



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Toujeo (insulina glargine)
w leczeniu cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku
powyżej 6 roku życia

raport nr OT.422.0.21.2025

Data ukończenia: 24 kwietnia 2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Sanofi-Aventis Deutschland GmbH)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novo Nordisk A/S, Eli Lilly Nederland B.V., Sanofi-Aventis Deutschland GmbH).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novo Nordisk A/S, Eli Lilly Nederland B.V., Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1)

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT/ AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FPG	stężenie glukozy w osoczu krwi na czczo (ang. fasting plasma glucose)
Gla-100	insulina glargine o stężeniu 100 jednostek międzynarodowych na mililitr
Gla-300	insulina glargine o stężeniu 300 jednostek międzynarodowych na mililitr
HbA1c	hemoglobina glikowana
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
RR	ryzyko względne
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
T1D	cukrzyca typu 1 (ang. type 1 diabetes)
UCZ	urzędowa cena zbytu
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146 z późn. zm.).

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Liczebność populacji	6
2.2.1. Liczba pacjentów we wnioskowanym wskazaniu	6
2.2.2. Liczebność populacji w opinii ekspertów	7
3. Charakterystyka produktu leczniczego.....	8
4. Opinie ekspertów klinicznych	10
5. Rekomendacje kliniczne	11
6. Wskazanie dowodów naukowych.....	14
6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
6.2. Opis badań włączonych do analizy	14
6.2.1. RCT EDITION JUNIOR	14
6.2.2. Metaanaliza Danne 2020b	18
6.2.3. Rabbone 2022	21
6.2.4. Podsumowanie i ograniczenia	22
7. Wpływ na wydatki NFZ i pacjentów	23
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
7.2. Analiza wpływu na wydatki NFZ.....	25
8. Kluczowe informacje i wnioski	26
9. Źródła.....	28
10. Załączniki.....	29
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji	29
10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	30
10.3. Ocena metodologii opracowań wtórnych w skali AMSTAR	30

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego	22.02.2025 r. PLR2.4504.635.2024.4.JW
---	--

Pełna nazwa ocenianego problemu (z pisma zlecającego):
przygotowanie materiałów analitycznych zakresie zmiany brzmienia wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego

- Toujeo, insulinum glarginum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j.m./ml, 10 wkł. po 3 ml, GTIN 05909991231538

z „Leczenie cukrzycy u dorosłych” na „Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 roku życia” oraz umieszczenia tego produktu w wykazie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przysługujących świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 1 ustawy o świadczeniach oraz na ich podstawie wydanie opinii Prezesa Agencji w przedmiotowym zakresie.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

☒	zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
☐	zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
☐	zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
☐	zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
☐	zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- Toujeo (insulina glargine)

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.), pismem z dnia 22.02.2025 r. znak PLR2.4504.1013.2024.WM, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zasadności zmiany brzmienia wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine) z „Leczenie cukrzycy u dorosłych” na „Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 roku życia” oraz umieszczenia tego produktu w wykazie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przysługujących świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 1 ustawy o świadczeniach oraz na ich podstawie wydanie opinii Prezesa Agencji w przedmiotowym zakresie.

Zgodnie z treścią ww. pisma, przygotowane materiały analityczne AOTMiT powinny odnosić się do oceny zasadności zmiany wskazania oraz oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego w związku z poszerzeniem listy leków bezpłatnych dla świadczeniobiorców w wieku poniżej 18. roku życia.

2.2. Liczebność populacji

2.2.1. Liczba pacjentów we wnioskowanym wskazaniu

Poniżej przedstawiono liczbę DDD insulin długodziałających w populacji 6-17 lat na podstawie wszystkich wystawionych recept (dane CEZ), niezależnie od refundacji i poziomu odpłatności.

Tabela 1. Liczba DDD insulin długodziałających w populacji 6-17 lat na podstawie wystawionych recept

	2020	2021	2022	2023	2024	do kwietnia 2025	SUMA
Abasaglar	355 314,75	355 860,00	375 982,50	332 422,50	295 022,06	76 762,50	1 791 364,31
Lantus	377 355,07	380 688,75	427 020,00	405 656,25	398 430,21	106 413,75	2 095 564,03
Levemir	98 295,00	85 567,50	82 912,50	81 292,50	83 467,50	20 160,00	451 695,00
Ryzodeg	1 050,00	1 005,00	1 012,50	3 487,50	2 707,50	727,50	9 990,00
Toujeo	3 420,00	4 398,75	6 885,00	6 660,00	4 668,75	1 125,00	27 157,50
Tresiba	-	-	-	110 752,50	343 185,00	115 357,50	569 295,00
SUMA	835 434,82	827 520,00	893 812,50	940 271,25	1 127 481,02	320 546,25	4 945 065,84

2.2.2. Liczebność populacji w opinii ekspertów

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię ekspercką do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną opinię od Konsultanta Krajowego w dz. endokrynologii i diabetologii dziecięcej – prof. dr hab. n. med. Mieczysława Walczaka.

Ekspert zaznacza, że wnioskowana technologia lekowa mogłaby być stosowana u blisko 20-30% dzieci i młodzieży, tj. ok. 600-900 pacjentów. Podkreśla też, że rozszerzenie wskazania refundacyjnego o wnioskowaną grupę nie będzie wiązało się z poszerzeniem populacji leczonych insuliną długodziałającą.

Tabela 2. Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych w zakresie liczebności wnioskowanej populacji w Polsce

Ekspert	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Dzieci i młodzież z cukrzycą w wieku 6-17 lat (lek bezpłatny)				
prof. Mieczysław Walczak KK w dz. endokrynologii i diabetologii dziecięcej	ok. 3 000	ok. 350	ok. 20-30% (600–900 dzieci) <u>Uzasadnienie:</u> W większości przypadków u dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1 rekomendowana jest terapia z użyciem indywidualnych pomp insulinowych. Populacja obejmująca dzieci jest objęta refundacją G1a-100 od 2012 r., zatem rozszerzenie wskazania refundacyjnego dla insuliny Toujeo solostar nie będzie wiązało się z poszerzeniem populacji leczonych insuliną długodziałającą.	Szacunki własne wg epidemiologii cukrzycy w wieku rozwojowym

KK, Konsultant Krajowy

3. Charakterystyka produktu leczniczego

Tabela 3. Charakterystyka produktu leczniczego Toujeo

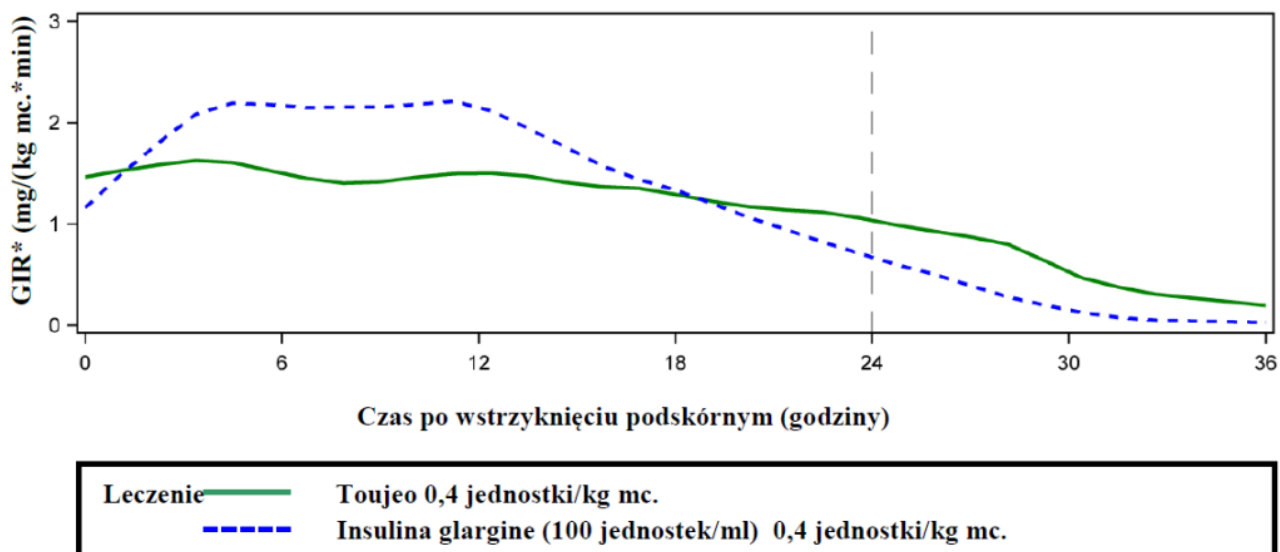
Nazwa handlowa, postać i dawka (opakowanie)	Toujeo, Insulinum glarginum, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j.m./ml, 10 wkł. po 3 ml
Kod ATC	A10AE04 Leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i jej analogi do wstrzykiwań, produkty długo działające
Substancja czynna	insulina glargine
Wskazanie rejestracyjne	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat.
Dawkowanie	Produkt leczniczy Toujeo jest insuliną bazalną przeznaczoną do stosowania raz na dobę, o dowolnej, ale najlepiej zawsze o tej samej porze. Dawkowanie (dawkę oraz porę stosowania) należy ustalić indywidualnie. U pacjentów z cukrzycą typu 1 produkt leczniczy Toujeo musi być stosowany w skojarzeniu z krótko i (lub) szybko działającą insuliną w celu pokrycia zapotrzebowania na insulinę w czasie posiłków. U pacjentów z cukrzycą typu 2 produkt leczniczy Toujeo można stosować również w skojarzeniu z innymi lekami przeciwcukrzycowymi. Moc produktu leczniczego jest wyrażona w jednostkach. Jednostki te odnoszą się do produktu leczniczego Toujeo i nie są tym samym co jednostki międzynarodowe lub jednostki wyrażające moc innych analogów insuliny. <u>Rozpoczęcie leczenia</u> - Pacjenci z cukrzycą typu 1 Produkt leczniczy Toujeo należy stosować raz na dobę wraz z insuliną podawaną bezpośrednio przed posiłkami. Wymagane jest indywidualne ustalenie dawki. - Pacjenci z cukrzycą typu 2 Zalecana początkowa dawka dobową to 0,2 jednostki/kg mc. Następnie wymagane jest indywidualne ustalenie dawki. <u>Zamiana pomiędzy insuliną glargine 100 jednostek/ml oraz produktem leczniczym Toujeo</u> <u>Insulina glargine 100 jednostek/ml oraz produkt leczniczy Toujeo nie są biorównoważne i nie są bezpośrednio wymienne.</u> - Zamiana z insuliny glargine 100 jednostek/ml na produkt leczniczy Toujeo może być przeprowadzona jednostka za jednostką insuliny, ale w celu osiągnięcia zamierzonego stężenia glukozy w osoczu, może być konieczne podanie większej (o około 10 do 18%) dawki produktu leczniczego Toujeo. - W przypadku zamiany z produktu leczniczego Toujeo na insulinę glargine 100 jednostek/ml, dawka powinna być zmniejszona (o około 20%), w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii. Zaleca się ściśle kontrolowanie parametrów metabolicznych w okresie zamiany produktu leczniczego oraz przez pierwsze tygodnie stosowania nowego schematu leczenia. <u>Dzieci i młodzież</u> Leczenie produktem leczniczym Toujeo można stosować u młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 lat, na takich samych zasadach jak u dorosłych pacjentów. Przy zmianie insuliny bazalnej na produkt leczniczy Toujeo należy indywidualnie rozważyć zmniejszenie dawki insuliny bazalnej i doposiłkowej, aby zminimalizować ryzyko hipoglikemii. Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Toujeo u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Dane nie są dostępne.
Droga podania	podskórna
Mechanizm działania	Podstawowe działanie insuliny, także insuliny glargine polega na regulowaniu metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez pobudzenie obwodowego zużycia glukozy, szczególnie przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową oraz poprzez hamowanie wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje lipolizę w komórkach tłuszczowych, hamuje proteolizę białek i nasila syntezę białek.

