Patients with	Niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Type 2 Diabetes: A Randomized Crossover Trial." Adv Ther, 2016, 33(2): 178-185.	



## 14.9 Krytyczna ocena badań pierwotnych i opracowań wtórnych

### BADANIA PIERWOTNE (włączone do części właściwej przeglądu)

Tab. 75. Krytyczna ocena badania BEGN Young 1.

PIONEER 8					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
Wielonarodowe, wieloośrodkowe, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją typu <i>open-label</i>	72 ośrodki w 14 krajach	dzieci i młodzież (w wieku od 1 do 17 roku życia) z cukrzycą typu 1 (ok. 53 tygodnie)	<ul style="list-style-type: none"> <li>DEG: 174;</li> <li>DET: 176</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA<sub>1c</sub> w 26. tyg.,</li> <li>zmiana FPG,</li> <li>zmiana SMPG*,</li> <li>dawka insuliny,</li> <li>zmiana masy ciała,</li> <li>bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, epizody hipoglikemii**, hiperglikemia (PG&gt;11,1 mmol/l [200 mg/dl]); epizody hiperglikemii (PG&gt;14,0 mmol/l [252 mg/dl]) z podwyższonym poziomem ketonów (1,5 mmol/l [27 mg/dl]), przeciwciała i standardowe laboratoryjne pomiary w celu oceny bezpieczeństwa)</li> </ul>	AOTWIT: IIA Jąda d: 3
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci (w wieku od 1 do 17 roku życia) z cukrzycą typu 1,</li> <li>stosowanie insuliny w dowolnym schemacie przez co najmniej 3 miesiące,</li> <li>HbA<sub>1c</sub> ≤11%</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>jednoczesne stosowanie (z insuliną) doustnych leków przeciwcukrzycowych</li> </ul>	
Komentarz:					
-					

## OPRACOWANIA WTÓRNE

Tab. 76. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Holmes 2019.

NuhoHo 2019				
Metoda badania	Rodzaj badań	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Oceniane punkty końcowe
przegląd systematyczny i metaanaliza	randomizowane badania kliniczne, opracowania wtórne, badania obserwacyjne	dorośli i dzieci z cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2	Długodziałające analogi insuliny (insulina degludec, insulina detemir, insulina glargine)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroby makro- i mikronaczyniowe,</li> <li>• śmiertelność,</li> <li>• kontrola glikemii (poziom HbA<sub>1c</sub>),</li> <li>• ciężka hipoglikemia (wymagająca pomocy innej osoby),</li> <li>• nocna hipoglikemia,</li> </ul>
Przeszukane bazy danych, data odcięcia		Włączone badania		
MEDLINE i Cochrane z datą odcięcia Luty 2018		89 artykułów, w tym: 68 publikacji opisujących 49 badań klinicznych; 19 badań obserwacyjnych i 2 analizy zbiorcze		

## 14.10 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 77. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	0	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1, 14.7	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	3.1, 4.2	Tak, włączono badania przeprowadzone w populacji jak najbardziej zbliżonej do wnioskowanej
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z co najmniej 1 refundowaną technologią opcjonalną lub inną technologią opcjonalną, jeżeli nie istnieje refundowana technologią opcjonalną,	1, 5, 5.1.1	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.7	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak

	<b>Analiza kliniczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie: - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	4.2.1	
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	4.2.3	
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	4.2.5	
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	4.2.6	
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,		
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	9	
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	-	Przeprowadzono porównanie z technologiami opcjonalnymi
	Ogólne adnotacje		

	<b>Analiza kliniczna</b>	<b>Rozdział</b>	<b>Komentarz</b>
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

## Spis rysunków

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i opracowań wtórnych dla insuliny degludec (diagram QUOROM/PRISMA).....	27
Ryc. 2. Schemat badania BEGIN Young 1.....	29
Ryc. 3. Chorzy, którzy przerwali leczenie w fazie głównej badania (OR).....	37
Ryc. 4. Chorzy, którzy przerwali leczenie w fazie głównej badania (RD).....	37
Ryc. 5. Chorzy, którzy przerwali leczenie w fazie przedłużonej badania (OR).....	38
Ryc. 6. Chorzy, którzy przerwali leczenie w fazie przedłużonej badania (RD).....	38
Ryc. 7. Zmiana HbA1c (% i mmol/mol) w czasie trwania badania.....	42
Ryc. 8. Zmiana FPG (mmol/l i mg/dl) w czasie trwania badania.....	43
Ryc. 9. Średni profil SMPG (8-pkt) u chorych leczonych insuliną degludec i insuliną detemir na początku badania i po 52 tygodniach leczenia.....	45
Ryc. 10. Średnia dawka przyjmowanej insuliny w czasie trwania badania.....	47
Ryc. 11. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane (OR).....	52
Ryc. 12. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane (RD).....	52
Ryc. 13. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).....	53
Ryc. 14. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).....	53
Ryc. 15. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (OR).....	54
Ryc. 16. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia (RD).....	54
Ryc. 17. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hipoglikemia (OR).....	57
Ryc. 18. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hipoglikemia (RD).....	58
Ryc. 19. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hiperglikemia - okres obserwacji: 26 tyg. (OR).....	60
Ryc. 20. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hiperglikemia - okres obserwacji: 26 tyg. (RD).....	60
Ryc. 21. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hiperglikemia - okres obserwacji: 52 tyg. (OR).....	61
Ryc. 22. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hiperglikemia - okres obserwacji: 52 tyg. (RD).....	61
Ryc. 23. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Nawracająca ketoza (OR).....	63

---

Ryc. 24. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Nawracająca ketoza (RD).....	63
Ryc. 25. Średnie stężenie insuliny degludec w ciągu 72h od momentu podania pojedynczej dawki w grupie dzieci, młodzieży i dorosłych. ....	69
Ryc. 26. Profil średniego stężenie DEG w surowicy w ciągu 24-godzinnej przerwy pomiędzy dawkami w stanie równowagi dynamicznej w grupie dzieci, młodzieży i dorosłych.....	70
Ryc. 27. Zmiana HbA1c w czasie w badaniu iDEAt2.....	77
Ryc. 28. Zmiana poziomu HbA1c u chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2 leczonych insuliną degludec w badaniu Elahi 2019. ....	81
Ryc. 29. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań dla insuliny glargine i insuliny detemir (diagram QUOROM/PRISMA).....	108

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S) . . . . .	11
Tab. 2. Występowanie cukrzycy wśród osób niepełnoletnich w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ) . <sup>12</sup> . . . . .	14
Tab. 3. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji dzieci i młodzieży w latach 2013-2018 (dane GUS i NFZ) . <sup>12</sup> . . . . .	14
Tab. 4. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 01.09.2020 r. . . . .	19
Tab. 5. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 01.09.2020 r. . . . .	19
Tab. 6. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 01.09.2020 r. . . . .	20
Tab. 7. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy <i>the Centre for Reviews and Dissemination</i> (CRD) do dnia 01.09.2020r. . . . .	20
Tab. 8. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2. . . . .	24
Tab. 9. Algorytm miareczkowania insuliny. . . . .	29
Tab. 10. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1. . . . .	31
Tab. 11. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.2. . . . .	31
Tab. 12. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania, wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT. . . . .	32
Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. . . . .	32
Tab. 14. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych. . . . .	33
Tab. 15. Charakterystyka populacji chorych w badaniu włączonym do analizy. . . . .	35
Tab. 16. Charakterystyka populacji chorych w badaniach włączonych do analizy - cd. . . . .	35
Tab. 17. Zestawienie punktów końcowych badania włączonego do analizy. . . . .	36
Tab. 18. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w fazie głównej badania. . . . .	36
Tab. 19. Chorzy, którzy przerwali leczenie. . . . .	37
Tab. 20. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w fazie przedłużonej badania. . . . .	38
Tab. 21. Chorzy, którzy przerwali leczenie w fazie przedłużonej badania. . . . .	38
Tab. 22. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 15.09.2020 r. . . . .	39
Tab. 23. Wyniki przeglądu badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 15.09.2020 r. . . . .	39