Źródło: ChPL Toujeo

Działanie farmakodynamiczne

Preparat Toujeo zawiera całkowicie rozpuszczoną w kwaśnym roztworze insulinę glargine. Po wstrzyknięciu podskórnym roztwór ulega zobojętnieniu, a insulina – precypitacji. Z precypitatu w sposób ciągły uwalniane są małe ilości insuliny. Badania przeprowadzone metodą klamry euglikemicznej u pacjentów z cukrzycą typu 1 wykazały, że w porównaniu do insuliny glargine 100 j.m./ml działanie preparatu Toujeo obniżające stężenie glukozy było wydłużone i bardziej stabilne, do 36 godzin od podania.

Szczegóły przedstawiono na rysunku poniżej.



*GIR - szybkość infuzji glukozy (ang. glucose infusion rate), określona jako ilość glukozy podanej dla utrzymania stałego stężenia glukozy w osoczu (wartości średnie w odstępach godzinnych).

Rysunek 1. Profil działania insuliny glargine w stanie stacjonarnym u pacjentów z cukrzycą typu 1 w 36-godzinny badaniu kłamry euglikemicznej (źródło: ChPL Toujeo)

W porównaniu do insuliny glargine 100 j.m./ml produkt leczniczy Toujeo charakteryzuje znacznie bardziej wydłużone i wolniejsze wchłanianie, dzięki czemu Toujeo zyskuje stabilniejszy profil stężenia w czasie. Efekt ten wynika ze zmniejszonej objętości podawanego płynu i tym samym mniejszej powierzchni tworzącego się precypitatu.

4. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono o opinie do 5 ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac otrzymano jedną odpowiedź od KK w dz. endokrynologii i diabetologii dziecięcej – prof. dr hab. n. med. Mieczysław Walczak.

Ekspert podkreśla, że wśród aktualnie finansowanych analogów insuliny, tylko wnioskowana technologia (insulina glargine) nie jest objęta refundacją w populacji w wieku rozwojowym, a ujednolicenie wskazań zgodnie z ChPL dla wszystkich dostępnych analogów byłoby pożądane. W opinii eksperta, populacją, która może w szczególności skorzystać z wnioskowanej technologii są dzieci uczulone na produkt Tresiba (insulina degludek).

Tabela 4. Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych w przedmiotowym zakresie

Ekspert	Opinia
prof. Mieczysław Walczak KK w dz. endokrynologii i diabetologii dziecięcej	- Ekspert stwierdza, że obecnie, z nieznanых przyczyn, spośród finansowanych analogów długodziałających tylko Toujeo nie jest objęte refundacją w populacji wieku rozwojowego. Dlatego ujednolicenie wskazań dla wszystkich analogów insuliny, zgodnie z ChPL jest bardzo pozytywną i pożądaną inicjatywą. - Wśród aktualnie dostępnych technologii alternatywnych do wnioskowanej w populacji dzieci po ukończeniu 6 r.ż. i przed ukończeniem 18 r.ż. ekspert wskazuje: - insulina glargine 100 j.m./ml (produkty Lantus i Abasaglar), stosowana u ok. 79% pacjentów (technologia najtańsza); - insulina degludek 100 j.m./ml (produkt Tresiba), stosowana u ok. 12% pacjentów; - insulina detemir 100 j.m./ml (product Levemir), stosowana u ok. 9% pacjentów; - insulina degludek 100 j.m./ml + insulina aspart (produkt Ryzodeg), stosowana u ok. 0,4% pacjentów. - Wg eksperta populacją, która może najbardziej skorzystać z wnioskowanej technologii są dzieci uczulone na produkt Tresiba (insulina degludek). - Ekspert podkreśla, że wnioskowana technologia będąca analogiem długodziałającej insuliny II generacji, charakteryzuje się lepszą farmakokinetyką i farmakodynamiką w stosunku do analogów długodziałającej insuliny I generacji (Gla-100).

5. Rekomendacje kliniczne

W dniu 07.03.2025 r. przeprowadzono przeszukiwanie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej najważniejszych towarzystw i organizacji poruszających tematykę leczenia cukrzycy. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD): <https://www.ptdiab.pl/>
- The Canadian Diabetes Association (CDA): <https://guidelines.diabetes.ca/cpg>
- The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP): <https://www.racgp.org.au/>
- American Diabetes Association (ADA): <https://diabetes.org/>
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE): <https://www.aace.com/>
- The Central European Diabetes Association (CEDA): <https://ceda-diabetes.eu/>
- European Association for the Study of Diabetes (EASD): <https://www.easd.org/>
- International Diabetes Federation (IDF): <https://www.idf.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *diabetes, cukrzyca, children, adolescents, guidelines, management, recommendations, consensus, statement, treatment, wytyczne, zalecenia*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 dokumenty wytycznych praktyki klinicznej, w tym Standardy Leczenia Cukrzycy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022), wytyczne American Diabetes Association (ADA 2022) oraz zalecenia The National Institute for Health and Care Excellence z 2023 roku (NICE 2023).

W żadnym z odnalezionych dokumentów nie odniesiono się szczegółowo do rodzaju insulinoterapii oraz rekomendowanego dawkowania.

Natomiast we wszystkich ww. wytycznych podkreślano znaczenie edukacji, monitorowania poziomu glukozy we krwi, wsparcia psychologicznego, aktywności fizycznej i odpowiedniej diety, a w zakresie farmakoterapii zaleca się stosowanie insulinoterapii, w przypadku cukrzycy typu 2 także metforminy.

Tabela 5. Przegląd wytycznych klinicznych dot. leczenia cukrzycy u dzieci i młodzieży

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecenia
PTD 2022 (Polska)	Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego: • Dzieci i młodzież z cukrzycą typu 1 od momentu zachorowania powinny być leczone metodą intensywnej insulinoterapii i stosować systemy ciągłego monitorowania stężenia glukozy. [A] • Glikemię należy oceniać na czczo i przed posiłkami, przed snem, przed, w trakcie i po wysiłku oraz w sytuacji złego samopoczucia, według potrzeb 1–2 godziny po posiłku oraz w nocy. [B] • Zastosowanie u dzieci i młodzieży systemu ciągłego monitorowania stężenia glukozy wraz z metodą intensywnej insulinoterapii poprawia wyrównanie metaboliczne cukrzycy (obniżenie wartości HbA1c, zwiększenie TIR) oraz zmniejsza ryzyko występowania ostrych i przewlekłych powikłań choroby i wydłuża czas przeżycia. [B] • Szczególnie korzystne w prewencji hipoglikemii są osobiste pompy insulinowe z funkcją automatycznego wstrzymania podaży insuliny. [B] • U dzieci i młodzieży zalecana docelowa wartość HbA1c wynosi $\leq 6,5\%$ przy stabilnej glikemii, zminimalizowaniu epizodów hipoglikemii oraz utrzymaniu dobrej jakości życia [E] U dzieci i młodzieży należy dążyć do TIR > 80%. <u>Farmakoterapia w cukrzycy typu 1:</u> • metoda insulinoterapii powinna być dostosowana do indywidualnych potrzeb pacjenta i zaakceptowana przez chorego oraz jego opiekunów; • metodą z wyboru jest funkcjonalna intensywna insulinoterapia (intensive insulin therapy – IIT) polegająca na stałej adaptacji dawek insuliny do: aktualnej wartości glikemii i trendu jej zmiany, ilości spożywanych węglowodanów z uwzględnieniem zawartości tłuszczu i białek w posiłkach oraz aktywności fizycznej, emocji prowadzona jako: » ciągle podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej (continuous subcutaneous insulin infusion – CSII); » wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (multiple daily injections – MDI) z wykorzystaniem igieł do wstrzykiwaczy o długości ≤ 6 mm;

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecenia
	wybór analogu insuliny szybko- lub ultra szybko działającego oraz długo- lub ultra długodziałającego należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta, uwzględniając różnice farmakologiczne pomiędzy preparatami oraz zarejestrowane wskazania; <u>Farmakoterapia w cukrzycy typu 2:</u> - można stosować: insulinę, metforminę i agonistów receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2 (ograniczenia wiekowe zgodnie z CHPL). W przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy i: - braku objawów choroby, HbA1c < 9% i braku kwasicy farmakoterapię u dzieci można rozpocząć od podania metforminy; - występowania objawów choroby i/lub HbA1c ≥ 9% i braku kwasicy leczenie rozpoczyna się od podania metforminy i bazowej insuliny; - występowania kwasicy ketonowej — początkowe leczenie jak w cukrzycy typu 1. U pacjentów dłużej chorujących przy braku dostatecznego wyrównania glikemii i braku normalizacji masy ciała pomimo stosowania metforminy i/lub insuliny rozważenie dodanie agonistów receptora GLP-1 i/lub inhibitorów SGLT-2. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty przez Amerykańskie Towarzystwo Diabetologiczne (American Diabetes Association – ADA) w Standardach leczenia cukrzycy. Poziom dowodów: A: Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: • dowody z właściwie przeprowadzonej wieloosrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: • dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloosrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych; B: Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: • dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru • dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case control); C: Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań • dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki • dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną) • dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem; E: Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne
NICE 2023 (UK)	Insulinoterapia: Zaoferuj dzieciom i młodzieży z cukrzycą typu 1 schemat insuliny w bolusie w wielu codziennych iniekcjach. Jeśli wielokrotne wstrzyknięcia insuliny dziennie nie są odpowiednie dla konkretnego dziecka lub młodej osoby, należy rozważyć zastosowanie pompy insulinowej, Zachęcaj dzieci i młodzież z cukrzycą typu 1, którzy otrzymują wiele zastrzyków insuliny dziennie, aby w razie potrzeby dostosowali dawkę insuliny po każdym pomiarze stężenia glukozy we krwi. Należy powiedzieć dzieciom i młodzieży z cukrzycą typu 1, którzy otrzymują wiele wstrzyknięć insuliny dziennie, aby wstrzykiwały szybko działające analogi insuliny przed jedzeniem. Wyjaśnij, że obniża to poziom glukozy we krwi po posiłkach i pomaga im zoptymalizować poziom glukozy we krwi. Kiedy dzieci i młodzież zaczynają korzystać z pompy insulinowej, przeszkol je, ich rodziny i opiekunów, jak z niej korzystać. Stałym wsparciem powinien zajmować się wyspecjalizowany zespół. Zespoły specjalistów powinny uzgodnić wspólną podstawę porad, których należy udzielać użytkownikom pomp insulinowych. W przypadku dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1, którzy stosują schematy wstrzyknięć dwa razy dziennie, należy zachęcić je do dostosowania dawki insuliny zgodnie z ogólnym trendem w zakresie stężenia glukozy we krwi przed posiłkiem, przed snem i czasami w nocy. Wyjaśnij dzieciom i młodzieży z nowo zdiagnozowaną cukrzycą typu 1 oraz ich rodzinom lub opiekunom, że: - u pacjenta może wystąpić faza częściowej remisji ("okres miesiąca miodowego"), w której zaczyna stosować insulinę - w tym czasie mogą potrzebować tylko małej dawki insuliny (0,5 jednostki/kg masy ciała/dzień), aby utrzymać poziom HbA1c poniżej 48 mmol/mol (6,5%). Zaoferuj dzieciom i młodzieży z cukrzycą typu 1 wybór systemów podawania insuliny. Należy zapewnić dzieciom i młodzieży z cukrzycą typu 1 szybko działające analogi insuliny do stosowania podczas współistniejących chorób lub epizodów hiperglikemii. Leki doustne W badaniach naukowych metforminę należy stosować wyłącznie w skojarzeniu z insuliną, ponieważ nie ma pewności, czy takie skojarzenie poprawia kontrolę stężenia glukozy we krwi.