Tab. 24. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu BEGIN Young 1 - okres obserwacji: 26 i 52 tygodnie.....	40
Tab. 25. Analiza skuteczności po 26 i 52 tygodniach w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zmiana HbA1c. ....	41
Tab. 26. Analiza skuteczności po 26 i 52 tygodniach w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zmiana HbA1c w poszczególnych grupach wiekowych.....	42
Tab. 27. Analiza skuteczności po 26 i 52 tygodniach w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zmiana FPG.....	43
Tab. 28. Analiza skuteczności po 26 i 52 tygodniach w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zmiana FPG w poszczególnych grupach wiekowych. ....	44
Tab. 29. Analiza skuteczności po 26 i 52 tygodniach w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zmiana SMPG.* .....	44
Tab. 30. Analiza skuteczności po 26 i 52 tygodniach w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zmiana SMPG w poszczególnych grupach wiekowych. ....	45
Tab. 31. Zmiana średniej dawki insuliny w badaniu BEGIN Young 1*.....	46
Tab. 32. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane. ....	49
Tab. 33. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Masa ciała SDS.....	52
Tab. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane. ....	52
Tab. 35. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane - analiza liczby zdarzeń.....	53
Tab. 36. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Poważne zdarzenia niepożądane. ....	53
Tab. 37. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Poważne zdarzenia niepożądane - analiza liczby zdarzeń.....	54
Tab. 38. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia.....	54
Tab. 39. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hipoglikemia.....	55
Tab. 40. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hipoglikemia - analiza liczby zdarzeń.....	59
Tab. 41. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hiperglikemia*... ..	59
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Hiperglikemia* - analiza liczby zdarzeń. ....	62
Tab. 43. Analiza bezpieczeństwa w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Nawracająca ketoza. ....	63
Tab. 44. Analiza skuteczności po 26 tygodniach w badaniu BEGIN Young 1: DEG vs DET. Masa ciała. ....	64
Tab. 45. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego Biester 2014, cz.1. ....	67
Tab. 46. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego Biester 2014, cz.2.....	67

Tab. 47. Charakterystyka populacji chorych w badaniu Biester 2014. ....	68
Tab. 48. Porównanie całkowitej ekspozycji (AUC) oraz maksymalnego stężenia ( $C_{max}$ ) insuliny po podaniu pojedynczej dawki u dzieci i młodzieży w porównaniu wartości obserwowanych u dorosłych chorych. ....	69
Tab. 49. Porównanie całkowitej ekspozycji (AUC) oraz maksymalnego stężenia ( $C_{max}$ ) insuliny degludec u dzieci i młodzieży w porównaniu dorosłych chorych w stanie równowagi dynamicznej na podstawie symulacji. ....	70
Tab. 50. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego iDEAt2, cz.1. ....	73
Tab. 51. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego iDEAt2, cz.2. ....	73
Tab. 52. Charakterystyka populacji chorych w badaniu iDEAt2. ....	74
Tab. 53. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu iDEAt2, cz. 1. ....	75
Tab. 54. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu iDEAt2, cz. 2. ....	75
Tab. 55. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu iDEAt2. ....	76
Tab. 56. Charakterystyka chorych w badaniu Hathout 2003. ....	78
Tab. 57. Charakterystyka chorych w badaniu Bohn 2017. ....	79
Tab. 58. Charakterystyka chorych w badaniu Elahi 219. ....	80
Tab. 59. Charakterystyka chorych w badaniu Kochar 2018. ....	82
Tab. 60. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu Predieri 2018. ....	83
Tab. 61. Zmiana stosunku I:CHO i ISF po 3 i 6 miesiącach w badaniu Tumini 2020. ....	85
Tab. 62. Charakterystyka chorych w badaniu Tumini 2020b. ....	86
Tab. 63. Ocena jakości badań jednoramiennych wg skali NICE. ....	87
Tab. 64. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS). ..	88
Tab. 65. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących insulinę degludec. ....	90
Tab. 66. WHO Uppsala Monitoring Center - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących insulinę degludec. ....	91
Tab. 67. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insulin glargine i detemir w systemie bazy MEDLINE (PubMed); dane na dzień 01.09.2020 r. ....	105
Tab. 68. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insulin glargine i detemir w systemie bazy EMBASE; dane na dzień 01.09.2020 r. ....	106
Tab. 69. Strategia wyszukiwania badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insulin glargine i detemir w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> do dnia 01.09.2020 r. ....	106
Tab. 70. Wytyczne dotyczące ustalania dawki insuliny na początku badania. ....	109
Tab. 71. Arkusz oceny badania wg Jadad. ....	110
Tab. 72. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2. ....	112
Tab. 73. Spis badań włączonych do przeglądu. ....	119
Tab. 74. Spis badań wykluczonych z przeglądu. ....	121
Tab. 75. Krytyczna ocena badania BEGIN Young 1. ....	128