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecenia
	Nie należy podawać dzieciom i młodzieży z cukrzycą typu 1 akarbozy lub pochodnych sulfonilomocznika (glibenklamid, gliklazyd, glipizyd, tolbutamid) w skojarzeniu z insuliną, ponieważ mogą one zwiększać ryzyko hipoglikemii, nie poprawiając kontroli stężenia glukozy we krwi.
ADA 2022 (USA)	- Wszystkie dzieci i młodzież z cukrzycą typu 1 powinny monitorować poziom glukozy wiele razy dziennie (do 6-10 razy dziennie za pomocą glukometru lub ciągłego monitorowania stężenia glukozy), w tym przed posiłkami i przekąskami, przed snem oraz w razie potrzeby ze względów bezpieczeństwa w określonych sytuacjach, takich jak ćwiczenia, prowadzenie pojazdów lub występowanie objawów hipoglikemii. - Ciągłe monitorowanie glikemii w czasie rzeczywistym (poziom rekomendacji B) lub ciągłe monitorowanie glikemii ze skanowaniem przerywanym (poziom rekomendacji E) powinno być oferowane w leczeniu cukrzycy u młodzieży z cukrzycą przyjmującej wiele wstrzyknięć dziennie lub terapii pompą insulinową, która jest w stanie bezpiecznie korzystać z urządzenia (samodzielnie lub z opiekunami). Wybór urządzenia powinien być dokonany w oparciu o okoliczności, pragnienia i potrzeby pacjenta. - Zautomatyzowane systemy podawania insuliny powinny być oferowane w leczeniu cukrzycy młodzieży z cukrzycą typu 1, która jest w stanie bezpiecznie korzystać z urządzenia (samodzielnie lub z opiekunami). Wybór urządzenia powinien być dokonany w oparciu o okoliczności, pragnienia i potrzeby pacjenta. (poziom rekomendacji A) - Sama terapia pompą insulinową powinna być oferowana w leczeniu cukrzycy młodzieży z cukrzycą typu 1 otrzymującej wiele wstrzyknięć dziennie, która jest w stanie bezpiecznie korzystać z urządzenia (samodzielnie lub z opiekunami). Wybór urządzenia powinien być dokonany w oparciu o okoliczności, pragnienia i potrzeby pacjenta. (poziom rekomendacji A) - Cele A1C muszą być zindywidualizowane i ponownie oceniane w miarę upływu czasu. Poziom A1C na poziomie <7% (53 mmol/mol) jest odpowiedni dla wielu dzieci. (poziom rekomendacji B) - Mniej rygorystyczne cele dotyczące poziomu A1C (takie jak <7,5% [58 mmol/mol]) mogą być odpowiednie dla pacjentów, którzy nie mogą wyartykułować objawów hipoglikemii; masz nieświadomość hipoglikemii; brak dostępu do insulin analogowych, zaawansowanej technologii podawania insuliny i/lub ciągłego monitorowania glikemii; nie może regularnie sprawdzać poziomu glukozy we krwi; lub mają czynniki nieglikemiczne, które zwiększają poziom A1C (np. wysokie stężenie glikatorów). (poziom rekomendacji B) - Nawet mniej rygorystyczne cele dotyczące HbA1C (takie jak <8% [64 mmol/mol]) mogą być odpowiednie dla pacjentów z ciężką hipoglikemią w wywiadzie, ograniczoną oczekiwaną długością życia lub gdy szkody wynikające z leczenia są większe niż korzyści. (poziom rekomendacji B) - Świadczeniodawcy mogą zasadnie zasugerować bardziej rygorystyczne cele dotyczące poziomu A1C (np. <6,5% [48 mmol/mol]) dla wybranych pacjentów, jeśli można je osiągnąć bez znaczącej hipoglikemii, negatywnego wpływu na samopoczucie lub nadmiernego obciążenia opieką, lub u tych, którzy mają czynniki nieglikemiczne obniżające poziom A1C (np. krótsza długość życia erytrocytów). Niższe cele mogą być również odpowiednie w fazie miesiąca miodowego. (poziom rekomendacji B) - Wskaźniki ciągłego monitorowania glikemii pochodzące z ciągłego monitorowania glikemii w ciągu ostatnich 14 dni (lub dłużej w przypadku pacjentów z większą zmiennością glikemii), w tym czas w zakresie (70–180 mg/dl), czas poniżej celu (<70 i <54 mg/dl) oraz czas powyżej celu (>180 mg/dl), zaleca się stosowanie w połączeniu z A1C, gdy tylko jest to możliwe. (poziom rekomendacji B) Poziom dowodów: A: Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: • dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: • dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych; B: Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: • dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru • dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case control); C: Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań • dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki • dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną) • dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem; E: Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa insuliny glargine 300 U/mL (Gla-300) w leczeniu dzieci i młodzieży z cukrzycą. Wyszukiwanie przeprowadzono 23.04.2025 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 10.1 niniejszego raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 6. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	dzieci i młodzież z cukrzycą	inne niż wskazano w kryteriach włączenia
Interwencja	insulina glargine 300 U/mL (Gla-300)	inne niż wskazano w kryteriach włączenia
Komparator	dowolny	-
Punkty końcowe	dot. skuteczności, jakości życia oraz bezpieczeństwa	-
Typ badań	badania eksperymentalne (IIA lub IIB) lub przeglądy systematyczne takich badań, badania niższej jakości lub przeglądy systematyczne badań niższej jakości	-
Inne	publikacje pełnotekstowe, w języku polskim lub angielskim	abstrakty konferencyjne, publikacje w języku innym niż język angielski

6.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono

- **RCT EDITION JUNIOR (NCT02735044, Danne 2020a)** – międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, dwuramienne badanie grup równoległych fazy IIIb typu *non-inferiority*;
- **metaanalizę Danne 2020b** – metaanaliza wyników 3 RCT, tj. EDITION 4 (NCT01683266), EDITION JP 1 (NCT01689129) and EDITION JUNIOR (NCT02735044);
- **Rabbone 2022** – retrospektywne badanie obserwacyjne, dane kliniczne z dwóch ośrodków leczenia cukrzycy u dzieci.

Poniżej przedstawiono charakterystykę i wyniki odnalezionych badań pierwotnych i wtórnych w wyniku przeglądu systematycznego.

6.2.1. RCT EDITION JUNIOR

Celem badania było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny glargine 300 j.m./ml (Gla-300) i 100 j.m./ml (Gla-100) u dzieci i młodzieży w wieku 6-17 lat chorujących na cukrzycę typu 1.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka RCT EDITION JUNIOR dot. wnioskowanej technologii

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
EDITION JUNIOR (Danne 2020a) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Typ: wieloośrodkowe, międzynarodowe, otwarte, dwuramienne, badanie grup równoległych, III fazy Liczba ośrodków: 105 ośrodków w 24 krajach (w tym w Polsce)	Kryteria włączenia: • rozpoznanie cukrzycy typu 1 (od ≥ 1 roku) oraz leczenie insuliną długodziałającą (bazalną) lub krótkodziałającą (prandialną), • poziom HbA_{1c} pomiędzy 7,5% a 11,0% (początkowe kryterium włączenia – HbA_{1c} 7,5%-10,0%	Pierwszorzędowy: • zmiana poziomu HbA_{1c} po 26 tygodniach badania^a; Drugorzędowe: • zmiana poziomu glukozy na czczo (FPG) od wartości wyjściowej do 26 tyg. badania • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli w 26 tygodniu badania

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	Randomizacja: tak, 1:1 (wg wieku i poziomu HbA_{1c}, 30% uczestników poniżej 12 r.ż.) Zaślepienie: nie, badanie otwarte Typ hipotezy: <i>non-inferiority</i> Interwencja: insulina glargine 300 j.m./ml (Gla-300) • podawana podskórną, raz na dobę przez 26 tygodni, cotygodniowa titracja do poziomu glikemii porannej 90-130 mg/dl Komparator: insulina glargine 100 j.m./ml (Gla-100) • podawana podskórną, raz na dobę, przez 26 tygodni, cotygodniowa titracja do poziomu glikemii porannej 90-130 mg/dl Follow up: 56 tygodni (26 tyg. faza randomizowana + 26 tyg. przedłużona ocena bezpieczeństwa + 4 tyg. obserwacja końcowa) Liczba pacjentów: N = 463 • analiza skuteczności: n=463 (populacja ITT [intention-to-treat]) • analiza bezpieczeństwa: n=461 (Gla-300: n = 233; Gla-100: n = 228, 2 pacjentów w grupie kontrolnej zostało wykluczonych z analizy, gdyż nie otrzymało żadnej dawki leku)	zmodyfikowano w celu ułatwienia rekrutacji pacjentów), • wiek od 6 do 17 lat, • pisemna/ustna zgoda na udział w badaniu. Kryteria wyłączenia: • używanie mieszanek insuliny (ang. premix insulin) lub ludzkiej insuliny wraz z posiłkami (ang. regular human insulin) na 3 mies. przed badaniem przesiewowym, • używanie pompy insulinowej na 6 mies. przed wizytą przesiewową lub planowanie zmiany leczenia na pompę insulinową w ciągu 6 mies. po badaniach przesiewowych, • używanie jakiegokolwiek innej substancji obniżającej poziom glukozy w ciągu 3 mies. przed badaniami przesiewowymi, • przyjmowanie glikokortykosteroidów systemowych dłużej niż 1 tydzień w okresie 3 mies. przed badaniem przesiewowym, • hospitalizacja z powodu kwasicy ketonowej wywołanej cukrzycą lub historia ciężkiej hipoglikemii z wystąpieniem napadu padaczkowego lub utraty świadomości w ciągu 3 mies. poprzedzających badanie przesiewowe, • obecność ciężkiego lub niestabilnego i istotnego klinicznie schorzenia innego niż cukrzyca lub zaburzenia psychicznego, które mogłyby zaburzać realizację protokołu badania lub wpływać na ocenę działania substancji badanej.	poziom HbA_{1c} < 7,5% (58 nmol/mol) lub poziom glukozy w osoczu krwi na czczo 130 mg/dl; • osiągnięcie zakładanej glikemii bez potwierdzonej (< 54 mg/dl; < 3,0 nmol/l) lub ciężkiej hipoglikemii w ciągu ostatnich 3 miesięcy 6-miesięcznego okresu randomizowanego; • zmiana zmierzonego samodzielnie przed śniadaniem poziomu glukozy w osoczu krwi (na czczo), przed śniadaniem między włączeniem do badania a 26 tygodniem jego trwania; • częstość hipoglikemii (ciężkiej; potwierdzonej ≤ 70 mg/dl i < 54 mg/dl); • częstość hiperglikemii z ketozą; • profil bezpieczeństwa (zdarzenia niepożądane).

a) Ustalony margines non-inferiority dla pierwszorzędnego punktu końcowego: 0,3% (3,3 mmol/mol). HbA_{1c}, hemoglobina glikowana

Ocena jakości badania randomizowanego

Zgodnie z narzędziem Cochrane'a RoB 2, analitycy Agencji ocenili przedmiotowe RCT EDITION JUNIOR jako badanie z umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego (pewne zastrzeżenia). Szczegóły znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 8. Ocena ryzyka błędu systematycznego przy pomocy narzędzia RoB-2 dla RCT EDITION JUNIOR

Punkt końcowy	Błąd wynikający z procesu randomizacji	Błąd wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji	Brakujące dane o wynikach	Ryzyko błędów przy selekcji raportowanego wyniku	Ogólna ocena ryzyka błędów systematycznego
Zmiana poziomu HbA _{1c} po 26 tygodniach badania	niskie	wysokie (badanie open-label)	niskie (brak dużych strat do obserwacji)	niskie	pewne zastrzeżenia*

* Badanie budzi pewne zastrzeżenia w co najmniej jednej domenie w odniesieniu do tego wyniku, ale nie wiąże się z wysokim ryzykiem stronniczości w żadnej z domen.

Charakterystyka populacji

Do badania włączono 463 osoby, z których 233 pacjentów otrzymywało produkt Gla-300, a 230 pacjentów – produkt Gla-100. Średnia wieku uczestników wynosiła ok. 13 lat, a średni czas trwania cukrzycy wynosił blisko 6 lat. Średnie stężenie HbA_{1c} w momencie włączenia do badania wynosiło 70,85 mmol/mol, a stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG) – 203,6 mg/dl (11,30 mmol/l). Wyniki te nie różniły się istotnie między grupami.

Większość uczestników stanowili pacjenci rasy kaukaskiej, ok. 92%. Dane wejściowe w grupach były porównywalne.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka pacjentów w RCT EDITION JUNIOR

Charakterystyka		Gla-300	Gla-100	Łącznie
Liczba pacjentów, n		233	230	463
Średni wiek w latach		12,9	12,9	12,9
Rasa, n (%)	kaukaska	211 (91)	211 (93)	422 (92)
	afrykańska/afroamerykańska	8 (3)	6 (3)	14 (3)
	azjatycka	11 (5)	6 (3)	17 (4)
	przynależność wielorasowa	2 (1)	2 (1)	4 (1)
	nieznana	0	1 (<1)	1 (<1)
Średni czas trwania cukrzycy w latach		5,7	5,6	5,7
HbA _{1c} (%)		8,65	8,61	8,63
HbA _{1c} (mmol/mol)		71,09	70,60	70,85
FPG (mmol/l)*		11,25	11,35	11,30
FPG (mg/dl)*		202,70	204,51	203,60

*Wartościom FPG poniżej dolnej granicy oznaczalności (< 0,28 mmol/l; < 5,05 mg/dl) przypisano wartość 0,14 mmol/l (2,52 mg/dl). FPG, stężenie glukozy w osoczu na czczo; HbA_{1c}, hemoglobina glikowana

Metodyka

Badanie skuteczności i bezpieczeństwa prowadzono przez 26 tygodni, przez kolejne 26 tygodni prowadzono wydłużone badanie bezpieczeństwa, po którym badanie zakończono 4-tygodniowym etapem follow-up.

Uczestnicy przyjmowali Gla-300 lub Gla-100 przez 26 tygodni, podskórnie – raz na dobę, rano lub wieczorem. Dawka początkowa była tożsama z medianą całkowitej dawki z 3 dni przed wizytą przesiewową. Jeśli insuliny długodziałającej używano częściej niż raz dziennie, dawkę początkową określono na ok. 80% mediany dotychczasowej całkowitej dawki dobowej. Dawka stosowanych preparatów była mierzona do osiągnięcia stężenia glukozy na czczo na poziomie 90-130 mg/dl (mierzonego samodzielnie). Dawki dostosowywano każdego tygodnia badania, nie częściej niż co 3-4 dni, do osiągnięcia docelowej dawki po 6-12 tygodniach. Uczestnicy kontynuowali stosowanie analogów insuliny między posiłkami. Początkowa dawka insuliny krótkodziałającej pozostała taka sama, jak przed badaniem, dostosowywana w jego trakcie, zgodnie z zaleceniami lekarza, do osiągnięcia samodzielnie mierzonego poziomu glukozy 2 godziny po posiłku niższego od 180 mg/dl.

Wyniki:

Skuteczność kliniczna

Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była **zmiana HbA_{1c} po 26 tygodniach**. Średnie stężenie HbA_{1c} uległo redukcji w obu badanych grupach (o 0,4% zarówno dla Gla-300, jak i Gla-100). Średnia różnica metodą najmniejszych kwadratów (LS) pomiędzy grupami Gla-300 i Gla-100 wyniosła **0,004% (95%CI: -0,17; 0,18)**. **Hipoteza non-inferiority została potwierdzona** (wynik poniżej zdefiniowanego marginesu wynoszącego 0,3%), wskazując tym samym na nie gorszość Gla-300 względem Gla-100. Ponadto, **nie wykazano wyższości Gla-300 nad Gla-100 (p=0,965)**. W obu badanych grupach największą redukcję wartości HbA_{1c} zanotowano w pierwszych 12 tyg. badania. Zmiana poziomu HbA_{1c} była spójna pomiędzy różnymi podgrupami klinicznymi pacjentów. Szczegółowe wyniki znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 9. Średnia zmiana HbA_{1c} podczas 26-tyg. okresu randomizowanego RCT EDITION JUNIOR

Parametr	Gla-300	Gla-100
Średnia LS ^a (SE) zmiana, %	-0,40 (0,06)	-0,40 (0,06)
Średnia LS ^a (SE) zmiana, mmol/mol	-4,36 (0,69)	-4,40 (0,69)
Różnica średnich LS ^a między grupami, % (95% CI)	0,004 (-0,17; 0,18)	
	potwierdzona hipoteza non-inferiority przy Δ=0,3%	
Różnica średnich LS ^a między grupami, mmol/mol (95% CI)	0,043 (-1,88; 1,96)	

a) średnia LS, tj. średnia najmniejszych kwadratów (estymacja wartości średnich z uwzględnieniem np. wyjściowych wartości)
Δ, margines nie gorszości (ang. non-inferiority margin); CI, przedział ufności; SE, błąd standardowy

Wyniki pomiarów dla drugorzędowych punktów końcowych dot. zmiany stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) i FPG mierzonego samodzielnie przed śniadaniem, osiągnięcia zakładanych poziomów HbA1c i glikemii oraz liczby epizodów hipo- i hiperglikemii były porównywalne dla grup przyjmujących Gla-100 i Gla-300.

Tabela 10. Zestawienie kluczowych drugorzędnych punktów końcowych w RCT EDITION JUNIOR (dla 6 mies.)

Punkt końcowy	Gla-300	Gla-100
Osiągnięcie poziomu HbA1c < 7,5% ^a (% pacjentów)	26,2	23,5
Osiągnięcie zakładanego poziomu HbA1c bez ciężkiej/potwierdzonej hipoglikemii ^b w ciągu ostatnich 3 mies. (% pacjentów)	4,3	4,8
Zmiana FPG ^c od wartości wyjściowej (średnia LS ^d [SE], mg/dl)	-10,1 (6,7)	-9,9 (6,7)
Osiągnięcie zakładanego FPG ≤ 130 mg/dl (% pacjentów)	28	27
Osiągnięcie zakładanego FPG ≤ 130 mg/dl bez ciężkiej/potwierdzonej hipoglikemii ^b w ciągu ostatnich 3 mies. (% pacjentów)	9,4	7,4
Zmiana zmierzonego samodzielnie przed śniadaniem FPG przed śniadaniem (średnia [SD], mg/dl)	-23,9 (61,7)	-14,3 (62,9)

a) poniżej 58 nmol/mol

b) hipoglikemia potwierdzona: < 54 mg/dl; < 3,0 nmol/l

c) poziom glukozy w osoczu krwi na czczo (ang. fasting plasma glucose)

d) średnia najmniejszych kwadratów (estymacja wartości średnich z uwzględnieniem np. wyjściowych wartości)

Bezpieczeństwo

Podczas trwania sześciomiesięcznej fazy randomizowanej większość pacjentów (97,0% w grupie Gla-300 i 97,8% w grupie Gla-100) doświadczyła przynajmniej jednego epizodu ciężkiej lub udokumentowanej (≤70 mg/dl) hipoglikemii występującej w ciągu dnia. Częstość występowania hipoglikemii (< 54 mg/dl i ≤ 70 mg/dl) o dowolnej porze doby była zbliżona w obu grupach. Nie odnotowano różnic między Gla-300 i Gla-100 pod względem częstości występowania hipoglikemii w grupach pacjentów młodszych i starszych (poniżej i powyżej 12 r. ż.). Wystąpienie hiperglikemii z ketozą w grupach Gla-300 i Gla-100 zgłosiło odpowiednio 7,7% i 11,4% pacjentów.

Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 11. Zestawienie kluczowych parametrów oceny bezpieczeństwa w RCT EDITION JUNIOR (dla 6 mies.)