Tab. 76. Krytyczna ocena opracowania wtórnego Holmes 2019.....	129
Tab. 77. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Minimalne wymagania MZ). .....	130

## Bibliografia

- <sup>1</sup> Tresiba EPAR. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tresiba> [dostęp 09.09.2020 r.]
- <sup>2</sup> Mayer-Davies E. J., Khkoska A. R., Jefferies C., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents, *Pediatric Diabetes* October, 2018; 19 (Suppl. 27): 7-19.
- <sup>3</sup> Myśliwiec A., Jarosz-Chobot P., Myśliwiec M, et al., Accessibility to personal insulin pumps among children with diabetes mellitus in Poland in 2014, *Clin Diabetol* 2018; 7, 4: 175-181.
- <sup>4</sup> Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019.
- <sup>5</sup> Hamman R. F., Bell R. A., Dabelea D., et al., The SEARCH for Diabetes in Youth Study: Rationale, Findings, and Future Directions, *Diabetes Care*, 2014, 37, 3336-3344.
- <sup>6</sup> Chen L., Magliano D. J., Zimmet P. Z., The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives, *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2012, 8, 228-236.
- <sup>7</sup> Reinehr T., Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents, *World Journal of Diabetes*, 2013, 4(6), 270-281.
- <sup>8</sup> Farsani F., van der Aa M. P., van der Vorst M. M. J., et al., Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches, *Diabetologia*, 2013, 56, 1471-1488.
- <sup>9</sup> Haines L., Wan K. C., Lynn R., et al., Rising Incidence of Type 2 Diabetes in Children in the U.K., *Diabetes Care*, 2007, 30(5), 1097-101.
- <sup>10</sup> Goran M. I., Davis J., Shabi G., Low Prevalence of Pediatric Type 2 Diabetes: Where 's the Epidemic?, *J Pediatr.*, 2008, 152(6), 753-755.
- <sup>11</sup> International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, Ninth edition 2019.* <https://diabetesatlas.org/en/resources/> [dostęp: 27.08.2020 r.].
- <sup>12</sup> NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. <https://zdrowedane.nfz.gov.pl/course/view.php?id=45> [dostęp: 27.08.2020 r.].
- <sup>13</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-24-sierpnia-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2020-r> [dostęp 31.08.2020 r.]
- <sup>14</sup> ChPL Tresiba®. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 24.08.2020 r.]
- <sup>15</sup> AOTMiT. Tresiba. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4588-114-2016-zlc> [dostęp 14.09.2020 r.]
- <sup>16</sup> Jadad AR, Moore RA, Carroll D i wsp. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17:1-12.
- <sup>17</sup> Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [updated March 2011].* The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).