Parametr oceny bezpieczeństwa	Gla-300	Gla-100
Wystąpienie ≥ 1 ciężkiego/udokumentowanego (≤ 70 mg/dl) epizodu hipoglikemii (% pacjentów)	97,0	97,8
RR ^a wystąpienia hipoglikemii ≤ 70 mg/dl	0,99 (95% CI: 0,96-1,02)	
RR wystąpienia hipoglikemii < 54 mg/dl	0,96 (95% CI: 0,88-1,04)	
Wystąpienie hiperglikemii z ketozą ^a , n, (% pacjentów)	18 (7,7)	26 (11,4)

a) RR, ryzyko względne

b) poziom glukozy przed śniadaniem mierzony samodzielnie ≥ 252 mg/dl, poziom ciał ketonowych ≥ 1,5 mmol/l

W trakcie sześciomiesięcznej fazy randomizowanej zdarzenia niepożądane wystąpiły u 152 pacjentów (63%) w grupie Gla-300 i u 150 pacjentów (66%) w grupie Gla-100. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 17 (7%) osób przyjmujących Gla-300 oraz 21 (9%) otrzymujących Gla-100. Kwasica ketonowa w grupach leczonych Gla-300 i Gla-100 wystąpiła odpowiednio u 6% i 10% uczestników. W grupie Gla-300 odnotowano jeden zgon w wyniku samobójstwa, zdarzenia nie powiązano z przyjmowanym przez pacjenta lekiem. W obydwu grupach leczenie przerwało po dwóch pacjentów.

Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 12. Zdarzenia niepożądane w fazie randomizowanej RCT EDITION JUNIOR (6 mies.)

Zdarzenia niepożądane		Liczba uczestników (%)	
		Gla-300 (N=233)	Gla-100 (N=228)
TEAEs ogółem		152 (65)	150 (66)
Ciężkie TEAEs		17 (7)	21 (9)
TEAEs prowadzące do zgonu		1 (<1)	0
TEAEs prowadzące do przerwania leczenia		2 (<1)	2 (<1)
TEAEs wg klasyfikacji układów i narządów	zakażenia i zarażenia pasożytnicze	97 (42)	105 (46)
	zaburzenia metaboliczne i odżywiania	26 (11)	38 (17)
	zaburzenia układu nerwowego	29 (12)	21 (5)
	zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	28 (12)	12 (5)
	zaburzenia żołądka i jelit	34 (15)	22 (10)
	zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	9 (4)	11 (5)
	zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	24 (10)	22 (10)
	urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	16 (7)	14 (6)

TEAEs, zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. treatment emergent adverse events)

W ciągu 12 miesięcy prowadzenia badania (włączając 6-miesięczny okres przedłużonej oceny bezpieczeństwa) TEAEs wystąpiły u 167 (72%) pacjentów stosujących Gla-300 i 168 (74%) przyjmujących Gla-100. Liczba odnotowanych w tym czasie przypadków hiperglikemii z ketozą była spójna z tą zaobserwowaną podczas sześciomiesięcznego okresu oceny skuteczności. Częstość występowania przypadków hipoglikemii utrzymywała się na zbliżonym poziomie w obu grupach, przez cały roczny okres prowadzenia obserwacji. Nie zidentyfikowano także nowych lub niespodziewanych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia. Dane dot. bezpieczeństwa pozyskane w ciągu 12 miesięcy trwania badania wskazują na zbliżony poziom bezpieczeństwa produktów Gla-300 i Gla-100.

Ograniczenia badania

Otwarty projekt badania uniemożliwiał zaślepienie uczestników co do rodzaju dwóch wstrzykiwaczy długodziałającej insuliny. Przyjęte założenia ograniczyły możliwość wykrycia różnic pomiędzy grupami Gla-300 i Gla-100 dotyczących częstości występowania hipoglikemii oraz hiperglikemii z ketozą. Zaobserwowana niższa tendencja występowania tych zjawisk u osób leczonych Gla-300 wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach umożliwiających także ocenę przydatności tego preparatu w terapii osób z wysokim ryzykiem hiperglikemii z ketozą.

6.2.2. Metaanaliza Danne 2020b

Celem metaanalizy było **porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny glargine 300 j.m./ml (Gla-300) względem insuliny glargine 100 j.m./ml (Gla-100) u pacjentów z cukrzycą typu 1, stosujących intensywną insulinoterapię** (ang. basal-prandial).

Wśród konkretnych założeń metaanalizy należy wskazać:

- ocenę nie gorszości (hipoteza non-inferiority) Gla-300 względem Gla-100 w zakresie redukcji poziomu HbA1c;
- porównanie częstości ciężkiej hipoglikemii (SH) między analizowanymi grupami;
- zidentyfikowanie potencjalnych korzyści klinicznych Gla-300 zwłaszcza w okresie titracji (tj. okresu na początku leczenia, gdy dawka insuliny jest stopniowo dostosowywana, tak aby osiągnąć optymalny efekt terapeutyczny) i w populacji pediatrycznej.

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka metaanalizy Danne 2020b dot. wnioskowanej technologii

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Metaanaliza Danne 2020b <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi	Typ: post hoc metaanaliza danych indywidualnych uczestników (patient-level data). Źródła danych: randomizowane, wielośrodkowe, otwarte badania III fazy: - EDITION 4 (populacja międzynarodowa, dorośli) - EDITION JP 1 (populacja japońska, dorośli) - EDITION JUNIOR (dzieci i młodzież, 6–17 lat) Okres obserwacji: 6 miesięcy. Interwencja: intensywna insulinoterapia (basal + prandia), codzienna titracja do poziomu glikemii porannej 80–130 mg/dl.	Kryteria włączenia: - T1DM ≥ 1 rok (dorośli), ≥ 6 miesięcy (dzieci) - HbA1c: 7–10% (dorośli), 7,5–11% (dzieci) Liczebność populacji: - Gla-300: 629 osób - Gla-100: 626 osób	Pierwszorzędowy punkt końcowy: - zmiana HbA1c od wartości wyjściowej do tygodnia 26. Punkty końcowe w zakresie bezpieczeństwa: - częstość występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii (SH, ang. severe hypoglycaemia), zgony, występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej, działania niepożądane.

Ocena jakości badania wtórnego

Na podstawie narzędzie AMSTAR-2 oceniono jakość i wiarygodność analizowanej metaanalizy Danne 2020b. Zgodnie z AMSTAR-2, metaanaliza ta jest krytycznie niskiej jakości. Przede wszystkim nie została poprzedzona przeglądem systematycznym a badania w niej uwzględnione są finansowane przez jednego sponsora, w związku z czym istnieje wysokie ryzyko błędów publikacji.

Szczegółowa analiza znajduje się w załącznikach, rozdz. 10.3.

Charakterystyka populacji/badań

Do analizy skuteczności włączono ogółem 629 pacjentów stosujących Gla-300 (EDITION 4, n = 274; EDITION JP 1, n = 122; EDITION JUNIOR, n = 233) oraz 626 pacjentów stosujących Gla-100 (EDITION 4, n = 275; EDITION JP 1, n = 121; EDITION JUNIOR, n = 230). Charakterystyka wyjściowa w ocenianych grupach była zrównoważona między obiema grupami. Większość stanowiły osoby dorosłe (ok. 66%), osoby rasy białej (ok. 71%), ok. 25% stanowiły osoby pochodzenia azjatyckiego. Połowa populacji to mężczyźni (ok. 52%). Najczęściej stosowanym typem insuliny przed włączeniem do badania była Gla-100. Średnia norma odchylenie poziomu HbA1c na początku badania wynosiła 8,3 (0,8)% w obu grupach.

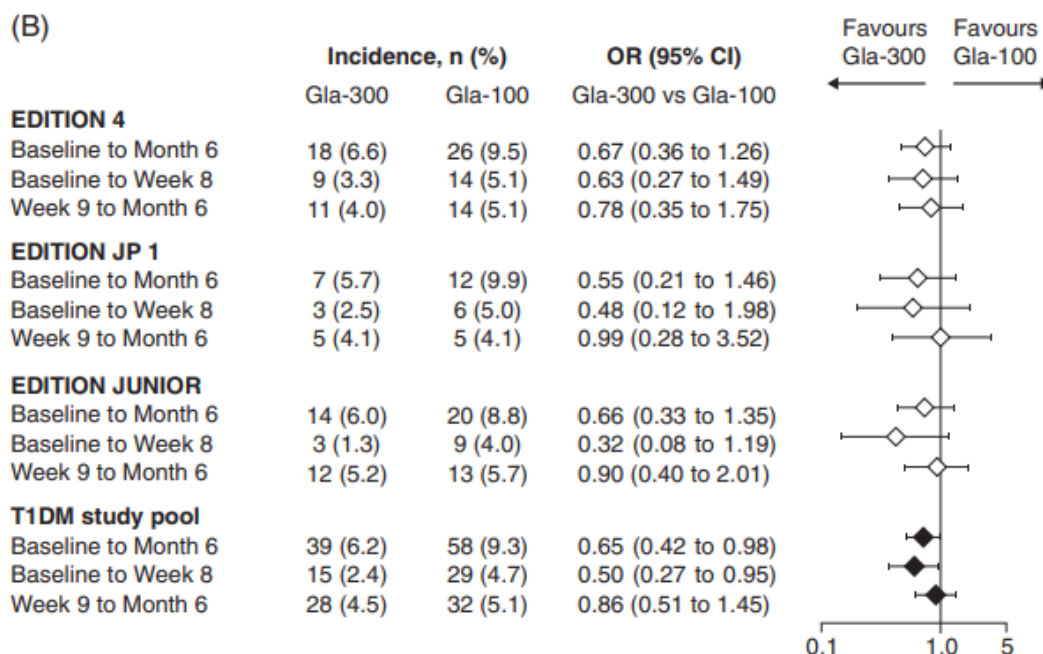
Wyniki

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z wynikami metaanalizy redukcja stężenia HbA1c od wartości początkowej do 26. tygodnia była podobna w obu grupach. Średnia różnica, oceniona metodą najmniejszych kwadratów (LS) w poziomie HbA1c między Gla-300 i Gla-100 wyniosła 0,05% (95% CI: -0,044; 0,150), wskazując równoważność Gla-300 w stosunku do Gla-100 (potwierdzona została hipoteza non-inferiority).

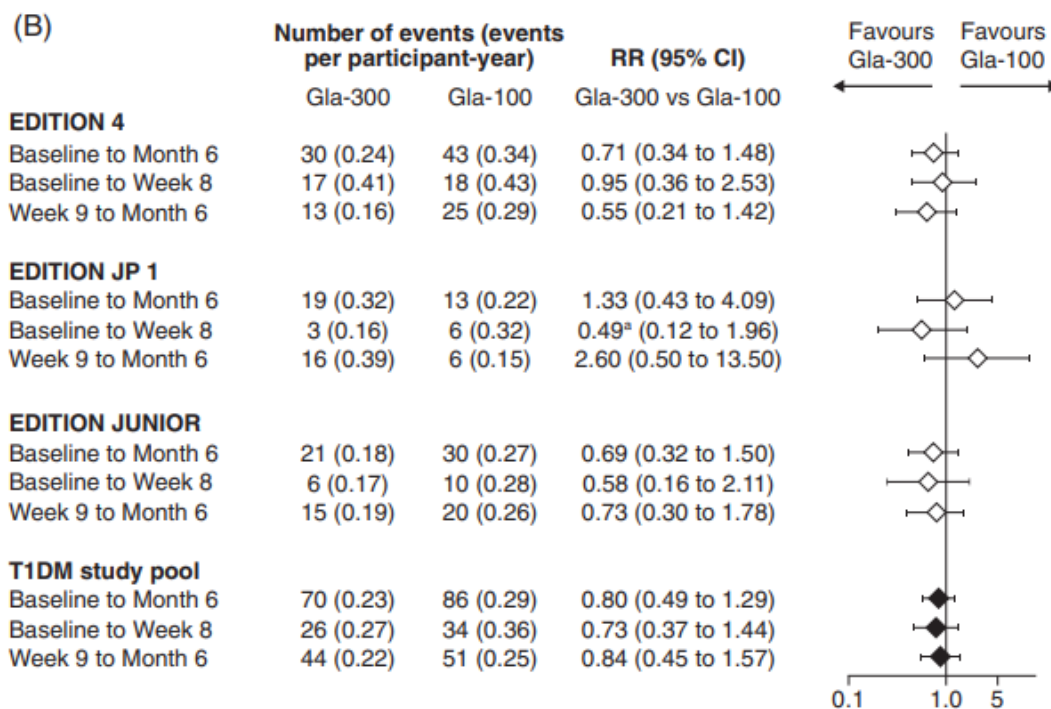
Częstość występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii (SH) podczas stosowania Gla-300 w porównaniu z Gla-100 nie różniła się istotnie w poszczególnych badaniach EDITION, chociaż SH występowało rzadziej przy Gla-300. **W metaanalizie wyników istotnie mniej uczestników doświadczyło ≥ 1 zdarzenia SH od początku badania do 6. miesiąca w gr. stosującej Gla-300 [39 (6,2%)] niż Gla-100 [58 (9,3%); HR (95% CI) = 0,65 (0,44 do 0,98);**

Iloraz szans wystąpienia ≥ 1 epizodu ciężkiej hipoglikemii (SH) przy stosowaniu Gla-300 w porównaniu z Gla-100 także był statystycznie istotny pomiędzy wartościami wyjściowymi a 6. miesiącem [0,65 (95% CI: 0,42–0,98); P = 0,042], jak również pomiędzy wartościami wyjściowymi a 8. tygodniem [0,50 (95% CI: 0,27–0,95); p = 0,033]. Natomiast między 9. tygodniem a 6. miesiącem różnica nie była istotna statystycznie [0,86 (95% CI: 0,51–1,45); p = 0,573]. Szczegółowe wyniki podano na poniższym wykresie.



Rysunek 3. Wykres forest-plot dla liczby pacjentów doświadczających epizodu ciężkiej hipoglikemii (SH) w poszczególnych badaniach i wyniki metaanalizy w trakcie 6 miesięcznego okresu leczenia

Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii (SH) zgłoszonych przy stosowaniu Gla-300 w porównaniu z Gla-100 od wartości wyjściowej do 6. miesiąca nie różniła się istotnie zarówno w poszczególnych badaniach, jak i w analizie łącznej (metaanalizie). Łączna liczba epizodów SH od wartości wyjściowej do 6. miesiąca wyniosła 70 (0,23 epizodu na uczestnika/rok) dla Gla-300 oraz 86 (0,29 epizodu na uczestnika/rok) dla Gla-100. Względne ryzyko (RR) dla Gla-300 w porównaniu z Gla-100 wynosiło: 0,80 (95% CI: 0,49–1,29; $p = 0,356$) od wartości wyjściowej do 6. miesiąca, 0,73 (95% CI: 0,37–1,44; $p = 0,369$); od wartości wyjściowej do 8. tygodnia oraz 0,84 (95% CI: 0,45–1,57; $p = 0,590$) od 9. tygodnia do 6. miesiąca. Szczegółowe wyniki podano na poniższym wykresie.



Rysunek 4. Wykres forest-plot dla liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii (SH) na pacjentorok w poszczególnych badaniach i wyniki metaanalizy w trakcie 6 miesięcznego okresu leczenia

Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły u 395 pacjentów (62,8%) w grupie Gla-300 oraz u 388 pacjentów (62,2%) w grupie Gla-100. Cukrzycowa kwasica ketonowa wystąpiła u 2 osób (0,3%) stosujących Gla-300 i u 5 (0,8%) stosujących Gla-100. Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) odnotowano u 37 uczestników (5,9%) z grupy Gla-300 oraz u 46 (7,4%) z grupy Gla-100.

W grupie Gla-300 odnotowano dwa zgony: jeden w wyniku samobójstwa, a drugi w wyniku zdarzenia sercowego; żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z badanym lekiem. Liczba uczestników, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych wyniosła 6 (1,0%) w grupie Gla-300 oraz 5 (0,8%) w grupie Gla-100.

Ograniczenia:

Powyższa metaanaliza cechowała się niską jakością, ze względu na przyjętą metodologię (brak przeglądu systematycznego przed wykonaniem metaanalizy). W publikacji uwzględniono 4 RCT, natomiast tylko jedno z nich dotyczyło populacji pediatrycznej.

6.2.3. Rabbone 2022

Celem retrospektywnego badania Rabbone 2022 było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch długo działających insulin bazalnych – glargine 100 U/ml (Gla-100) i glargine 300 U/ml (Gla-300) – u dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 1, leczonych w dwóch włoskich ośrodkach diabetologii dziecięcej. Kryteriami włączenia były: rozpoznanie cukrzycy typu 1 (T1D) między 12.2020 a 12.2021 rokiem, wiek poniżej 18 lat, stosowanie insuliny Gla-100 lub Gla-300 oraz korzystanie z systemu ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania (FGM, ang. flash glucose monitoring).

Łącznie włączono 63 dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. 34 (56%) osoby były leczone insuliną Gla-100, natomiast 29 (46%) insuliną Gla-300. Skuteczność i bezpieczeństwo obu terapii oceniano po 1 miesiącu od rozpoznania cukrzycy. Średnia wieku włączonych pacjentów to niespełna 12 lat, początkowy poziom HbA1c wynosił 115,3 mmol/L w grupie Gla-300 oraz 108,7 mmol/L w grupie Gla-100.

Metodyka:

Ocenie poddano min. wartość TIR (ang. time in range), zdefiniowany jako średni procent czasu stężenia glukozy we krwi w zakresie 70-180 mg/dl, wartość TBR (ang. time below range), tj. średni procent czasu stężenia glukozy we krwi poniżej określonego poziomu (<70 mg/dl lub <54 mg/dl), TAR (ang. time above range) średni procent czasu stężenia glukozy we krwi powyżej poziomu (>180 mg/dl lub >250 mg/dl) oraz GRI (ang. Glycemia Risk Index), wskaźnik służący do oceny ryzyka związanego z poziomem glukozy we krwi, uwzględnia zarówno ryzyko hipoglikemii, jak i hiperglikemii.

Wyniki:

W chwili diagnozy grupa Gla-300 związana była z wyższym wymaganym odsetkiem dawki bazalnej w porównaniu do Gla-100 (41% (IQR: 35,5; 47) vs 33% (IQR: 25; 38), $p < 0,01$) i wyższym współczynnikiem bazal/bolus (0,77 (IQR: 0,55; 1,01) vs 0,55 (0,34; 1,0), $p < 0,01$).

Po 1 miesiącu u pacjentów stosujących Gla-300 w porównaniu z Gla-100 zaobserwowano niewielki wzrost wartości TIR (ang. time in range) ($p = 0,05$), niższy wskaźnik TBR (ang. time below range) <54 mg/dl ($p < 0,05$) oraz niższy wskaźnik TAR >250 mg/dl ($p < 0,05$).

W grupie Gla-300 uzyskano również istotnie niższy wskaźnik ryzyka glikemii (GRI) ($p < 0,05$) oraz bezpieczniejszy rozkład wyników, z mniejszą liczbą pacjentów w końcowych strefach ryzyka (C, D i E), które są związane z wyższymi wartościami GRI i tym samym z wyższym ryzykiem hipo- i hiperglikemii.

Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic w zależności od wieku. W grupie Gla-100 zgłoszono jeden epizod ciężkiej hipoglikemii, natomiast w grupie Gla-300 nie odnotowano żadnego takiego przypadku.

Tabela 13. Kluczowe wyniki badania Rabbone 2022

Punkt końcowy	Gla-300	Gla-100	Różnica (95% CI)	p-wartość
TBR ≤70 mg/dl (% , IQR)	1 (0,2; 3)	2 (0,82; 4)	0 (-1; 0,8)	0,544
TBR ≤54 mg/dl (% , IQR)	0 (0; 0)	0 (0; 1)	0 (-0,1; 0,0)	<0,05
TIR 70–180 mg/dl (% , IQR)	71 (64,2; 82)	65 (56,5; 78,5)	6 (-1; 15)	=0,05
TAR >180 mg/dl (% , IQR)	18 (12; 26)	19,5 (9,2; 27,2)	0 (-6; 6)	0,945

TAR >250 mg/dl (% , IQR)	2 (1; 9)	7,7 (2,9; 14,7)	-4 (-7; -0,4)	<0,05
CV (% , IQR)	33 (30; 38)	35 (30,5; 39)	-1 (-4,2; 2)	0,208
GRI (mediana, IQR)	34 (18–41)	37,5 (30–59)	-9 (-19; 1)	<0,05
GRI wg stref n (%)	A: 8 (27) B: 14 (48) C: 5 (18) D: 2 (7) E: 0 (0)	A: 5 (15) B: 15 (44) C: 7 (21) D: 4 (12) E: 3 (9)	-	-

TIR (ang. time in range) średni procent czasu stężenia glukozy we krwi w zakresie 70-180 mg/dl; **TBR** (ang. time below range) średni procent czasu stężenia glukozy we krwi poniżej określonego poziomu (<70 mg/dl lub <54 mg/dl); **TAR** (ang. time above range, średni procent czasu stężenia glukozy we krwi czasu powyżej zakresu (>180 mg/dl lub >250 mg/dl); **GRI** (ang. Glycemia Risk Index), wskaźnik służący do oceny ryzyka związanego z poziomem glukozy we krwi, strefa A-B wg GRI cechuje się niższym ryzykiem hipoglikemii, strefy C-E wyższym ryzykiem

Ograniczenia:

W badaniu Rabbone 2022 nie zastosowano randomizacji, liczba włączonych pacjentów była niewielka, a okres obserwacji na tyle krótki (1 miesiąc), że nie była możliwa ocena bezpieczeństwa terapii.