- <sup>18</sup> Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet* 1999; 354:1896-900.
- <sup>19</sup> Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine* 2009; 6(7): e1000097.
- <sup>20</sup> Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(4):984-992.
- <sup>21</sup> Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015;16(3):164-176.
- <sup>22</sup> Food and Drug Administration.  
[https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUK EwjK\\_cjnJOjrAhUs-yoKHVq6BscQFjACegQIBRAB&url=https%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fmedia%2F135936%2Fdownload&usq=A0vVaw2A7lrFOeuLYgPpyoVzpB8b](https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUK EwjK_cjnJOjrAhUs-yoKHVq6BscQFjACegQIBRAB&url=https%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fmedia%2F135936%2Fdownload&usq=A0vVaw2A7lrFOeuLYgPpyoVzpB8b) [dostęp 14.09.2020 r.]
- <sup>23</sup> Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from [www.handbook.cochrane.org](http://www.handbook.cochrane.org).
- <sup>24</sup> Thalange N, Deeb L, Klingensmith G, et al. The rate of hyperglycemia and ketosis with insulin degludec-based treatment compared with insulin detemir in pediatric patients with type 1 diabetes: An analysis of data from two randomized trials. *Pediatr Diabetes*. 2019;20(3):314-320.
- <sup>25</sup> Biester T, Blaesig S, Remus K, Aschemeier B, Kordonouri O, Granhall C, Søndergaard F, Kristensen NR, Haahr H, Danne T. Insulin degludec's ultra-long pharmacokinetic properties observed in adults are retained in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014 Feb;15(1):27-33.
- <sup>26</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL): <http://www.urpl.gov.pl/> [dostęp: 11.09.2020 r.].
- <sup>27</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do pracowników ochrony zdrowia dotyczący ryzyka pomylenia dwóch stężeń insuliny degludec (Tresiba®) z dn. 2 października 2014 r. [http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Tresiba\\_Insulina\\_degludec\\_DHCP.pdf](http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/Tresiba_Insulina_degludec_DHCP.pdf) [dostęp: 14.09.2020 r.]
- <sup>28</sup> Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący potencjalnego ryzyka pomylenia insuliny Fiasp® (szybkodziałającej insuliny aspart) z insuliną Tresiba® (bazową insuliną degludec). <http://urpl.gov.pl/sites/default/files/Fiasp%20DHPCletter.pdf> [dostęp: 14.09.2020 r.]
- <sup>29</sup> European Medicines Agency. Colour change for insulin injection Fiasp to avoid mix ups with Tresiba. <https://www.ema.europa.eu/en/news/colour-change-insulin-injection-fiasp-avoid-mix-ups-tresiba> [dostęp: 14.09.2020 r.]
- <sup>30</sup> De Leeuw I, Vague P, Selam JL, Skeie S, Lang H, Draeger E, et al. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2005 Jan;7(1):73-82.
- <sup>31</sup> Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, Merilainen MJ, Luddeke HJ. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes Obes Metab*. 2007 May;9(3):418-27.

- <sup>32</sup> Thalange N, Bereket A, Larsen J, Hiort LC, Peterkova V. Insulin analogues in children with Type 1 diabetes: a 52-week randomized clinical trial. *Diabet Med.* 2013 Feb;30(2):216-25.
- <sup>33</sup> Desrocher M, Rovet J. Neurocognitive correlates of type 1 diabetes mellitus in childhood. *Child Neuropsychol.* 2004 Mar;10(1):36-52.
- <sup>34</sup> Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2009 Sep;10 Suppl 12:134-45.
- <sup>35</sup> Wolfsdorf J, ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2014; 15 (Suppl. 20): 154-179.
- <sup>36</sup> Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland Medicines Monitoring Unit. Lancet* 1997; 350: 1505-1510.
- <sup>37</sup> Rewers A, Chase HP, Mackenzie T et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA* 2002; 287: 2511-2518.
- <sup>38</sup> Hotta Y., Hashimura K., Kashihara Y., Hashimoto T., Higashide T., Aono S., Kawamura T., Duration of effect between new long-acting insulin glargine U300 and degludec in type 1 diabetes patients; a crossover clinical trial, *International Journal of Pediatric Endocrinology*, 2017.
- <sup>39</sup> Wheeler, M. D., M. Barrientos-Perez, et al., A 26-week, randomized trial of insulin detemir versus NPH insulin in children and adolescents with type 2 diabetes (iDEAt2). *European Journal of Pediatrics*, 2018, 177(10), 1497-1503.
- <sup>40</sup> ChPL. Levemir. file:///C:/Users/B5400/AppData/Local/Temp/levemir-epar-product-information\_pl.pdf [dostęp 14.09.2020 r.]