6.2.4. Podsumowanie i ograniczenia

Odnalezione dowody naukowe były publikacjami o wysokiej jakości, tj. RCT i metaanaliza. Wyniki wskazują na zbliżoną skuteczność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa stosowania Gla-100 i Gla-300. Nie odnotowano różnic między interwencjami lub wykazano przewagę Gla-300. Badanie RCT EDITION JUNIOR zostało przeprowadzone w populacji docelowej, natomiast metaanaliza Danne 2020 dla populacji szerszej, obejmującej dzieci, młodzież i osoby dorosłe. Niemniej metaanaliza potwierdziła wyniki badania pierwotnego, skuteczność obu interwencji jest zbliżona w każdej grupie wiekowej.

Dodatkowo odnaleziono 1 badanie niższej jakości Rabbone 2022. Było to badanie retrospektywne, którego wyniki wskazywały przewagę Gla-300 w zakresie stabilności stężenia glukozy we krwi oraz niższe ryzyko glikemiczne wg wskaźnika GRI.

Zgodnie z informacją z ChPL główna różnica między Gla-100 a Gla-300 jest na poziomie farmakodynamicznym. Zaobserwowano, że działanie zmniejszające stężenie cukru produktu leczniczego Toujeo było bardziej stabilne i przedłużone w porównaniu do Gla-100.

Wśród ograniczeń odnalezionych dowodów naukowych należy wskazać, że odnosiły się one do leczenia cukrzycy typu 1, nie odnaleziono dowodów naukowych dla stosowania Gla-300 w leczeniu cukrzycy typu 2 w populacji pediatrycznej, dodatkowo brak jest badań bezpośrednio porównujących Gla-300 z innymi insulinami.

7. Wpływ na wydatki NFZ i pacjentów

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Oceniany lek aktualnie nie jest refundowany w populacji poniżej 18 r.ż. Pozostałe insuliny długodziałające są dostępne bezpłatnie dla tych pacjentów.

Tabela 14. Refundowane insuliny długodziałające

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	CZN	UCZ	CHB	CD	Limit finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Odpłatność	Dopłata pacjenta	Lek bezpłatny dla populacji 18-	Koszt DDD z RSS
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny													
Insulinum degludecum	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	10 wkł. po 3 ml	05712249124441	333,00	359,64	381,22	402,22	310,01	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia	30%	185,21	TAK	■
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł. po 3 ml	05909991371562	137,75	148,77	157,70	174,38	155,01	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat	30%	65,87	TAK	■
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j./ml	5 wkł. po 3 ml (Penfill)	05909990005741	166,50	179,82	190,61	207,29	155,01	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 1 roku życia	30%	98,78	TAK	■
Insulinum glarginum	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł. po 3 ml	05909991201982	252,45	272,65	289,01	310,01	310,01	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat	30%	93,00	TAK	■

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	GTIN	CZN	UCZ	CHB	CD	Limit finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Odpłatność	Dopłata pacjenta	Lek bezpłatny dla populacji 18-	Koszt DDD z RSS
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	05909990895717	157,00	169,56	179,73	196,41	155,01	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat	30%	87,90	TAK	
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555	157,00	169,56	179,73	196,41	155,01	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 2 lat	30%	87,90	TAK	
Insulinum glarginum	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538	445,50	481,14	510,01	534,98	465,02	Leczenie cukrzycy u dorosłych	30%	209,47	NIE	

8. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.), pismem z dnia 22.02.2025 r. znak PLR2.4504.1013.2024.WM, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zasadności zmiany brzmienia wskazania refundacyjnego dla produktu leczniczego Toujeo (insulina glargine) z „Leczenie cukrzycy u dorosłych” na „Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku powyżej 6 roku życia” oraz umieszczenia tego produktu w wykazie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przysługujących świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 pkt 1 ustawy o świadczeniach oraz na ich podstawie wydanie opinii Prezesa Agencji w przedmiotowym zakresie.

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono o opinie do 5 ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac otrzymano opinię od Konsultanta Krajowego w dz. endokrynologii i diabetologii dziecięcej – prof. dr hab. n. med. Mieczysława Walczaka.

Ekspert zaznacza, że wnioskowana technologia lekowa mogłaby być stosowana u blisko 20-30% dzieci i młodzieży, tj. ok. 600-900 pacjentów. Podkreśla też, że rozszerzenie wskazania refundacyjnego o wnioskowaną grupę nie będzie wiązało się z poszerzeniem populacji leczonych insuliną długodziałającą.

Ponadto, ekspert wskazuje, że wśród aktualnie finansowanych analogów insuliny, tylko wnioskowana technologia (insulina glargine) nie jest objęta refundacją w populacji w wieku rozwojowym, a ujednolicenie wskazań zgodnie z ChPL dla wszystkich dostępnych analogów byłoby pożądane.

W opinii eksperta, populacją, która może w szczególności skorzystać z wnioskowanej technologii są dzieci uczulone na produkt Tresiba (insulina degludek).

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono trzy dokumenty wytycznych praktyki klinicznej, w tym Standardy Leczenia Cukrzycy Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD 2022), wytyczne American Diabetes Association (ADA 2022) oraz zalecenia National Institute for Health and Care Excellence z 2023 roku (NICE 2023).

W żadnym z odnalezionych dokumentów nie odniesiono się szczegółowo do rodzaju insulinoterapii oraz rekomendowanego dawkowania.

Jednak we wszystkich ww. wytycznych podkreślano znaczenie edukacji, monitorowania poziomu glukozy we krwi, wsparcia psychologicznego, aktywności fizycznej i odpowiedniej diety, a w zakresie farmakoterapii zaleca się stosowanie insulinoterapii (w przypadku cukrzycy typu 2 także metforminy).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono RCT EDITION JUNIOR (NCT02735044, Danne 2020a) – międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte, dwuramienne badanie grup równoległych fazy IIIb typu non-inferiority; Danne 2020b metaanalizę wyników 3 badań RCT, tj. EDITION 4 (NCT01683266), EDITION JP 1 (NCT01689129) and EDITION JUNIOR (NCT02735044) oraz publikacje Rabbone 2022 – retrospektywne badanie obserwacyjne.

RCT EDITION JUNIOR

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była **zmiana HbA1c po 26 tygodniach**. Średnie stężenie HbA1c uległo redukcji w obu badanych grupach (o 0,4% zarówno dla Gla-300, jak i Gla-100). Średnia różnica metodą najmniejszych kwadratów (LS) pomiędzy grupami Gla-300 i Gla-100 wyniosła **0,004% (95%CI: -0,17; 0,18)**. **Hipoteza non-inferiority została potwierdzona** (wynik poniżej zdefiniowanego marginesu wynoszącego 0,3%), wskazując tym samym na nie gorszość Gla-300 względem Gla-100. Ponadto, **nie wykazano wyższości Gla-300 nad Gla-100 (p=0,965)**. W obu badanych grupach największą redukcję wartości HbA1c zanotowano w pierwszych 12 tyg. badania. Zmiana poziomu HbA1c była spójna pomiędzy różnymi podgrupami klinicznymi pacjentów.

Wyniki pomiarów dla drugorzędowych punktów końcowych dot. zmiany stężenia glukozy w osoczu na czczo (FPG) i FPG mierzonego samodzielnie przed śniadaniem, osiągnięcia zakładanych poziomów HbA1c i glikemii oraz liczby epizodów hipo- i hiperglikemii były porównywalne dla grup przyjmujących Gla-100 i Gla-300.

Podczas trwania sześciomiesięcznej fazy randomizowanej większość pacjentów (97,0% w grupie Gla-300 i 97,8% w grupie Gla-100) doświadczyła przynajmniej jednego epizodu ciężkiej lub udokumentowanej (≤ 70 mg/dl) hipoglikemii występującej w ciągu dnia. Częstość występowania hipoglikemii (< 54 mg/dl i ≤ 70 mg/dl) o dowolnej porze doby była zbliżona w obu grupach. Nie odnotowano różnic między Gla-300 i Gla-100 pod względem częstości występowania hipoglikemii w grupach pacjentów młodszych i starszych (poniżej i powyżej 12 r. ż.). Wystąpienie hiperglikemii z ketozą w grupach Gla-300 i Gla-100 zgłosiło odpowiednio 7,7% i 11,4% pacjentów.

Metaanaliza Danne 2020b

Zgodnie z wynikami metaanalizy redukcja stężenia HbA1c od wartości początkowej do 26. tygodnia była podobna w obu grupach. Średnia różnica, oceniona metodą najmniejszych kwadratów (LS) w poziomie HbA1c między Gla-300 i Gla-100 wyniosła 0,05% (95% CI: -0,044; 0,150), wykazując równoważność Gla-300 w stosunku do Gla-100 (potwierdzona została hipoteza non-inferiority).

Częstość występowania epizodów ciężkiej hipoglikemii (SH) podczas stosowania Gla-300 w porównaniu z Gla-100 nie różniła się istotnie w poszczególnych badaniach EDITION, chociaż SH występowało rzadziej przy Gla-300. **W metaanalizie wyników istotnie mniej uczestników doświadczyło ≥ 1 zdarzenia SH od początku badania do 6. miesiąca w gr. stosującej Gla-300 [39 (6,2%)] niż Gla-100 [58 (9,3%); HR (95% CI) = 0,65 (0,44 do 0,98);**

Iloraz szans wystąpienia ≥ 1 epizodu ciężkiej hipoglikemii (SH) przy stosowaniu Gla-300 w porównaniu z Gla-100 także był statystycznie istotny pomiędzy wartościami wyjściowymi a 6. miesiącem [0,65 (95% CI: 0,42–0,98); $P = 0,042$], jak również pomiędzy wartościami wyjściowymi a 8. tygodniem [0,50 (95% CI: 0,27–0,95); $p = 0,033$]. Natomiast między 9. tygodniem a 6. miesiącem różnica nie była istotna statystycznie [0,86 (95% CI: 0,51–1,45); $p = 0,573$].

Zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły u 395 pacjentów (62,8%) w grupie Gla-300 oraz u 388 pacjentów (62,2%) w grupie Gla-100. Cukrzycowa kwasica ketonowa wystąpiła u 2 osób (0,3%) stosujących Gla-300 i u 5 (0,8%) stosujących Gla-100. Poważne zdarzenia niepożądane (SAEs) odnotowano u 37 uczestników (5,9%) z grupy Gla-300 oraz u 46 (7,4%) z grupy Gla-100.

W grupie Gla-300 odnotowano dwa zgony: jeden w wyniku samobójstwa, a drugi w wyniku zdarzenia sercowego; żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane za związane z badanym lekiem. Liczba uczestników, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych wyniosła 6 (1,0%) w grupie Gla-300 oraz 5 (0,8%) w grupie Gla-100.

Rabbone 2022

Po 1 miesiącu u pacjentów stosujących Gla-300 w porównaniu z Gla-100 zaobserwowano niewielki wzrost wartości TIR (ang. time in range) ($p = 0,05$), niższy wskaźnik TBR (ang. time below range) < 54 mg/dl ($p < 0,05$) oraz niższy wskaźnik TAR > 250 mg/dl ($p < 0,05$).

W grupie Gla-300 uzyskano również istotnie niższy wskaźnik ryzyka glikemii (GRI) ($p < 0,05$) oraz bezpieczniejszy rozkład wyników, z mniejszą liczbą pacjentów w końcowych strefach ryzyka (C, D i E), które są związane z wyższymi wartościami GRI i tym samym z wyższym ryzykiem hipo- i hiperglikemii.

Nie odnotowano również istotnych statystycznie różnic w zależności od wieku. W grupie Gla-100 zgłoszono jeden epizod ciężkiej hipoglikemii, natomiast w grupie Gla-300 nie odnotowano żadnego takiego przypadku.

Wydatki na finansowanie zmiany ze środków publicznych w Polsce

Celem analizy było oszacowanie wydatków związanych z objęciem bezpłatną refundacją w populacji 18- letniego Toujeo (insulina glargine, 300 j.m./ml), przy czym lek miałby być dostępny dla dzieci po ukończeniu 6 r.ż.

Średni koszt DDD insulin długodziałających (z wyłączeniem leku Toujeo) oszacowano jako średnią ważoną na podstawie danych z 2024 roku. Koszt ten wyniósł [REDACTED] zł za DDD z RSS, przy koszcie DDD Toujeo na poziomie [REDACTED] zł oraz koszcie DDD innych insulin glargine na poziomie [REDACTED] zł. Zastępowanie innych długodziałających insulin lekiem Toujeo może zatem [REDACTED]

Objęcie refundacją leku Toujeo w populacji 6-17 lat będzie wiązać się [REDACTED]

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

EDITION Junior (Danne 2020a)	Danne T, Tamborlane WV, Malievsky OA, Franco DR, Kawamura T, Demissie M, Niemoeller E, Goyeau H, Wardecki M, Battelino T. Efficacy and Safety of Insulin glargine 300 Units/mL (Gla-300) Versus Insulin glargine 100 Units/mL (Gla-100) in Children and Adolescents (6-17 years) With Type 1 Diabetes: Results of the EDITION JUNIOR Randomized Controlled Trial. <i>Diabetes Care</i> . 2020 Jul;43(7):1512-1519.
Danne 2020b	Danne T, Matsuhisa M, Sussebach C, Goyeau H, Lauand F, Niemoeller E, Bolli GB. Lower risk of severe hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL in participants with type 1 diabetes: A meta-analysis of 6-month phase 3 clinical trials. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2020 Oct;22(10):1880-1885.
Rabbone 2022	Rabbone I, Pozzi E, Savastio S, Luca G, Elisa M, Giulio F, Bolli G B, Bonfanti R. A comparison of the effectiveness and safety of insulin glargine 300 U/ml versus 100 U/ml in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes: A retrospective, observational, short-term study. <i>Diabetes Obes Metab</i> . 2022 24(12), 2474–2477.

Rekomendacje kliniczne

ADA 2022	Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes, <i>Diabetes Care</i> 2022;45(Suppl. 1):S208–S231 https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S208/138922/14-Children-and-Adolescents-Standards-of-Medical [dostęp na dzień 15.04.2025]
NICE 2023	Diabetes (type 1 and type 2) in children and young people: diagnosis and management, NICE guideline Published: 1 August 2015 Last updated: 11 May 2023 https://www.nice.org.uk/guidance/ng18 [dostęp na dzień 15.04.2025]
PTD 2022	Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2022 Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego https://ptdiab.pl/images/docs/zalecenia/CTiD-1-2022-pl.pdf [dostęp na dzień 15.04.2025]

Pozostałe publikacje

ChPL Toujeo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Toujeo
--------------------	---

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 1610. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data ostatniego wyszukiwania: 23.04.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"insulin glargine" OR "glargine" OR "insulin glargine 300 U/mL" OR "Gla-300" OR "Toujeo"	3 759
#2	("Child"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh] OR child* OR adolescen* OR pediatric* OR paediatric* OR youth OR teenager* OR young people)	5 766 790
#3	#1 AND #2	524

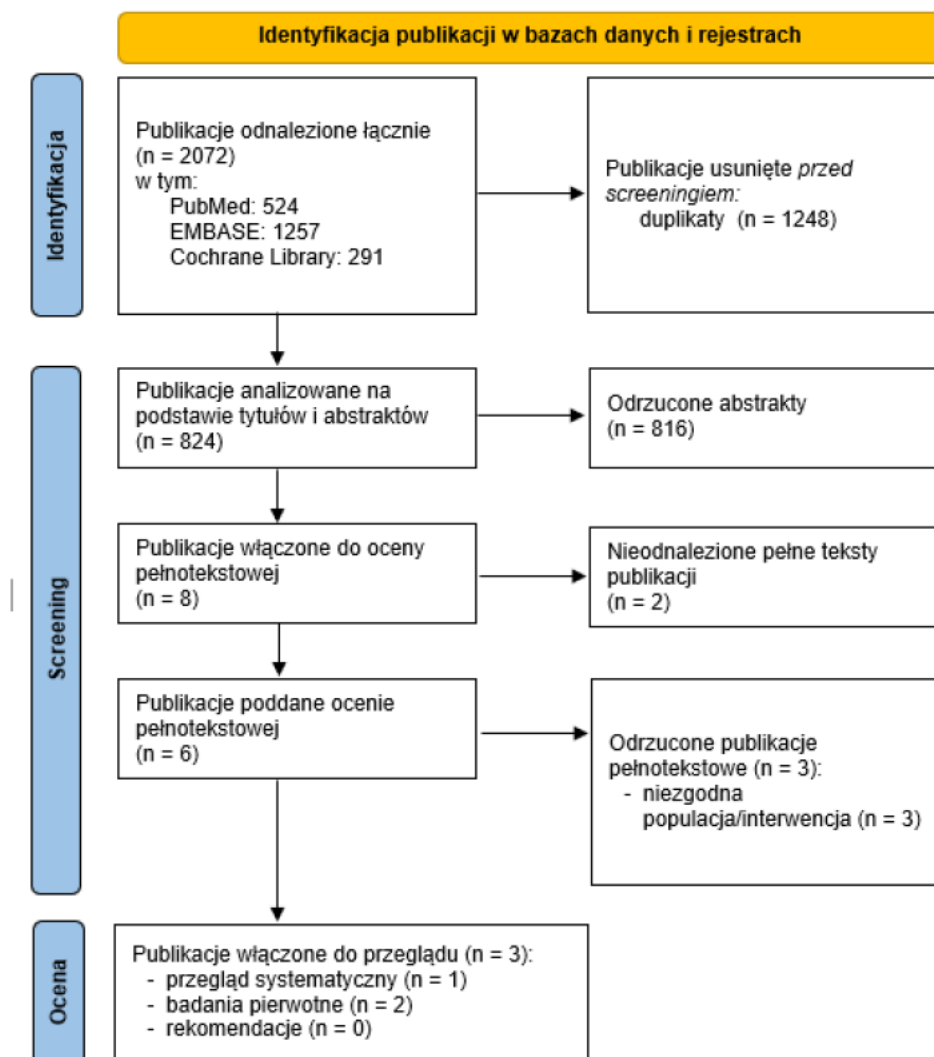
Tabela 1711. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data ostatniego wyszukiwania: 23.04.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	'insulin glargine'/exp OR 'insulin glargine 300 u. ab, ti' OR 'Gla-300 ab,ti.' OR 'toujeo' ab,ti.	14 242
#2	'child'/exp OR 'adolescent'/exp OR child*:ti,ab OR adolescen*:ti,ab OR pediatric*:ti,ab OR paediatric*:ti,ab OR youth:ti,ab OR teenager*:ti,ab OR "young people":ti,ab)	3 746 338
#3	#1 AND #2	1257

Tabela 1812. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 23.04.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	insulin glargine":ti,ab,kw OR "insulin glargine 300 U/mL":ti,ab,kw OR "Gla-300":ti,ab,kw OR "Toujeo":ti,ab,kw)	3 341
#2	child*:ti,ab,kw OR adolescen*:ti,ab,kw OR pediatric*:ti,ab,kw OR paediatric*:ti,ab,kw OR youth:ti,ab,kw OR teenager*:ti,ab,kw OR "young people":ti,ab,kw)	337 637
#3	#1 AND #2	291

10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań



Opracowanie własne na podstawie: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

10.3. Ocena metodologii opracowań wtórnych w skali AMSTAR

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Danne 2020b
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierają elementy PICO?	TAK NIE	TAK
2. Czy przegląd systematyczny zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody zastosowane w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono wszystkie istotne odstępstwa od protokołu? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	Częściowo TAK (brak publicznie dostępnego protokołu – ryzyko błędu selekcji danych)
3. Czy uzasadniono wybór rodzaju badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK

Oceniane kryterium (pytanie)	Możliwe odpowiedzi	Danne 2020b
4. Czy przeprowadzono kompleksową strategię wyszukiwania literatury? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE (dane wyłącznie z 3 badań sponsorowanych przez Sanofi – brak systematycznego przeglądu)
5. Czy selekcja badań do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	Brak informacji (brak szczegółów dotyczących procesu selekcji)
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?	TAK NIE	Jak wyżej.
7. Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z przyczynami wykluczenia? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE (brak przeglądu systematycznego)
8. Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	TAK Częściowo TAK NIE	TAK
9. Czy zastosowano odpowiednie narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego (ang. <i>risk of bias</i> , RoB) dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK Częściowo TAK NIE	NIE (brak formalnej oceny ryzyka błędu syst. w poszczególnych RCT)
10. Czy przedstawiono informację na temat źródła finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?	TAK NIE	TAK
11. Czy w przypadku przeprowadzenia meta-analizy zastosowano odpowiednią metodę syntezy wyników? <u>[Kluczowa domena]</u>	Dla RCT: TAK NIE Brak metaanalizy	TAK
	Dla nie-RCT: TAK NIE Brak metaanalizy	Nie dotyczy.
12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, to czy oceniono potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub innej syntezy wyników?	TAK NIE Brak metaanalizy	NIE
13. Czy wzięto pod uwagę RoB dla poszczególnych badań w przypadku interpretacji/omówienia wyników przeglądu? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK NIE	NIE
14. Czy wyjaśniono w wystarczający sposób i przedyskutowano zaobserwowaną w przeglądzie heterogeniczność wyników?	TAK NIE	TAK
15. Jeżeli przeprowadzono ilościową syntezę wyników, to czy zamieszczono odpowiednią ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji (ang. <i>publication bias</i>) i przedyskutowano jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? <u>[Kluczowa domena]</u>	TAK NIE Brak metaanalizy	NIE (tylko badania Sanofi)
16. Czy przedstawiono informacje o źródłach potencjalnego konfliktu interesów, w tym finansowania jakie autorzy otrzymywali w trakcie przeprowadzania przeglądu?	TAK NIE	TAK
Jakość metodologiczna przeglądu systematycznego	WYSOKA UMIARKOWANA NISKA KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA