



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Levemir (insulina detemir)**  
**we wskazaniu: cukrzyca typu 2**  
Analiza weryfikacyjna

Raport nr AOTM-OT-4350-28/2014

Data ukończenia: 6 września 2014 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

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

**Wykaz skrótów**

<b>AACE</b> - American Association of Clinical Endocrinologists
<b>ADRs</b> - działania niepożądane związane z leczeniem (ang. Adverse Drug Reactions)
<b>AEs</b> - działania niepożądane (ang. Adverse Events)
<b>Agencja / AOTM</b> - Agencja Oceny Technologii Medycznych
<b>ALT</b> - aminotransferaza alaninowa (z ang. Alanine Transaminase)
<b>AWA</b> - analiza weryfikacyjna Agencji
<b>bd.</b> - brak danych
<b>BDR</b> - Retinopatia nieproliferacyjna
<b>BHI</b> - dwufazowa insulina ludzka (z ang. Biphasic Human Insulin)
<b>BIA</b> - (ang. biphasic human insulin analogue) dwufazowy analog insuliny ludzkiej
<b>BMI</b> - wskaźnik masy ciała
<b>ChPL</b> - Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b> - (ang. Confidence Interval) przedział ufności
<b>DBP</b> - rozkurczowe ciśnienie krwi (z ang. Diastolic Blood Pressure)
<b>DGL</b> - Departament Gospodarki Lekami
<b>DET</b> - insulina detemir
<b>DKK</b> - korony duńskie
<b>DPP-4</b> - Dipeptydylopeptydaza IV
<b>eGFR</b> - szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (z ang. estimated glomerular filtration rate)
<b>EMA</b> - Europejska Agencja Leków
<b>EQ-5D</b> - standaryzowany kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (ang. EuroQol - 5 Dimensions)
<b>ESRD</b> - schyłkowa niewydolność nerek
<b>FBG</b> - stężenie glukozy we krwi na czczo
<b>FDA</b> - Agencja ds. Żywności i Leków
<b>FPG</b> - stężenie glukozy w osoczu na czczo (ang. Fasting Plasma Glucose)
<b>GGN</b> - górna granica normy
<b>GLAR</b> - insulina glargine
<b>GLP-1</b> - peptyd glukagonopodobny typu 1
<b>GRP</b> - Znaczna proteinuria
<b>HbA1c</b> - hemoglobina glikowana (zawartość wyrażona jako odsetek całkowitego stężenia hemoglobiny)
<b>HDL</b> - lipoproteiny o wysokiej gęstości
<b>HSI</b> - insulina ludzka krótko działająca (ang. Human Soluble Insulin)
<b>HTA</b> - ocena technologii medycznych (z ang. Health Technology Assessment)
<b>ICER</b> - inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (z ang. incremental cost-effectiveness ratio)
<b>ICUR</b> - inkrementalny współczynnik kosztów - użyteczności
<b>IDet</b> - insulina detemir
<b>IGlar</b> - insulin glargine
<b>INS</b> - insulin
<b>IS</b> - istotne statystycznie
<b>j.</b> - jednostka insuliny
<b>Komparator</b> - interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LAA</b> - długodziałający analog insuliny (z ang. long-acting analog)

**LDL** - lipoproteiny o niskiej gęstości

**LY**- Czas całkowitego przeżycia

**Lek** - produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. - Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

**MA** - mikroalbuminuria

**ME** - obrzęk plamki żółtej (ang. macular edema)

**mc.** - masa ciała

**MD** - (ang. Mean Difference) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

**MET** - metformina

**MIX**- mieszanki insuliny

**MZ** - Ministerstwo Zdrowia

**NFZ** - Narodowy Fundusz Zdrowia

**NS** - nieistotnie statystycznie

**NOK**- korony norweskie

**NOS** - ang. New Ottawa Scale

**NICE** - National Institute for Health and Clinical Excellence

**NNH** - liczba pacjentów, których leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. Number Needed to Harm)

**NNT** - oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (ang. Number Needed to Treat)

**NPH** - insulina izofanowa (ang. Neutral Protamine Hagedorn)

**NYHA** - (ang. New York Heart Association) Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne

**OAD / OADs** - doustne leki przeciwcukrzycowe

**p.p.** - punkt procentowy

**QALY**- lata życia skorygowane o jakość

**QALYG** - zyskane lata życia skorygowane o jakość

**QoL** - jakość życia (ang. Quality of Life)

**PDR** - retinopatia proliferacyjna (ang. proliferative diabetic retinopathy)

**PICO** - populacja, interwencja, komparator, wynik (ang. Population, Intervention, Comparator, Outcome)

**PKB** - Produkt Krajowy Brutto

**PTD** - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne

**Ustawa o refundacji** - Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** - Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**PVD** - wystąpienie choroby naczyń obwodowych

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** - rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** - Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczo-specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RB** - (ang. relative benefit) korzyść względna

**RCT** - (ang. randomized controlled trial) badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną

**RR** - (ang. - Relative Risk, Risk Ratio) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** - instrument dzielenia ryzyka

**SADRs** - ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem (ang. Serious Adverse Drug Reactions)

**SAEs** - ciężkie działania niepożądane (ang. Serious Adverse Events)

**SBP** - skurczowe ciśnienie krwi (ang. Systolic Blood Pressure)

**SD** - odchylenie standardowe

**SEK**- korony szwedzkie

**SMPG** - stężenie glukozy w osoczu w ocenie chorego

**SU** - pochodne sulfonilomocznika

**SVL** - Utrata wzroku

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**TZD** - tiazolidynodiony (ang. Thiazolidinediones)

**w.k.** - wartość końcowa

**w.p.** - wartość początkowa

**Wytyczne** - „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**WHO** - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

**WMD** - średnia ważona różnica (ang. Weighted Mean Difference)

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>8</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>10</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	11
2.4. Problem zdrowotny.....	13
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	15
2.5.2. Status rejestracyjny .....	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	16
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>17</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	30
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	31
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	44
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	44
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	44
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	45
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	50
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	50
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	51
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	67
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	68
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	68
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>73</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	73
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	74
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	82
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	82
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	83
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	83
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	84
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	85
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	85
4.6. Wyniki analizy ekonomicznej dla aktualnie refundowanego wskazania .....	86
4.7. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	86
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>88</b>

---

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	88
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	89
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet .....	91
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	91
5.3.2. Obliczenia własne Agencji .....	93
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	95
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>98</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>98</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>98</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii .....</b>	<b>98</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	98
9.2. Rekomendacje refundacyjne .....	98
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	100
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>102</b>
<b>11. Opinie ekspertów .....</b>	<b>105</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>107</b>
<b>13. Źródła .....</b>	<b>116</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>120</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLR-460-21239-1/KB/14

10.07.2014

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Levemir (insulina detemir), Penfill, 5x3 ml, EAN 5909990005741

Wnioskowane wskazanie: cukrzyca typu 2

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

30%

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)



Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK  NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Novo Nordisk A/S

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak



*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. Bioton SA – Gensulin M30 (30/70), Gensulin M40 (40/60), Gensulin M50 (50/50), Gensulin N, Gensulin R
  2. Eli Lilly Nederland B.V. – Humalog Mix25, Humalog Mix50, Humulin M3 (30/70), Humulin N, Humulin R
  3. Novo Nordisk A/S – Actrapid Penfill, Insulatard Penfill, Mixtard 30 Penfill, Mixtard 40 Penfill, Mixtard 50 Penfill, NovoRapid Penfill, NovoMix 30 Penfill, NovoMix 50 Penfill
  4. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH – Apidra, Apidra SoloStar, Insuman Comb 25, Insuman Basal, Insuman Basal SoloStar, Insuman Comb 25 SoloStar, Insuman Basal, Insuman Rapid SoloStar, Lantus
  5. Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne "Polfa" SA – Polhumin Mix - 2, Polhumin Mix - 3, Polhumin Mix - 4, Polhumin Mix - 5, Polhumin N, Polhumin R
-

## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir (insulina detemir), Penfill, 5x3 ml, 5 EAN 5909990005741 (wniosek nr R14074067), w ramach leków dostępnych w aptece na receptę, we wskazaniu cukrzyca typu 2, zostały przekazane do AOTM dnia 10 lipca 2014 r. pismem znak MZ-PLR-460-21239-1/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji. Podstawą prawną był art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.).

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- ██████████ et al., *Levemir (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2., Analiza problemu decyzyjnego*, wersja 2.0, Kraków 2014
- ██████████ et al., *Levemir (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2., Analiza kliniczna*, wersja 2.0, Kraków 2014
- ██████████ et al., *Levemir (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2., Analiza ekonomiczna*, wersja 2.0, Kraków 2014
- ██████████ et al., *Levemir (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2., Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i racjonalizacyjna*, wersja 2.0, Kraków 2014

Pismem z dnia 11 sierpnia 2014 r., znak AOTM-OT-4350-28(6)/ACh\_KD/2014, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodności przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 11 sierpnia 2014 r., znak MZ-PLR-460-21239-2/KB/14, Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego, firmy Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności. Dnia 22 sierpnia 2014 r. wpłynęło do Agencji pismo Ministerstwa Zdrowia, znak MZ-PLR-460-21239-3/KB/14, przekazujące Agencji uzupełnienia wnioskodawcy. Wnioskodawca uzupełnił wszystkie braki wskazane przez Agencję. Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA w ocenie analityków Agencji spełniły wszystkie wymagania minimalne określone ww. rozporządzeniu.

### 2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RP nr 146/2013 z dnia 29 lipca 2013 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 92/2013 z dnia 29 lipca 2013 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne refundowanie leku Levemir we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu II leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA <sub>1c</sub> ≥8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. Rada Przejrzystości uważa za zasadne refundowanie leku Levemir u pacjentów z cukrzycą typu II, leczonych od co najmniej 6 miesięcy insuliną NPH, u których kontrola glikemii nie jest wystarczająca (HbA <sub>1c</sub> ≥ 8%), z nawracającymi udokumentowanymi epizodami ciężkich hipoglikemii (w tym nocnych), w obrębie istniejącej grupy limitowej: Hormony trzustki – długodziałające analogi insulin, proponowany poziom odpłatności ustalono na poziomie 30%.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Levemir (insulinum detemirum); roztwór do wstrzykiwań; 100 j./ml; 5 wkł. x 3 ml; EAN 5909990005741, we wskazaniu: pacjenci z cukrzycą typu 2, leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz HbA <sub>1c</sub> ≥ 8% i/lub co najmniej 1 epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie. Prezes Agencji podziela stanowisko Rady Przejrzystości, że co najmniej jeden epizod ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowany w tym czasie powinien być udokumentowany i rozumiany, jako epizod ciężkiej hipoglikemii wynikającej z niewystarczającej kontroli glikemii insuliną NPH. Powyższe powinno dotyczyć wszystkich insulin analogowych długodziałających. W ocenie Prezesa Agencji proponowany instrument podziału ryzyka nie jest wystarczający.

## Cukrzyca typu 2

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p><u>Uzasadnienie:</u> Levemir (insulina detemir) należy do grupy insuliny o zmodyfikowanych właściwościach farmakokinetycznych, zapewniających długotrwałe działanie i jest stosowana w celu uzyskania stałego poziomu insuliny w organizmie. Wyniki opublikowanych badań wskazują, że stosowanie insuliny detemir redukuje częstość występowania epizodów hipoglikemii (w tym nocnych) w porównaniu do insuliny NPH. Ponadto u pacjentów, u których barierą w uzyskaniu odpowiedniej kontroli glikemii przy pomocy insuliny NPH są epizody hipoglikemii, zastosowanie insuliny detemir pozwala na jej skuteczniejszą kontrolę.</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> Levemir (insulina detemir) należy do grupy insuliny o zmodyfikowanych właściwościach farmakokinetycznych, zapewniających długotrwałe działanie i jest stosowana w celu uzyskania stałego poziomu insuliny w organizmie. Wyniki opublikowanych badań wskazują, że stosowanie insuliny detemir redukuje częstość występowania epizodów hipoglikemii (w tym nocnych) w porównaniu do insuliny NPH. U pacjentów, u których barierą w uzyskaniu odpowiedniej kontroli glikemii przy pomocy insuliny NPH są epizody hipoglikemii, zastosowanie insuliny detemir pozwala na jej skuteczniejszą kontrolę.</p>
Opinia RK z dnia 29 marca 2010 r.	Rada Konsultacyjna, na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny detemir (Levemir Penfill) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2. W związku z sugestiami, że insulina detemir może zwiększać ryzyko zachorowania na raka, stwierdzamy, że nie przedstawiono żadnych istotnych danych na ten temat.	-
Stanowisko RK nr 70/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny detemir (Levemir Penfill) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2 przez okres dwóch lat, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych;</li> <li>· zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny detemir (DET) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie DET zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania DET w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2, w odniesieniu do twardych punktów końcowych.</p>	-

## 2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia.

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>insulina glargine</b>		
Stanowisko RP nr 51/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Stanowisko RP nr 52/2013 z dnia 18 marca 2013 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 32/2013 z dnia 18 marca 2013 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RP uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego: Lantus (insulinum glargine), roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wkładów po 3ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar), (kod EAN: 5909990895717) oraz Lantus (insulinum glargine), roztwór do wstrzykiwań: 100 j/ml, 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml, (kod EAN: 5909990617555) we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c <math>\geq 8\%</math> i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat, w ramach grupy limitowej „Hormony</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Lantus (insulina glargine) roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml: 5 wkładów do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar po 3 ml (kod EAN 5909990895717) oraz Lantus (insulinum glargine), 5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml (kod EAN 5909990617555), we wskazaniach: pacjenci z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy oraz z HbA1c <math>\geq 8\%</math> i/lub co najmniej jednym epizodem ciężkiej lub nocnej hipoglikemii zarejestrowanym w tym czasie oraz leczenie cukrzycy typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat.</p>

## Cukrzyca typu 2

Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
	<p>trzustki – długodziałające analogi insuliny”, z kategorią odpłatności 30% limitu finansowania. Rada akceptuje zaproponowany przez wnioskodawcę mechanizm podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Opublikowane w piśmiennictwie naukowym wyniki prób klinicznych sugerują, że u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których podawanie insuliny NPH skutkuje suboptymalną kontrolą glikemii (definiowaną jako HbA1c&gt;8%), jej zamiana na podawanie produktu leczniczego Lantus (insulinum glargine) prowadzi do poprawy kontroli glikemii przy zmniejszeniu zagrożenia epizodami hipoglikemii i z niewieką poprawą jakości życia.</p>	<p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowisk RP, uważa że długodziałające analogi insuliny, do których należy wnioskowany produkt leczniczy, utrzymują stałe stężenie w surowicy przez 20-24 godzin i odtwarzają podstawowe stężenie insuliny, istotnie przyczyniając się do zmniejszenia ryzyka hipoglikemii i poprawy komfortu życia. Profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku ≤18 lat) w większości przypadków jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.</p>
Opinia RK z dnia 29 marca 2010 r. w sprawie oceny bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz typu 2	<p><u>Zalecenia:</u> RK (w związku z pismem: MZ-PL-460-8365-203/GB/09 z dnia 5.02.2010 r.), na podstawie analizy bezpieczeństwa, wyraża opinię, że nie ma podstaw do zmiany uprzednio wydanego stanowiska RK nr 71/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r. w sprawie finansowania insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W związku z sugestiami, że insulina glargine może zwiększać ryzyko zachorowania na nowotwory, stwierdzamy, że nie przedstawiono jednoznacznych danych na ten temat. Podmiot odpowiedzialny powinien zostać zobowiązany do ponownego przedstawienia analizy bezpieczeństwa stosowania insuliny glargine za 2 lata. Swoją opinię Rada opiera o dane pochodzące z dostępnych badań pierwotnych, jak i stanowisk kluczowych agencji rejestracyjnych (stanowiska EMEA i FDA) oraz opinii ekspertów i towarzystw naukowych.</p>	-
Stanowisko RK nr 71/19/2008 z dnia 08 grudnia 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glargine (Lantus) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych,</li> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny glargine (IGlar) pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów, natomiast ma ona nieco lepszy profil bezpieczeństwa i nie wymaga częstego podawania, co powinno poprawić komfort pacjentów oraz stosowanie się do zaleceń. Należy również spodziewać się, że stosowanie IGlar zmniejszy potrzebę i koszty stosowania pasków do oznaczania poziomu glukozy.</p>	-
<b>insulina glulizynowa</b>		
Stanowisko RK nr 69/19/2008 z dnia 8 grudnia 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> RK rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych insuliny glulizynowej (Apidra) w leczeniu cukrzycy typu 1 oraz 2, przez okres dwóch lat, pod warunkami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zebrania danych dotyczących efektywności klinicznej, w odniesieniu do twardych punktów końcowych;</li> <li>• zapewnienia efektywnego kosztowo sposobu finansowania.</li> </ul> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dowody z badań naukowych wskazują, że efektywność insuliny glulizynowej pod względem kontroli parametrów biochemicznych nie różni się istotnie od innych preparatów. Natomiast działa ona szybciej i krócej. Istnieje także grupa chorych, u których inne preparaty nie są wystarczająco skuteczne, natomiast działa insulina glulizynowa. Brak jednak dowodów na skuteczność stosowania tej insuliny w leczeniu cukrzycy typu 1 i 2, w odniesieniu do twardych punktów końcowych.</p>	-

## 2.4. Problem zdrowotny

### Definicja

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

### Klasyfikacja

1. Cukrzyca typu 1 – spowodowana zniszczeniem komórek  $\beta$  trzustki przez proces immunologiczny lub idiopatyczny.
2. Cukrzyca typu 2 – wynikająca z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, rozwijającego się w warunkach insulinooporności.
3. Cukrzyca o znanej etiologii.
4. Cukrzyca ciążowa.

### Epidemiologia

Cukrzyca jest chorobą społeczną (chorobowość ponad 1%). Przewiduje się, że w 2030 roku na świecie będzie ponad 360 mln chorych. Chorobowość zwiększa się we wszystkich grupach wiekowych, najbardziej w wieku 45-64 lat. Zjawisko jest to szczególnie wyraźne w krajach rozwijających się, gdzie zwiększa się tendencja do rozpoznawania choroby w coraz młodszym wieku. Tylko 50-60% przypadków stanowi tzw. cukrzyca znana, a pozostałe 40-50% – cukrzyca nierozpoznana.

#### Cukrzyca typu 2

Chorobowość w Polsce wynosi 1,6-3,7% (w miastach jest większa), na świecie średnio 3,5%. Zapadalność (na 100 000 osób/rok) w Polsce szacuje się na ~200. Wiek zachorowania na ogół ponad 30 rż., zapadalność zwiększa się z wiekiem do 70 rż., później się zmniejsza. Umieralność w Polsce ~15 na 100 000 osób (>75. rż. -> 120), 70% zgonów z powikłań sercowo- naczyniowych.

### Etiologia i patogeneza

W etiopatogenezie cukrzycy typu 2 ważną rolę odgrywają: interakcja między czynnikami genetycznymi oraz różnie nasilone upośledzenie wydzielania insuliny i obwodowa insulinooporność.

1. Uwarunkowania genetyczne.
2. Czynniki środowiskowe: otyłość, zwłaszcza brzuszna - najistotniejszy środowiskowy czynnik ryzyka cukrzycy typu 2. Zagrożenie wystąpieniem choroby zwiększa się wraz ze wzrostem wskaźnika masy ciała (BMI) oraz stosunku obwodu talii i bioder (WHR) co jest spowodowane małą aktywnością fizyczną oraz innymi czynnikami.

### Obraz kliniczny

Typowe objawy cukrzycy:

- wielomocz (poliuria),
- wzmożone pragnienie (polidypsja),
- osłabienie i senność spowodowane odwodnieniem (diureza osmotyczna wskutek glikozurii).

W przypadku cukrzycy typu 2 występuje otyłość (u 85% przypadków), zazwyczaj brzuszna.

### Rozpoznanie

Cukrzyca dość często przebiega bezobjawowo (nawet do 20%), ale również wtedy prowadzi do licznych powikłań, dlatego w celu rozpoznania przeprowadza się badania laboratoryjne.

## Leczenie

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe i wymaga zastosowania kilku, a nawet wszystkich niżej wymienionych metod równocześnie. Należą do nich:

1. edukacja terapeutyczna,
2. leczenie dietetyczne,
3. wysiłek fizyczny,
4. leczenie farmakologiczne:
  - doustnymi lekami hipoglikemizującymi,
  - lekami działającymi na układ inkretynowy,
  - insuliną,
5. zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej,
6. leczenie powikłań cukrzycy.

Postępowanie nefarmakologiczne jest tak samo ważne jak farmakologiczne.

## Etapy leczenia cukrzycy typu 2

### Etap 1. Monoterapia:

- modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej do 30–45 min/d.), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, w rzadkich przypadkach, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta — z pochodną sulfonylomocznika;
- aby zminimalizować ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych metforminy, głównie dotyczących dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, należy jej stosowanie rozpoczynać od małych dawek, następnie stopniowo je zwiększając do maksymalnej tolerowanej dawki;
- w przypadku nietolerancji metforminy możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonylomocznika lub niektórych inhibitorów DPP-4 (zgodnie z rejestracją umożliwiającą stosowanie danego preparatu w monoterapii); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 powinny być preferowane u osób z otyłością, dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń i nieprawidłową czynnością nerek;
- skuteczność terapeutyczną wdrożonego leczenia doustnego można ocenić dopiero po kilku tygodniach jego stosowania.

### Etap 2. Terapia doustna skojarzona:

- opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonylomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1);
- opcja 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonylomocznika, inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonści receptora GLP-1.
- możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1. do etapu 3., z pominięciem etapów 2a i 2b.

### Etap 3.:

Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta [przede wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający), z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

### Etap 4.:

Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.

### Kryteria rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2:

- niedawno rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu);
- glikemia  $\geq 300$  mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii;
- wtórna nieskuteczność leków doustnych ( $HbA_{1c} > 7\%$  mimo intensyfikacji terapii behawioralnej).

Wskazania do zmiany dotychczasowego sposobu leczenia hipoglikemizującego na leczenie skojarzone z insuliną w przypadku stwierdzenia niewyrównania glikemii:

- kilkakrotne potwierdzenie utrzymującego się stanu hiperglikemii,
- oraz
- nieskuteczne próby skorygowania potencjalnie usuwalnych przyczyn hiperglikemii, takich jak:
    - błędy dietetyczne,
    - zbyt mała aktywność fizyczna,
    - nieregularne przyjmowanie doustnych leków hipoglikemizujących (brak współpracy),
    - infekcje,
    - nieadekwatna dawka leków doustnych.

Wskazania do rozpoczęcia insulinoterapii, niezależnie od wartości glikemii:

- ciąża,
- cukrzyca typu LADA (*latent autoimmune diabetes in adults*),
- cukrzyca związana z mukowiscydozą,
- życzenie pacjenta.

U pacjentów z cukrzycą LADA i nadwagą lub otyłością korzystne jest stosowanie metforminy w modelu skojarzonym z insulinoterapią.

### Rokowanie

Lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje ważnym celem postępowania u tych chorych. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko nefropatii.

Źródło: raport AOTM-DS-4350-2/2013

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Levemir (insulina detemir), Penfill, 5x3 ml, EAN 5909990005741
<b>Substancja czynna</b>	insulina detemir
<b>Droga podania</b>	podskórnice
<b>Mechanizm działania</b>	Levemir jest rozpuszczalnym, długo działającym analogiem insuliny o wydłużonym czasie działania, stosowanym jako insulina bazowa. Działanie produktu Levemir polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi, występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyty glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	centralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b> <b>2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu</b>	1 czerwca 2004
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Cukrzyca typu 2.
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	W skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi i po dodaniu do leczenia liraglutylem, zalecane jest stosowanie raz na dobę w dawce początkowej 10 j. lub 0,1-0,2 j./kg. Dawka produktu Levemir powinna być dostosowywana indywidualnie do potrzeb pacjenta. Jeżeli Levemir stosowany jest jako insulina bazowa w schemacie basal-bolus, powinien być podawany raz lub dwa razy na

	dobę w zależności od zapotrzebowania pacjenta. Dawkę produktu Levemir należy dostosowywać indywidualnie. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w czasie równocześnie występujących chorób.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Leczenie cukrzycy u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	NIE

Levemir został zarejestrowany przez FDA w 2005 roku.

Źródło: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm> (dostęp 13.08.2014 r.)

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto</b>	
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	30%
<b>Grupa limitowa</b>	14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	



### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W dniu 5 sierpnia 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę typu 2. Wyszukiwanie ograniczono do ostatnich 5 lat oraz publikacji w języku angielskim lub polskim. Wyniki wyszukiwania uzupełniono o rekomendacje wskazane przez wnioskodawcę.

Przeszukano następujące źródła danych:

- Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
- Agency for Healthcare Research and Quality - Department of Health and Human Services, AHRQ [<http://www.ahrq.gov>, <http://www.guideline.gov>];
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, PTD [<http://www.cukrzyca.info.pl/>];
- International Diabetes Federation, IDF [<http://www.idf.org/>];
- American Diabetes Association, ADA [<http://www.diabetes.org/>];
- European Association for the Study of Diabetes, EASD [<http://www.easd.org/>];
- American Association of Clinical Endocrinologists, AACE [<http://www.acce.com.>]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 dokumentów opublikowanych przez polskie i zagraniczne organizacje opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu cukrzyca typu 2. Szczegóły zamieszczono w tabeli 6.

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 należą:

- metformina (MET) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną;
- pochodne sulfonylomocznika (PSM/SUL) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy;
- insuliny bazalne w monoterapii:
  - średnio długo działające insuliny – insulina izofanowa (NPH);
  - długim czasie działania (insulina glargine, insulina detemir);
- leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT-2) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną;
- leki inkretynowe:
  - inhibitor peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną;
  - agoniści peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy;
- leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazę ( $\alpha$ G) – akarboza (ACAR) – w monoterapii (jeżeli chory nie może otrzymywać innego OAD) lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy;
- agoniści receptorów jądrowych PPAR- $\gamma$  – tiazolidynodiony (TZD): pioglitazon – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy.

Źródło: raport AOTM-OT-4350-22/2014



Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu – leczenie cukrzycy typu 2 (za AOTM-OT-4350-22/2014)

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	PTD 2014	<p><u>Etap 1. Monoterapia:</u> — modyfikacja stylu życia (redukcja masy ciała, zwiększenie aktywności fizycznej), zmniejszenie kaloryczności posiłków w połączeniu z metforminą lub, w rzadkich przypadkach, u osoby bez nadwagi, z zachowaną funkcją komórek beta — z pochodną sulfonilomocznika; — w przypadku nietolerancji metforminy lub przeciwwskazań do jej stosowania możliwe jest stosowanie pochodnych sulfonilomocznika lub inhibitorów DPP-4 lub inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego (SGLT-2), lub agonisty PPAR-γ (pioglitazonu); w takiej sytuacji inhibitory DPP-4 i inhibitory SGLT-2 powinny być preferowane u osób z otyłością lub dużym ryzykiem związanym z występowaniem niedocukrzeń, a agonisty PPAR-g nie należy stosować u osób z niewydolnością serca;</p> <p><u>Etap 2. Terapia doustna skojarzona:</u> — opcja 2a: modyfikacja stylu życia i dołączenie do metforminy pochodnej sulfonilomocznika lub leku inkretynowego (inhibitora DPP-4 lub agonisty receptora GLP-1), lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g; — opcja 2b: modyfikacja stylu życia i terapia trójlekowa z zastosowaniem metforminy (zawsze) i dwóch innych leków o różnych mechanizmach działania z następujących grup: pochodne sulfonilomocznika, inhibitory α-glukozydazy (akarboza), inhibitory DPP-4, agonisty receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2, agonista PPAR-g. Możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 do etapu 3, z pominięciem etapów 2a i 2b.</p> <p><u>Etap 3. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia prosta</u> [przed wszystkim z zastosowaniem insuliny bazowej (insulina NPH, analog długodziałający)] z ewentualną kontynuacją metforminy, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze.</p> <p><u>Etap 4. Modyfikacja stylu życia i insulinoterapia złożona z ewentualną kontynuacją metforminy</u>, zwłaszcza przy utrzymującej się nadwadze. W przypadkach, w których modyfikacja stylu życia i insulinoterapia skojarzona ze stosowaniem metforminy nie pozwalają osiągnąć pożądanego stopnia wyrównania metabolicznego, istnieje możliwość dołączenia do terapii leku inkretynowego lub inhibitora SGLT-2, lub agonisty PPAR-g.</p> <p><b>Algorytm insulinoterapii</b> 1. Insulina o przedłużonym działaniu (izofanowa — NPH, analog długodziałający) w jednym wstrzyknięciu: — w wypadku hiperglikemii porannej — wieczorem; — w wypadku normoglikemii na czczo i hiperglikemii w ciągu dnia — rano (do rozważenia wielokrotne wstrzyknięcia insuliny krótkodziałającej). 2. Leki doustne i leki inkretynowe można stosować w średniej dawce dobowej u osób leczonych insuliną: — w przypadku współistnienia otyłości należy zalecić terapię skojarzoną składającą się z połączenia insuliny z metforminą lub z inhibitorami α-glukozydazy, lub z lekiem inkretynowym posiadającym stosowną rejestrację, lub z inhibitorem SGLT-2; — w wypadku prawidłowej masy ciała można rozważyć jej skojarzenie z pochodnymi sulfonilomocznika. 3. W przypadku zapotrzebowania na insulinę &gt; 40 j. na dobę można rozważyć podanie w 2 dawkach insuliny o przedłużonym działaniu lub mieszanek; można także rozważyć stopniowe dołączenie do insuliny o przedłużonym działaniu (podawanej 1 lub 2 × dziennie) wstrzyknięć insuliny krótkodziałającej/analogu szybko działającego do 1–3 posiłków. Wskazane jest rozważenie odstawienia leków stymulujących wydzielanie insuliny.</p> <p><b>Polskie wytyczne odnoszą się także do bezpieczeństwa stosowania w ciąży insulin analogowych lispro i glarginy wykazano w szeregu badań obserwacyjnych, a insulin aspart i detemir także w badaniach randomizowanych.</b></p>
USA	ADA 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• metformina (jeśli nie jest przeciwwskazana i jest tolerowana) stanowi lek z wyboru w T2DM</li> <li>• w przypadku nowo rozpoznanej cukrzycy typu 2, u pacjentów z wyraźnymi objawami i/lub z podwyższonym poziomem glukozy we krwi, rozważyć należy terapię insuliną z/bez dodatkowych leków</li> <li>• jeżeli monoterapia nieinsulinowa (przy podaniu maksymalnych dawek), nie pozwala na osiągnięcie / utrzymanie właściwego poziomu HbA<sub>1c</sub> przez 3-6 miesięcy, należy wprowadzić drugi OAD, lek z grupy antagonistów receptora GLP-1 lub insulinę</li> <li>• Wskutek progresywnej natury cukrzycy typu 2, ostatecznie insulinoterapia jest zazwyczaj wskazana dla wielu pacjentów z T2DM</li> </ul>
	ACE/ AACE 2013	<p><b>Rekomendacja dotyczy leczenia cukrzycy. Standardy leczenia cukrzycy.</b></p> <p><u>Brak zaleceń bezpośrednio do zastosowania insuliny detemir. Wytyczne dotyczą ogólnie insulinoterapii.</u></p> <p>Terapia powinna być dopierana indywidualnie, względem stanu zdrowia pacjenta. Przy doborze leków należy wziąć pod uwagę: ryzyko wystąpienia hipoglikemii, ryzyko</p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		przyrostu masy ciała, łatwość w podawaniu leku, koszty oraz bezpieczeństwo należy wziąć pod uwagę czy leki mogą mieć wpływ na choroby nerki, serca lub płuc. ACE rekomenduje surowsze kryteria kontroli glikemii, wskazując na docelowe zawartości HbA1c poniżej 6,5%. Dobór odpowiedniego leczenia zdaniem ekspertów ACE uzależniony jest od wyjściowej zawartości HbA1c. ACE uznaje wyższość, analogów insulinowych długodziałających względem insuliny NPH, ponieważ charakteryzują się dłuższym i bardziej stabilnym profilem działania.
	ACE/ AACE 2009	<b>Rekomendacja dotyczy stosowania analogów insuliny długodziałających</b>  AACE zaleca monitorowanie poziomu hemoglobiny A1C raz na kwartał jak i samą terapię co 2-3 miesiące. Rekomenduje stosowanie długodziałających analogów insuliny (glargine, <b>detemir</b> ). <b>Insulin detemir</b> może być stosowany raz dziennie u chorych na cukrzycę typu 2. Analogi insulinowe długodziałające są silnie preferowane przez AACE/ACE niż NPH, ponieważ charakteryzują się dłuższym i bardziej stabilnym profilem działania, wiąże się także z mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii.
USA/Europa	ADA/EASD 2012	<b>Ogólne zalecenia dotyczące insulinoterapii:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preparaty „bazowe” insuliny, mogą kontrolować poziom glukozy we krwi przez hamowanie produkcji glukozy w wątrobie między posiłkami i podczas snu. Jako preparaty „bazowe” stosuje się insuliny <b>ludzkie o średnim działaniu NPH</b> oraz analogi długodziałające insuliny (glargina i <b>detemir</b>). Preparaty „bazowe” mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym z lekami nie insulinowymi. Stosowanie analogów długodziałających insuliny (glargina i <b>detemir</b>) wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nocnej hipoglikemii niż NPH, a także z mniejszym ryzykiem wystąpienia przyrostu masy ciała.</li> <li>• Jeżeli nie ma przeciwwskazań, metformina jest optymalnym lekiem pierwszej linii.</li> <li>• Następną opcją terapeutyczną jest dodanie do metforminy kombinacji 1-2 leków doustnych lub środków iniekcyjnych.</li> <li>• Ostatecznie, wielu pacjentów może wymagać insulinoterapii lub insulinoterapii w połączeniu z innymi środkami do kontroli poziomu glukozy.</li> </ul>
Świat	IDF 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• I linia terapii - metformina (jeżeli nie ma dowodów na zaburzenia czynności nerek lub innych przeciwwskazań).</li> <li>• II linia terapii - dodanie do metforminy (jeżeli była stosowana w pierwszej linii), leków z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4 oraz tiazolidynodionu.</li> <li>• III linia terapii - podanie insuliny lub wprowadzenie dodatkowego, trzeciego środka doustnego (lek z grupy inhibitorów alfa-glukozydazy, inhibitorów DPP-4, tiazolidynodion lub lek z grupy antagonistów receptora GLP-1)</li> <li>• IV linia terapii - gdy zoptymalizowane leczenie środkami doustnymi oraz zmiany w stylu życia są niewystarczające, aby utrzymać glukozę na odpowiednim poziomie należy rozpocząć leczenie insuliną. W trakcie insulinoterapii należy kontynuować przyjmowanie metforminy, inne doustne leki przeciwcukrzycowe również mogą być stosowane.</li> <li>• Insulinoterapię rozpoczyna się od insuliny podstawowej (np. insulina NPH, insulina glargine lub insulina detemir) raz dziennie, lub insuliną premix (dwufazowa insulina) raz lub 2 razy dziennie.</li> </ul>
Świat	IDF/ISPAD 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulina - konieczna w przypadku znacznej hipoglikemii oraz obecności ketozy (nawet przy braku kwasicy ketonowej), w celu ustabilizowania metabolizmu.</li> <li>• Metformina- lek pierwszego wyboru (jeżeli metabolizm jest stabilny). Niepowodzenie leczenia metforminą w monoterapii w ciągu 3 miesięcy- potrzeba dodania insuliny w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi środkami.</li> <li>• W przypadku nieprawidłowej kontroli glikemii za pomocą środków doustnych, zadowalającą, nie związaną z posiłkiem terapię, stanowią długo działające analogi insuliny. Insuliny NPH również stosowane są w celu poprawy wartości glikemii.</li> <li>• Leczenie metforminą należy kontynuować, w celu zwiększenia wrażliwości na insulinę. Analogi insuliny zapewniają lepszą kontrolę glukozy we krwi, niż NPH, przy czym najmniejsze wahania każdego dnia w poziomie glukozy zapewnia insulina <b>detemir</b>. Insulin determinm powinien być podawany dzieciom dwa razy dziennie. W przypadku przejścia leczenia z NPH na insulin determin, dawka może zostać zachowana.</li> </ul>
Szkocja	SIGN 2010	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W celu poprawy kontroli poziomu glukozy we krwi u pacjentów z cukrzycą typu 2 mogą być stosowane inhibitory DPP-4.</li> <li>• U pacjentów otyłych (BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>), przyjmujących metforminę i/lub sulfonilomocznikiem można zastosować leki z grupy antagonistów receptora GLP-1 (exenatide lub liraglutide).</li> <li>• Po wprowadzeniu insulinoterapii powinna być kontynuowana doustna terapia metforminą i sulfonilomocznikiem w celu utrzymania i poprawy kontroli glikemii.</li> <li>• Antagoniści receptora GLP-1 zazwyczaj są dodawane jako trzeci lek, u pacjentów u których nie osiągnięto odpowiedniego poziomu glikemii w terapii dwulekowej (metformina + sulfonilomocznik), jako alternatywa do wprowadzenia terapii insuliną.</li> </ul> <p>Zarówno podstawowe (np, glargine i <b>detemir</b>) i szybko działające (np, lispro, aspart i glulisine) analogi insuliny są powszechnie stosowane w leczeniu cukrzycy typu 1,</p>

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		u pacjentów z ostrą lub nocną hipoglikemią i u których intensyfikowano insulinoterapię. U dorosłych z cukrzycą typu 1, u których nie występuje ciężka lub nocna hipoglikemia może, zalecane są podstawowe analogi insuliny lub insulina NPH.
Anglia i Walia	NICE 2009	<p><b>Rekomendacja dotyczy stosowania analogów insuliny długodziałających</b></p> <p>NICE zaleca, aby rozważyć stosowanie analogów insuliny długodziałającej (<b>detemir</b>, gargine), jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjent potrzebuje pomocy w podawaniu insuliny, ponieważ użycie analogów insuliny długodziałających może zredukować liczbę podań insuliny w ciągu dnia z dwóch do jednego zastrzyku, lub</li> <li>• u pacjenta występują częste objawy hipoglikemii, lub</li> <li>• pacjent przyjmuje dwa razy dziennie zastrzyki NPH w połączeniu z doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lub</li> <li>• są przeciwwskazania do przyjmowania zastrzyków NPH</li> </ul> <p>Ponadto, zaleca się aby przejść z leczenia insuliną o przedłużonym działaniu (NPH) na analogi insuliny o przedłużonym działaniu, jeśli pacjent:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie osiąga prawidłowego poziomu HbA1c, z powodu znacznej hipoglikemii lub</li> <li>• doświadcza znacznej hipoglikemii w wyniku przyjmowania insuliny NPH niezależnie od poziomu HbA1c jaki osiągnął, lub</li> <li>• którzy nie mogą korzystać z urządzenia niezbędnego do wykonania zastrzyków insuliny NPH, ale osoba ta może wykonywać samodzielnie zastrzyki.</li> </ul>

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu - leczenie cukrzyca typu 2 w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek Konsultant krajowy w dziedzinie diabetologii	insuliny ludzkie	w pełni refundowane preparaty insuliny	insuliny ludzkie	insulina detemir	insulinoterapia
	insulina ± leki doustne przeciw cukrzycowe	„przy zastosowaniu pełnej refundacji w Polsce należy liczyć się z tym, że znaczny odsetek chorych będzie chciał stosować insulinę Levemir ze względu na wygodę”	w zależności od sytuacji klinicznej: - insuliny ludzkie (w tym NPH) - leki doustne + insulina	ekspert odsyła do rekomendacji podanej w dołączanej bibliografii	ekspert odsyła do rekomendacji podanej w dołączanej bibliografii
	- leczenie behawioralne - leki doustne - insuliny ludzkie oraz analogi insuliny ludzkiej	- częściowo terapię preparatem Lantus (24 godziny działania) - terapie insulinami ludzkimi NPH	- w pierwszych 6-10 latach trwania choroby leki doustne - insuliny ludzkie	na odpowiednim etapie choroby może być nią każda z wymienionych; jednakże w zaawansowanym etapie są to analogi insuliny ludzkiej, preferowane są te o	- insulinoterapia na określonym etapie choroby - w ramach insulinoterapii sugeruje się rozpoczynanie od długo działających insuliny „we wszystkich tych okolicznościach

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
				wydłużonym czasie działania, w wśród nich Levemir wyróżnia się korzystnie	Levemir znajduje swoje dobre zastosowanie wg właściwości wskazanych powyżej”
	leki doustne oraz insuliny	przede wszystkim insulina NPH	insulina NPH oraz mieszanki insulinowe	insuliny analogowe (zalecenia PTD)	insuliny ludzkie lub analogowe (zalecenia PTD)
	leki doustne oraz insuliny	przypuszczalnie 50% chorych leczonych insuliną NPH przejdzie na insulinę detemir	insulina NPH	najlepiej od początku leczenie insulinami analogowymi	zarówno terapia insuliną NPH jak i analogami długodziałającymi

Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu. Kategoria dostępności refundacyjnej: leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata pacjenta
<b>14.1. Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej</b>						
Wskazanie objęte refundacją: cukrzyca						
Poziom odpłatności: ryczałt						
<b>Insulini iniectio neutralis + Insulinum isophanum</b>						
Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915613	85,68	102,71	97,68	9,03
Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990238323	89,68	106,92	97,68	13,24
Mixtard 40 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990347124	90,94	108,24	97,68	14,56
Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348121	90,94	108,24	97,68	14,56
Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022921	80,46	97,23	97,23	4
Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023027	80,46	97,23	97,23	4

## Cukrzyca typu 2

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata pacjenta
Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023126	80,46	97,23	97,23	4
Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991023324	80,46	97,23	97,23	4
<b>Insulini injectio neutralis</b>						
Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990237920	84,55	101,53	97,68	7,85
Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990914715	85,68	102,71	97,68	9,03
<b>Insulinum aspartum</b>						
NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990879915	117,77	136,41	97,68	42,73
NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	5909990614981	117,77	136,41	97,68	42,73
NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3 ml	5909990451814	117,77	136,41	97,68	42,73
<b>Insulinum glulisinum</b>						
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990008483	72,1	85,87	65,12	23,95
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł. a 3 ml OPTIPEN	5909990008575	108,15	126,31	97,68	32,63
Apidra SoloStar, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz.a 3 ml	5909990617197	108,15	126,31	97,68	32,63
<b>Insulinum humanum</b>						
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990853014	53,95	66,81	65,12	4,89
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853113	80,89	97,68	97,68	4
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853311	80,89	97,68	97,68	4
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990853519	80,89	97,68	97,68	4
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol.a 10 ml	5909990852314	53,95	66,81	65,12	4,89
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852413	80,89	97,68	97,68	4
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	1 fiol. po 10 ml	5909990852017	53,95	66,81	65,12	4,89
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990852116	80,89	97,68	97,68	4
Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246014	82,78	99,67	97,68	5,99

## Cukrzyca typu 2

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata pacjenta
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990246717	82,78	99,67	97,68	5,99
Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990247011	82,78	99,67	97,68	5,99
Insuman Basal SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672448	80,46	97,23	97,23	4
Insuman Comb 25 SoloStar 100 j.m./ml zawiesina do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672585	80,46	97,23	97,23	4
Insuman Rapid SoloStar 100 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar a 3 ml	5909990672363	80,46	97,23	97,23	4
Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022525	80,46	97,23	97,23	4
Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909991022822	80,46	97,23	97,23	4
<b>Insulinum isophanum</b>						
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990348923	85,88	102,92	97,68	9,24
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990915019	85,68	102,71	97,68	9,03
<b>Insulinum lisprum zinci protaminati injectio + Insulinum lisprum, injectio neutralis</b>						
Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455010	115,35	133,87	97,68	40,19
Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990455614	115,35	133,87	97,68	40,19
<b>Insulinum lisprum, injectio neutralis</b>						
Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.a 3 ml	5909990692422	115,35	133,87	97,68	40,19
<b>14.3. Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny</b>						
<b>Poziom odpłatności: 30%</b>						
<b>Insulinum detemirum</b>						
<b>Wskazanie objęte refundacją:</b> Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq$ 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)						
Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.a 3ml (Penfil)	5909990005741	219,91	249,02	242,64	79,17
<b>Insulinum glargine</b>						
<b>Wskazanie objęte refundacją:</b> Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq$ 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca typu 1 u dzieci w wieku od 2 do 6 lat oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)						

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata pacjenta
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	5909990617555	213,84	242,64	242,64	72,79
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml (do wstrzykiwaczy OptiPen/ClickStar)	5909990895717	213,84	242,64	242,64	72,79
<b>15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym – metforminą</b>						
<b>Wskazanie:</b> cukrzyca (część leków refundowana również we wskazaniach pozarejestacyjnych: Nieprawidłowa tolerancja glukozy (stan przedcukrzycowy); Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy; Zespół policystycznych jajników)						
<b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt						
<b>Metforminum</b>						
Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765379	2,86	4,2	4,19	3,21
Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765386	5,72	8,3	8,3	3,2
Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765393	4,47	6,72	6,72	3,2
Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990765409	9,72	13,75	13,75	3,2
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990765423	5,5	8,08	8,08	3,2
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 kaps. (6 blist.po 10)	5909990765430	11,44	15,91	15,91	3,2
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698141	5,72	8,3	8,3	3,2
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698172	8,42	12,05	12,05	3,2
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990698257	7,99	11,93	11,93	3,2
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl. (9 blist.po 10 szt.)	5909990698271	12,96	18,17	18,17	4,08
Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078943	3,4	4,77	4,19	3,78
Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078950	6,8	9,44	8,39	4,25
Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	5909990078967	8,58	12,21	12,21	3,2
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990078974	5,78	8,37	8,37	3,2
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990078981	11,88	16,37	16,37	3,2
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	5909990078998	17,15	23,11	23,11	4,8
Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990079001	4,75	7,02	7,02	3,2
Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 tabl. (6 blist.po 10 szt.)	5909990079025	9,5	13,52	13,52	3,2



Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata pacjenta
Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	5909990079032	14,58	19,87	19,87	4,08
Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 tabl.	5909990789306	9,64	13,66	13,66	3,2
Glucophage 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990717248	5,99	8,59	8,39	3,4
Glucophage 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909990789276	4,03	5,43	4,19	4,44
Glucophage 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909990789290	5,8	8,12	7,13	4,19
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990213429	13,26	15,72	6,29	12,63
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 tabl.	5909990213436	25,59	30,07	12,58	20,69
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990624751	9,15	10,81	4,19	9,82
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	5909990624768	17,05	20,2	8,39	15,01
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 tabl.	5909990864461	34,11	39,72	16,78	26,14
Metfogamma 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl.	5909990654598	5,4	7,97	7,97	3,2
Metfogamma 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909991033019	3,02	4,38	4,19	3,39
Metfogamma 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909991032913	4	6,23	6,23	3,2
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	5909990053056	5,72	8,3	8,3	3,2
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	5909990933181	11,44	15,91	15,91	3,2
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	5909990126316	3,43	4,8	4,19	3,81
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 tabl.	5909990935253	5,72	8,3	8,3	3,2
Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	5909990450718	5,29	7,58	7,13	3,65
Metformax 850, tabl., 850 mg	60 tabl.	5909990935260	9,72	13,75	13,75	3,2
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	5909990652112	7,88	9,47	4,19	8,48
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 tabl.	5909990933167	15,66	18,74	8,39	13,55
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 tabl.	5909990933174	23,49	27,86	12,58	18,48
Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705474	2,27	3,58	3,58	3,2

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata pacjenta
Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705726	3,35	5,55	5,55	3,2
Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990705894	4,27	6,78	6,78	3,2
Metformin Galena, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990462018	2,81	4,15	4,15	3,2
Metformin Galena, tabl., 850 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990928019	4,75	7,02	7,02	3,2
Metifor, tabl., 500 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990495115	2,81	4,15	4,15	3,2
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909990220984	5,71	8,3	8,3	3,2
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990220991	11,43	15,9	15,9	3,2
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990221004	17,14	23,1	23,1	4,8
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 tabl. (8 blist.po 15 szt.)	5909990221028	22,85	30,09	30,09	6,4
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 tabl.	4013054024331	8,58	12,21	12,21	3,2
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 tabl.	5909990457212	3,24	4,6	4,19	3,61
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 tabl.	5909990457229	5,71	8,3	8,3	3,2
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909990457236	11,44	15,91	15,91	3,2
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 tabl.	4013054024348	14,58	19,87	19,87	4,08
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 tabl.	5909990457311	4,86	7,13	7,13	3,2
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	5909990457328	9,72	13,75	13,75	3,2
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 tabl.	5909990457335	19,44	25,97	25,97	5,44
<b>16.0. Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonilomocznika</b>						
<b>Wskazanie objęte refundacją:</b> cukrzyca						
<b>Poziom odpłatności:</b> ryczałt						
<b>Gliclazidum</b>						
Diabrezide, tabl., 80 mg	40 tabl.	5909990359912	10,91	13,12	5,49	10,83
Diagen, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	5909990795093	14,53	17,63	8,23	12,6
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (2 blist.po 30 szt.)	5909990443017	22,68	26,18	8,23	21,15
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	5909990774746	21,55	25	8,23	19,97

## Cukrzyca typu 2

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata pacjenta
Diazidan, tabl. powł., 80 mg	60 tabl. (3 blist.po 20 szt.)	5909990911127	14,36	17,45	8,23	12,42
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl. (4 blist.po 15 szt.)	5909990647224	14,53	17,63	8,23	12,6
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl. (6 blist.po 15 szt.)	5909990647231	21,79	26,2	12,35	18,65
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	5909991056100	14,53	17,63	8,23	12,6
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	5909991056131	29,05	34,49	16,46	24,43
Symazide MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	5909990828340	14,36	17,45	8,23	12,42
<b>Glimepiridum</b>						
Amaryl 1, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990744817	4,61	6,09	4,12	5,17
Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990744916	8,08	10,85	8,23	5,82
Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990745012	13,74	17,74	12,35	10,19
Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990745111	11,88	16,46	16,46	6,4
Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 tabl.	59099907070414	12,96	17,6	16,46	7,54
Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674893	13,93	18,62	16,46	8,56
Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674909	10,15	13,97	12,35	6,42
Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674947	6,75	9,45	8,23	4,42
Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990674954	3,35	4,77	4,12	3,85
Avaron, tabl., 1 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090715	3,35	4,77	4,12	3,85
Avaron, tabl., 2 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090814	6,75	9,45	8,23	4,42
Avaron, tabl., 3 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991090913	10,15	13,97	12,35	6,42
Avaron, tabl., 4 mg	30 tabl. (2 blist.po 15 szt.)	5909991091019	13,93	18,62	16,46	8,56
Diaril, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566082	4,32	5,79	4,12	4,87
Diaril, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566105	7,56	10,31	8,23	5,28
Diaril, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566129	9,94	13,75	12,35	6,2
Diaril, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990566143	13,82	18,51	16,46	8,45

## Cukrzyca typu 2

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata pacjenta
Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097615	3,89	5,33	4,12	4,41
Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097516	7,86	10,62	8,23	5,59
Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097417	11,56	15,45	12,35	7,9
Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909991097318	13,82	18,51	16,46	8,45
Glidiamid, tabl. powl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430536	3,56	4,99	4,12	4,07
Glidiamid, tabl. powl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430543	6,91	9,63	8,23	4,6
Glidiamid, tabl. powl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430550	11,34	15,22	12,35	7,67
Glidiamid, tabl. powl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990430567	13,93	18,62	16,46	8,56
GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337453	3,24	4,65	4,12	3,73
GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990337521	6,75	9,45	8,23	4,42
GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338078	10,31	14,14	12,35	6,59
GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338146	13,93	18,62	16,46	8,56
GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990338207	21,6	27,92	24,69	12,83
Glimepiride Accord, tabl., 1 mg	30 szt.	5909990718566	2,16	3,52	3,52	3,2
Glimepiride Accord, tabl., 2 mg	30 szt.	5909990719501	2,97	5,49	5,49	3,2
Glimepiride Accord, tabl., 3 mg	30 szt.	5909990719570	4,32	7,85	7,85	4,8
Glimepiride Accord, tabl., 4 mg	30 szt.	5909990719648	5,94	10,23	10,23	6,4
Glipid, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420179	3,49	4,91	4,12	3,99
Glipid, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420186	5,7	8,36	8,23	3,33
Glipid, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420193	7,68	11,37	11,37	4,8
Glipid, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990420209	12,95	17,59	16,46	7,53
Glitoprel, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990085903	3,13	4,54	4,12	3,62
Glitoprel, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990085927	6,42	9,11	8,23	4,08

## Cukrzyca typu 2

Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Dopłata pacjenta
Glitoprel, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990085934	9,61	13,4	12,35	5,85
Glitoprel, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990085941	12,84	17,47	16,46	7,41
Pemidal, tabl., 1 mg	30 tabl.	5909990570553	3,46	4,88	4,12	3,96
Pemidal, tabl., 2 mg	30 tabl.	5909990570577	6,91	9,63	8,23	4,6
Pemidal, tabl., 3 mg	30 tabl.	5909990570591	10,37	14,2	12,35	6,65
Pemidal, tabl., 4 mg	30 tabl.	5909990570614	13,82	18,51	16,46	8,45
Symglic, tabl., 1 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570348	3,13	4,54	4,12	3,62
Symglic, tabl., 2 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570355	5,78	8,44	8,23	3,41
Symglic, tabl., 3 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570362	7,78	11,47	11,47	4,8
Symglic, tabl., 6 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990570379	20,81	27,09	24,69	12
Symglic, tabl., 4 mg	30 tabl. (3 blist.po 10 szt.)	5909990573196	10,8	15,33	15,33	6,4
<b>Glipizidum</b>						
Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990791712	5,4	6,92	4,12	6
<b>17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy – akarboza</b>						
<b>Wskazanie objęte refundacją: Cukrzyca</b>						
<b>Poziom odpłatności: 30%</b>						
<b>Acarbosum</b>						
Adeksa, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990893386	5,21	7,57	7,2	2,53
Adeksa, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990893423	10,23	14,39	14,39	4,32
Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 tabl.	5909990285518	13,5	17,83	14,39	7,76
Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 tabl.	5909990285419	10,97	13,63	7,2	8,59
Glucobay 50, tabl., 50 mg	90 tabl.	5909990335541	32,94	39,31	21,59	24,2

### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wybór komparatorów wnioskodawca uzależnił od umiejscowienia leku Levemir (insulina detemir) w schemacie terapeutycznym cukrzycy typu 2 (wskazanie wnioskowane), dzieląc pacjentów na subpopulacje po niepowodzeniu insulinoterapii NPH (aktualne wskazanie refundacyjne) i niepowodzeniu przeciwcukrzycowych leków doustnych. Wskazane komparatory wraz z uzasadnieniem wnioskodawcy opisano w tabeli poniżej. Należy zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie przeprowadził porównania Levemiru z drugim refundowanym długodziałającym analogiem insuliny, lekiem Lantus (insulina glargine). Wnioskodawca zaznacza, że lek Lantus nie jest obecnie refundowany u pacjentów po niepowodzeniu leków doustnych<sup>1</sup>, a po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych Levemir będzie zastępował insuliny NPH i MIX, co stanowi jedno z kryteriów wyboru komparatora. Jednak porównanie Levemiru z drugim refundowanym lekiem o podobnych właściwościach terapeutycznych wydaje się naturalnym wyborem, a jego brak obniża wartość analizy.

**Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru**

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<b>Pacjenci po niepowodzeniu leków doustnych</b>		
insulina NPH + doustne leki przeciwcukrzycowe (NPH + OAD)	Refundowane preparaty wybrane zgodnie ze schematem leczenia cukrzycy typu 2 wg Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.	Wybór zasadny.
mieszanki insulin ± doustne leki przeciwcukrzycowe (MIX ± OAD)		
<b>Pacjenci po niepowodzeniu insulinoterapii NPH – aktualne wskazanie refundacyjne leku Levemir (insulina detemir)</b>		
Wskazania aktualnie objęte refundacją: Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c ≥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)		
insulina NPH ± insulina okołoposiłkowa ± doustne leki przeciwcukrzycowe (NPH ± BOLUS ± OAD)	Refundowane preparaty wybrane zgodnie ze schematem leczenia cukrzycy typu 2 wg Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.	Wybór zasadny.
mieszanki insulin ± doustne leki przeciwcukrzycowe (MIX ± OAD)		

<sup>1</sup> W dniu 4 lipca 2014 r. do AOTM wpłynęło zlecenie oceny wniosku o objęcie refundacją leku Lantus we wskazaniu cukrzyca typu 2. Raport ww. sprawie ukończono 29 sierpnia 2014 r.

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Tabela 10. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające efektywność kliniczną insuliny detemir w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
<b>Asche 2012</b>	Ocena korzyści klinicznych i ekonomicznych związanych z wczesnym rozpoczęciem lub intensyfikacją insulinoterapii u chorych z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>•przeгляд systematyczny</li> <li>•oceniąca populacja: chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni OADs</li> <li>•oceniąca interwencja: insulina detemir, NPH, glargine, mieszanki analogów insuliny</li> </ul>	<p>Włączono 76 badań, w tym 4 próby dotyczące DET w populacji: chorych nieleczonych INS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•4-T (Holman 2007), Hermansen 2006</li> </ul> <p>chorych leczonych INS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•PREDICTIVE BMI (Fajardo Montañana 2008)</li> <li>chorych leczonych lub nieleczonych INS:</li> <li>•PREFER (Liebl 2009)</li> </ul>	<p><b>POPULACJA NIELECZONA INSULINĄ</b> <b>DET + OADS vs NPH + OADS</b></p> <p>Badanie Hermansen 2006:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•średnia zmiana HbA1c [p.p.]: -1,8 vs -1,9</li> </ul> <p>Badanie 4-T:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•średnia zmiana HbA1c (SD) [p.p.]: -1,2 (0,1) vs -1,31 (0,1)</li> <li>•hipoglikemia ogółem: 44,02% vs 49,36%</li> </ul> <p><b>POPULACJA LECZONA INSULINĄ</b> <b>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</b></p> <p>Badanie PREDICTIVE BMI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•hipoglikemia ogółem: 34,70% vs 65,30%</li> </ul> <p><b>MIESZANA POPULACJA</b> <b>DET + BOLUS vs MIX 2*</b></p> <p>Badanie PREFER:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•hipoglikemia ogółem: 31,10% vs 49/178</li> </ul>	<p>Wcześniejsze dodanie insuliny do nieskutecznej terapii OADs lub intensyfikacja dotychczasowych schematów leczenia u chorych z cukrzycą typu 2 prowadzi do skutecznej redukcji zawartości HbA1c, przy akceptowalnej częstości występowania zdarzeń hipoglikemii. Wyniki przeglądu wskazują na możliwość wcześniejszego włączenia insuliny w ramach terapii chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie uzyskują właściwej kontroli glikemii</p>	<p>Granty Novo Nordisk; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>
<b>Bi 2012</b>	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania długo działających analogów insuliny w porównaniu do innych opcji terapeutycznych u chorych z cukrzycą typu 2, z niepowodzeniem terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi	<ul style="list-style-type: none"> <li>•przeгляд systematyczny, z metaanalizą</li> <li>•oceniąca populacja: chorzy z cukrzycą typu 2 po OAD</li> <li>•oceniąca interwencja: długo działające analogi insuliny ludzkiej (glargine, detemir)</li> </ul>	<p>Włączono 22 badania RCT, w tym 3 próby dotyczące DET w populacji chorych nieleczonych INS: Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006 i 4-T (Holman 2009)</p> <p>Pozostałe badania dotyczyły innych leków, insuliny detemir stosowanej w populacji innej niż oceniana w raporcie (chorzy z cukrzycą typu 2, nieleczeni INS) lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator</p>	<p><b>POPULACJA NIELECZONA INSULINĄ</b> <b>DET + OADS vs NPH + OADS</b></p> <p>Wynik metaanalizy (Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana masy ciała [kg]: WMD = -1,26 (95% CI: -1,70; -0,83)</li> </ul>	<p>Długo działające analogi insuliny ludzkiej w porównaniu do analogów szybko działających, insuliny NPH i analogów GLP-1, charakteryzują się zbliżoną skutecznością we wpływie na zmiany zawartości HbA1c u chorych rozpoczynających insulinoterapię po niepowodzeniu OADs. Analogi długo działające wykazują nieznacznie</p>	<p>Granty The Fundamental Research Funds for the Central Universities, National Natural Science Foundation of China Grant Award, the Ministry of Health of the People's Republic of China for Key Projects of Clinical</p>

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
					mniejszą skuteczność kliniczną względem dwufazowych mieszanek insuliny, ale przy mniejszej częstotliwości występowania działań niepożądanych	Disciplines of Hospitals Affiliated to Ministry of Health (2010-2012), Program for Changjiang Scholars and Innovative Research Team in University oraz Sun Yat-Sen University Clinical Research 5010 Program (2007-2017); autorzy nie zgłosili konfliktu interesów
<b>Esposito 2012</b>	Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania 8 różnych grup leków przeciwcukrzycowych u chorych z cukrzycą typu 2	<p><b>Metodyka:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>przegląd systematyczny</u>;</li> <li>• oceniana populacja: chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li>• oceniana interwencja: metformina, SU, inhibitory <math>\alpha</math>-glukozydazy, TZD, glinidy, inhibitory DPP-IV, agoniści GLP-1, analogi insuliny ludzkiej (w tym insulina detemir)</li> </ul>	<p>Włączono 218 badań, w tym 6 prób dotyczących DET w populacji:</p> <p><u>chorych nieleczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-T (Holman 2007), Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</li> </ul> <p><u>chorych leczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Haak 2005, Rašlová 2004</li> </ul> <p><u>chorych leczonych lub nieleczonych INH:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PREFER (Liebl 2009)</li> </ul>	<p><b>POPULACJA NIELECZONA INS:</b></p> <p><b>DET + OADs vs NPH + OADs</b></p> <p>Badanie Hermansen 2006:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c [p.p.]: -1,8 vs bd.</li> <li>• HbA1c &lt; 7%: 70% vs bd.</li> </ul> <p>Badanie Philis-Tsimikas 2006:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c [p.p.]: -1,5 vs bd.</li> <li>• HbA1c &lt; 7%: 38% vs bd.</li> </ul> <p><b>DET + OADs vs MIX + OADs</b></p> <p>Badanie 4-T:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c [p.p.]: -0,8 vs -1,1</li> <li>• HbA1c &lt; 7%: 28% vs 48%</li> </ul> <p><b>POPULACJA LECZONA INS</b></p> <p><b>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</b></p> <p>Badanie Haak 2005:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana HbA1c [p.p.]: -0,3 vs bd.</li> <li>• HbA1c &lt; 7% [p.p.]: 31% vs bd.</li> </ul> <p>Badanie Rašlová 2004</p>	<p>Skuteczność kliniczna dostępnych opcji terapeutycznych u chorych z cukrzycą typu 2 jest zróżnicowana w zależności od analizowanego leku. Odsetek chorych uzyskujących zawartość HbA1c &lt; 7% na końcu leczenia wynosi od 26% w terapii inhibitorami <math>\alpha</math>-glukozydazy do 63% w przypadku leczenia długo działającymi analogami eksenatydru i w istotny sposób zależy od wyjściowej zawartości HbA1c</p>	Nie podano informacji o źródłach finansowania badania; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów



Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [p.p.]: -0,65 vs bd.</li> <li>•HbA1c &lt; 7%: 36% vs bd.</li> </ul> <p><b>POPULACJA MIESZANA</b> <b>DET + BOLUS vs MIX 2x</b></p> <p>Badanie PREFER:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [p.p.]: -1,56 vs -1,23</li> <li>•HbA1c &lt; 7%: 60% vs 50%</li> </ul>		
<b>Frier 2013</b>	Przegląd badań klinicznych oceniających insulinę detemir w porównaniu z insuliną NPH u chorych z cukrzycą typu 1 i 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>przegląd systematyczny</u>;</li> <li>•<u>oceniana populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 1 lub 2</li> <li>•<u>oceniania interwencja</u>: insulina DET, NPH</li> </ul>	<p>Włączono 14 badań RCT, w tym 5 prób dotyczących DET w populacji:</p> <p><u>chorych nieleczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•<i>Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</i></li> </ul> <p><u>chorych leczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•<i>Haak 2005, PREDICTIVE BMI (Fajardo Montañana 2008), Rašlová 2004</i></li> </ul> <p>Pozostałe badania dotyczyły insuliny detemir stosowanej w populacji innej niż oceniana w raporcie</p>	<p><b>POPULACJA NIELECZONA INSULINA</b> <b>DET + OADs vs NPH + OADs</b></p> <p>Badanie Hermansen 2006:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [p.p.]: -1,8 vs -1,9; NS</li> <li>•zmiana FPG: NS</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: IS na korzyść DET</li> <li>•hipoglikemia: RR = 0,53, p &lt; 0,001</li> <li>•nocna hipoglikemia: RR = 0,45, p &lt; 0,0001</li> </ul> <p>Badanie Philis-Tsimikas 2006<sup>a</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [p.p.]: -1,5/-1,6 vs -1,7; NS</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: IS na korzyść DET</li> <li>•hipoglikemia: RR = 0,47, p = 0,019</li> <li>•nocna hipoglikemia: RR = 0,35, p = 0,031</li> </ul> <p><b>POPULACJA LECZONA INSULINA</b> <b>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</b></p> <p>Badanie Haak 2005:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [mmol/mol]: -2 vs -4, NS</li> <li>•hipoglikemia ogólna: NS</li> <li>•hipoglikemia nocna: NS</li> <li>•zmiana masy ciała: IS (na korzyść grupy DET)</li> </ul> <p>Badanie PREDICTIVE BMI:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c: NS</li> </ul>	<p>Insuliny DET i NPH stosowane u chorych z cukrzycą typu 2, którzy otrzymywali wcześniej wyłącznie OADs, odznaczają się podobnym wpływem na kontrolę glikemii, przy czym insulina detemir wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii i mniejszymi przyrostami masy ciała. Również w populacji pacjentów poddanych insulinoterapii stosowanie insuliny DET w porównaniu do insuliny NPH (obie w schemacie intensywnym) i mieszanek analogów odznacza się podobną kontrolą glikemii, przy istotnie mniejszych przyrostach masy ciała pacjentów</p>	<p>Novo Nordisk; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>•hipoglikemia ogółem: -38 p.p., p &lt; 0,0001</li> <li>•hipoglikemia nocna: -47 p.p., p &lt; 0,0001</li> <li>•poważna hipoglikemia: 0 vs 3</li> <li>•zmiana masy ciała: IS (na korzyść grupy DET)</li> </ul> <p><i>Badanie Rašlová 2004:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c: NS</li> <li>•hipoglikemia ogółem: RR = 0,89 (95% CI: 0,54; 1,45), p = 0,65</li> <li>•hipoglikemia nocna: -46 p.p., p = 0,04</li> <li>•zmiana masy ciała: IS (na korzyść grupy DET)</li> </ul>		
<b>Giugliano 2011</b>	Ocena zależności między wyjściową zawartością i zmianą HbA1c w czasie a odsetkiem chorych z cukrzycą typu 2 uzyskujących zawartość HbA1c < 7% w terapii analogami insuliny ludzkiej	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>przeгляд systematyczny:</u></li> <li>•<u>oceniaina populacja:</u> chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li>•<u>oceniaina interwencja:</u> insuliny bazowe, dwufazowe mieszanki insuliny, insuliny szybko działające lub schematy intensywnej insulinoterapii</li> </ul>	<p>Włączono 87 badań, w tym 6 prób dotyczących insuliny detemir w populacji: <u>chorych nieleczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•<i>4-T (Holman 2007), Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</i></li> </ul> <p><u>chorych leczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•<i>Haak 2005, Rašlová 2004</i></li> </ul> <p><u>chorych leczonych lub nieleczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•<i>PREFER (Liebl 2009)</i></li> </ul>	<p><b><u>POPULACJA NIELECZONA INS:</u></b> <b><u>DET + OADs vs NPH + OADs</u></b></p> <p><i>Badanie Hermansen 2006:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [p.p.]: -1,8 vs bd.</li> <li>•HbA1c &lt; 7%: 70% vs bd.</li> </ul> <p><i>Badanie Philis-Tsimikas 2006<sup>^</sup>:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [p.p.]: -1,5/-1,6 vs bd.</li> <li>•HbA1c &lt; 7%: 38% vs bd.</li> </ul> <p><b><u>DET + OADs vs MIX + OADs</u></b></p> <p><i>Badanie 4-T:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [p.p.]: -0,8 vs -1,1</li> <li>•HbA1c &lt; 7%: 28% vs 48%</li> </ul> <p><b><u>POPULACJA LECZONA INS</u></b> <b><u>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</u></b></p> <p><i>Badanie Haak 2005:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [p.p.]: -0,3 vs bd.</li> <li>•HbA1c &lt; 7% [p.p.]: 31% vs bd.</li> </ul> <p><i>Badanie Rašlová 2004</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [p.p.]: -0,65 vs bd.</li> <li>•HbA1c &lt; 7%: 36% vs bd.</li> </ul> <p><b><u>POPULACJA MIESZANA</u></b></p>	<p>W zależności od zastosowanego schematu leczenia częstość występowania zawartości HbA1c &lt; 7% u chorych z cukrzycą typu 2 wynosi od 28% do 70%. Terapia z udziałem insuliny bazowych w porównaniu do schematów zawierających mieszanki insuliny odznacza się mniejszym prawdopodobieństwem uzyskania docelowej zawartości HbA1c, ale także mniejszym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii i mniejszymi zmianami masy ciała chorych</p>	<p>Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania i odnośnie konfliktu interesów</p>

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
				<p><b>DET + BOLUS vs MIX 2*</b></p> <p>Badanie PREFER:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [p.p.]: -1,56 vs -1,23</li> <li>•HbA1c &lt; 7%: 60% vs 50%</li> </ul>		
<b>Giugliano 2011a</b>	Ocena skuteczności klinicznej analogów insuliny ludzkiej w uzyskiwaniu zawartości HbA1c w zakresie 6,5-8% u chorych z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>przeгляд systematyczny</u>;</li> <li>•<u>oceniajaca populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li>•<u>oceniajaca interwencja</u>: różne schematy insulinoterapii</li> </ul>	<p><u>Włączono</u> 53 badania, w tym 3 próby dotyczące DET w populacji:</p> <p><u>chorzych nieleczonych INS</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•4-T (Holman 2007), Hermansen 2006</li> <li><u>chorzych leczonych lub nieleczonych INS</u>:</li> <li>•PREFER (Liebl 2009)</li> </ul>	<p><b>POPULACJA NIELECZONA INS:</b></p> <p><b>DET + OADs vs NPH + OADs</b></p> <p>Badanie Hermansen 2006:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•średnia końcowa zawartość HbA1c (SD) [%]: 6,8 (0,7) vs bd.</li> <li>•HbA1c &lt; 7%: 70% vs bd.</li> </ul> <p><b>DET + OADs vs MIX + OADs</b></p> <p>Badanie 4-T:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•średnia końcowa zawartość HbA1c (SD) [%]: 7,6 (1) vs 7,3 (0,9)</li> <li>•HbA1c &lt; 7%: 28% vs 42%</li> </ul> <p><b>POPULACJA MIESZANA</b></p> <p><b>DET + BOLUS vs MIX 2*</b></p> <p>Badanie PREFER:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•średnia końcowa zawartość HbA1c (SD) [%]: 6.96 (0.8) v s 7.17 (0.9)</li> <li>•HbA1c &lt; 7%: 60% vs 50%</li> </ul>	Wyniki przeglądu wykazały, że zawartość HbA1c < 7% może być uzyskana przez 53% chorych. Najlepsze efekty kliniczne związane z uzyskaniem określonej docelowej zawartości HbA1c są obserwowane w przypadku intensywnej insulinoterapii. Określenie częstości występowania docelowej zawartości HbA1c w wyniku leczenia może być pomoce w dostosowaniu schematu leczenia indywidualnie dla każdego chorego	Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania i odnośnie konfliktu interesów
<b>Garg 2010</b>	Przeгляд danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analogów insuliny ludzkiej o długim działaniu i agonistów GLP-1 u chorych z cukrzycą typu 2 rozpoczynających insulinoterapię	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>przeгляд systematyczny badań klinicznych</u>;</li> <li>•<u>oceniajaca populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 2, nieleczeni INS (wyłącznie po OADs);</li> <li>•<u>oceniajaca interwencja</u>: insulina detemir lub glargine, agoniści receptora GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd)</li> </ul>	<p>Włączono 29 badań RCT, w tym 2 dotyczące DET w populacji chorych nieleczonych INS: Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</p> <p>Pozostałe badania dotyczyły leków, które nie były oceniane w raporcie lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator</p>	<p><b>POPULACJA NIELECZONA INSULINA</b></p> <p><b>DET + OADs vs NPH + OADs</b></p> <p>Badanie Hermansen 2006:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [p.p.]: -1,8 vs w.p.: -1,9 p.p.;</li> <li>•FPG na końcu obserwacji [mmol/l]: 6,9 vs 6,6;</li> <li>•dawka INS na końcu obserwacji: 36,1 vs 25,3 U/dzień</li> <li>•objawowa hipoglikemia: 4,92 vs 8,73 zdarz./paciento-rok</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: 1,2 vs 2,8</li> </ul> <p>Badanie Philis-Tsimikas 2006*:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [%]: -1,48/-1,58 vs</li> </ul>	Stosowanie insulin bazowych, takich jak insulina detemir, jako terapii dodanej do OADs jest skuteczną kliniczną opcją terapeutyczną u pacjentów z cukrzycą typu 2, ze słabą kontrolą pomimo leczenia doustnego	Badanie nie było finansowane ze środków zewnętrznych; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
				-1,74 •FPG [mmol/l] na końcu obserwacji: 7,17/8,61 vs 7,77 •zmiana masy ciała [kg]: 0,7/1,2 vs 1,6 •hipoglikemia: 16,0%/19,4% vs 32,3% •dawka INS na końcu obserwacji: 37/43 vs 33 U/dzień		
<b>Jensen 2010</b>	Ocena efektywności klinicznej terapii analogami insuliny ludzkiej o długim czasie działania w porównaniu z terapią innymi długo działającymi lub średnio długo działającymi analogami u chorych z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>przeгляд systematyczny badań klinicznych</u>;</li> <li>•<u>oceniana populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li>•<u>ocenia interwencja</u>: insulina detemir, glargine, NPH</li> </ul>	Włączono 13 badań RCT, w tym 2 dotyczące DET w populacji chorych nieleczonych INS: <i>Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</i> Pozostałe badania dotyczyły innych leków, insuliny detemir stosowanej w populacji innej niż oceniana w raporcie (chorzy z cukrzycą typu 2, nieleczeni INS) lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator	<p><b><u>DET + OADs vs NPH OADs</u></b></p> <p><i>Badanie Hermansen 2006:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana masy ciała [kg]: 1,2 vs 2,8, IS</li> <li>•dawka INS [U/kg]: 0,39 vs 0,26</li> <li>•hipoglikemia: 52% vs 67%, IS</li> </ul> <p><i>Badanie Philis-Tsimikas 2006:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana masy ciała [kg]: 0,7/1,2 vs 1,6, IS</li> <li>•dawka INS: 0,27/0,32 vs 0,23 U/kg</li> </ul>	Skuteczność ocenianych insulin była porównywalna, z tym, że w przypadku insuliny detemir w porównaniu z NPH konieczne było zużycie większej dawki leku, aby uzyskać kontrolę glikemii. Insulina detemir wiązała się z niższą częstością hipoglikemii i mniejszymi przyrostami masy ciała w porównaniu z insuliną NPH	Nie przedstawiono informacji na temat źródeł finansowania badania; autorzy zgłosili konflikt interesów
<b>Keating 2012</b>	Przeгляд badań klinicznych dotyczących terapii insuliną detemir	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>przeгляд systematyczny badań klinicznych</u>;</li> <li>•<u>oceniana populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 1 lub 2</li> <li>•<u>ocenia interwencja</u>: insulina detemir</li> </ul>	Włączono dużą liczbę badań klinicznych, w tym próby dotyczące DET w populacji: <u>chorych nieleczonych INS</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>•3 próby RCT: <i>4-T (Holman 2007, Holman 2009), Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</i></li> <li>•2 badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej: <i>PREDICTIVE (Lüddeke 2007, Dornhorst 2007; podgrupa nieleczona INS: Dornhorst 2008) i SOLVE (Khunti 2012, Khunti 2012a)<sup>s</sup></i></li> </ul> <u>chorych leczonych insuliną</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>•4 próby RCT: <i>Haak 2005, PREDICTIVE BMI (Fajardo</i></li> </ul>	<p><b><u>POPULACJA NIELECZONA INSULINĄ</u></b></p> <p><b><u>DET + OADs vs NPH + OADs</u></b></p> <p><i>Badanie Hermansen 2006:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [p.p.]: MD = 0,13 (95% CI: 0,00; 0,25)</li> <li>•chorzy z HbA1c ≤ 7,0%: 70% vs 74%, NS</li> <li>•chorzy z HbA1c ≤ 7,0%, bez hipoglikemii w ostatnich 12 tyg.: 26% vs 16%, p = 0,008</li> <li>•FPG [mmol/l] na końcu obserwacji: 6,9 vs 6,6</li> <li>•zmiana masa ciała [kg]: 1,2 vs 2,8, p &lt; 0,001</li> <li>•hipoglikemia: 64% vs 80%, p &lt; 0,001</li> <li>•ciężka hipoglikemia: 0,4% vs 3%</li> <li>•łagodna hipoglikemia: 41% vs 64%, p &lt;</li> </ul>	Efektywność kliniczną insuliny detemir u chorych nieleczonych wcześniej insuliną potwierdzono w badaniach z randomizacją i obserwacyjnych. Terapia tym lekiem wykazuje co najmniej taką samą skuteczność w poprawie kontroli glukemii jak terapia insuliną NPH lub mieszkanką analogów insuliny. Stosowanie tego leku wiąże się ze znacząco mniejszymi przyrostami masy ciała w porównaniu ze wspomnianymi powyżej komparatorami.	Badanie nie było finansowane ze źródeł zewnętrznych; nie podano informacji o konflikcie interesów

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
			<p><i>Montañana 2008</i>) i <i>Rašlová 2004</i></p> <p><u>chorych leczonych i nieleczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•<i>PREFER(Liebl 2009)</i></li> </ul> <p>Pozostałe badania dotyczyły populacji innych niż oceniana w raporcie lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator</p>	<p>0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•nocna hipoglikemia: 0% vs 0,4%</li> <li>•objawowa hipoglikemia: 52% vs 67%, p &lt; 0,001</li> <li>•profil bezpieczeństwa DET i NPH był zbliżony</li> </ul> <p><i>Badanie Philis-Tsimikas 2006</i>^:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•HbA1c [%] na końcu obserwacji: 7,40/7,50 vs 7,40</li> <li>•FPG [mmol/l] na końcu obserwacji: 7,17/8,61 vs 7,77</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: 0,7/1,2 vs 1,6</li> <li>•hipoglikemia: 16,0%/19,4% vs 32,3%</li> <li>•poważna hipoglikemia: 0%/1,2% vs 0%</li> <li>•nocna hipoglikemia: 2,4%/4,7% vs 13,4%, p &lt; 0,001</li> <li>•profil bezpieczeństwa DET i NPH był zbliżony</li> <li>•nie odnotowano różnic między grupami w zmianach wartości parametrów laboratoryjnych</li> </ul> <p><b><u>DET + OADs vs MIX + OADs:</u></b></p> <p><i>Badanie 4-T:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c: -1,2 vs -1,3 p.p.</li> <li>•chorzy z HbA1c ≤ 7,0%: 63,2% vs 49,4%, p = 0,02</li> <li>•chorzy z HbA1c ≤ 6,5%: 43,2% vs 31,9%, p = 0,03</li> <li>•zmiana FPG [mmol/l]: -2,6 vs -2,8</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: 5,7 vs 6,4</li> <li>•SAEs: 33,3% vs 44,7% p = 0,01</li> </ul> <p><b><i>Efektywność praktyczna DET ± OADs</i></b></p> <p><i>Badanie PREDICTIVE (Dornhorst 2008):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c: średnia: -1,3 p.p., p &lt; 0,0001</li> <li>•zmiana stężenia glukozy na czczo [mmol/l]: średnia: -3,7, p &lt; 0,0001</li> </ul>	<p>W populacji poddanej uprzednio insulinoterapii dane wskazują na nie mniejszą skuteczność insulin detemir i NPH (podawanych z insuliną bolusową) w poprawie kontroli glikemii, przy istotnie mniejszych przyrostach masy ciała i istotnie mniejszej lub porównywalnej częstości występowania hipoglikemii ogółem (w zależności od badania). Podobne wnioski wynikają z porównania leczenia insuliną detemir i bolusową w porównaniu z mieszkankami podawanymi 2 razy dziennie, z tą różnicą, że schemat intensywnej insulinoterapii wiąże się ze znamienne lepszą kontrolą glikemii w ocenie zawartości HbA1c na końcu okresu leczenia</p>	

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana masy ciała [kg]: średnia: -0,7, p &lt; 0,0001</li> <li><i>Badanie SOLVE (Khunti 2012, Khunti 2012a):</i></li> <li>•HbA1c na końcu obserwacji vs w.p. [%]: średnia: 7,5 vs 8,9, p &lt; 0,001</li> <li>•chorzy z HbA1c &lt; 7,0% na końcu obserwacji vs w.p.: 32,8% vs 7,4%</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: -0,6, p &lt; 0,001</li> <li>•dawka INS na końcu obserwacji vs w.p.: średnia: 22 vs 13 U/dzień</li> <li>•SADRs: 0,2%</li> <li>•ADRs: 0,9%, najczęstsze: zaburzenia ogólnoustrojowe, reakcje w miejscu iniekcji, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</li> <li>•poważna hipoglikemia na końcu obserwacji vs w.p. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ogółem: średnia: 0,005 vs 0,043 zdarz./pacjento-rok, p &lt; 0,001</li> <li>○nocna: średnia: 0 vs 0,006 zdarz./pacjento-rok, p &lt; 0,001</li> </ul> </li> <li>•łagodna hipoglikemia na końcu obserwacji vs w.p.: średnia: 1,832 vs 1,557, p &lt; 0,001</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><u>POPULACJA LECZONA INSULINA</u></b> <b><i>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</i></b></p> <p><i>Badanie Haak 2005:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c [p.p.]: MD = 0,16 (95% CI: 0,003; 0,312)</li> <li>•zmiana stężenia FPG: NS</li> <li>•średnia zmiana masy ciała [kg]: 1,0 vs 1,8, p &lt; 0,05</li> <li>•hipoglikemia ogółem: 46,2% vs 49,7%</li> <li>•hipoglikemia nocna: 15,8% vs 23,6%</li> </ul> <p><i>Badanie PREDICTIVE BMI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•HbA1c ≤ 7%, bez epizodów hipoglikemii: NS</li> </ul>		

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
				<ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana stężenia FPG: NS</li> <li>•hipoglikemia ogółem: 34,7% vs 65,3%, p &lt; 0,0001</li> <li>•hipoglikemia nocna: 30,1% vs 69,9%, p &lt; 0,0001</li> </ul> <p><i>Badanie Rašlová 2004:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c: NS</li> <li>•zmiana stężenia FPG: NS</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: 0,51 vs 1,13, p &lt; 0,05</li> <li>•hipoglikemia ogółem: 34,6% vs 36,1%</li> <li>•łagodna hipoglikemia: 23,9% vs 23,2%</li> <li>•poważna hipoglikemia: 1,1% vs 0,5%</li> <li>•objawowa hipoglikemia: 23,9% vs 25,3%</li> <li>•nocna hipoglikemia: 14,9% vs 17,5%</li> </ul> <p><b><u>MIESZANA POPULACJA CHORYCH</u></b></p> <p><b><i>DET + BOLUS VS MIX 2*</i></b></p> <p><i>Badanie PREFER:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•średnia zmiana HbA1c [p.p.]: -1,56 vs -1,23</li> <li>•średnia końcowa zawartość HbA1c [%]: 6,96 vs 7,17, p &lt; 0,01</li> <li>•średnia zmiana FPG [mmol/l]: -2,94 vs -2,88</li> <li>•średnia zmiana masy ciała [kg]: 2,4 vs 2,1</li> </ul>		
<b>Ligthelm 2011</b>	Ocena skuteczności analogów insuliny ludzkiej w rutynowej praktyce klinicznej u chorych z cukrzycą typu 2 na podstawie badań obserwacyjnych. Porównanie wyników badań obserwacyjnych z próbami z randomizacją i ocena roli badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>przegląd systematyczny badań klinicznych:</u></li> <li>•<u>oceniana populacja:</u> chorzy z cukrzycą typu 2 stosujący OADs i wymagający INS</li> <li>•<u>oceny interwencji:</u> analogi insuliny ludzkiej (w tym</li> </ul>	Włączono 11 badań obserwacyjnych, w tym 1 dotyczące DET u chorych leczonych wcześniej insuliną lub nie: <i>PREDICTIVE (Dornhorst 2007, podgrupa nieleczona INS: publikacja Dornhorst 2008)</i> . Opisano również 2 badania RCT: <i>Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</i> .	<p><b><u>POPULACJA NIELECZONA INSULINĄ</u></b></p> <p><b><i>Efektywność praktyczna DET ± OADs</i></b></p> <p><i>Badanie PREDICTIVE (Dornhorst 2008):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•chorzy stosujący OADs po 14. tyg. vs w.p.: MET: 71% vs 73%; SU: 46% vs 72%; TZD: 8% vs 13%; inhibitory α-glukozydazy: 5% vs 13%</li> <li>•zmiana HbA1c po 14. tyg.: 1,3 p.p., p &lt; 0,0001</li> </ul>	Prospektywne badania kohortowe potwierdzają skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa analogów insuliny ludzkiej w rutynowej praktyce klinicznej u chorych z cukrzycą typu 2, obserwowany w badaniach RCT.	Nie przedstawiono informacji na temat źródeł finansowania badania; autor zgłosił konflikt interesów

## Cukrzyca typu 2

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
	obserwacyjnych w dostarczaniu dowodów naukowych dotyczących insulinoterapii u chorych z cukrzycą typu 2	insulina detemir)	Pozostałe badania dotyczyły innych leków lub insuliny detemir stosowanej w populacji innej niż oceniana w raporcie (chorzy z cukrzycą typu 2, nieleczeni INS) lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator	<ul style="list-style-type: none"> <li>chorzy z kontrolą glikemii: 82%</li> <li>zmiana masy ciała po 14 tyg. [kg]: -0,7, p &lt; 0,0001</li> </ul>	W dłuższym okresie czasu terapia insulinami bazowymi (w tym DET) wiąże się z niższą częstością występowania hipoglikemii niż w warunkach kontrolowanych	
<b>Nelson 2011</b>	Ocena farmakokinetyki i farmakodynamiki, a także efektywności klinicznej insuliny detemir u chorych z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li><u>przegląd systematyczny badań klinicznych;</u></li> <li><u>oceniana populacja:</u> chorzy z cukrzycą typu 2</li> <li><u>oceniania interwencja:</u> insulina detemir, NPH</li> </ul>	<p>Włączono 15 badań klinicznych, w tym próby dotyczące insuliny detemir w populacji:</p> <p><u>chorzych nieleczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 próby RCT: 4-T (Holman 2007, Holman 2009), Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</li> <li>1 badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej: PREDICTIVE (Lüddecke 2007, Dornhorst 2007; podgrupa nieleczona INS: Dornhorst 2008)</li> </ul> <p><u>chorzych leczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 próby RCT: Haak 2005, PREDICTIVE BMI (Fajardo Montañana 2008)</li> </ul> <p>Pozostałe badania dotyczyły populacji innych niż oceniana w raporcie (chorzy z cukrzycą typu 2, nieleczeni INS) lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator</p>	<p><b><u>POPULACJA NIELECZONA INSULINA</u></b></p> <p><b><i>DET + OADs vs NPH + OADs</i></b></p> <p><i>Badanie Hermansen 2006:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c: -1,8 vs -1,9 p.p., NS</li> <li>zmiana odsetka chorych z hipoglikemią: -47% vs -55%, p &lt; 0,001 dla obu zmian</li> <li>zmiana masy ciała [kg]: 1,2 vs 2,8, p &lt; 0,001</li> </ul> <p><i>Badanie Philis-Tsimikas 2006<sup>^</sup>:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>HbA1c na końcu obserwacji [%]: 7,4/7,5 vs 7,35; NS</li> <li>FPG na końcu obserwacji [mmol/l]: 7,17/8,61 vs 7,77; NS</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko wystąpienia hipoglikemii ogółem było niższe o 53%, a hipoglikemii nocnej o 65% w grupie wieczornej iniekcji DET vs NPH, odpowiednio p &lt; 0,019 i p &lt; 0,031</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała [kg]: DET iniekcja wieczorna 0,7 vs NPH 1,6, p = 0,005</li> </ul> <p><b><i>DET + OADs vs MIX + OADs</i></b></p> <p><i>Badanie 4-T:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana masy ciała [kg]: średnia (SD): 3,6 (0,5) vs 5,7 (0,5), p &lt; 0,01</li> <li>mediana liczby zdarz. hipoglikemii/pacjento-rok: 1,7 vs 3</li> </ul> <p><b><i>Efektywność praktyczna DET ± OADs</i></b></p> <p><i>Badanie PREDICTIVE (Dornhorst 2008):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana HbA1c po 14. tyg.: średnia (SD): -1,3 (1,3) p.p., p &lt; 0,0001</li> <li>zmiana FPG/FBG po 14. tyg. [mmol/l]:</li> </ul>	<p>Wyniki badań kontrolowanych i prób prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają efektywność kliniczną insuliny detemir stosowanej w skojarzeniu z insuliną bolusową lub z OADs u chorych z cukrzycą typu 2</p>	Novo Nordisk; autor nie zgłosił konfliktu interesów



Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
				<p>średnia (SD): -3,7 (3,3), <math>p &lt; 0,0001</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana masy ciała [kg] po 14. tyg.: średnia (SD): -0,7 (3,5), <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>•chorzy z redukcją masy ciała <math>&gt; 3</math> kg: 13%</li> <li>•zmiana częstość hipoglikemii po 14. tyg.: średnia: -0,3 zdarz./pacjento-rok</li> <li>•dawka INS: średnia: 22 U/dzień</li> <li>•chorzy stosujący DET 1 raz/dzień: 82%</li> </ul> <p><b><u>POPULACJA LE CZONA INSULINA</u></b> <b><u>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</u></b></p> <p><i>Badanie PREDICTIVE BMI:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c: NS</li> <li>•FPG [mmol/l]: 8,8 (SD: 2,7) vs 8,9 (3,1), NS</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: 0,4 vs 1,9, <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>•RR hipoglikemii ogółem: 0,62, <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>•RR hipoglikemii ogółem: 0,43, <math>p &lt; 0,0001</math></li> </ul> <p><i>Badanie Haak 2005:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana masy ciała [kg]: 1,0 vs 1,8, <math>p = 0,017</math></li> <li>•FPG [mmol/l]: 7,5 (SD: 1,3) vs 7,6 (1,4), <math>p = 0,021</math></li> </ul>		
<b>Pollock 2011</b>	Przegląd badań dotyczących długo działających analogów insuliny ludzkiej stosowanych w rutynowej praktyce klinicznej u chorych z cukrzycą typu 2 i porównanie ich wyników z badaniami klinicznymi z randomizacją	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>przegląd systematyczny badań klinicznych</u>;</li> <li>•<u>oceniana populacja</u>: chorzy z cukrzycą typu 2;</li> <li>•<u>oceniania interwencja</u>: długo działające analogi insuliny ludzkiej (detemir, glargine)</li> </ul>	<p>Włączono 13 badań obserwacyjnych, w tym 1 dotycząca DET u chorych leczonych wcześniej insuliną lub nie: <i>PREDICTIVE (Dornhorst 2007, podgrupa nieleczona INS: publikacja Dornhorst 2008)</i>. Opisano również 2 badania RCT: <i>Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006</i></p> <p>Pozostałe badania dotyczyły innych leków lub insuliny</p>	<p><b><u>POPULACJA NIELE CZONA INSULINA</u></b> <b><u>Efektywność praktyczna DET ± OADs</u></b></p> <p><i>Badanie PREDICTIVE (Dornhorst 2008):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•zmiana HbA1c: średnia (SD): -1,3 (1,3) p.p.</li> <li>•zmiana FPG/FBG [mmol/l]: średnia (SD): -3,7 (3,3)</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: średnia: -0,7 (3,5), <math>p &lt; 0,0001</math></li> <li>•chorzy bez zmian lub ze zmniejszeniem masy ciała: 68%</li> </ul>	<p>Wyniki badań obserwacyjnych dotyczących insuliny detemir są zbieżne z badaniami RCT w okresie leczenia krótszym niż 4 miesiące. Dodatkową korzyścią uzyskiwaną w wyniku leczenia insuliną detemir w praktyce jest zmniejszenie masy ciała chorych, co w niewiele kim</p>	<p>Granty Lilly i częściowo Ossian; autorzy zgłosili konflikt interesów</p>

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
			detemir stosowanej w populacji innej niż oceniana w raporcie (chorzy z cukrzycą typu 2, nieleczeni INS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•dawka INS: 22 U/dzień</li> <li>•chorzy stosujący DET 2 razy/dzień: 18%</li> <li>•zmiana częstości hipoglikemii na końcu obserwacji vs w.p. [zdarz./pacjento-rok]: ogółem: 1,2 vs 1,4; poważnej: 0,1 vs 0,0; nocna: 0,4 vs 0,3</li> </ul>	stopniu jest zależne od zmian w suplementacji doustnej. W okresie obserwacji $\geq 12$ miesięcy dane z badań obserwacyjnych nie są wystarczające do oceny zależności efekt-dawka w przypadku insuliny detemir	
<b>Pontioli 2011</b>	Ocena skuteczności intensywnej insulinoterapii w trakcie pierwszego roku leczenia we wpływie na zmiany masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>przeгляд systematyczny, z metaanaliza</u></li> <li>•<u>oceniana populacja:</u> chorzy z cukrzycą typu 2;</li> <li>•<u>oceniania interwencja:</u> insulina ludzka, lispro, aspart, glargine, detemir, dwufazowe mieszanki insuliny ludzkich i jej analogów</li> </ul>	<p>Włączono 46 badań RCT, w tym 4 próby dotyczące DET w populacji:</p> <p><u>chorzych nieleczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•4-T (Holman 2007), Hermansen 2006</li> </ul> <p><u>chorzych leczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Rašlová 2004</li> </ul> <p><u>chorzych leczonych i nieleczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•PREFER (Liebl 2009)</li> </ul> <p>Pozostałe badania dotyczyły innych leków lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator</p>	<p><b>POPULACJA NIELECZONA INSULINA</b></p> <p><b>DET + OADs vs NPH + OADs</b></p> <p>Badanie Hermansen 2006:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•HbA1c na końcu obserwacji; w.p. [%]: 6,8; 8,6 vs 6,6;8,5</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: 1,1 vs 2,9</li> <li>•hipoglikemia: 64,0% vs 80,0%</li> <li>•dawka INS: 65,0 vs 44,0 U/dzień</li> </ul> <p><b>DET + OADs vs MIX + OADs</b></p> <p>Badanie 4-T:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•HbA1c na końcu obserwacji [%]: 7,6 vs 7,3;</li> <li>•zmiana masy ciała [kg]: 1,9 vs 4,7</li> <li>•dawka INS: 42,0 vs 30,2 U/dzień</li> <li>•hipoglikemia: 73,9% vs 91,9%</li> </ul> <p>W przypadku populacji chorych leczonych insuliną nie przedstawiono wyników metaanaliz osobno dla porównania insuliny detemir z założonym komparatorem</p>	Zwiększenie masy ciała u chorych z cukrzycą typu 2 w trakcie pierwszego roku insulinoterapii jest związane z intensywnością schematu leczenia oraz rodzajem insuliny. Podczas terapii insuliną detemir podawaną jako insulina bazowa obserwuje się istotnie mniejsze przyrosty masy ciała niż w przypadku innych insuliny o różnym czasie działania	Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania; autorzy nie zgłosili konfliktu interesów
<b>Pontioli 2012</b>	Ocena skuteczności klinicznej intensywnej insulinoterapii w trakcie pierwszego roku leczenia u chorych z cukrzycą typu 2; ocena czynników związanych ze zmianą zawartości HbA1c i częstością występowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>przeгляд systematyczny, z metaanaliza</u></li> <li>•<u>oceniana populacja:</u> chorzy z cukrzycą typu 2;</li> <li>•<u>oceniania interwencja:</u> insulina ludzka, lispro, aspart, glargine,</li> </ul>	<p>Włączono 67 badań RCT, w tym 5 prób dotyczących DET w populacji:</p> <p><u>chorzych nieleczonych INS:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•4-T (Holman 2007), Hermansen 2006, Phillis-Tsimikas 2006</li> </ul> <p><u>chorzych leczonych INS:</u></p>	<p><b>DET + OADs vs NPH + OADs</b></p> <p>Wynik metaanalizy (Hermansen 2006, Phillis-Tsimikas 2006):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•HbA1c na końcu obserwacji: SMD = 0,19 (95% CI: 0,07; 0,30) [p.p.]</li> <li>•Hipoglikemia: OR = 0,46 (95% CI: 0,46; 0,60)</li> <li>•nocna hipoglikemia [liczb.</li> </ul>	Insulina detemir w porównaniu z insuliną NPH u chorych nieleczonych wcześniej insuliną prowadzi do zmniejszenia częstości występowania hipoglikemii ogółem oraz hipoglikemii nocnej, przy porównywalnej kontroli	Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania; autorzy raportu nie zgłosili konfliktu interesów

Badanie	Cel badania	Metodyka badania	Włączone badania	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
	hipoglikemii	glulizyna detemir, dwufazowe mieszanki insuliny ludzkiej i jej analogów	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<i>Rašlová 2004</i> <u>chorych leczonych i nieleczonych INS:</u></li> <li>•<i>PREFER (Liebl 2009)</i> Pozostałe badania dotyczyły innych leków lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator</li> </ul>	zdarz./pacjento-rok]: SMD = -0,97 (95% CI: -1,22; -0,72), p = 0,016 W przypadku populacji chorych leczonych insuliną nie przedstawiono wyników metaanaliz osobno dla porównania insuliny detemir z założonym komparatorem	glikemii	
<b>Waugh 2010</b>	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa: analogów GLP-1, inhibitorów DPP-4, długodziałających analogów insuliny oraz tiazolidinedionów	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<u>przeгляд systematyczny, z metaanalizą</u></li> <li>•<u>oceniana populacja:</u> chorzy z cukrzycą typu 2;</li> <li>•<u>oceny interwencji:</u> eksenatyd, sitagliptyna, wildagliptyna, insulina glargine, insulina detemir oraz tiazolidinediony</li> </ul>	Włączono 4 badania RCT oceniające DET w populacji chorych leczonych lub nieleczonych wcześniej INS: <i>Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006, Haak 2005</i> i <i>PREDICTIVE BMI (Fajardo Montařana 2008)</i> Pozostałe badania dotyczyły innych leków lub zastosowano w nich nieodpowiedni komparator	<b><u>MIESZANA POPULACJA</u></b> <b><i>DET + OADs vs NPH + OADs</i></b> <b><i>lub</i></b> <b><i>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</i></b> <i>Wynik metaanalizy (Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006, Haak 2005 i Montařana 2008):</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Hipoglikemia ogółem: RR = 0,68 (95% CI: 0,54; 0,86)</li> <li>•Hipoglikemia nocna: RR = 0,54 (95% CI: 0,42; 0,68)</li> <li>•HbA1c: WMD = 0,07% (95% CI: -0,03%; 0,18%)</li> </ul>	W porównaniu z NPH insulina detemir jest równie skuteczną opcją terapeutyczną w celu zapewnienia chorym z cukrzycą typu 2 odpowiedniej kontroli glikemicznej, przy jednoczesnej obserwowanej redukcji częstości hipoglikemii nocnych	Nie sprecyzowano informacji na temat źródeł finansowania; autorzy raportu zgłosili konflikt interesów

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Nie stwierdzono błędów przy konstruowaniu strategii wyszukiwania. W ramach analizy weryfikacyjnej przeprowadzono własne wyszukiwanie (5 sierpnia 2014 r.). Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych po dacie złożenia wniosku ani bezzasadnie pominiętych przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca przeszukał następujące bazy podstawowe (3 lipca 2014 r.):

- MEDLINE przez PubMed,
- EmBase przez Elsevier,
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL),  
oraz dodatkowo:
- bibliografię odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych,
- rejestry badań klinicznych (National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov, Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research, www.novonordisk-trials.com),
- doniesienia konferencyjne American Diabetes Association Scientific Session (lata 2004-2013), European Association for the Study of Diabetes Annual Meeting (2004-2013), International Diabetes Federation World Diabetes Congress (2011, 2013), World Congress on Controversies to Consensus, Obesity and Hypertension (2008, 2010 i 2012), Annual World Congress on Insulin Resistance, Diabetes and Cardiovascular Disease (2010-2013), American Association of Clinical Endocrinologists Annual Meeting (2004-2014).

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	pacjenci z cukrzycą typu 2, ze szczególnym uwzględnieniem populacji chorych nie objętych aktualnie refundacją, tj. chorych nieleczonych wcześniej insuliną po niepowodzeniu terapii doustnej (definiowanej zgodnie z wytycznymi oraz polską praktyką kliniczną)		
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku chorych nieleczonych wcześniej insuliną: insulina detemir w połączeniu z OAD (DET + OAD)</li> <li>• w przypadku chorych leczonych wcześniej insuliną: insulina detemir w połączeniu z OAD (DET + OAD) lub w połączeniu z insuliną okołoposiłkową (DET + BOLUS ± OAD)</li> </ul>		
<b>Komparatory</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku chorych nieleczonych wcześniej insuliną: (NPH + OAD) insulina NPH z towarzyszącym leczeniem doustnym (OADs) lub mieszanki insuliny ludzkiej lub analogowej ± OAD (MIX ± OAD)</li> <li>• w przypadku chorych leczonych wcześniej insuliną: (NPH ± OAD) insulina NPH z lub bez towarzyszącego leczenia doustnego (OADs), mieszanki insuliny ludzkiej lub analogowej ± OAD (MIX ± OAD), (NPH + BOLUS ± OAD) z insuliną okołoposiłkową (ang. <i>prandial</i>)</li> </ul>	Inne niż spełniające kryteria włączenia	Brak uwag
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiana poziomu hemoglobiny glikowanej HbA1c po 12 tygodniach leczenia</li> <li>• odsetek chorych uzyskujących docelowy poziom glikemii</li> <li>• odsetek chorych uzyskujących docelowy poziom glikemii bez hipoglikemii</li> <li>• zmiana stężenia glukozy na czczo (FPG lub FBG)</li> <li>• częstości występowania przypadków hipoglikemii (ogółem, łagodnej, ciężkiej, nocnej, objawowej) wyrażony jako liczba chorych ze zdarzeniem lub liczba epizodów na osobo-okres</li> <li>• zmiana masy ciała</li> <li>• jakość życia oraz satysfakcja z leczenia</li> <li>• dawkowanie insuliny</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>		
<b>Typ badań</b>	Brak ograniczenia		

## 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 32 badania pierwotne, w tym 27 badań dotyczących pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (wskazanie nie objęte aktualnie refundacją) i 5 badań dotyczących pacjentów po leczeniu insuliną (aktualne wskazanie refundacyjne). Dwa randomizowane badania z grupą kontrolną (Hermansen 2006 i Philis-Tsimikas 2006) porównywały schematy DET + OAD vs NPH + OAD, a jedno (4-T opisane w publikacjach Holman 2007, Holman 2009 i Farmer 2011) schematy DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD w subpopulacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną. Dodatkowo 3 badania RCT (Haak 2005, PREDICTIVE BMI i Rašlová 2004) porównywały schematy DET + BOLUS vs NPH + BOLUS, a dwa (PREFER i Shanmugasundar 2012) schematy DET + BOLUS ± OAD vs MIX ± OAD w subpopulacji chorych leczonych wcześniej insuliną. Pozostałe publikacje to prospektywne badanie bez randomizacji lub badania oceniające skuteczność praktyczną Levemiru.

Tabela 12. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – pacjenci nieleczeni wcześniej insuliną

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja
<b>DET + OAD vs NPH + OAD</b>			
<b>Hermansen 2006</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	randomizowane brak zaślepienia wielośrodkowe (58) non-inferiority punktacja w skali Jadad – 3 okres obserwacji – 24 tygodnie	<u>Interwencja badana:</u> detemir (bazowa), we wstrzyknięciu podskórnym 2 × dziennie, przed śniadaniem i wieczorem + OAD  <u>Interwencja kontrolna:</u> insulina izofanowa (NPH) (bazowa), we wstrzyknięciu podskórnym 2 × dziennie, przed śniadaniem i wieczorem + OAD	<u>Kryteria włączenia:</u> - cukrzyca typu 2 - czas trwania cukrzycy ≥ 12 miesięcy - brak wcześniejszej insulinoterapii - zawartość HbA1c: 7,5-10,0% (niewłaściwa kontrola glikemii), pomimo terapii 1 lub 2 OAD w dawkach ≥ ½ zalecanej lub największej tolerowanej dawki przez ≥ 4 miesiące - chorzy w wieku ≥ 18 lat - BMI ≤ 35 kg/m <sup>2</sup>  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wtórna cukrzyca lub cukrzyca nastolatków (typu MODY, z ang. <i>maturity onset diabetes in youth</i> ) - retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki żółtej wymagające leczenia - upośledzenie funkcji wątroby (aktywność ALT ≥ 2 × GGN) - upośledzenie funkcji nerek (stężenie kreatyniny w osoczu ≥ 150 μmol/l (≥ 1,7 mg/dl)) - istotna klinicznie choroba sercowo-naczyniowa - nieświadomość hipoglikemii lub nawracające przypadki ciężkiej hipoglikemii - leki z grupy TZD - leki mogące wpływać na glikemię - ciąża lub kamienie piersią
<b>Philis-Tsimikas 2006</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	randomizowane brak zaślepienia wielośrodkowe (91) non-inferiority punktacja w skali Jadad – 3 okres obserwacji – 20 tygodni	<u>Interwencja badana:</u> detemir (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed śniadaniem lub wieczorem + OAD w stabilnych dawkach  <u>Interwencja kontrolna:</u> insulina izofanowa (NPH) (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie wieczorem + OAD w stabilnych dawkach	<u>Kryteria włączenia:</u> - cukrzyca typu 2 - czas trwania cukrzycy ≥ 12 miesięcy - brak wcześniejszej insulinoterapii - zawartość HbA1c: 7,5-11,0%, pomimo terapii ≥ 1 OAD przez ≥ 3 miesiące - wcześniejsze OAD: metformina lub lek zwiększający wydzielanie insuliny w monoterapii lub terapia skojarzona tymi lekami, w dawkach ≥ ½ zalecanej lub największej tolerowanej dawki - dozwolone: inhibitory α-glukozydazy, pod warunkiem że w skojarzeniu z innym OAD i leki z grupy TZD (jedynie u chorych z USA) - chorzy obu płci w wieku ≥ 18 lat - BMI ≤ 40 kg/m <sup>2</sup>  <u>Kryteria wykluczenia:</u> - jakkolwiek choroba (m.in. wątroby, nerek, serca) lub stan kliniczny mogący utrudnić udział chorego w próbie według badacza - retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie plamki żółtej wymagające leczenia - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze - jakiegokolwiek ograniczenie psychologiczne uniemożliwiające kontakt i współpracę chorego - nieświadomość hipoglikemii lub nawracające

			<p>przypadki ciężkiej hipoglikemii</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- leki z grupy TZD (chorzy z Europy)</li> <li>- monoterapia inhibitorami <math>\alpha</math>-glukozydazy</li> <li>- stosowanie OAD niezgodnie ze wskazaniami w danym kraju</li> <li>- stosowanie <math>\geq 1</math> leku mogącego wpływać na kontrolę glikemii (sterydy o działaniu ogólnoustrojowym, nieselektywne <math>\beta</math>-adrenolityki, inhibitory monoamini-ooksydazy)</li> <li>- bariera językowa uniemożliwiająca kontakt i współpracę chorego</li> </ul>
<b>DET <math>\pm</math> BOLUS + OAD vs MIX <math>\pm</math> BOLUS + OAD</b>			
<p><b>4-T</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk i Diabetes UK</p>	<p>randomizowane brak zaślepienia wieloośrodkowe (58) superiority punktacja w skali Jadad – 3 okres obserwacji – 52 i 156 tygodnie</p>	<p><u>Interwencja badana:</u> detemir (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 x dziennie przed snem + OAD</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> mieszanka insuliny aspart z zawiesiną protaminową aspart w stosunku 30%:70% (BIA) we wstrzyknięciu 2 x dziennie + OAD</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cukrzyca typu 2</li> <li>- czas trwania cukrzycy <math>\geq 12</math> miesięcy</li> <li>- brak wcześniejszej terapii insuliną</li> <li>- leczenie metforminą i pochodną SU przez <math>\geq 4</math> miesiące (lub monoterapia którymś z tych leków w przypadku przeciwwskazań) w największych tolerowanych dawkach</li> <li>- zawartość HbA1c 7,0-10,0% (niewłaściwa kontrola glikemii)</li> <li>- BMI <math>\leq 40</math> kg/m<sup>2</sup></li> <li>- chorzy obu płci w wieku <math>\geq 18</math> lat</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- retinopatia zagrażająca utratą wzroku</li> <li>- choroba serca (niestabilna dławica w wywiadzie, zawał serca w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy lub zastoinowa niewydolność serca III lub IV stopnia według klasyfikacji NYHA)</li> <li>- choroba wątroby lub aktywność ALT <math>\geq 2 \times</math> GGN</li> <li>- stężenie kreatyniny w osoczu <math>\geq 130</math> <math>\mu</math>mol/l</li> <li>- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (SBP <math>\geq 180</math> mmHg lub DBP <math>\geq 105</math> mmHg)</li> <li>- nieświadomość hipoglikemii lub nawracające przypadki ciężkiej hipoglikemii</li> <li>- leczenie TZD w wywiadzie</li> <li>- leczenie 3 OAD w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy</li> <li>- przewidywane zmiany leków skojarzonych, mogące wpływać na kontrolę glikemii</li> <li>- możliwość zajścia w ciążę</li> </ul>

Tabela 13. Charakterystyka pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – pacjenci nieleczeni wcześniej insuliną

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana populacja	Liczba włączonych pacjentów	Ocena jakości NICE /NOS**	Klasyfikacja AOTM	Liczba ośrodków	Sponsor
<b>DET</b>							
<b>Prospektywne badania bez grupy kontrolnej</b>							
<b>Echtay 2013</b>	24 tyg.	chorzy nieleczeni INS	2155	6/8	IVA	wieloośrodkowe (4 kraje)	Novo Nordisk
<b>IDEALS</b> (Belhadj 2012)	24 tyg.	chorzy nieleczeni INS	1974	6/8	IVA	wieloośrodkowe (Algieria)	Novo Nordisk
<b>LIGHT</b> (Vergès 2012)	12 tyg.	chorzy nieleczeni INS	1970	D****; Z**; E•	IIIA	761 (Francja)	Novo Nordisk
<b>PREDICTIVE</b>	Lüddecke 2007	mieszana populacja*	12720	7/8	IVA	wieloośrodkowe (19 krajów)	Novo Nordisk
	Dornhorst 2007		średnia 14,4 tyg.			12981	
	Dornhorst 2008	chorzy nieleczeni INS	2377				
<b>SOLVE</b> (Khunti 2012, Khunti 2012a, Caputo 2013, Liebl 2013, Yale 2013)	24 tyg.	chorzy nieleczeni INS	17633	8/8	IVA	2817 (10 krajów, w tym Polska)	Novo Nordisk
<b>DET ± OAD vs MIX ± OAD</b>							
<b>Prospektywne badanie bez randomizacji z grupą kontrolną</b>							
<b>A1ChIEVE</b>	24 tygodnie	mieszana populacja	włączono 66726 chorych (44872 [67,2%] nieotrzymujących wcześniej insuliny)	D****; Z**; E••	IIIA	3166	Novo Nordisk
<b>DET + OAD vs NPH + OAD</b>							
<b>Prospektywne badanie bez randomizacji z grupą kontrolną</b>							
<b>DE-LIGHT</b>	24 tygodnie	chorzy nieleczeni wcześniej INS	8125	D****; Z**; E••	IIIA	1880 (Niemcy)	bd.
<b>Badania retrospektywne z grupą kontrolną</b>							
<b>DET vs NPH</b>							
<b>Buysman 2011 (HIPAA)</b>	1 kwiecień 2004 – 31 maj 2009	chorzy nieleczeni wcześniej INS	1876	D****; Z*; E***	IVB	wieloośrodkowe	Novo Nordisk Pharmaceuticals Inc.
<b>Hall 2011 (THIN)</b>	2000 - 2007	chorzy nieleczeni wcześniej INS	585	D****; Z*; E***	IVA	wieloośrodkowe (381)	Sanofi-Aventis
<b>Badania retrospektywne z grupą kontrolną</b>							
<b>DET vs NPH vs MIX</b>							
<b>Eliasson 2014 (NDR, PDR, CDR, VEGA)</b>	1 lipiec 2005 – 31 grudzień 2010	chorzy nieleczeni wcześniej INS	4397	D****; Z**; E***	IVA	wieloośrodkowe	bd.
<b>Gordon 2010 (THIN)</b>	lipiec 2002 - grudzień 2006	chorzy nieleczeni wcześniej INS	5812	D****; Z**; E***	IVA	wieloośrodkowe (211)	Sanofi-Aventis

\* Chorzy leczeni wcześniej OADs i/lub INS, lub nieleczeni z powodu cukrzycy typu 2.

\*\* D - dobór pacjentów; Z - czynniki zakłócające; E - ocena efektów zdrowotnych.

Tabela 14. Charakterystyka badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – pacjenci nieleczeni wcześniej insuliną

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja
<b>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</b>			
<b>Haak 2005</b> <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	randomizowane brak zaślepienia wieloośrodkowe (63) non-inferiority punktacja w skali Jadad – 2 okres obserwacji – 26 tygodnie	<u>Interwencja badana:</u> insulina detemir (bazowa) we wstrzyknięciu podskórnym, 1 × dziennie przed snem lub 2 × dziennie, rano i przed snem + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu podskórnym, bezpośrednio przed każdym posiłkiem <u>Interwencja kontrolna:</u> insulina izofanowa (NPH) (bazowa) we wstrzyknięciu podskórnym, 1 × dziennie przed snem lub 2 × dziennie, rano i przed snem + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu podskórnym bezpośrednio przed każdym posiłkiem	<u>Kryteria włączenia:</u> - cukrzyca typu 2 - czas trwania cukrzycy ≥12 miesięcy - leczenie insuliną przez ≥2 miesiące (w tym insulina ba-zowa w dawce ≥30% całkowitej dobowej dawki insuliny) - zawartość HbA1c ≤ 12,0% - wiek ≥ 35 lat <u>Kryteria wykluczenia:</u> - retinopatia proliferacyjna - niekontrolowane nadciśnienie - upośledzenie funkcji wątroby lub nerek - problemy z sercem - nawracające przypadki ciężkiej hipoglikemii - stosowanie OAD w trakcie 2 miesięcy badania - całkowita dawka insuliny bazowej >100 U/dobę - ciąża lub karmienie piersią
<b>PREDICTIVE BMI</b> <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	randomizowane brak zaślepienia wieloośrodkowe (41) non-superiority punktacja w skali Jadad – 3 okres obserwacji – 26 tygodnie	<u>Interwencja badana:</u> insulina detemir (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed snem + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu, 3 × dziennie pod-czas głównych posiłków +/- metformina w stabilnych dawkach w zakresie 1000-2550 mg/dzień <u>Interwencja kontrolna:</u> insulina izofanowa (NPH) (bazo-wa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed snem + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu, 3 × dziennie podczas głównych posiłków +/- metformina w stabilnych dawkach w zakresie 1000-2550 mg/dzień	<u>Kryteria włączenia:</u> - cukrzyca typu 2 - leczenie insuliną 2 × dziennie (w tym ≥ 1 dawka w postaci mieszanki insuliny) przez ≥ 3 miesiące - zawartość HbA1c: 7,5-11,0% - chorzy obu płci w wieku ≥ 18 lat - BMI: 25,0-40,0 kg/m <sup>2</sup> <u>Kryteria wykluczenia:</u> - retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie płamki żółtej wymagające intensywnego leczenia w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy - niekontrolowane nadciśnienie tętnicze - jakkolwiek stan kliniczny utrudniający udział chorego w badaniu - całkowita dobową dawką insuliny ≥ 2 U/kg mc. - leczenie OAD, z wyjątkiem metforminy w dawce 1000-2550 mg/dzień przez wcześniejsze 2 miesiące - przewidywane jakiegokolwiek zmiany leków skojarzonych mogące wpływać na metabolizm glukozy - ciąża lub karmienie piersią
<b>Rašlová 2004</b> <u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk	randomizowane brak zaślepienia wieloośrodkowe (31) non-superiority punktacja w skali Jadad – 2 okres obserwacji – 26 tygodnie	<u>Interwencja badana:</u> insulina detemir (bazowa) we wstrzyknięciu podskórnym, 1 × dziennie przed snem lub 2 × dziennie, podczas śniadania i przed snem (w zależności od wcześniejszej terapii) + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu podskórnym, bezpośrednio przed posiłkami [okres leczenia: 22 tygodnie] <u>Interwencja kontrolna:</u> insulina izofanowa (NPH) (bazowa) we wstrzyknięciu podskórnym, 1 × dziennie przed	<u>Kryteria włączenia:</u> - cukrzyca typu 2, stwierdzona na podstawie wywiadu medycznego i wcześniejszego leczenia przeciwcukrzycowego - czas trwania cukrzycy ≥ 12 miesięcy - leczenie insuliną bazową (mieszaną dwufazową lub inną insuliną w skojarzeniu z OAD lub z insuliną posiłkową) 1 × lub 2 × dziennie przez ≥ 3 miesiące



ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja
		snem lub 2 × dziennie, podczas śniadania i przed snem (w zależności od wcześniejszej terapii) + insulina ludzka krótko działająca (HSI) (bolus) we wstrzyknięciu pod-skrónym, 30 minut przed posiłkami	<ul style="list-style-type: none"> <li>- całkowita dobową dawką insuliny &lt; 1,4 U/kg</li> <li>- zawartość HbA1c &lt; 12,0%</li> <li>- chorzy obu płci w wieku ≥ 18 lat</li> <li>- BMI ≤ 40 kg/m<sup>2</sup></li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- istotne klinicznie zaburzenia</li> <li>- nieświadomość hipoglikemii lub nawracające przypadki ciężkiej hipoglikemii</li> <li>- ciąża lub karmienie piersią</li> <li>- alergia na insulinę</li> </ul>
<b>DET + BOLUS ± OAD vs MIX ± OAD</b>			
<p><b>PREFER</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novo Nordisk</p>	<p>randomizowane brak zaślepienia wieloośrodkowe (107) noninferiority punktacja w skali Jadad – 3 okres obserwacji – 26 tygodni</p>	<p><u>Interwencja badana:</u> detemir (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed lub po obiedzie (w zależności od decyzji lekarza) + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu, 3 × dziennie przed posiłkami</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> mieszanka insuliny aspart z zawiesiną protaminową aspart w stosunku 30%:70% (BIA) we wstrzyknięciu, 2 × dziennie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cukrzyca typu 2</li> <li>- czas trwania cukrzycy ≥ 6 miesięcy</li> <li>- leczenie 1 lub 2 OAD z lub bez o pośrednim czasie działania lub długo działającej insuliny podawanej 1 × dziennie</li> <li>- zawartość HbA1c: 7,0-12,0%</li> <li>- dorośli chorzy</li> <li>- BMI ≤ 40 kg/m<sup>2</sup></li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie płamki żółtej leczone laserowo w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy lub wymagające natychmiastowego leczenia</li> <li>- upośledzenie funkcji wątroby lub nerek (odpowiednio aktywność ALT ≥ 2 × GGN i stężenie kreatyniny ≥ 1,69 mg/dl) wymagające natychmiastowego leczenia</li> <li>- choroba serca (niestabilna dławica, zawał mięśnia sercowego w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy lub zastoinowa niewydolność serca III lub IV stopnia według klasyfikacji NYHA)</li> <li>- leczenie ≥ 3 OAD</li> <li>- leczenie krótko działającą insuliną lub mieszanką insulin ludzkich lub jej analogów przez ≥ 7 dni w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy</li> </ul>
<p><b>Shanmugasundar 2012</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak danych</p>	<p>randomizowane brak zaślepienia 1 ośrodek (Indie) superiority punktacja w skali Jadad – 2 okres obserwacji – 12 tygodni</p>	<p><u>Interwencja badana:</u> detemir (bazowa) we wstrzyknięciu, 1 × dziennie przed snem (pomiędzy 22.00 a 23.00) + insulina aspart (bolus) we wstrzyknięciu, 3 × dziennie bezpośrednio przed śniadaniem, obiadem (lunch) i kolacją (dinner) + OAD</p> <p><u>Interwencja kontrolna:</u> mieszanka insuliny ludzkiej krótko działającej (HSI) w skojarzeniu z insuliną izofanową (NPH) w stosunku 30%:70% (BHI) we wstrzyknięciu, 3 × dziennie 30 minut przed posiłkami + OAD</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cukrzyca typu 2</li> <li>- leczenie mieszanką insulin ludzkich (BHI) 2 × dziennie w dawce &gt;25 U w skojarzeniu z metforminą w dawce 2000 mg/dzień i pioglitazonem w dawce 30 mg/dzień</li> <li>- zawartość HbA1c &gt;7,0% (niewłaściwa kontrola cukrzycy)</li> <li>- hipoglikemia występująca po obiedzie (post-lunch) i/lub przed kolacją (pre-dinner)</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nieleczona retinopatia proliferacyjna lub zwyrodnienie płamki żółtej</li> <li>- badania czynności wątroby poza zakresem normy</li> <li>- stężenie kreatyniny w osoczu &gt;1,5 mg/dl</li> <li>- niewyrównana niewydolność serca,</li> </ul>

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja
			niestabilna dławica lub zawał serca w trakcie wcześniejszych 6 miesięcy - jakakolwiek ostra (ang. <i>acute</i> ) choroba towarzysząca - uzależnienie od alkoholu i narkotyków - brak zrozumienia stosowanego schematu leczenia - ciąża

Źródło: raport AOTM-DS-4350-2/2013

#### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Odnalezione przez wnioskodawcę badania RCT to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją. Zostały ocenione w skali Jadad na 2-3 pkt. (5 maksymalnych). Dość niski wynik spowodowany jest niezaślepieniem badań, pomimo ich randomizacji. Pozostałe odnalezione badania oceniające skuteczność praktyczną cechują się zróżnicowaną, ale z reguły wysoką oceną (szczegóły patrz rozdział 3.3.1.3. *Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy*).

#### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził jakościową syntezę wyników w sposób czytelny i kompletny. Ponadto, w przypadkach, gdzie było to możliwe, przeprowadzono również ilościową syntezę wyników. Metaanalizy badań Philis-Tsimikas 2006 i Hermansen 2006 dokonano w sposób właściwy.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono przez **pogrubienie**.

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną – badania RCT, część I

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		DET	komparator				RR (95% CI)	NNT (95% CI)
<b>DET + OAD vs NPH + OAD</b>								
Odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0%	Hermansen 2006	161/230 (70%)	172/233 (74%)	-	0,95 (0,84; 1,06)	-	-	-
Odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0% bez przypadków hipoglikemii	Hermansen 2006	77/230 (34%)	58/233 (25%)	-	<b>1,34</b> <b>(1,01; 1,80)</b>	<b>12</b> <b>(6; 336)</b>	-	-
Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem	Hermansen 2006	151/237 (64%)	191/238 (80%)	<b>0,79 (0,70; 0,89)</b>	-	<b>7</b> <b>(5; 12)</b>	<b>0,68 (0,46, 1,00)</b>	<b>7</b> <b>(5; 11)</b>
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany rano	32/165 (19,4%)	53/164 (32,3%)	<b>0,60 (0,41; 0,87)</b>	-	<b>8</b> <b>(5; 29)</b>		
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany wieczorem	27/167 (16%)		<b>0,49 (0,33; 0,74)</b>	-	<b>7</b> <b>(4; 14)</b>		
	Phillis-Tsimikas 2006 - łącznie	59/334 (17,7%)		<b>0,55 (0,40; 0,75)</b>	-	<b>7</b> <b>(5; 16)</b>		
Hipoglikemia nocna	Hermansen 2006	71/237 (30%)	112/238 (47%)	<b>0,64 (0,50; 0,80)</b>	-	<b>6</b> <b>(4; 12)*</b>	<b>0,56 (0,45, 0,70)</b>	<b>8</b> <b>(6; 13)</b>
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany rano	4/165 (2,4%)	22/164 (13,4%)	<b>0,18 (0,07; 0,49)</b>	-	<b>10 (6; 19)*</b>		
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany wieczorem	8/169 (4,7%)		<b>0,35 (0,16; 0,75)</b>	-	<b>12 (7; 38)*</b>		
	Phillis-Tsimikas 2006 - łącznie	12/334 (3,6%)		<b>0,27 (0,14; 0,52)</b>	-	<b>11 (7; 21)*</b>		
<b>Łagodna hipoglikemia</b>	Hermansen 2006	96/237 (41%)	153/238 (64%)	<b>0,63 (0,52; 0,75)</b>	-	<b>5</b> <b>(4; 7)</b>	-	-
<b>Łagodna hipoglikemia nocna</b>	Hermansen 2006	40/237 (17%)	84/238 (35%)	<b>0,48 (0,34; 0,66)</b>	-	<b>6</b> <b>(4; 10)</b>	-	-

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		DET	komparator				RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Ciężka hipoglikemia	Hermansen 2006	1/237 (0,4%)	6/238 (3%)	0,17 (0,03; 1,05)	-	-	0,40 (0,09, 1,69)	-
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany rano	0/165 (0%)	0/164 (0%)	NS	-	-		
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany wieczorem	2/169 (1,2%)		4,85 (0,44; 53,86)	-	-		
	Phillis-Tsimikas 2006 - łącznie	2/334 (0,6%)		2,46 (0,22; 27,33);	-	-		
Ciężka hipoglikemia nocna	Hermansen 2006	0/237 (0%)	1/238 (0,04%)	0,33 (0,03; 4,05)	-	-	-	-
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany rano	0/165 (0%)	0/164 (0%)	NS	-	-		
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany wieczorem	0/169 (0%)		NS	-	-		
	Phillis-Tsimikas 2006 - łącznie	0/334 (0%)		NS	-	-		
Objawowa hipoglikemia	Hermansen 2006	124/237 (52%)	160/238 (67%)	<b>0,78 (0,67; 0,90)</b>	-	<b>7 (5; 17)</b>	-	-
Objawowa hipoglikemia nocna	Hermansen 2006	51/237 (22%)	59/238 (25%)	0,87 (0,63; 1,20)	-	-	-	-
Liczba epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok	Hermansen 2006	8,60/237	15,96/238	<b>0,53 (0,42; 0,68)</b>	-	-	<b>0,52 (0,42, 0,65)</b>	
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany rano	1,43/165	2,43/164	0,68 (bd.; bd.)	-	-		
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany wieczorem	1,26/169		<b>0,47 (0,25; 0,88)</b>	-	-		
	Phillis-Tsimikas 2006 - łącznie	1,34/334		0,55 (bd.; bd.)	-	-		
Liczba epizodów hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok	Hermansen 2006	1,52/237	3,30/238	<b>0,45 (0,32; 0,64)</b>	-	-	<b>0,44 (0,32, 0,61);</b>	
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany rano	0,09/165	0,75/164	<b>0,13 (0,04; 0,44)</b>	-	-		

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		DET	komparator				RR (95% CI)	NNT (95% CI)
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany wieczorem	0,29/169		<b>0,35 (0,13; 0,91);</b>	-	-		
	Phillis-Tsimikas 2006 - łącznie	0,19/334		0,25 (bd.; bd.);	-	-		
Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej w przeliczeniu na pacjenta na rok	Hermansen 2006	0,01/237	0,08/238	-	-	-	-	-
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany rano	0/165	0/164	-	-	-		
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany wieczorem	0,03/169		-	-	-		
	Phillis-Tsimikas 2006 - łącznie	0,02/334		-	-	-		
Liczba epizodów hipoglikemii ciężkiej nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok	Hermansen 2006	0/237	0,01/238	-	-	-	-	-
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany rano	0/165	0/164	-	-	-		
	Phillis-Tsimikas 2006 – detemir podawany wieczorem	0/169		-	-	-		
	Phillis-Tsimikas 2006 - łącznie	0/334		-	-	-		
Liczba epizodów hipoglikemii łagodnej w przeliczeniu na pacjenta na rok	Hermansen 2006	3,67/237	7,14/238	<b>0,48 (0,35; 0,65);</b>	-	-	-	-
Liczba epizodów hipoglikemii łagodnej nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok	Hermansen 2006	0,70/237	1,77/238	<b>0,39 (0,26; 0,58);</b>	-	-	-	-
Liczba epizodów hipoglikemii objawowej w przeliczeniu na pacjenta na rok	Hermansen 2006	4,92/237	8,73/238	<b>0,56 (0,42; 0,74)</b>	-	-	-	-
Liczba epizodów hipoglikemii objawowej nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok	Hermansen 2006	0,81/237	1,52/238	<b>0,54 (0,34; 0,85)</b>	-	-	-	-
<b>DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD</b>								
Odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0%	4-T - 52 tyg.	65/234 (27,8%)	98/235 (41,7%)	<b>0,67 (0,51; 0,86)</b>	-	<b>8 (5; 19)</b>	-	-
	4-T - 156 tyg.	148/234 (63,2%)	116/235 (49,4%)	<b>1,28 (1,09; 1,51)</b>	-	<b>8 (5; 21)</b>	-	-
Odsetek chorych z HbA1c ≤ 6,5%	4-T - 52 tyg.	19/234 (8,1%)	40/235 (17,0%)	<b>0,48 (0,29; 0,79)</b>	-	<b>12 (7; 34)</b>	-	-
	4-T - 156 tyg.	101/234 (43,2%)	75/235 (31,9%)	<b>1,35 (1,07; 1,72)</b>	-	<b>9 (6; 41)</b>	-	-

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		DET	komparator				RR (95% CI)	NNT (95% CI)
Odsetek chorych z HbA1c ≤ 6,5% bez przypadków hipoglikemii	4-T - 52 tyg.	15/234 (6,4%)	21/235 (8,9%)	0,72 (0,38; 1,34)	-	-	-	-
Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem	4-T - 52 tyg.	173/234 (73,9%)	216/235 (91,9%)	-	<b>0,80 (0,73; 0,87)</b>	<b>6 (5; 9)</b>	-	-
	4-T - 156 tyg.	103/234 (44,0%)	116/235 (49,4%)	-	0,89 (0,73; 1,08)	-	-	-
Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia łagodna	4-T - 52 tyg.	110/234 (47,0%)	169/235 (71,9%)	-	<b>0,65 (0,56; 0,76)</b>	<b>5 (4; 7)</b>	-	-
	4-T - 156 tyg.	77/234 (32,9%)	80/235 (43,0%)	-	0,97 (0,75; 1,25)	-	-	-
Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka	4-T - 52 tyg.	4/234 (1,7%)	11/235 (4,7%)	-	0,37 (0,12; 1,07)	-	-	-
	4-T - 156 tyg.	2/234 (0,9%)	6/235 (2,6%)	-	0,33 (0,08; 1,43)	-	-	-
Liczba epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok	4-T - 52 tyg.	2,3/234	5,7/235	-	0,40 (bd.; bd.)	-	-	-
	4-T - 156 tyg.	1,7/234	3,0/235	-	(bd.)	-	-	-

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną – badania RCT, część II

Punkt końcowy	Badanie	DET		komparator		MD (95% CI)	MD (95% CI)
		Wartość końcowa (SD) [%]	Średnia zmiana (SD)	Wartość końcowa (SD) [%]	Średnia zmiana (SD)		
<b>DET + OAD vs NPH + OAD</b>							
Zmiana zawartości HbA1c	Hermansen 2006	6,58 (0,06)	-1,8 (bd.)	6,46 (0,06)	-1,9 (bd.)	0,13 (0,00; 0,25)	<b>0,15 (0,05, 0,26)</b>
	Philis-Tsimikas 2006 – detemir podawany rano	7,50 (0,96)	-1,58 (1,07)	7,35 (0,93)	-1,74 (1,08)	0,13 (-0,07; 0,32)	
	Philis-Tsimikas 2006 - detemir podawany wieczorem	7,40 (0,77)	-1,48 (1,01)			0,10 (-0,08; 0,29)	
Zmiana stężenia glukozy na czczo	Hermansen 2006	6,9 (bd.)	-4,2 (bd.)	6,6 (bd.)	-4,2 (bd.)	0,32 (-0,02; 0,66)	<b>0,24 (-0,03, 0,51)</b>
	Philis-Tsimikas 2006 – detemir podawany rano	8,61 (2,10)	-2,84 (2,93)	7,77 (2,95)	-3,70 (3,70)	<b>0,88 (0,31; 1,5)</b>	

Punkt końcowy	Badanie	DET		komparator		MD (95% CI)	MD (95% CI)
		Wartość końcowa (SD) [%]	Średnia zmiana (SD)	Wartość końcowa (SD) [%]	Średnia zmiana (SD)		
	Philis-Tsimikas 2006 – detemir podawany wieczorem	7,17 (2,05)	-3,73 (3,49)			-0,46 (-1,05; 0,13)	
	Philis-Tsimikas 2006 - łącznie	7,88 (2,07)	-3,29 (3,23)			0,11 (-0,34; 0,56)	
Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej	Hermansen 2006	83,6	1,2 (3,24)	85,1 (bd.)	2,8 (3,24*)	<b>-1,58</b> <b>(-2,18; -0,98)</b>	-
	Philis-Tsimikas 2006 – detemir podawany rano	(bd.)	1,2 (bd.)	(bd.)	1,6 (bd.)	-0,4	-
	Philis-Tsimikas 2006 - detemir podawany wieczorem	(bd.)	0,7 (bd.)			<b>-0,9</b>	-
<b>DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD</b>							
Zmiana zawartości HbA1c	4-T - 52 tyg.	7,6 (1,0)	-0,8 (1,0)	7,3 (0,9)	-1,3 (1,1)	<b>0,5</b> <b>(0,31; 0,69)</b>	-
	4-T - 156 tyg.	6, (6,6; 7,1)	-1,2 (1,53)	7,1 (6,9; 7,3)	-1,3 (1,53)	0,1 (-0,36; 0,56)	-
Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej	4-T - 52 tyg.	(bd.)	1,9 (4,2)	(bd.)	4,7 (4,0)	<b>-2,8</b> <b>(-3,54; -2,06)</b>	-
	4-T - 156 tyg.	(bd.)	3,6 (7,6)	(bd.)	5,7 (7,7)	<b>-2,1</b> <b>(-3,48; -0,72)</b>	-
Średnia końcowa całkowita punktacja ITSQ	4-T - 52 tyg.	84,1 (73,5; 93,2)	(bd.)	83,3 (74,2; 90,2)	(bd.)	0,8	-
Średnia zmiana całkowitej punktacji EQ-5D	4-T - 52 tyg.	0,78 (0,75; 0,81)	(bd.)	0,76 (0,73; 0,80)	(bd.)	0,02	-
	4-T - 156 tyg.	0,80 (0,77; 0,83)	(bd.)	0,76 (0,71; 0,80)	(bd.)	0,04	-

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej insuliną – badania RCT, część I

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		DET	komparator				RR (95% CI)	NNT (95% CI)
<b>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</b>								
Odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0% bez epizodów hipoglikemii	PREDICTIVE BMI	33/124 (27%)	39/146 (27%)	-	1,00 (0,67; 1,48)	-	-	-
Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ogółem	Haak 2005	152/341 (46,2%)	80/164 (49,7%)	-	0,91 (0,75; 1,12)	-	0,77 (0,55; 1,08)	-
	PREDICTIVE BMI	43/125 (34,7%)	95/146 (65,3%)	-	<b>0,53 (0,40; 0,69)</b>	<b>4</b> <b>(3;6)</b>		

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		DET	komparator				RR (95% CI)	NNT (95% CI)
	Rašlová 2004	74/191 (38,7%)	81/195 (41,5%)	-	0,93 (0,73; 1,19)	-		
Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia nocna	Haak 2005	52/341 (15,8%)	38/164 (23,6%)	-	<b>0,66 (0,46; 0,96)</b>	<b>13 (7;133)</b>	<b>0,57 (0,40, 0,81)</b>	<b>7 (5; 10)</b>
	PREDICTIVE BMI	37/152 (30,1%)	102/146 (69,9%)	-	<b>0,42 (0,31; 0,56)</b>	<b>3 (2;4)</b>		
	Rašlová 2004	31/191 (16,2%)	44/195 (22,6%)	-	0,72 (0,48; 1,08)	-		
Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia łagodna	Rašlová 2004	51/191 (26,7%)	53/195 (27,2%)	-	0,98 (0,71; 1,36)	-	-	-
Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia łagodna nocna	Rašlová 2004	15/191 (7,9%)	25/195 (12,8%)	-	0,61 (0,34; 1,11)	-	-	-
Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka	Haak 2005	7/341 (< 2%)	3/164 (< 2%)	-	1,12 (0,32; 3,95)	-	1,09 (0,36, 3,28)	-
	Rašlová 2004	2/191 (1,0%)	2/195 (1,0%)	-	1,04 (0,18; 5,74)	-		
Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka nocna	Rašlová 2004	0/191 (0,0%)	1/195 (0,5%)	-	0,34 (0,03; 4,11)	-	-	-
Liczba epizodów hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok	Haak 2005	8,44/341	10,20/164	-	0,84 (0,52; 1,36)	-	<b>0,69 (0,57, 0,84)</b>	-
	PREDICTIVE BMI	4,10/125	6,59/146	-	<b>0,62 (0,49; 0,79)</b>	-		
	Rašlová 2004	5,67/191	6,67/195	-	0,87 (0,55; 1,37)	-		
Liczba epizodów hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok	Haak 2005	1,15/341	1,15/164	-	1,02 (0,55; 1,89)	-	<b>0,60 (0,36, 0,98)</b>	-
	PREDICTIVE BMI	0,74/125	1,47/146	-	<b>0,43 (0,28; 0,66)</b>	-		
	Rašlová 2004	1,00/191	1,88/195	-	<b>0,54 (0,30; 0,97)</b>	-		
<b>DET + BOLUS ± OAD vs MIX ± OAD</b>								
Odsetek chorych z HbA1c ≤ 7,0%	PREFER	311/518 (60%)	85/170 (50%)	<b>1,20 (1,03; 1,43)</b>	-	<b>10 (6; 69)</b>	-	-
	Shanmugasundar 2012	4/25 (16%)	4/25 (16%)	1,00 (0,30; 3,33)	-	-		
Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia nocna	PREFER	40/537 (7,4%)	13/178 (7,3%)	-	1,02 (0,57; 1,86)	-	-	-
	Shanmugasundar 2012	8/25	12/25	-	0,67 (0,33; 1,32)	-		



Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	RB (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		DET	komparator				RR (95% CI)	NNT (95% CI)
		(32%)	(48%)					
Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia łagodna	PREFER	167/537 (31%)	49/178 (28%)	-	1,13 (0,87; 1,49)	-	-	-
	Shanmugasundar 2012	15/25 (60%)	20/25 (80%)	-	0,75 (0,49; 1,08)	-		
Liczba i odsetek chorych, u których wystąpiła hipoglikemia ciężka	PREFER	5/537 (0,9%)	0/178 (0,0%)	-	3,65 (0,36; 37,53)	-	-	-
	Shanmugasundar 2012	3/25 (12%)	2/25 (8%)	-	1,50 (0,32; 7,09)	-		

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej insuliną – badania RCT, część II

Punkt końcowy	Badanie	DET		komparator		MD (95% CI)	MD (95% CI)
		Wartość końcowa (SD) [%]	Średnia zmiana (SD)	Wartość końcowa (SD) [%]	Średnia zmiana (SD)		
<b>DET + BOLUS vs NPH + BOLUS</b>							
Zmiana zawartości HbA1c	Haak 2005	7,6 (0,1)	-0,2 (bd.)	7,5 (0,1)	-0,4 (bd.)	0,16 (0,003; 0,312)	0,056 (-0,162, 0,273)
	PREDICTIVE BMI	7,8 (1,1)	-1,1 (bd.)	7,8 (1,0)	-1,0 (bd.)	-0,1	
	Rašlová 2004	7,5 (bd.)	-0,6 (bd.)	7,5 (bd.)	-0,58 (bd.)	<b>-0,062</b> <b>(-0,249, 0,125)</b>	
Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo w stosunku do wartości wyjściowej	Haak 2005	9,7 (0,2)	-0,5 (bd.)	9,6 (0,3)	-0,6 (bd.)	<b>0,11</b> <b>(-0,40; 0,63)</b>	-
	PREDICTIVE BMI	8,8 (2,7)	-2,0 (bd.)	8,9 (3,1)	1,2 (bd.)	0,8 (bd.)	
	Rašlová 2004	7,8 (0,13)	(bd.)	7,32 (0,12)	(bd.)	(bd.)	
Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej	Haak 2005	(bd.)	1,0 (bd.)	(bd.)	1,8 (bd.)	<b>-0,79</b> <b>(-1,44; -0,14)</b>	<b>-0,83</b> <b>(-1,23, -0,43)</b>
	PREDICTIVE BMI	79,8 (bd.)	0,4 (4,18)	84,2 (bd.)	1,9 (4,18)	<b>-1,5</b> <b>(-2,8; -0,8)</b>	
	Rašlová 2004	(bd.)	0,51 (3,07)	(bd.)	1,13 (2,96)	-0,62 (-1,22; -0,02)	
<b>DET + BOLUS ± OAD vs MIX ± OAD</b>							
Średnia zmiana zawartości HbA1c w stosunku do wartości wyjściowej	PREFER	6,96 (bd.)	-1,56 (0,97)	7,17 (bd.)	-1,23 (0,97)	<b>-0,234</b> <b>(-0,398; -0,070)</b>	-

Punkt końcowy	Badanie	DET		komparator		MD (95% CI)	MD (95% CI)
		Wartość końcowa (SD) [%]	Średnia zmiana (SD)	Wartość końcowa (SD) [%]	Średnia zmiana (SD)		
	PREFER - populacja leczona wcześniej insuliną	(bd.)	-1,21	bd.	-0,75	<b>-0,46</b>	
	Shanmugasundar 2012	8,2 (1,0)	-1,2 (0,6)	7,9 (0,8)	-1,1 (0,5)	-0,1 (-0,41; 0,21)	
Średnia zmiana stężenia glukozy na czczo w stosunku do wartości wyjściowej	PREFER	8,27 (bd.)	-2,94 (bd.)	8,07 (bd.)	-2,88 (bd.)	0,21 (-0,23; 0,66)	-
	Shanmugasundar 2012	6,2 (0,8)	-4,2 (bd.)	5,7 (1,0)	-3,6 (bd.)	-0,6 (bd.; bd.);	
Średnia zmiana masy ciała w stosunku do wartości wyjściowej	PREFER	bd.	2,4 (4,1)	bd.	2,1 (4,0)	0,3 (-0,39; 0,99)	-
	Shanmugasundar 2012	86,9	1,38 (0,34)	76,0 (11,6)	1,45 (0,33)	-0,07 (-0,26; 0,12)	

Tabela 19. Skuteczności insuliny detemir na podstawie badań bez grupy kontrolnej

Punkt końcowy	Badania prospektywne	Retrospektywne badania na podstawie rejestru
Zmiana HbA1c	-0,86 do -2,0	-0,96 do -1,10
HbA1c ≤ 6,5%	12,0% do 19,0%	bd.
HbA1c ≤ 7,0%	20,0% do 40,3%	19,2% do 33,3%
Zmiana FPG	-3,1 do -4,3	bd.
Hipoglukemia	7,9% do 14,7%	4,1% do 5,9%
Hipoglikemia ciężka	0,1%	bd.
Zmiana masy ciała	Spadek: -0,5 do -0,7 Wzrost: 0,1 do 1,06	Wzrost: 0,20 do 0,40

Tabela 20. Skuteczność insuliny detemir na podstawie retrospektywnych badań z grupą kontrolną

Badanie	N		Okres obserwacji	Wartość parametru (SD)		Zmiana od wartości wyjściowej (SD); p	Różnica zmian (SD)
				Wyjściowa	Końcowa		
Eliasson 2014 <sup>^</sup> Średnia zawartość HbA <sub>1c</sub>	DET	158	12 miesięcy	8,4 (< 4)	7,7 (< 4) <sup>^^</sup>	< 4 (< 4)	DET vs NPH: NS DET vs MIX: NS
	NPH	2490		8,4 (< 4)	7,5 (< 4) <sup>^^</sup>	< 4 (< 4)	
	MIX	1749		8,3 (< 4)	7,5 (< 4)	< 4 (< 4)	
Eliasson 2014 Średnie BMI	DET	158	12 miesięcy	32,1 (7,1)	32,4 (7,2)	0,3 (2,3)	<b>DET vs NPH<sup>^^</sup>:</b> -0,1 (-0,39; 0,19)* <b>DET vs MIX:</b> <b>-0,5 (-0,87; -0,13)*</b>
	NPH	2490		30,9 (5,4)	31,3 (5,4)	0,4 (1,8)	
	MIX	1749		29,5 (5,4)	30,3 (5,8)	0,8 (2,3)	
Gordon 2010 Średnia zawartość HbA <sub>1c</sub>	DET	114	12 miesięcy	9,6 (1,7)	8,5 (1,6)	<b>-1,0 (2,0); p &lt; 0,001</b>	<b>Ogółem:</b> DET vs NPH: -0,00 (0,08); NS DET vs MIX: 0,03 (0,07)*; NS <b>HbA<sub>1c</sub> ≥ 8%:</b> DET vs NPH: -0,02 (0,09); NS DET vs MIX: 0,03 (0,08)*; NS <b>HbA<sub>1c</sub> ≥ 10%:</b> DET vs NPH: -0,09 (0,15); NS DET vs MIX: 0,09 (0,14)*; NS
	NPH	727		9,4 (1,6)	8,4 (1,5)	<b>-0,9 (1,6); p &lt; 0,001</b>	
	MIX	2528		9,5 (1,7)	8,3 (1,5)	<b>-1,2 (1,8) ; p &lt; 0,001</b>	
Gordon 2010 Średnia masa ciała	DET	101	12 miesięcy	bd.	89,5 (21,6)	<b>1,7 (5,2); p &lt; 0,001</b>	<b>DET vs NPH:</b> -0,6 (-1,69; 0,49)* <b>DET vs MIX:</b> <b>-1,6 (-2,73; -0,47)</b>
	NPH	665		bd.	90,4 (21,3)	<b>2,3 (5,2); p &lt; 0,001</b>	
	MIX	2329		bd.	87,1 (18,9)	<b>3,3 (5,7); p &lt; 0,001</b>	
Hall 2011 Średnia zawartość HbA <sub>1c</sub>	DET	140	1,5 (SD: 1,1) roku	bd. <sup>^^</sup>	9,1 (1,6)	bd.	bd.
	NPH	353	2,0 (SD: 1,7) lata	bd. <sup>^^</sup>	8,6 (1,2)	bd.	

Badanie	N	Okres obserwacji	Wartość parametru (SD)		Zmiana od wartości wyjściowej (SD); p	Różnica zmian (SD)
			Wyjściowa	Końcowa		
Gordon 2010 Analiza zmian HbA1c skorygowana o dawkę leku			<b>Ogółem:</b> DET vs NPH: -0,01 (0,13); NS <b>HbA1c ≥ 8%:</b> DET vs NPH: -0,08 (0,15); NS <b>HbA1c ≥ 10%:</b> DET vs NPH: -0,10 (0,25); NS			
Badanie	N	Okres obserwacji	n (%)			
Gordon 2010 częstość występowania hipoglikemii	DET	357	12 miesięcy	0,12 zdarzeń/pacjenta/rok		
	NPH	1463		0,14 zdarzeń/pacjenta/rok		
	MIX	3992		0,25 zdarzeń/pacjenta/rok		
Hall 2011 częstość występowania hipoglikemii	DET	165	1,5 (SD: 1,1) roku	8 (4,9%)		
	NPH	420	2,0 (SD: 1,7) lata	23 (5,5%)		

\* obliczono na podstawie dostępnych danych

^ w badaniu przedstawiono dane dla HbA1c przy użyciu nowych standardowych jednostek – mmol/mol, w celu porównania z pozostałymi badaniami przeliczono je na % (według kalkulatora na stronie [www.diabetes.co.uk](http://www.diabetes.co.uk)), ponieważ w nowym standardzie najniższą przeliczaną wartością jest 20 mmol/mol, która odpowiada 4% zawartości HbA1c, w przypadku odchyień standardowych wynoszących poniżej 20 mmol/mol zaznaczono ich wartość jako < 4%

^^ autorzy przedstawili dodatkowo wyniki oceny różnicy zmian dla insuliny detemir w porównaniu do insuliny NPH z wykorzystaniem trzech różnych modeli – bez dopasowania pod względem czynników zakłócających (model 1), oraz z dodatkową korekcją pod względem określonych czynników (model 2 oraz 3), w wyniku tej analizy nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą insuliny detemir a grupą insuliny NPH: MD = -0,1 (SD: 0,4), p = 0,77 (model 1), MD = -0,2 (SD: 0,4), p = 0,57, MD = -0,3 (SD: 0,4), p = 0,44

Tabela 21. Skuteczność insuliny detemir na podstawie prospektywnego badania z grupą kontrolną A1CHIEVE

Wyniki po 24 tygodniach leczenia; DET ± OADs vs MIX ± OADs							
Interwencja				Komparator			
N	Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	Średnia zmiana (SD)	N	Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)	Średnia zmiana (SD) [p.p.]
<b>Zmiana zawartości HbA1c [%]</b>							
8459	9,5 (1,6)	7,4 (1,1)	<b>-2,1 p.p. (1,6); p &lt; 0,001</b>	18459	9,5 (1,7)	7,3 (1,0)	<b>-2,2 (1,7); p &lt; 0,001</b>
<b>Zmiana stężenia glukozy na czczo [mmol/l]</b>							
8560	11,2 (3,2)	7,0 (1,9)	<b>-4,2 (3,2); p &lt; 0,001</b>	20678	11,1 (3,4)	7,1 (1,8)	<b>-4,0 (3,3); p &lt; 0,001</b>
<b>Zmiana masy ciała [kg]</b>							
9336	76,5 (16,3)	76,2 (15,4)	<b>-0,3 (4,0); p &lt; 0,001</b>	20446	70,2 (12,6)	70,5 (12,0)	<b>0,3 (3,5); p &lt; 0,001</b>
Sposób prezentacji danych	Interwencja			Komparator			
	Średnia w.p. vs w.k. (po 24 tyg.)		Istotność zmiany	Średnia w.p. vs w.k. (po 24 tyg.)		Istotność zmiany	
<b>Hipoglikemia ogółem</b>							
liczba zdarzeń na pacjento-rok	1,14 vs 1,33		bd.	0,95 vs 1,04		bd.	
% chorych z ≥ 1 zdarzeniem	4,1% vs 4,4%		p = 0,1982	4,0 vs 4,2%		p = 0,1886	
<b>Hipoglikemia nocna</b>							
liczba zdarzeń na pacjento-rok	0,27 vs 0,38		bd.	0,27 vs 0,20		bd.	
% chorych z ≥ 1 zdarzeniem	1,5% vs 1,7%		p = 0,3078	1,4% vs 1,1%		<b>p = 0,0007</b>	
<b>Łagodna hipoglikemia</b>							
liczba zdarzeń na pacjento-rok	1,06 vs 1,33		bd.	0,86 vs 1,04		bd.	
% chorych z ≥ 1 zdarzeniem	3,9% vs 4,4%		p = 0,0669	3,8% vs 4,2%		<b>p = 0,0113</b>	
<b>Ciężka hipoglikemia</b>							
liczba zdarzeń na pacjento-rok	0,07 vs 0,00		bd.	0,09 vs 0,00		bd.	
% chorych z ≥ 1 zdarzeniem	0,4% vs 0,01%		<b>p &lt; 0,0001</b>	0,5% vs 0,02%		<b>p &lt; 0,0001</b>	

Tabela 22. Skuteczność insuliny detemir na podstawie prospektywnego badania z grupą kontrolną DE-LIGHT

Wyniki po 24 tygodniach leczenia; DET + OADs vs NPH + OADs								
Interwencja				Komparator				Ocena istotności między grupami
N	Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)		N	Średnia w.p. (SD)	Średnia wartość po 24 tyg. (SD)		
<b>Zmiana zawartości HbA1c [%]</b>								
bd.	8,5	7,3		bd.	8,3	7,3 <sup>^</sup>		p = 0,385
<b>Zmiana stężenia glukozy na czczo [mmol/l]</b>								
bd.	9,8*	7,3*	-2,5*	bd.	9,5*	7,3*	-2,1*	<b>p = 0,004</b>
<b>Zmiana masy ciała [kg]</b>								
bd.	bd.	bd.	-1,16; p = 0,0003	bd.	bd.	bd.	-0,4; p = 0,4325	bd.
<b>Sposób prezentacji danych</b>				<b>Interwencja</b>		<b>Komparator</b>		<b>Ocena istotności między grupami</b>
<b>Hipoglikemia ogółem</b>								
średnia liczba zdarzeń/pacjento-rok				0,61		0,85		<b>p &lt; 0,0001</b>
liczba chorych z ≥ 1 zdarzeniem [liczba zdarzeń]				293 [797]		209 [527]		bd.
<b>Hipoglikemia nocna</b>								
średnia liczba zdarzeń/pacjento-rok				0,11		0,24		<b>p &lt; 0,0001</b>
liczba chorych z ≥ 1 zdarzeniem [liczba zdarzeń]				71 [139]		85 [146]		bd.
<b>Ciężka hipoglikemia</b>								
średnia liczba zdarzeń/pacjento-rok				0,0038		0,0081		<b>p = 0,0037</b>
liczba chorych z ≥ 1 zdarzeniem [liczba zdarzeń]				5 [5]		2 [5]		bd.

### Skuteczność kliniczna, schemat DET + OAD vs NPH + OAD w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną (aktualnie brak refundacji DET w tym wskazaniu)

Wyniki badań RCT Hermansen 2006 i Philis-Tsimikas 2006 wskazują, że schemat DET + OAD w porównaniu z NPH vs OAD charakteryzuje się:

- znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania kontroli glikemii ( $HbA1c \leq 7,0\%$ ) bez epizodów hipoglikemii: RB = 1,34 (95% CI: 1,01; 1,80), NNT = 12 (95% CI: 6; 336) (*Hermansen 2006*);
- nie gorszym (*non-inferiority*) wpływem na długookresową kontrolę glikemii (zmiana stężenia  $HbA1c$ ) (metaanaliza), oraz podobnym wpływem na zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (metaanaliza) oraz odsetkiem chorych z docelową zawartością  $HbA1c \leq 7,0\%$  (*Hermansen 2006*);
- podobnym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii ogółem: RR = 0,65 (95% CI: 0,39; 1,07),  $p = 0,0898$  (metaanaliza) przy istotnie mniejszym o 41% ryzyku wystąpienia hipoglikemii nocnej: RR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,74) ( $p < 0,0001$ ), NNT = 8 (95% CI: 6; 13) (metaanaliza); a także istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia łagodnych hipoglikemii: RR = 0,63 (95% CI: 0,52; 0,75); NNT = 5 (95% CI: 4; 7) (*Hermansen 2006*), łagodnych hipoglikemii nocnych: 0,48 (95% CI: 0,34; 0,66), NNT = 6 (95% CI: 4; 10) (*Hermansen 2006*) oraz objawowych hipoglikemii: RR = 0,78 (95% CI: 0,67; 0,90), NNT = 7 (95% CI: 5; 17) (*Hermansen 2006*), a także podobnym ryzykiem wystąpienia ciężkich hipoglikemii ( $p = 0,8642$ , metaanaliza) oraz ciężkich hipoglikemii nocnych;
- istotnie mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii ogółem i hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok, odpowiednio RR = 0,52 (95% CI: 0,42; 0,65) ( $p < 0,0001$ ) i RR = 0,44 (95% CI: 0,32; 0,61) ( $p < 0,0001$ ) (metaanaliza), a także łagodnych: RR = 0,48 (95% CI: 0,35; 0,65) ( $p < 0,001$ ) (*Hermansen 2006*), łagodnych nocnych: RR = 0,39 (95% CI: 0,26; 0,58) ( $p < 0,001$ ) (*Hermansen 2006*), objawowych: RR = 0,56 (95% CI: 0,42; 0,74) ( $p < 0,001$ ) (*Hermansen 2006*) i objawowych nocnych: RR = 0,54 (95% CI: 0,34; 0,85) ( $p = 0,008$ ) (*Hermansen 2006*);
- znamienne niższym przyrostem masy ciała: WMD = -1,26 (95% CI: -1,69; -0,82),  $p < 0,0001$  (metaanaliza);
- porównywalnymi dawkami ocenianych insulin (*Philis-Tsimikas 2006*).

### Skuteczność kliniczna, schemat DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną (aktualnie brak refundacji DET w tym wskazaniu)

Wyniki badania RCT o nazwie 4-T wskazują, że schemat DET ± BOLUS + OAD w porównaniu z MIX ± BOLUS + OAD charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na długookresową kontrolę glikemii (brak różnic w redukcji  $HbA1c$ ), brakiem różnic w odsetku chorych z  $HbA1c \leq 6,5\%$  bez przypadków hipoglikemii;
- istotnie wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia docelowego progu glikemii  $HbA1c \leq 7,0\%$ : RB = 1,28 (95% CI: 1,09; 1,51) ( $p = 0,02$ ), NNT = 8 (95% CI: 5; 21); oraz  $HbA1c \leq 6,5\%$ : RB = 1,35 (95% CI: 1,07; 1,72) ( $p = 0,03$ ), NNT = 9 (95% CI: 6; 41);
- znamienne niższą liczbą epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok ( $p < 0,001$ ), a także hipoglikemii łagodnych ( $p < 0,001$ ) i objawowych ( $p = 0,01$ ); przy braku różnic w ryzyku wystąpienia hipoglikemii ogółem, łagodnych, ciężkich i objawowych;
- istotnie niższym przyrostem masy ciała: MD = -2,1 kg (95% CI: -3,48; -0,72),  $p = 0,005$  i istotnie niższym zwiększeniem obwodu talii: MD = -1,8 cm (95% CI: -3,18; -0,42),  $p = 0,04$ ;
- istotnie lepszą jakością życia (MD = 0,8 pkt.,  $p < 0,04$ ), wyrażoną przez skorygowaną punktację kwestionariusza oceny zadowolenia z leczenia insuliną (ITSQ); oraz brakiem różnic w ocenie jakości życia kwestionariuszem EQ-5D;
- znamienne wyższą średnią końcową dawką insuliny (1,03 vs 0,78 U/kg,  $p < 0,001$ ).

**Skuteczność kliniczna, schemat DET + BOLUS vs NPH + BOLUS w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej insuliną (DET jest aktualnie refundowane w tym wskazaniu)**

Wyniki badań RCT Haak 2005, PREDICTIVE BMI i Rašlová 2004 wskazują, że schemat leczenia DET + BOLUS w porównaniu z NPH + BOLUS charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej, stężenie glukozy na czczo oraz odsetkiem chorych osiągających docelową glikemię  $HbA_{1c} \leq 7,0\%$  bez epizodów hipoglikemii;
- istotnie niższym o 43% ryzykiem wystąpienia hipoglikemii nocnej: RR = 0,57 (95% CI: 0,40; 0,81),  $p = 0,0015$ ; NNT = 7 (95% CI: 5; 10), podobnym ryzykiem hipoglikemii ogółem, łagodnych, łagodnych nocnych, ciężkich, ciężkich nocnych i objawowych;
- istotnie mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii i hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok, odpowiednio RR = 0,66 (95% CI: 0,57; 0,76),  $p < 0,0001$  i RR = 0,59 (95% CI: 0,36; 0,97),  $p = 0,038$ ; oraz znamienne mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii łagodnych i łagodnych nocnych, odpowiednio RR = 0,60 (95% CI: 0,51; 0,70),  $p < 0,0001$  i RR = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,60),  $p < 0,0001$ ; podobną liczbą epizodów hipoglikemii objawowych i objawowych nocnych;
- znamienne mniejszym przyrostem masy ciała: WMD = -0,83 kg (95% CI: -1,23; -0,43),  $p < 0,0001$ ; oraz istotnie, o 0,61 (95% CI: 0,32; 0,90)  $kg/m^2$  mniejszym zwiększeniem BMI,  $p < 0,0001$ ;
- znamienne większą satysfakcją z leczenia: MD = 1,98 (95% CI: 0,33; 3,63),  $p = 0,019$ .

**Skuteczność kliniczna, schemat DET + BOLUS ± OAD vs NPH + BOLUS ± OAD w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej insuliną (DET jest aktualnie refundowane w tym wskazaniu)**

Wyniki badania RCT o nazwie PREFER wskazują, że schemat leczenia DET + BOLUS w porównaniu z insulinami MIX podawanymi dwa razy dziennie charakteryzuje się:

- istotnie lepszą długookresową kontrolą glikemii (zmniejszenie HbA<sub>1c</sub> większe o 0,23 [95% CI: 0,07; 0,40];  $p = 0,0052$ ), różnice bardziej wyrażone w podgrupie chorych leczonych insuliną (populacja refundacyjna): MD = -0,42,  $p = 0,0129$ ;
- znamienne wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia kontroli glikemii ( $HbA_{1c} \leq 7\%$ ): RB = 1,21 (95% CI: 1,03; 1,45), NNT = 10 (95% CI: 6; 59);
- brakiem różnic w zmniejszaniu stężenia glukozy na czczo, ryzyku hipoglikemii, wpływie na zmianę masę ciała.

Wyniki badania RCT Shanmugasundar 2012 wskazują, że schemat leczenia DET ± OAD + BOLUS w porównaniu z insulinami MIX podawanymi trzy razy dziennie ± OAD charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na kontrolę glikemii (brak różnic w redukcji HbA<sub>1c</sub>, zmianie stężenia glukozy na czczo i odsetku chorych z docelową zawartością HbA<sub>1c</sub>), podobnym ryzykiem hipoglikemii nocnych, łagodnych, objawowych i ciężkich, podobnym wpływem na zmianę masy ciała;
- znamienne wyższym przyrostem dawki insuliny: MD = 0,31 U/kg (95% CI: 0,16; 0,46),  $p < 0,001$ .

**Skuteczność praktyczna w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną na podstawie badań jednoramiennych**

W pięciu prospektywnych badaniach bez randomizacji i grupy kontrolnej (Echtay 2013, IDEALS, LIGHT, PREDICTIVE, SOLVE) oceniano 26109 chorych leczonych DET ± OAD. Okres obserwacji wynosił 12-24 tygodnie. Opisany schemat charakteryzuje się istotną poprawą kontroli glikemii – redukcja zawartości HbA<sub>1c</sub> w stosunku do wartości wyjściowej o 0,86-2,0 p.p.,  $p < 0,001$ . Epizody hipoglikemii obserwowano u 7,9-14,7% pacjentów, w tym 0,1% hipoglikemii ciężkiej. Zmiana masy ciała była zróżnicowana pomiędzy badaniami – występował zarówno niewielki wzrost, jak i niewielki spadek.

W trzech retrospektywnych badaniach bez grupy kontrolnej (Davis 2013, Heintjes 2010 oraz Xie 2011) oceniano 2039 chorych leczonych DET ± OAD w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Opisany schemat charakteryzuje się istotną poprawą kontroli glikemii – redukcja zawartości HbA<sub>1c</sub> w stosunku do wartości wyjściowej o 0,96-1,10 p.p. ( $p=0,0467$  w badaniu Xie 2011, w pozostałych przypadkach nie podano danych na temat istotności statystycznej). Epizody hipoglikemii obserwowano u 4,1-5,9% pacjentów (brak danych na temat hipoglikemii ciężkiej). W badaniach obserwowano wzrost masy ciała o 0,2-0,4 kg.



**Wyniki prospektywnych badań obserwacyjnych z grupą kontrolną w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną**

Wyniki badania obserwacyjnego A1CHIEVE wskazują, że schemat leczenia DET ± OAD w porównaniu z insulinami MIX ± OAD charakteryzuje się:

- istotną statystycznie poprawą kontroli HbA1c w obu grupach odpowiednio o 2,1 i 2,2 p.p.,  $p < 0,001$  dla zmian w obu grupach;
- redukcją stężenia glukozy na czczo odpowiednio o 4,2 i 4,0 mmol/l, w obu grupach zmiana istotna statystycznie,  $p < 0,001$ ;
- istotną statystycznie redukcją masy ciała o 0,3 kg w grupie DET ± OADs ( $p < 0,001$ ), w przeciwieństwie do grupy MIX ± OADs, gdzie raportowano istotne zwiększenie masy ciała o 0,3 kg ( $p < 0,001$ );
- brakiem istotnych zmian odsetka chorych z hipoglikemią ( $p > 0,05$  dla zmian w obu grupach), oraz istotną redukcją odsetka pacjentów z ciężką hipoglikemią, z 0,4% do 0,01% (DET ± OADs) vs z 0,5% do 0,02% (MIX ± OADs) ( $p < 0,0001$  dla obu zmian);
- brakiem istotnego wpływu na odsetek chorych z hipoglikemią nocną ( $p = 0,3078$ ) lub łagodną ( $p = 0,0669$ ) (DET ± OADs), w przeciwieństwie do redukcji odsetka pacjentów z nocną hipoglikemią z 1,4% do 1,1% ( $p = 0,0007$ ) i zwiększeniem odsetka z łagodną hipoglikemią z 3,8% do 4,2% ( $p = 0,0113$ ) w grupie insuliny NPH;
- istotnym korzystnym wpływem na ciśnienie tętnicze i gospodarkę lipidową w obu grupach ( $p < 0,001$ ).

Natomiast wyniki badania obserwacyjnego DE-LIGHT wskazują, że schemat leczenia DET ± OAD w porównaniu z insulinami NPH ± OAD charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na kontrolę glikemii (brakiem różnic w końcowej zawartości HbA1c,  $p = 0,385$ ) i istotnie większą skutecznością w redukcji stężenia glukozy we krwi na czczo (2,5 vs 2,1 mmol/l;  $p = 0,004$ );
- istotnym wpływem na zmniejszenie masy ciała chorych o 1,16 kg ( $p = 0,003$ ), w porównaniu do nieistotnych zmian o 0,4 kg w grupie insuliny NPH ( $p = 0,4$ );
- istotnie mniejszą częstością hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok (0,61 vs 0,85) ( $p < 0,0001$ ), a także hipoglikemii nocnych (0,11 vs 0,24) ( $p < 0,0001$ ) i ciężkich (0,0038 vs 0,0081) ( $p = 0,0037$ );
- istotnie lepszą jakością życia chorych w ocenie DTSQc ( $p < 0,0001$ ) i ADDQoL/AWI ( $p = 0,0053$ ), a także w ocenie skali VAS ( $p < 0,0001$ ).

**Wyniki retrospektywnych badań z grupą kontrolną w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną**

Wyniki badań na podstawie rejestrów (Eliasson 2014, Gordon 2010, Hall 2011) wskazują, że schemat leczenia DET ± OAD w porównaniu z insulinami NPH ± OAD charakteryzuje się:

- podobną poprawą kontroli glikemii (brak różnicy między grupami w redukcji zawartości HbA1c (Eliasson 2014, Gordon 2010), przy istotnych zmianach w obu grupach [ $p < 0,001$ ], odpowiednio o -1,0 i -0,9, p.p. w Gordon 2010) oraz podobnym odsetkiem z docelową zawartością HbA1c  $\leq 7,5\%$  (Gordon 2010);
- brakiem różnic w przyroście masy ciała (1,7 vs 2,3 kg, przy istotnym zwiększeniu w obrębie grup,  $p < 0,001$ ) (Gordon 2010);
- liczbą epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok, wynoszącą 0,12 vs 0,14, oraz odsetkiem chorych z hipoglikemią, równym odpowiednio 4,9% i 5,5% (Gordon 2010, Hall 2011);
- całkowitą zużytą dawką insuliny, wynoszącą 0,72 vs 0,81 U/kg/dzień (Gordon 2010).

Natomiast schemat leczenia DET ± OAD w porównaniu z MIX ± OAD charakteryzuje się:

- podobną poprawą kontroli glikemii (brak różnicy między grupami w redukcji zawartości HbA1c, przy istotnych zmianach w obrębie obu grup [ $p < 0,001$ ], odpowiednio o -1,0 i -1,2, p.p.) podobnym odsetkiem z docelową zawartością HbA1c  $\leq 7,5\%$  (Gordon 2010);
- znamienne mniejszym przyrostem masy ciała: 2,3 vs 3,3 kg, MD = -1,6 (95% CI: -2,73; -0,47) (Gordon 2010);
- liczbą epizodów hipoglikemii, wynoszącą 0,12 vs 0,25 zdarzenia/pacjento-rok (Gordon 2010);
- mniejszym całkowitym zużyciem insuliny, 0,72 vs 0,78 U/kg/dzień (Gordon 2010).

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących Levemir spowodowane są głównie działaniem farmakologicznym insuliny. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia.

W trakcie leczenia produktem Levemir obserwuje się zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z ludzką insuliną. Do reakcji tych zalicza się ból, zaczerwienienie, pokrzywkę, stan zapalny, zasinienie, obrzęk oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia najczęściej są łagodne i przemijające, tj. ustępują podczas dalszego leczenia, w ciągu kilku dni lub tygodni.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji i obrzęk, reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych nie ujawniły dodatkowych znaczących działań niepożądanych. W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe dane na temat bezpieczeństwa z badań RCT dotyczących wskazania, o które w razie wydania pozytywnej decyzji zostanie rozszerzone wskazanie refundacyjne.

Źródło: ChPL Levemir, analiza bezpieczeństwa wnioskodawcy

**Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa na podstawie badań RCT w populacji nieleczonej wcześniej insuliną**

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Metaanaliza	
		DET	komparator			RR (95% CI)	NNT (95% CI)
<b>DET + OAD vs NPH + OAD</b>							
Odsetek chorych z jakimkolwiek działaniami niepożądanymi	Philis-Tsim kas 2006 – detemir podawany rano	70/165 (42,4%)	82/164 (50,0%)	0,85 (0,67; 1,07)	-	-	-
	Philis-Tsim kas 2006 – detemir podawany wieczorem	67/169 (39,6%)		0,79 (0,62; 1,01)	-		
	Philis-Tsim kas 2006 - łącznie	137/334 (41,0%)		0,82 (0,67; 1,01)	-		
Odsetek chorych z ciężkimi działaniami niepożądanymi	Philis-Tsim kas 2006 – detemir podawany rano	8/165 (4,8%)	9/164 (5,5%)	0,88 (0,36; 2,17)	-	-	-
	Philis-Tsim kas 2006 – detemir podawany wieczorem	5/169 (3,9,6%)		0,54 (0,19; 1,50)	-		
	Philis-Tsim kas 2006 - łącznie	13/334 (3,9%)		0,71 (0,32; 1,60);	-		
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	Hermansen 2006	3/227 (1,3%)	4/225 (1,8%)	0,74 (0,19; 2,94);	-	0,88 (0,35; 2,22)	-
	Philis-Tsim kas 2006	8/334 (2,4%)	4/164 (2,4%)	0,98 (0,32; 3,04)	-		
Liczba zgonów	Philis-Tsim kas 2006	1/334 (0,3%)	1/164 (0,6%)	0,49 (0,05; 4,69)	-	-	-
Odsetek chorych z reakcjami w miejscu podania	Hermansen 2006	9/227 (4,0%)	6/225 (2,7%)	1,49 (0,56; 3,96);	-	1,63 (0,70; 3,82)	-
	Philis-Tsim kas 2006 – detemir podawany rano	2/165 (1,21%)	2/164 (1,21%)	0,99 (0,18; 5,58)	-		
	Philis-Tsim kas 2006 –	6/169		2,91	-		

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	NNH (95% CI)	Metaanaliza	
		DET	komparator			RR (95% CI)	NNT (95% CI)
	detemir podawany wieczorem	(3,6%)		(0,68; 12,50)			
	Philis-Tsim kas 2006 - łącznie	8/334 (2,4%)		1,96 (0,48; 8,13)	-		
Odsetek chorych z krwakiem w miejscu podania	Hermansen 2006	2/227 (0,9%)	0/225 (0%)	4,96 (0,45; 55,05)	-	-	-
<b>DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD</b>							
Odsetek chorych z ciężkimi działaniami niepożądanymi	4-T – 52 tygodnie obserwacji	30/234 (12,8%)	41/235 (17,4%)	0,73 (0,48; 1,13)	-	-	-
	4-T – 156 tygodnie obserwacji	78/234 (33,3%)	105/235 (44,7%)	<b>0,75 (0,59; 0,94)</b>	<b>9 (5; 40)</b>		
Odsetek chorych przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych	4-T – 52 tygodnie obserwacji	4/234 (1,7%)	2/235 (0,9%)	2,01 (0,43; 9,32)	-	-	-
	4-T – 156 tygodnie obserwacji	9/234 (3,8%)	5/235 (2,1%)	1,81 (0,65; 5,08)	-	-	-
Liczba zgonów	4-T – 156 tygodnie obserwacji	3/234 (1,3%)	7/235 (3,0%)	0,43 (0,12; 1,51)	-	-	-

### 3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Poniżej zamieszczono najważniejsze informacje pochodzące z przeglądu komunikatów URPL, FDA i EMA przeprowadzonego przez wnioskodawcę dnia 4 lipca 2014 r. Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów bezpieczeństwa pominiętych przez wnioskodawcę.

#### Food and Drug Administration (FDA)

Dostosowywanie dawki produktu Levemir może być konieczne u chorych z upośledzeniem funkcji nerek lub wątroby, a także w przypadku stosowania go w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na metabolizm glukozy. Zaznaczono również, że u niektórych chorych przyjmujących insulinę detemir i leki antyadrenergiczne, takie jak  $\beta$ -blokery, klonidynę, guanetydynę i rezerpinę, istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii niedającej wyraźnych objawów lub bezobjawowej. Nie jest także wskazane rozcieńczanie lub mieszanie produktu Levemir z inną insuliną lub roztworem, jak również podawanie leku za pomocą pompy insulinowej, domięśniowo lub w postaci wlewu dożylnego, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia ostrej hipoglikemii (FDA 2012).

#### European Medicines Agency (EMA)

W komunikacie z dnia 1 lipca 2010 roku zaznaczono, że w długoterminowej terapii analogami insulin, w szczególności insuliną glargine, **istnieją dane wskazujące na możliwość nowotworzenia**. Podkreślono przy tym, że mechanizm odpowiedzialny za ten proces u chorych otrzymujących analogi insuliny ludzkiej nie jest znany, dlatego istnieje konieczność szczegółowych analiz i badań klinicznych dotyczących tego problemu (EMA 2011).

### 3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca przeszukał główne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EmBase, Cochrane), bibliografię odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych, rejestry kliniczne oraz doniesienia konferencyjne. Poszukiwano badań w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, zarówno leczonych, jak i nieleczonych wcześniej insuliną, porównujących leczenie insuliną detemir (DET) w połączeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) z leczeniem insulinami NPH ± OAD ± BOLUS lub mieszankami insulin (MIX) ± OAD. Nie stwierdzono błędów przy konstruowaniu strategii wyszukiwania. W ramach analizy weryfikacyjnej przeprowadzono własne wyszukiwanie. Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych po dacie złożenia wniosku ani bezzasadnie pominiętych przez wnioskodawcę.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 32 badania pierwotne, w tym 27 badań dotyczących pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (wskazanie nie objęte aktualnie refundacją) i 5 badań dotyczących pacjentów po leczeniu insuliną (aktualne wskazanie refundacyjne). Dwa randomizowane badania z grupą kontrolną (Hermansen 2006 i Philis-Tsimikas 2006) porównywały schematy DET + OAD vs NPH + OAD, a jedno (4-T opisane w publikacjach Holman 2007, Holman 2009 i Farmer 2011) schematy DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD w subpopulacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną. Dodatkowo 3 badania RCT (Haak 2005, PREDICTIVE BMI i Rašlová 2004) porównywały schematy DET + BOLUS vs NPH + BOLUS, a dwa (PREFER i Shanmugasundar 2012) schematy DET + BOLUS ± OAD vs MIX ± OAD w subpopulacji chorych leczonych wcześniej insuliną. Pozostałe publikacje to prospektywne badanie bez randomizacji lub badania oceniające skuteczność praktyczną Levemiru.

Odnalezione przez wnioskodawcę badania RCT to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją. Zostały ocenione w skali Jadad na 2-3 pkt. (5 maksymalnych). Dość niski wynik spowodowany jest niezaślepieniem badań, pomimo ich randomizacji. Pozostałe odnalezione badania oceniające skuteczność praktyczną cechują się zróżnicowaną, ale z reguły wysoką oceną. Wnioskodawca przeprowadził jakościową syntezę wyników w sposób czytelny i kompletny. Ponadto, w przypadkach, gdzie było to możliwe, przeprowadzono również ilościową syntezę wyników. Metaanalizy badań Philis-Tsimikas 2006 i Hermansen 2006 dokonano w sposób właściwy.

### **Skuteczność kliniczna, schemat DET + OAD vs NPH + OAD w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną (aktualnie brak refundacji DET w tym wskazaniu)**

Wyniki badań RCT Hermansen 2006 i Philis-Tsimikas 2006 wskazują, że schemat DET + OAD w porównaniu z NPH vs OAD charakteryzuje się:

- znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania kontroli glikemii ( $HbA1c \leq 7,0\%$ ) bez epizodów hipoglikemii: RB = 1,34 (95% CI: 1,01; 1,80), NNT = 12 (95% CI: 6; 336) (*Hermansen 2006*);
- nie gorszym (*non-inferiority*) wpływem na długookresową kontrolę glikemii (zmiana stężenia  $HbA1c$ ) (metaanaliza), oraz podobnym wpływem na zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (metaanaliza) oraz odsetkiem chorych z docelową zawartością  $HbA1c \leq 7,0\%$  (*Hermansen 2006*);
- podobnym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii ogółem: RR = 0,65 (95% CI: 0,39; 1,07),  $p = 0,0898$  (metaanaliza) przy istotnie mniejszym o 41% ryzyku wystąpienia hipoglikemii nocnej: RR = 0,59 (95% CI: 0,47; 0,74) ( $p < 0,0001$ ), NNT = 8 (95% CI: 6; 13) (metaanaliza); a także istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia łagodnych hipoglikemii: RR = 0,63 (95% CI: 0,52; 0,75); NNT = 5 (95% CI: 4; 7) (*Hermansen 2006*), łagodnych hipoglikemii nocnych: 0,48 (95% CI: 0,34; 0,66), NNT = 6 (95% CI: 4; 10) (*Hermansen 2006*) oraz objawowych hipoglikemii: RR = 0,78 (95% CI: 0,67; 0,90), NNT = 7 (95% CI: 5; 17) (*Hermansen 2006*), a także podobnym ryzykiem wystąpienia ciężkich hipoglikemii ( $p = 0,8642$ , metaanaliza) oraz ciężkich hipoglikemii nocnych;
- istotnie mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii ogółem i hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok, odpowiednio RR = 0,52 (95% CI: 0,42; 0,65) ( $p < 0,0001$ ) i RR = 0,44 (95% CI: 0,32; 0,61) ( $p < 0,0001$ ) (metaanaliza), a także łagodnych: RR = 0,48 (95% CI: 0,35; 0,65) ( $p < 0,001$ ) (*Hermansen 2006*), łagodnych nocnych: RR = 0,39 (95% CI: 0,26; 0,58) ( $p < 0,001$ ) (*Hermansen 2006*), objawowych: RR = 0,56 (95% CI: 0,42; 0,74) ( $p < 0,001$ ) (*Hermansen 2006*) i objawowych nocnych: RR = 0,54 (95% CI: 0,34; 0,85) ( $p = 0,008$ ) (*Hermansen 2006*);
- znamienne niższym przyrostem masy ciała: WMD = -1,26 (95% CI: -1,69; -0,82),  $p < 0,0001$  (metaanaliza);
- porównywalnymi dawkami ocenianych insulin (*Philis-Tsimikas 2006*).

### **Skuteczność kliniczna, schemat DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną (aktualnie brak refundacji DET w tym wskazaniu)**

Wyniki badania RCT o nazwie 4-T wskazują, że schemat DET ± BOLUS + OAD w porównaniu z MIX ± BOLUS + OAD charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na długookresową kontrolę glikemii (brak różnic w redukcji  $HbA1c$ ), brakiem różnic w odsetku chorych z  $HbA1c \leq 6,5\%$  bez przypadków hipoglikemii;

- istotnie wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia docelowego progu glikemii HbA1c  $\leq 7,0\%$ : RB = 1,28 (95% CI: 1,09; 1,51) ( $p = 0,02$ ), NNT = 8 (95% CI: 5; 21); oraz HbA1c  $\leq 6,5\%$ : RB = 1,35 (95% CI: 1,07; 1,72) ( $p = 0,03$ ), NNT = 9 (95% CI: 6; 41);
- znamienne niższą liczbą epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok ( $p < 0,001$ ), a także hipoglikemii łagodnych ( $p < 0,001$ ) i objawowych ( $p = 0,01$ ); przy braku różnic w ryzyku wystąpienia hipoglikemii ogółem, łagodnych, ciężkich i objawowych;
- istotnie niższym przyrostem masy ciała: MD = -2,1 kg (95% CI: -3,48; -0,72),  $p = 0,005$  i istotnie niższym zwiększeniem obwodu talii: MD = -1,8 cm (95% CI: -3,18; -0,42),  $p = 0,04$ ;
- istotnie lepszą jakością życia (MD = 0,8 pkt.,  $p < 0,04$ ), wyrażoną przez skorygowaną punktację kwestionariusza oceny zadowolenia z leczenia insuliną (ITSQ); oraz brakiem różnic w ocenie jakości życia kwestionariuszem EQ-5D;
- znamienne wyższą średnią końcową dawką insuliny (1,03 vs 0,78 U/kg,  $p < 0,001$ ).

**Skuteczność kliniczna, schemat DET + BOLUS vs NPH + BOLUS w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej insuliną (DET jest aktualnie refundowane w tym wskazaniu)**

Wyniki badań RCT Haak 2005, PREDICTIVE BMI i Rašlová 2004 wskazują, że schemat leczenia DET + BOLUS w porównaniu z NPH + BOLUS charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej, stężenie glukozy na czczo oraz odsetkiem chorych osiągających docelową glikemię HbA1c  $\leq 7,0\%$  bez epizodów hipoglikemii;
- istotnie niższym o 43% ryzykiem wystąpienia hipoglikemii nocnej: RR = 0,57 (95% CI: 0,40; 0,81),  $p = 0,0015$ ; NNT = 7 (95% CI: 5; 10), podobnym ryzykiem hipoglikemii ogółem, łagodnych, łagodnych nocnych, ciężkich, ciężkich nocnych i objawowych;
- istotnie mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii i hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok, odpowiednio RR = 0,66 (95% CI: 0,57; 0,76),  $p < 0,0001$  i RR = 0,59 (95% CI: 0,36; 0,97),  $p = 0,038$ ; oraz znamienne mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii łagodnych i łagodnych nocnych, odpowiednio RR = 0,60 (95% CI: 0,51; 0,70),  $p < 0,0001$  i RR = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,60),  $p < 0,0001$ ; podobną liczbą epizodów hipoglikemii objawowych i objawowych nocnych;
- znamienne mniejszym przyrostem masy ciała: WMD = -0,83 kg (95% CI: -1,23; -0,43),  $p < 0,0001$ ; oraz istotnie, o 0,61 (95% CI: 0,32; 0,90)  $\text{kg/m}^2$  mniejszym zwiększeniem BMI,  $p < 0,0001$ ;
- znamienne większą satysfakcją z leczenia: MD = 1,98 (95% CI: 0,33; 3,63),  $p = 0,019$ .

**Skuteczność kliniczna, schemat DET + BOLUS  $\pm$  OAD vs NPH + BOLUS  $\pm$  OAD w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej insuliną (DET jest aktualnie refundowane w tym wskazaniu)**

Wyniki badania RCT o nazwie PREFER wskazują, że schemat leczenia DET + BOLUS w porównaniu z insulinami MIX podawanymi dwa razy dziennie charakteryzuje się:

- istotnie lepszą długookresową kontrolą glikemii (zmniejszenie HbA1c większe o 0,23 [95% CI: 0,07; 0,40];  $p = 0,0052$ ), różnice bardziej wyrażone w podgrupie chorych leczonych insuliną (populacja refundacyjna): MD = -0,42,  $p = 0,0129$ ;
- znamienne wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia kontroli glikemii (HbA1c  $\leq 7\%$ ): RB = 1,21 (95% CI: 1,03; 1,45), NNT = 10 (95% CI: 6; 59);
- brakiem różnic w zmniejszaniu stężenia glukozy na czczo, ryzyku hipoglikemii, wpływie na zmianę masę ciała.

Wyniki badania RCT Shanmugasundar 2012 wskazują, że schemat leczenia DET ± OAD + BOLUS w porównaniu z insulinami MIX podawanymi trzy razy dziennie ± OAD charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na kontrolę glikemii (brak różnic w redukcji HbA<sub>1c</sub>, zmianie stężenia glukozy na czczo i odsetku chorych z docelową zawartością HbA<sub>1c</sub>), podobnym ryzykiem hipoglikemii nocnych, łagodnych, objawowych i ciężkich, podobnym wpływem na zmiany masy ciała;
- znamienne wyższym przyrostem dawki insuliny: MD = 0,31 U/kg (95% CI: 0,16; 0,46), p < 0,001.

#### **Skuteczność praktyczna w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną na podstawie badań jednoramiennych**

W pięciu prospektywnych badaniach bez randomizacji i grupy kontrolnej (Echtay 2013, IDEALS, LIGHT, PREDICTIVE, SOLVE) oceniano 26109 chorych leczonych DET ± OAD. Okres obserwacji wynosił 12-24 tygodnie. Opisany schemat charakteryzuje się istotną poprawą kontroli glikemii – redukcja zawartości HbA<sub>1c</sub> w stosunku do wartości wyjściowej o 0,86-2,0 p.p., p < 0,001. Epizody hipoglikemii obserwowano u 7,9-14,7% pacjentów, w tym 0,1% hipoglikemii ciężkiej. Zmiana masy ciała była zróżnicowana pomiędzy badaniami – występował zarówno niewielki wzrost, jak i niewielki spadek.

W trzech retrospektywnych badaniach bez grupy kontrolnej (Davis 2013, Heintjes 2010 oraz Xie 2011) oceniano 2039 chorych leczonych DET ± OAD w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Opisany schemat charakteryzuje się istotną poprawą kontroli glikemii – redukcja zawartości HbA<sub>1c</sub> w stosunku do wartości wyjściowej o 0,96-1,10 p.p. (p=0,0467 w badaniu Xie 2011, w pozostałych przypadkach nie podano danych na temat istotności statystycznej). Epizody hipoglikemii obserwowano u 4,1-5,9% pacjentów (brak danych na temat hipoglikemii ciężkiej). W badaniach obserwowano wzrost masy ciała o 0,2-0,4 kg.

#### **Wyniki prospektywnych badań obserwacyjnych z grupą kontrolną w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną**

Wyniki badania obserwacyjnego A1CHIEVE wskazują, że schemat leczenia DET ± OAD w porównaniu z insulinami MIX ± OAD charakteryzuje się:

- istotną statystycznie poprawą kontroli HbA<sub>1c</sub> w obu grupach odpowiednio o 2,1 i 2,2 p.p., p < 0,001 dla zmian w obu grupach;
- redukcją stężenia glukozy na czczo odpowiednio o 4,2 i 4,0 mmol/l, w obu grupach zmiana istotna statystycznie, p < 0,001;
- istotną statystycznie redukcją masy ciała o 0,3 kg w grupie DET ± OADs (p < 0,001), w przeciwieństwie do grupy MIX ± OADs, gdzie raportowano istotne zwiększenie masy ciała o 0,3 kg (p < 0,001);
- brakiem istotnych zmian odsetka chorych z hipoglikemią (p > 0,05 dla zmian w obu grupach), oraz istotną redukcją odsetka pacjentów z ciężką hipoglikemią, z 0,4% do 0,01% (DET ± OADs) vs z 0,5% do 0,02% (MIX ± OADs) (p < 0,0001 dla obu zmian);
- brakiem istotnego wpływu na odsetek chorych z hipoglikemią nocną (p = 0,3078) lub łagodną (p = 0,0669) (DET ± OADs), w przeciwieństwie do redukcji odsetka pacjentów z nocną hipoglikemią z 1,4% do 1,1% (p = 0,0007) i zwiększeniem odsetka z łagodną hipoglikemią z 3,8% do 4,2% (p = 0,0113) w grupie insuliny NPH;
- istotnym korzystnym wpływem na ciśnienie tętnicze i gospodarkę lipidową w obu grupach (p < 0,001).

Natomiast wyniki badania obserwacyjnego DE-LIGHT wskazują, że schemat leczenia DET ± OAD w porównaniu z insulinami NPH ± OAD charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na kontrolę glikemii (brakiem różnic w końcowej zawartości HbA<sub>1c</sub>, p = 0,385) i istotnie większą skutecznością w redukcji stężenia glukozy we krwi na czczo (2,5 vs 2,1 mmol/l; p = 0,004);
- istotnym wpływem na zmniejszenie masy ciała chorych o 1,16 kg (p = 0,003), w porównaniu do nieistotnych zmian o 0,4 kg w grupie insuliny NPH (p = 0,4);
- istotnie mniejszą częstością hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok (0,61 vs 0,85) (p < 0,0001), a także hipoglikemii nocnych (0,11 vs 0,24) (p < 0,0001) i ciężkich (0,0038 vs 0,0081) (p = 0,0037);
- istotnie lepszą jakością życia chorych w ocenie DTSQc (p < 0,0001) i ADDQoL/AWI (p = 0,0053), a także w ocenie skali VAS (p < 0,0001).

**Wyniki retrospektywnych badań z grupą kontrolną w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną**

Wyniki badań na podstawie rejestrów (Eliasson 2014, Gordon 2010, Hall 2011) wskazują, że schemat leczenia DET ± OAD w porównaniu z insulinami NPH ± OAD charakteryzuje się:

- podobną poprawą kontroli glikemii (brak różnicy między grupami w redukcji zawartości HbA1c (Eliasson 2014, Gordon 2010), przy istotnych zmianach w obu grupach [ $p < 0,001$ ], odpowiednio o -1,0 i -0,9, p.p. w Gordon 2010) oraz podobnym odsetkiem z docelową zawartością HbA1c  $\leq 7,5\%$  (Gordon 2010);
- brakiem różnic w przyroście masy ciała (1,7 vs 2,3 kg, przy istotnym zwiększeniu w obrębie grup,  $p < 0,001$ ) (Gordon 2010);
- liczbą epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok, wynoszącą 0,12 vs 0,14, oraz odsetkiem chorych z hipoglikemią, równym odpowiednio 4,9% i 5,5% (Gordon 2010, Hall 2011);
- całkowitą zużytą dawką insuliny, wynoszącą 0,72 vs 0,81 U/kg/dzień (Gordon 2010).

Natomiast schemat leczenia DET ± OAD w porównaniu z MIX ± OAD charakteryzuje się:

- podobną poprawą kontroli glikemii (brak różnicy między grupami w redukcji zawartości HbA1c, przy istotnych zmianach w obrębie obu grup [ $p < 0,001$ ], odpowiednio o -1,0 i -1,2, p.p.) podobnym odsetkiem z docelową zawartością HbA1c  $\leq 7,5\%$  (Gordon 2010);
- znamienne mniejszym przyrostem masy ciała: 2,3 vs 3,3 kg, MD = -1,6 (95% CI: -2,73; -0,47) (Gordon 2010);
- liczbą epizodów hipoglikemii, wynoszącą 0,12 vs 0,25 zdarzenia/pacjento-rok (Gordon 2010);
- mniejszym całkowitym zużyciem insuliny, 0,72 vs 0,78 U/kg/dzień (Gordon 2010).

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących Levemir spowodowane są głównie działaniem farmakologicznym insuliny. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia. W trakcie leczenia produktem Levemir obserwuje się zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z ludzką insuliną. Do reakcji tych zalicza się ból, zaczerwienienie, pokrzywkę, stan zapalny, zasinienie, obrzęk oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia najczęściej są łagodne i przemijające, tj. ustępują podczas dalszego leczenia, w ciągu kilku dni lub tygodni. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych nie ujawniły dodatkowych znaczących działań niepożądanych.

Komunikat FDA z 2012 r. zwraca uwagę na konieczność dostosowania dawki u chorych z upośledzeniem funkcji nerek lub wątroby, a także w przypadku stosowania go w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na metabolizm glukozy. Zaznaczono również, że u niektórych chorych przyjmujących insulinę detemir i leki anty-adrenergiczne, takie jak  $\beta$ -blokery, klonidynę, guanetydynę i rezerpinę, istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii niedającej wyraźnych objawów lub bezobjawowej. Nie jest także wskazane rozcieńczanie lub mieszanie produktu Levemir z inną insuliną lub roztworem, jak również podawanie leku za pomocą pompy insulinowej, domięśniowo lub w postaci wlewu dożylnego, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia ostrej hipoglikemii. Z kolei komunikat EMA z 2010 r. zaznacza, że w długoterminowej terapii analogami insulin, w szczególności insuliną glargine, **istnieją dane wskazujące na możliwość nowotworzenia**. Podkreślono przy tym, że mechanizm odpowiedzialny za ten proces u chorych otrzymujących analogi insuliny ludzkiej nie jest znany, dlatego istnieje konieczność szczegółowych analiz i badań klinicznych dotyczących tego problemu.



## 4. Ocena analizy ekonomicznej

Lek Levemir jest aktualnie refundowany w następujących wskazaniach:

1. cukrzyca typu 1 u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej;
2. cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA<sub>1c</sub> ≥8%;
3. cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii;
4. cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO);

Dla zachowania przejrzystości analizy w rozdziałach 4.1-4.5 opisano analizę ekonomiczną dla dotychczas nier refundowanego wskazania wnioskowanego, tj. u pacjentów z cukrzycą typu 2 niestosujących wcześniej insuliny, natomiast podsumowanie wyników dla wskazania refundowanego zamieszczono w rozdziale 4.6. Pełna analiza dla refundowanego wskazania znajduje się w załączniku do analiz farmakoekonomicznych przedstawionych przez wnioskodawcę. Stanowisko Rady Przejrzystości i rekomendacja Prezesa AOTM dla refundowanego wskazania zostały opisane w rozdziale 2.2. *Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii*. Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji i są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 24. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<b>Populacja chorych dotychczas nieleczonych insuliną</b>				
Ridderstråle 2013	Dania, Finlandia, Norwegia, Szwecja	DET vs NPH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• analiza kosztów-użyteczności perspektywa płatnika publicznego</li> <li>• horyzont analizy: 1 rok</li> <li>• źródło danych o skuteczności: Philis-Tsimikas 2006</li> </ul>	ICER: Dania –22 933 EUR/QALY Finlandia – 28 349 EUR/QALY Norwegia – 21 768 EUR/QALY Szwecja – 25 097 EUR/QALY
Pscherer 2010b	Niemcy	DET + OAD vs GLAR + OAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• analiza minimalizacji kosztów</li> <li>• perspektywa płatnika publicznego</li> <li>• horyzont analizy: 1 rok po rozpoczęciu leczenia</li> </ul>	Roczny koszt terapii: DET + OAD – 1 334 GBP GLAR + OAD – 849 GBP
<b>Populacja mieszana (bez względu na wcześniejsze stosowanie insuliny)</b>				
Guillermin 2011	Kanada	GLAR 1×d. vs DET 1×d. vs DET 2×d.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• analiza minimalizacji kosztów</li> <li>• perspektywa płatnika publicznego</li> <li>• horyzont analizy: 50 lat</li> <li>• źródło danych o skuteczności: metaanaliza badań RCT Singh 2009</li> </ul>	Oszczędność w ciągu życia pacjenta przy zastosowaniu GLAR: vs DET 1×d – 4 659 CAD vs DET 2×d – 8 709 CAD
Waugh 2010	Wielka Brytania	DET vs NPH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• analiza kosztów-użyteczności</li> <li>• perspektywa płatnika publicznego</li> <li>• horyzont analizy: 40 lat</li> <li>• źródło danych o skuteczności: metaanaliza badań RCT (Haak 2005, Hermansen 2006, Philis-Tsimikas 2006, Fajardo Montañana 2008) lub dane z indywidualnych RCT</li> </ul>	z uwzględnieniem DN – 417 625 GBP/QALY bez uwzględniania DN – 187 726 GBP/ QALY
Cameron 2009	Kanada	DET vs NPH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• analiza kosztów-użyteczności</li> <li>• perspektywa płatnika publicznego</li> <li>• horyzont analizy: 35 lat</li> </ul>	DET – terapia zdominowana
<b>Populacja chorych leczonych wcześniej insuliną (w tym przejście z NPH na DET)</b>				
Smith-Palmer 2012	Szwecja	DET vs NPH	<ul style="list-style-type: none"> <li>• analiza kosztów-użyteczności</li> <li>• perspektywa płatnika publicznego</li> <li>• horyzont analizy: 40 lat</li> <li>• źródło danych o skuteczności: Fajardo</li> </ul>	DET – terapia dominująca

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
			Montañana 2008	
Yang 2012	Chiny	przejście z terapii GLAR ± OAD na DET ± OAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza kosztów-użyteczności</li> <li>perspektywa społeczna</li> <li>horyzont analizy: 30 lat</li> <li>źródło danych o skuteczności: badanie PREDICTIVE (podgrupa pacjentów koreańskich)</li> </ul>	DET ± OAD – terapia dominująca
Pscherer 2010a	Niemcy	DET + insulina aspart vs GLAR + insulina aspart	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza minimalizacji kosztów</li> <li>perspektywa płatnika publicznego</li> <li>horyzont analizy: 1 rok po rozpoczęciu leczenia</li> </ul>	Roczny koszt terapii: DET + insulina aspart – 3 675 EUR GLAR + insulina aspart – 2 991 EUR
Tunis 2009	Kanada	DET vs NPH	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza kosztów-użyteczności</li> <li>perspektywa płatnika</li> <li>horyzont analizy: 35 lat</li> <li>źródło danych o skuteczności: Meneghini 2007a</li> </ul>	18 677 CAD/QALY
Valentine 2008	Niemcy	przejście z terapii OAD na DET ± OAD przejście z terapii NPH ± OAD na DET ± OAD przejście z terapii GLAR ± OAD na DET ± OAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza kosztów-efektywności</li> <li>perspektywa płatnika</li> <li>horyzont analizy: 35 lat</li> <li>źródło danych o skuteczności: Meneghini 2007</li> </ul>	DET ± OAD – terapia dominująca
Valentine 2007	USA	DET + OAD vs OAD vs NPH + OAD vs GLAR + OAD	<ul style="list-style-type: none"> <li>analiza kosztów-użyteczności</li> <li>perspektywa płatnika</li> <li>horyzont analizy: 35 lat</li> <li>źródło danych o skuteczności: Meneghini 2007</li> </ul>	DET + OAD vs OAD – 7 412 USD/QALY DET + OAD vs NPH + OAD – 6 269 USD/QALY DET + OAD vs GLAR + OAD – 3 951 USD/QALY

#### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wg wnioskodawcy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania produktu leczniczego Levemir (insulina detemir, DET) w terapii cukrzycy typu 2 w warunkach polskich, ze szczególnym uwzględnieniem populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną, tj. wskazania, o które ma być rozszerzona obecna populacja refundacyjna.

##### Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności.

##### Porównywane interwencje

Insulina detemir (DET) + OAD vs insulina NPH + OAD.

Insulina detemir (DET) ± BOLUS + OAD vs mieszanki insulin (MIX) ± BOLUS + OAD.

##### Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta).

##### Horyzont czasowy

---

50 lat, co odpowiada horyzontowi dożywnotniemu.

### Dyskontowanie

W analizie podstawowej 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

### Koszty

Koszty insuliny i OAD, koszty powikłań cukrzycy i koszty prowadzenia pacjenta.

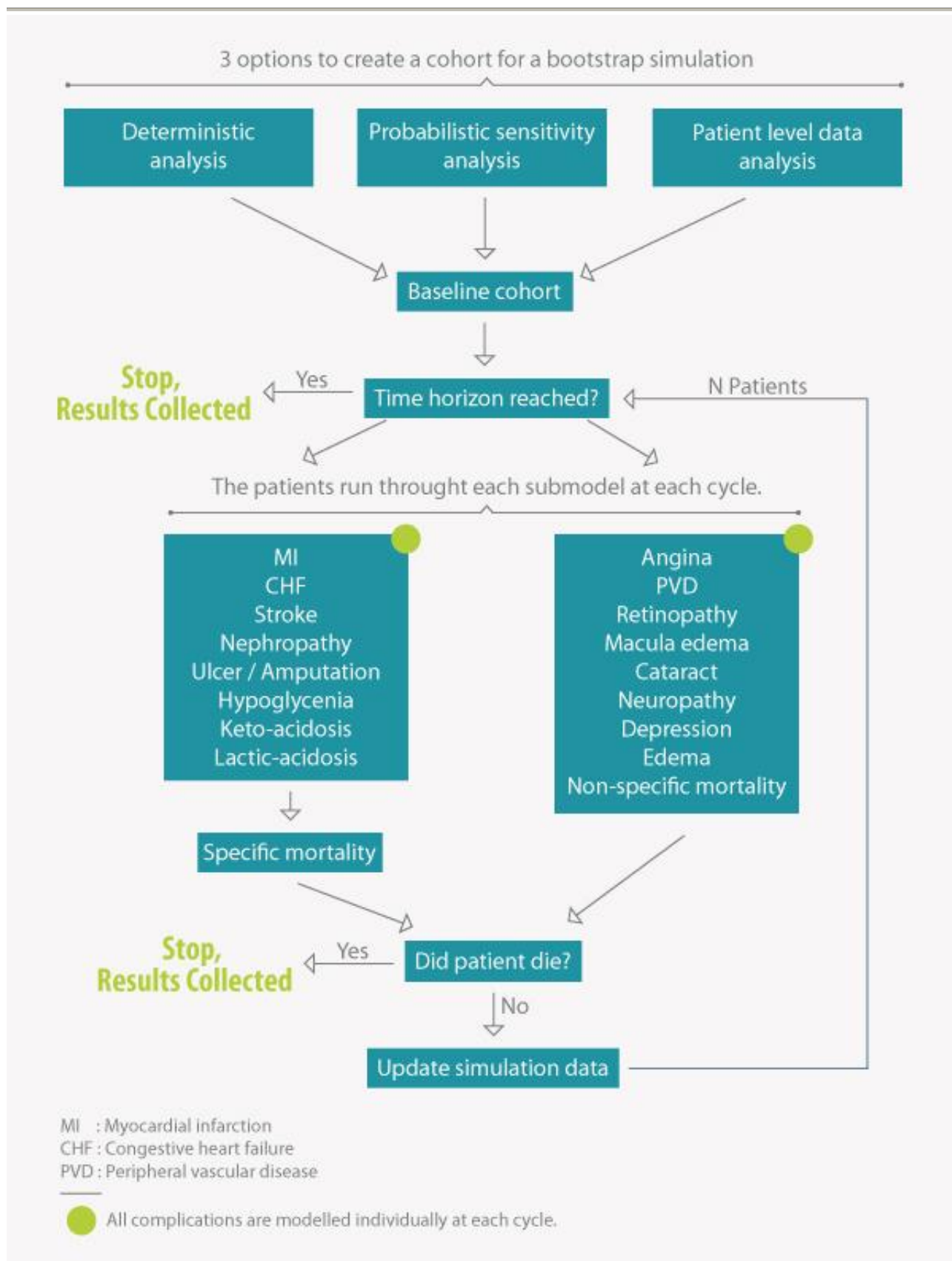
### Model

Wnioskodawca wykorzystał model IMS CORE Diabetes Model dostępny po zalogowaniu poprzez stronę internetową [www.core-diabetes.com](http://www.core-diabetes.com). Model składa się z 17 submodeli Markowa ze zmiennymi śledzącymi: zawału mięśnia sercowego, choroby niedokrwiennej serca, zastoinowej niewydolności serca, udaru, choroby naczyń obwodowych, neuropatii, owrzodzenia stóp i amputacji, retinopatii, obrzęku płamki żółtej, zaćmy, nefropatii, hipoglikemii, kwasicy ketonowej, kwasicy mleczanowej, depresji, obrzęku oraz umieralności z przyczyn niezwiązanych z powikłaniami cukrzycy. Prawdopodobieństwa przejść w submodelach zależą między innymi od wyjściowej charakterystyki pacjenta, czasu choroby, okresu przebywania w danym stanie, a zostały wyznaczone na podstawie opublikowanej literatury, w szczególności dużych badań epidemiologicznych United Kingdom Prospective Diabetes Study, Diabetes Control and Complications Trial i Framingham Heart Study. Długość cyklu wynosi 1 miesiąc dla owrzodzenia stóp i amputacji, 3 miesiące dla ciężkiej hipoglikemii, 1 dzień dla łagodnej hipoglikemii oraz 1 rok dla pozostałych submodeli. Kolejność uruchamiania submodeli jest losowa z uwagi na interakcje między powikłaniami. Modelowanie polegało na mikrosymulacji Monte Carlo dla kohorty 1000 pacjentów, a następnie 1000-krotnym pobieraniu próbki typu *bootstrap*. Schemat modelu zamieszczono na rysunku.

Wykorzystane dane na temat efektywności klinicznej pochodzą z metaanalizy badań Philis-Tsimikas 2006 i Hermansen 2006 dla porównania DET vs NPH oraz z badania 4-T (publikacje Holman 2009 i 2007) dla DET vs MIX. Przyjęto poziomy użyteczności określone domyślnie w modelu IMS CORE Diabetes Model, natomiast koszty oszacowano na podstawie listy leków refundowanych oraz danych NFZ. Na walidację modelu składa się 66 publikacji sprawdzających zgodność symulacji z wynikami obserwowanymi w badaniach klinicznych i epidemiologicznych oraz wyszukiwanie analiz ekonomicznych przeprowadzone przez wnioskodawcę. Na analizę wrażliwości składały się scenariusze dodatkowe opierające się na badaniach obserwacyjnych, analiza deterministyczna (19-22 scenariusze w zależności od komparatora) i probabilistyczna ze względu na charakterystyki wyjściowe pacjentów.

### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)**

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości lub porównywalności przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu.



Rysunek 1. Schemat modelu IMS CORE Diabetes Model  
(źródło: <http://www.core-diabetes.com/about-the-cdm.html>, dostęp 19.08.2014 r.)

Tabela 25. Zestawienie parametrów w analizie podstawowej

Parametr modelu	DET + OAD vs NPH + OAD	DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD
<b>Charakterystyka demograficzno-kliniczna</b>		
Wiek wyjściowy [lata]	59,6 (SD 9,9)	61,7 (SD 9,8)
Czas od rozpoznania cukrzycy [lata]	10 (SD 6,8)	9 (SD 5,2)
Odsetek mężczyzn	55%	64,1%
Odsetek rasy białej	96%	92,2%
<b>Czynniki ryzyka powikłań cukrzycy</b>		
HbA <sub>1c</sub> [%]	8,8 (SD 0,9)	8,5 (SD 0,8)
Wskaźnik BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	29,5 (SD 4,4)	29,8 (SD 4,6)
Ciśnienie skurczowe krwi (SBP) [mmHg]	136 (SD 17)	138 (SD 17)
Całkowity cholesterol (T-CHOL) [mg/dl]	197 (SD 46)	197 (SD 46)
HDL [mg/dl]	46 (SD 15)	39,4 (SD 9,7)
LDL [mg/dl]	112 (SD 39)	93 (SD 27)
Trójglicerydy (TRIG) [mg/dl]	186 (SD 106)	135 (SD 70)
eGFR [ml/min/1.73m <sup>2</sup> ]	77,5	77,5
HAEM [gr/dl]	14,5	14,5
WBC [10 <sup>6</sup> /ml]	6,8	6,8
Tętno [bpm]	72	72
Odsetek palących	13,86%	15,4%
Ilość papierosów/dzień	3	3
Spożycie alkoholu [Oz/tydzień]	3	5
<b>Historia makroangiopatii</b>		
Zawał serca	0%	0%
Dusznicza bolesna	14,1%	19,5%
Choroba naczyń obwodowych (PVD)	0%	0%
Udar	0%	0%
Niewydolność serca (HF)	0%	0%
Migotanie przedsionków	0%	0%
Przerost lewej komory (LVH)	0%	0%

Parametr modelu	DET + OAD vs NPH + OAD		DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD	
<b>Historia mikroangiopatii</b>				
Mikroalbuminuria	8,1%		9,6%	
Znaczna proteinuria (GRP)	0%		0%	
ESRD	0%		0%	
Retinopatia nieproliferacyjna (BDR)	12,3%		17,2%	
Retinopatia proliferacyjna (PDR)	0%		0%	
Utrata wzroku (SVL)	0%		0%	
Obrzęk plamki żółtej (ME)	0%		0%	
Zaćma	0%		0%	
Owrzodzenie bez infekcji	0%		0%	
Owrzodzenie z infekcją	0%		0%	
Owrzodzenie wyleczone	0%		0%	
Przebyta amputacja	0%		0%	
Neuropatia	15,7%		19,1%	
<b>Skuteczność kliniczna</b>				
	DET + OAD	NPH + OAD	DET ± BOLUS + OAD	MIX ± BOLUS + OAD
Zmiana zawartości HbA <sub>1c</sub> [%]	-1,75	-1,75	nd.	nd.
Odsetek pacjentów osiągających docelowy poziom HbA <sub>1c</sub> (≤7%)	nd.	nd.	63,2%	49,4%
Zmiana BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	0,35	0,81	1,25	1,98
Liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii/100 pacjentolat	3	3	3	3
Liczba epizodów objawowej/łagodnej hipoglikemii/100 pacjentolat	578	1 115	170	300

Tabela 26. Zestawienie użyteczności w analizie podstawowej

Parametr	Wartość parametru
Użyteczność wyjściowa w cukrzycy typu 2 (bez powikłań i hipoglikemii)	0,814
Zależna od BMI zmiana użyteczności (BMI +1 jedn. dla BMI >25 kg/m <sup>2</sup> )	-0,0061
<b>Redukcja użyteczności/użyteczność związana z powikłaniami cukrzycy (ujemne wartości oznaczają redukcję użyteczności, a wartości dodatnie – użyteczność w danym stanie)</b>	
Zawał mięśnia sercowego, rok 1	-0,129
Zawał mięśnia sercowego, rok 2+	0,736
Dusznicza bolesna	0,682
Niewydolność zastoinowa serca	0,633
Udar, rok 1	-0,181
Udar, rok 2+	0,545
Choroba naczyń obwodowych	0,570
Mikroalbuminuria	0,814
Znaczny białkomocz	0,814
Hemodializa	0,604
Dializa otrzewnowa	0,612
Transplantacja nerki	0,750
Retinopatia nieproliferacyjna	0,790
Retinopatia proliferacyjna	0,790
Obrzęk płamki żółtej	0,790
Znaczna utrata wzroku/ślepotą	0,670
Zaćma	0,620
Neuropatia	0,630
Wyleczone owrzodzenie stóp	0,814
Aktywne (czynne) owrzodzenie stóp	0,750
Amputacja, rok 1	-0,538
Amputacja, rok 2+	0,402
<b>Redukcja użyteczności związana z wystąpieniem hipoglikemii</b>	
Ciężkie epizody	-0,0118
Łagodne/objawowe epizody	-0,0035

Tabela 27. Zestawienie kosztów w analizie podstawowej [PLN]

Parametr	Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)	Perspektywa NFZ
<b>Roczny koszt leków przeciwcukrzycowych dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD</b>		
DET + OAD (bez RSS)	3 640,28	2 376,66
DET + OAD (z RSS)		
NPH + OAD	1 379,70	1 079,02
<b>Roczny koszt leków przeciwcukrzycowych DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD</b>		
DET ± BOLUS + OAD (bez RSS)	3 112,21	2 102,62
DET ± BOLUS + OAD (z RSS)		
MIX ± BOLUS + OAD	1 801,49	1 302,88
<b>Koszty ostrych powikłań</b>		
Ciężka hipoglikemia	600,25	597,05
Łagodna hipoglikemia	0	0
Kwasica ketonowa/mleczanowa	2 514,44	2 514,44
Obrzęk	4 154,60	4 154,60
<b>Koszty odległych powikłań (angiopatii)</b>		
Zawał serca	12 984,43 (rok 1) 3 070,95 (rok 2+)	12 857,29 (rok 1) 2 943,81 (rok 2+)
Dusznicza bolesna	1 661,21	1 613,28
Choroba naczyń obwodowych	640,67	611,74
Niewydolność zastoinowa serca	7 756,08	7 740,85
Udar mózgu	19 469,77 (rok 1) 874,70 (rok 2+)	19 454,78 (rok 1) 859,71 (rok 2+)
Udar mózgu – zgon po 30 dniach	3 875,83	3 875,83
Hemodializa	71 061,76 (rok 1) 68 322,10 (rok 2+)	71 061,76 (rok 1) 68 322,10 (rok 2+)
Dializa otrzewnowa	86 464,87 (rok 1) 83 725,21 (rok 2+)	86 464,87 (rok 1) 83 725,21 (Rok 2+)
Transplantacja nerki	61 374,18 (rok 1) 14 373,13 (rok 2+)	61 061,05 (rok 1) 14 060,00 (rok 2+)
Leczenie laserowe powikłań retinopatii	1 786,50	1 786,50
Operacja zaćmy	3 316,59 (rok 1) 63,00 (rok 2+)	3 313,04 (rok 1) 63,00 (rok 2+)
Utrata wzroku	2 646,11 (rok 1) 83,00 (rok 2+)	2 646,11 (rok 1) 83,00 (rok 2+)
Neuropatia	1 553,70 (rok 1) 983,59 (rok 2+)	1 553,70 (rok 1) 983,59 (rok 2+)
Amputacja bez protezy	8 515,54	8 515,54



Parametr	Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)	Perspektywa NFZ
Amputacja - proteza	9 767,68	9 767,68
Leczenie gangreny	4 974,13	4 841,05
Owrodzenia bez zakażenia (nowe i wyleczone)	135,00	135,00
Owrodzenia z zakażeniem i zgorzel	4 974,13	4 841,05
Obserwacja po amputacji - proteza	377,65	377,65
<b>Koszty prowadzenia pacjenta</b>		
Leczenie statynami	207,47	68,37
Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny	235,80	96,18
Zaprzestanie leczenia statynami z powodu SE's	130,75	63,71
Diagnostyka MA	31,50	31,50
Diagnostyka GRP	63,00	63,00
Diagnostyka zaburzeń wzroku	31,50	31,50
Diagnostyka neuropatii, owrodzeń, amputacji	31,50	31,50

#### Ograniczenia według wnioskodawcy

- Zużycie insulin w badaniach RCT nie musi odpowiadać rzeczywistej praktyce klinicznej, gdyż było zależne od określonych w protokole schematów dawkowania (np. liczby dziennych wstrzyknięć DET była odgórnie ustalana, co nie jest zgodne z powszechnie przyjętą praktyką i mogła w znacznym stopniu zawyżać średnie dawkowanie i dostosowania dawki).
- Ze względu na relatywnie krótki okres obserwacji w badaniach klinicznych, w analizie przyjęto pewne upraszczające założenia dotyczące wyników długookresowych, w szczególności założono jednakowe koszty insulinoterapii oraz jednakową liczbę hipoglikemii w każdym roku leczenia. Dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD nie uwzględniono ewentualnej dalszej intensyfikacji terapii (przejścia na schemat *basal-bolus*).
- Wyniki analizy dla porównania insuliny detemir z mieszankami insulinowymi należy interpretować z dużą ostrożnością z uwagi na różną intensywność porównywanych schematów leczenia oraz złożoność modeli insulinoterapii.
- Nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztów insuliny detemir w warunkach polskich, w związku z czym walidacja konwergencji była możliwa wyłącznie w oparciu o badania z innych krajów.

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Analiza składa się z dwóch części - dla pacjentów leczonych i nieleczonych wcześniej insuliną NPH.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Horyzont 50-letni, co odpowiada dożywotniemu.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Nie stwierdzono.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wykorzystanie modelu zewnętrznego IMS CORE Diabetes Model, uwzględniającego szeroki zakres konsekwencji cukrzycy, a jednocześnie wszechstronnie walidowanego wewnątrz jak i zewnątrz niezależnie od wnioskodawcy, zdecydowanie podnosi wiarygodność analizy i praktycznie wyklucza możliwość popełnienia prostych błędów programowania modelu. Walidacja przeprowadzona przez AOTM ograniczała się do sprawdzenia poprawności założeń wnioskodawcy, wprowadzenia wartości wejściowych do modelu i oszacowania kosztów, a także zgodności z deklarowanymi źródłami. Nie stwierdzono błędów.

Należy jednak zwrócić uwagę, że mimo wykorzystania danych NFZ na temat wielkości sprzedaży poszczególnych opakowań leków, ich ceny pochodzą bezpośrednio z listy leków refundowanych MZ. Ceny te nie uwzględniają ewentualnych rabatów w ramach RSS oraz zmian z obwieszczenia na obwieszczenie.

Rzetelniejsze oszacowania można byłoby uzyskać wykorzystując dane NFZ zarówno o wielkości, jak i wartości sprzedaży.

Również wysoko należy ocenić rozbudowaną analizę wrażliwości, na którą składają się scenariusze dodatkowe opierające się na badaniach obserwacyjnych, analiza deterministyczna (19-22 scenariusze w zależności od komparatora) i probabilistyczna ze względu na charakterystyki wyjściowe pacjentów. Wątpliwość może budzić arbitralne przyjęcie zakresu zmienności kosztów +/- 10% w analizie deterministycznej, jednak wobec braku danych na temat niepewności oszacowań kosztów takie postępowanie wydaje się uzasadnione.



#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Zestawienie średnich konsekwencji zdrowotnych na pacjenta dla porównania DET + OAD/DET ± BOLUS + OAD z NPH + OAD i MIX ± BOLUS + OAD w dożywotnim horyzoncie czasowym

Efekty zdrowotne	DET + OAD	NPH + OAD	DET ± BOLUS + OAD	MIX ± BOLUS + OAD
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	7,230	6,982	7,496	7,341
Liczba lat życia (LY)	11,459	11,450	11,556	11,494

Tabela 30. Zestawienie średnich kosztów na pacjenta dla porównania DET + OAD/DET ± BOLUS + OAD z NPH + OAD i MIX ± BOLUS + OAD w dożywotnim horyzoncie czasowym [PLN]

Kategoria kosztów	DET + OAD	NPH + OAD	DET ± BOLUS + OAD	MIX ± BOLUS + OAD
<b>Perspektywa NFZ</b>				
Koszty leków przeciwcukrzycowych	24 956 bez RSS	11 323	22 161 bez RSS	13 670
Koszty prowadzenia pacjenta	1 671	1 670	1 683	1 678
Koszty pow kłań sercowo-naczyniowych	14 079	14 120	14 475	14 611
Koszty pow kłań nerkowych	4 150	4 167	574	613
Koszty neuropatii/owrzodzenia/amputacji	6 197	6 186	4 635	4 711
Koszty pow kłań retinopatii	1 355	1 349	835	849
Koszty ciężkiej hipogl kemii	182	182	0	0
<b>Koszty łączne</b>	<b>52 591 bez RSS</b>	<b>38 997</b>	<b>44 363 bez RSS</b>	<b>36 132</b>
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>				
Koszty leków przeciwcukrzycowych	38 224 bez RSS	14 478	32 802 bez RSS	18 902
Koszty prowadzenia pacjenta	3 380	3 377	3 402	3 395
Koszty pow kłań sercowo-naczyniowych	14 288	14 329	14 719	14 857
Koszty pow kłań nerkowych	4 151	4 168	574	613
Koszty neuropatii/owrzodzenia/amputacji	6 205	6 193	4 640	4 716
Koszty pow kłań retinopatii	1 355	1 349	835	849
Koszty ciężkiej hipogl kemii	183	183	0	0
<b>Koszty łączne</b>	<b>67 786 bez RSS</b>	<b>44 077</b>	<b>56 972 bez RSS</b>	<b>43 332</b>

Tabela 31. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	DET + OAD vs NPH + OAD	DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	0,248	0,155
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Różnica kosztów [PLN]	13 594 bez RSS	8 231 bez RSS
ICUR [PLN/QALYG]	54 851 bez RSS	53 033 bez RSS
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
Różnica kosztów [PLN]	23 708 bez RSS	13 640 bez RSS
ICUR [PLN/QALYG]	95 660 bez RSS	87 882 bez RSS

Dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, z perspektywy NFZ koszt uzyskania dodatkowego roku w pełnym zdrowiu oszacowany w analizie podstawowej wynosi [redacted] i 54 851 PLN/QALYG bez uwzględniania RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 95 660 bez RSS. W każdym z wariantów oszacowania ICUR jest mniejszy niż obowiązujący próg koszt-żyteczności w wysokości 3 x PKB *per capita*, wynoszący w 2014 r. 111 381 PLN/QALYG.

Z kolei dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD, z perspektywy NFZ oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 53 033 bez RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 87 882 bez RSS. Również dla tego porównania, niezależnie od wariantu, oszacowany ICUR jest mniejszy niż obowiązujący próg koszt-żyteczności.

#### 4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Oszacowanie ceny progowej – podstawę limitu wyznacza lek Lantus [PLN]

	Progowa cena zbytu netto	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
DET + OAD vs NPH + OAD	cena progowa nie istnieje	[redacted] 228,96 bez RSS
DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD	cena progowa nie istnieje	[redacted] 244,22 bez RSS

Dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, z perspektywy wspólnej, przy założeniu, że podstawę limitu w grupie „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny” wyznacza lek Lantus i przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oraz progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 228,96 PLN bez RSS. Natomiast dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD i analogicznych założeniach, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 244,22 PLN bez RSS. Z perspektywy NFZ cena progowa nie istnieje, ponieważ cena Levemiru nie wpływa na koszty ponoszone przez NFZ.

Tabela 33. Oszacowanie ceny progowej – podstawę limitu wyznacza lek Levemir [PLN]

	Progowa cena zbytu netto	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
DET + OAD vs NPH + OAD	[redacted] 324,67 bez RSS	[redacted] 228,21 bez RSS
DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD	[redacted] 338,51 bez RSS	[redacted] 243,09 bez RSS

Dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, z perspektywy wspólnej, przy założeniu, że podstawę limitu w grupie „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny” wyznacza lek Levemir i przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oraz progu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 228,21 PLN bez RSS. Natomiast dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD i analogicznych założeniach, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 243,09 bez RSS. Z kolei

z perspektywy NFZ, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 324,67 PLN bez RSS dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD oraz [redacted] i 338,51 PLN bez RSS dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD.

Oszacowane ceny progowe należy porównać z zaproponowaną przez wnioskodawcę cenę zbytu netto w wysokości [redacted]

#### 4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

Scenariusz	Wartość w analizie wrażliwości	ICUR [PLN/QALYG]	Względna zmiana w stosunku do wartości ICUR w analizie podstawowej [%]	Cena progowa zbytu netto dla danego ICUR [PLN/opakowanie]
<b>DET + OAD vs NPH + OAD</b> perspektywa wspólna, bez RSS				
Maksymalny koszt insulinoterapii – najwyższa dawka DET w uwzględnionych badaniach RCT	Roczne koszty DET + OAD na pacjenta 4 380,38 PLN	121 776	27,3%	Podstawa limitu Levemir: 190,28 Podstawa limitu Lantus: 190,08
Minimalny efekt DET w zakresie hipoglikemii – koniec 95% CI RR dla wszystkich epizodów hipoglikemii	RR=0,65 dla wszystkich epizodów hipoglikemii	125 488	31,2%	Podstawa limitu Levemir: 186,57 Podstawa limitu Lantus: 186,29:
<b>DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD</b> perspektywa wspólna, bez RSS				
Minimalny efekt DET w zakresie BMI – koniec 95% CI dla zmiany BMI w badaniu 4-T	Zmiana BMI 1,76 kg/m <sup>2</sup>	115 809	31,8%	Podstawa limitu Levemir: 197,81 Podstawa limitu Lantus: 197,81
Minimalny efekt DET w zakresie kontroli glikemii – początek 95% CI odsetka pacjentów osiagających ≤7% HbA <sub>1c</sub>	53,8% pacjentów osiagających ≤7% HbA <sub>1c</sub>	113 441	29,1%	Podstawa limitu Levemir: 200,76 Podstawa limitu Lantus: 200,84

Dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD wpływ na zmianę wniosku, tj. otrzymanie ICUR większego od przyjętego progu opłacalności w wysokości 111 381 PLN/QALYG, miało przyjęcie maksymalnego kosztu insulinoterapii i minimalnego efektu DET w zakresie hipoglikemii z perspektywy wspólnej bez RSS, skutkując oszacowaniem ICUR na poziomie odpowiednio 121 776 PLN/QALYG i 125 488 PLN/QALYG.

Podobnie dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD wpływ na zmianę wniosku miało przyjęcie minimalnego efektu DET w zakresie BMI i kontroli glikemii z perspektywy wspólnej bez RSS, skutkując oszacowaniem ICUR na poziomie odpowiednio 115 809 PLN/QALYG i 113 441 PLN/QALYG.

W analizie probabilistycznej ze względu na charakterystyki wyjściowe pacjentów, dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, bez uwzględniania RSS, prawdopodobieństwo koszt-użyteczności Levemiru wynosi 96% z perspektywy NFZ i 71% z perspektywy wspólnej. Natomiast dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD prawdopodobieństwa te wynoszą 73% z perspektywy NFZ i 61% z perspektywy wspólnej. Zastosowanie RSS prowadzi do zwiększenia prawdopodobieństw koszt-użyteczności do odpowiednio 99 i 90% dla pierwszego porównania oraz 81 i 68% dla drugiego.

#### 4.5.4. Obliczenia własne Agencji

W analizach wnioskodawcy nie stwierdzono błędów lub nieprawidłowych założeń, które wymagałyby modyfikacji i zaprezentowania wyników w ramach obliczeń własnych Agencji. Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę zostały zweryfikowane przez analityków Agencji.

#### 4.6. Wyniki analizy ekonomicznej dla aktualnie refundowanego wskazania

Tabela 35. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	DET + BOLUS vs NPH + BOLUS	DET + BOLUS vs MIX
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	0,152	0,084
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Różnica kosztów [PLN]	10 320 bez RSS	11 040 bez RSS
ICUR [PLN/QALYG]	68 010 bez RSS	131 419 bez RSS
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
Różnica kosztów [PLN]	18 191 bez RSS	17 660 bez RSS
ICUR [PLN/QALYG]	119 884 bez RSS	210 225 bez RSS

Dla porównania DET + BOLUS vs NPH + BOLUS, z perspektywy NFZ koszt uzyskania dodatkowego roku w pełnym zdrowiu oszacowany w analizie podstawowej wynosi [redacted] i 68 010 PLN/QALYG bez uwzględniania RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 119 884 PLN/QALYG bez RSS.

Z kolei dla porównania DET + BOLUS vs MIX, z perspektywy NFZ oszacowany ICUR wynosi [redacted] i [redacted]. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 210 225 PLN/QALYG bez RSS.

Oszacowane wartości ICUR należy porównać z obowiązującym progiem koszt-żyteczności w wysokości 3 x PKB *per capita*, wynoszącym w 2014 r. 111 381 PLN/QALYG.

#### 4.7. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W analizie ekonomicznej oceniano koszt-żyteczność (analiza CUA) stosowania produktu leczniczego Levemir (insulina detemir, DET) w terapii cukrzycy typu 2 w warunkach polskich, ze szczególnym uwzględnieniem populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną, tj. wskazania, o które ma być rozszerzona obecna populacja refundacyjna. Porównano następujące interwencje w perspektywie NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta), w 50-letnim horyzoncie czasowym (odpowiada dożywotniemu):

- insulina detemir (DET) + OAD vs insulina NPH + OAD;
- insulina detemir (DET) ± BOLUS + OAD vs mieszanki insulin (MIX) ± BOLUS + OAD.

Wykorzystanie modelu zewnętrznego IMS CORE Diabetes Model, uwzględniającego szeroki zakres konsekwencji cukrzycy, a jednocześnie wszechstronnie walidowanego wewnątrz jak i zewnątrz niezależnie od wnioskodawcy, zdecydowanie podnosi wiarygodność analizy i praktycznie wyklucza możliwość popełnienia prostych błędów programowania modelu. Walidacja przeprowadzona przez AOTM ograniczała się do sprawdzenia poprawności założeń wnioskodawcy, wprowadzenia wartości wejściowych do modelu i oszacowania kosztów, a także zgodności z deklarowanymi źródłami. Nie stwierdzono błędów.



W analizach wnioskodawcy nie stwierdzono błędów lub nieprawidłowych założeń, które wymagałyby modyfikacji i zaprezentowania wyników w ramach obliczeń własnych Agencji. Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę zostały zweryfikowane przez analityków Agencji.

#### Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną (aktualnie DET nie jest refundowany w tej grupie pacjentów)

Dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, z perspektywy NFZ koszt uzyskania dodatkowego roku w pełnym zdrowiu oszacowany w analizie podstawowej wynosi [redacted] i 54 851 PLN/QALYG bez uwzględniania RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany

ICUR wynosi [redacted] i 95 660 bez RSS. W każdym z wariantów oszacowania ICUR jest mniejszy niż obowiązujący próg koszt-żyteczności w wysokości 3 x PKB *per capita*, wynoszący w 2014 r. 111 381 PLN/QALYG.

Z kolei dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD, z perspektywy NFZ oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 53 033 bez RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 87 882 bez RSS. Również dla tego porównania, niezależnie od wariantu, oszacowany ICUR jest mniejszy niż obowiązujący próg koszt-żyteczności.

W analizie progowej, dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, z perspektywy wspólnej, przy założeniu, że podstawę limitu w grupie „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny” wyznacza lek Lantus i przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oraz proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 228,96 PLN bez RSS. Natomiast dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD i analogicznych założeniach, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 244,22 PLN bez RSS. Z perspektywy NFZ cena progowa nie istnieje, ponieważ cena Levemiru nie wpływa na koszty ponoszone przez NFZ.

Dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, z perspektywy wspólnej, przy założeniu, że podstawę limitu w grupie „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny” wyznacza lek Levemir i przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oraz proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 228,21 PLN bez RSS. Natomiast dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD i analogicznych założeniach, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 243,09 bez RSS. Z kolei z perspektywy NFZ, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 324,67 PLN bez RSS dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD oraz [redacted] i 338,51 PLN bez RSS dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD.

Oszacowane ceny progowe należy porównać z zaproponowaną przez wnioskodawcę cenę zbytu netto w wysokości [redacted]

W analizie wrażliwości, dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD wpływ na zmianę wnioskowania, tj. otrzymanie ICUR większego od przyjętego proggu opłacalności w wysokości 111 381 PLN/QALYG, miało przyjęcie maksymalnego kosztu insulinoterapii i minimalnego efektu DET w zakresie hipoglikemii z perspektywy wspólnej bez RSS, skutkując oszacowaniem ICUR na poziomie odpowiednio 121 776 PLN/QALYG i 125 488 PLN/QALYG. Podobnie dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD wpływ na zmianę wnioskowania miało przyjęcie minimalnego efektu DET w zakresie BMI i kontroli glikemii z perspektywy wspólnej bez RSS, skutkując oszacowaniem ICUR na poziomie odpowiednio 115 809 PLN/QALYG i 113 441 PLN/QALYG.

W analizie probabilistycznej ze względu na charakterystyki wyjściowe pacjentów, dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, bez uwzględniania RSS, prawdopodobieństwo koszt-żyteczności Levemiru wynosi 96% z perspektywy NFZ i 71% z perspektywy wspólnej. Natomiast dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD prawdopodobieństwa te wynoszą 73% z perspektywy NFZ i 61% z perspektywy wspólnej. Zastosowanie RSS prowadzi do zwiększenia prawdopodobieństw koszt-żyteczności do odpowiednio 99 i 90% dla pierwszego porównania oraz 81 i 68% dla drugiego.

#### **Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej insuliną (aktualnie DET jest refundowany w tej grupie pacjentów)**

Dla porównania DET + BOLUS vs NPH + BOLUS, z perspektywy NFZ koszt uzyskania dodatkowego roku w pełnym zdrowiu oszacowany w analizie podstawowej wynosi [redacted] i 68 010 PLN/QALYG bez uwzględniania RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 119 884 PLN/QALYG bez RSS.

Z kolei dla porównania DET + BOLUS vs MIX, z perspektywy NFZ oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 131 419 PLN/QALYG bez RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 210 225 PLN/QALYG bez RSS.

Oszacowane wartości ICUR należy porównać z obowiązującym proggiem koszt-żyteczności w wysokości 3 x PKB *per capita*, wynoszącym w 2014 r. 111 381 PLN/QALYG.

## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Wnioskodawca zadeklarował, że celem analizy było określenie prawdopodobnych wydatków NFZ w przypadku podjęcia decyzji o rozszerzeniu wskazań refundacyjnych produktu Levemir (insulina detemir) w obrębie populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, o chorych nieleczonych wcześniej insuliną po niepowodzeniu terapii doustnej (definiowanej zgodnie z wytycznymi oraz polską praktyką kliniczną) w wyniku czego dostęp do terapii w ramach refundacji uzyskają wszyscy chorzy z cukrzycą typu 2 (zgodnie z populacją docelową wskazaną we wniosku).

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową oszacowano w oparciu o dane z wojewódzkich biuletynów statystycznych o liczbie pacjentów z cukrzycą (rozpoznanie E10-E14 wg ICD-10) leczonych w POZ w latach 2004-2012, ekstrapolowane na lata 2013-2016. Za publikacją Sieradzki 2006 przyjęto, że 78% pacjentów leczy się w POZ i odpowiednio zwiększono rozpatrywaną populację. Następnie przyjęto, że 80,5% (za Witek 2012) z oszacowanej populacji cierpi na cukrzycę typu 2, 78,74% z nich jest leczonych farmakologicznie (Polakowska 2011), a 43,24% (Witek 2012) z leczonych farmakologicznie przyjmuje leki doustne. W kolejnym kroku określono, że 62,96% (średnia z wartości raportowanych w Kinalska 2004, SOLVE i Witek 2012) pacjentów leczonych OAD przyjmuje dwa lub więcej leków doustnych, a spośród nich u 46,4%<sup>2</sup> (Sieradzki 2008) występuje  $HbA_{1c} > 7\%$ . W ten sposób określono liczebność populacji pacjentów z cukrzycą typu 2 z niepowodzeniem terapii lekami doustnymi, co zdefiniowano jako przyjmowanie co najmniej dwóch OAD i  $HbA_{1c} > 7\%$ . Jest to populacja pacjentów, którzy zdaniem wnioskodawcy kwalifikują się do rozpoczęcia insulinoterapii, w tym użyciem długodziałających analogów insuliny. W tym wskazaniu lek Levemir nie jest obecnie refundowany.

Pod uwagę wzięto również rozszerzenie populacji, w której Levemir jest obecnie refundowany z powodu zmiany kryterium niepowodzenia insulinoterapii –  $HbA_{1c} \geq 8\%$  wg listy leków refundowanych i  $> 7\%$  wg aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (SPTD 2014). Przyjęto, że 17,1% pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych farmakologicznie otrzymuje insulinę NPH, a 38,8% mieszanki insulin (oba parametry za Witek 2012)<sup>3</sup>. Następnie założono, że 73,5% pacjentów stosujących NPH lub MIX będzie miało  $HbA_{1c} > 7\%$ , a 41,8%  $HbA_{1c} \geq 8\%$  (oba parametry za Sieradzki 2006). Odsetek pacjentów z epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii przyjęto na poziomie 33,4% (Phillis-Tsimikas 2006/Hermansen 2006). Ostatecznie oszacowano populację pacjentów z cukrzycą typu 2 z niepowodzeniem terapii NPH lub MIX wg obecnych kryteriów refundacyjnych oraz aktualnych wytycznych klinicznych. Różnicę między tymi populacjami stanowią pacjenci po niepowodzeniu insulinoterapii, którzy zostaną objęci refundacją w przypadku pozytywnej decyzji w aktualnie wnioskowanym wskazaniu.

Łączną wielkość sprzedaży wszystkich insulin oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ z lat 2012-2014 i liczby osób stosujących insulinę z lat 2004-2012 wg wojewódzkich biuletynów statystycznych. Przyjęto, że wzrost sprzedaży wszystkich insulin w latach 2014-2015 będzie proporcjonalny do wzrostu liczby osób stosujących insulinę, zgodnie z ekstrapolacją liniową.

#### Perspektywa

NFZ i wspólna (NFZ + pacjenta).

#### Horyzont czasowy

2 lata (2015-2016).

<sup>2</sup> Stwierdzono błąd ekstrakcji danych – powinno być 59%.

<sup>3</sup> Zgodnie ze stanowiskiem MZ, pismo znak MZ-PLA-460-12499-1030/LP/14 z dnia 10.01.2014 r., przez insulinę NPH, wymienioną w opisie wskazania refundacyjnego, należy rozumieć każdą insulinę zawierającą domieszkę protaminy. Oznacza to, że wskazaniem refundacyjnym jest także niepowodzenie po stosowanie mieszanek insulin zawierających protaminę.



**Kluczowe założenia**

Wnioskodawca założył, że nastąpi symetryczne rozszerzenie wskazań obydwu długodziałających analogów insuliny, tj. leków Lantus (insulina glargine) i Levemir. Przyjęto, że łączna wielkość sprzedaży wszystkich insulin nie zmieni się po rozszerzeniu wskazań długodziałających analogów insuliny, tj. nowe insuliny LAA będą zastępowały dotychczas stosowane insuliny NPH i MIX. Wzrost sprzedaży insulin LAA będzie proporcjonalny do wzrostu populacji refundacyjnej, zarówno z powodu objęcia refundacją pacjentów nieleczonych wcześniej insulinami NPH, jak i dostosowania kryterium niepowodzenia terapii do najnowszych zaleceń klinicznych ( $HbA_{1c} >7\%$  zamiast  $\geq 8\%$ ). W pierwszym roku analizy spodziewany wzrost sprzedaży zmniejszono o  $\frac{1}{4}$ , aby uwzględnić opóźnienia w dostosowaniu sprzedaży (na podstawie opinii [REDACTED]). Sprzedaż insulin NPH i MIX dopasowano proporcjonalnie.

Z uwagi na jedynie kilkumiesięczny okres obowiązywania refundacji w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w scenariuszu aktualnym założono wzrost sprzedaży insulin LAA proporcjonalny do wzrostu populacji aktualnie objętej refundacją, tj. sprzedaż wzrasta zgodnie z proporcją pacjentów z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu insulinoterapii i pacjentów z cukrzycą typu 1 niestosujących pomp insulinowych.

Analizowano refundację leku Levemir w dotychczasowej grupie limitowej „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny”, z odpłatnością pacjenta w wysokości 30% limitu finansowania. Nie prognozowano przekroczenia całkowitego budżetu na refundację.

W scenariuszu minimalnym przyjęto przyrost sprzedaży insulin LAA na podstawie prognozy sprzedaży wg danych refundacyjnych NFZ, przy założeniu trendu logarytmicznego. W scenariuszu maksymalnym przyjęto przyrost sprzedaży insulin LAA na podstawie opinii prof. Macieja Małeckiego – sprzedaż insulin LAA w pierwszym roku wyniesie  $\frac{1}{6}$  sprzedaży insulin NPH i MIX w pierwszym roku oraz  $\frac{1}{3}$  w drugim roku.

**Koszty**

W analizie uwzględniono koszty nabycia substancji czynnych oraz koszty leczenia hipoglikemii.

**5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy**

Tabela 36. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Oszacowanie populacji docelowej przeprowadzono w wielu etapach, na podstawie danych z różnych badań klinicznych, których wybór wydaje się po części subiektywny. Porównanie uzyskanych oszacowań z danymi NFZ wskazuje na znaczne rozbieżności.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto.
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	NIE	Nie prognozowano przekroczenia całkowitego budżetu na refundację.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono.
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Stwierdzono błąd ekstrakcji danych – odsetek pacjentów z HbA <sub>1c</sub> >7% leczonych OAD odczytany nieprawidłowo z histogramu w publikacji Sieradzki 2008.

Wnioskodawca podzielił wnioskowaną populację docelową, tj. pacjentów z cukrzycą typu 2, na subpopulację po niepowodzeniu insulinoterapii (aktualna populacja refundacyjna) i subpopulację po niepowodzeniu terapii OAD, u której nie stosowano wcześniej insuliny. Jednak zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (SPTD 2014) jednym ze wskazań do rozpoczęcia insulinoterapii niezależnie od wartości glikemii jest życzenie pacjenta. Ponadto zgodnie z opinią prof. Macieja Małeckiego przywołanego przez wnioskodawcę wskazaniem do rozpoczęcia insulinoterapii z pominięciem leków doustnych jest marskość wątroby i niewydolność nerek. Oznacza to, że w przypadku wydania decyzji rozszerzającej refundację Levemiru na wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2 refundacją zostanie objęta także subpopulacja pacjentów rozpoczynająca insulinoterapię na życzenie oraz subpopulacja pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania OAD, które nie zostały ujęte w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet. Można jednak oczekiwać, że obydwie subpopulacje będą niewielkie w porównaniu z subpopulacjami uwzględnionymi przez wnioskodawcę.

Wnioskodawca założył ponadto, że wskazaniem klinicznym do włączenia insulinoterapii jest niepowodzenie terapii co najmniej dwoma doustnymi lekami przeciw cukrzycowymi powołując się podobnie jak wcześniej na opinię prof. Macieja Małeckiego. Jednak przywołane już wytyczne praktyki klinicznej SPTD 2014 na s. A18 stwierdzają wprost, że „możliwe jest także dołączenie do metforminy insuliny bazowej, czyli bezpośrednie przejście z etapu 1 [monoterapia doustna] do etapu 3 [politerapia doustna], z pominięciem etapów 2a i 2b [metformina + insulina bazowa]”. W rozdziale 4.5.4 *Obliczenia własne Agencji* przeprowadzono oszacowanie przy założeniu, że pacjenci będą kwalifikować się do leczenia insulinami LAA po niepowodzeniu monoterapii OAD.

Należy zwrócić uwagę na dużą niepewność dotyczącą oszacowania populacji docelowej, przeprowadzonego w wielu etapach, na podstawie danych z różnych badań klinicznych, których wybór wydaje się po części subiektywny (opis sposobu oszacowania populacji docelowej patrz 5.1. *Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy*). Sprawdzeniem prawidłowości założeń wnioskodawcy może być porównanie oszacowań otrzymanych w analizach z danymi przekazanymi przez NFZ dnia 23.07.2014 r. pismem znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0255/W/22491/ALA (korespondencja do raportu AOTM-OT-4350-18/2014). Wg danych NFZ w 2013 r. liczba pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 (suma pacjentów z rozpoznaniami E11-E11.9 wg ICD-10) wynosiła 1 815 211 osób, podczas gdy wnioskodawca oszacował ją na jedynie 1 420 231 osób. Podobnie zgodnie z danymi NFZ w 2013 r. liczba pacjentów stosujących terapię pochodne sulfonilomocznika + metformina wyniosła 608 394 osoby, natomiast wnioskodawca liczbę wszystkich pacjentów stosujących co najmniej dwa leki doustne określił na zaledwie 304 557 osób. Tak znaczne rozbieżności wskazują na dużą niepewność analizy wpływu na budżet. Należy jednak zaznaczyć, że dane epidemiologiczne wnioskodawca wykorzystał do szacowania udziałów poszczególnych insulin, nie do bezpośredniego szacowania kosztów. W rozdziale 4.5.4 *Obliczenia własne Agencji* podjęto próbę uwzględnienia danych NFZ w modelu wnioskodawcy.

Zidentyfikowano ponadto błąd ekstrakcji danych. Wnioskodawca nieprawidłowo odczytał odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> >7% przedstawiony w publikacji Sieradzki 2008 (dane dla kohorty z 2005 roku), nie uwzględniając odsetka pacjentów z HbA<sub>1c</sub> w przedziale (7;7,5]. Skutkuje to obniżeniem odsetka pacjentów z niepowodzeniem terapii doustnej z prawidłowych 59% do 46,4% w analizie wnioskodawcy. W rozdziale 4.5.4 *Obliczenia własne Agencji* zaprezentowano wyniki analizy dla prawidłowego odsetka pacjentów.

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których <b>może być stosowany</b> wnioskowany lek (pacjenci z cukrzycą)	2014: 1 844 103 2015: 1 922 848 2016: 2 001 593
Pacjenci ze wskazaniem określonym <b>we wniosku</b> (pacjenci z cukrzycą typu 2)	2014: 1 483 581 2015: 1 546 931 2016: 1 610 282
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest <b>obecnie</b> stosowana	2014: 4 966
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>negatywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	2015: 6 542 2016: 6 906
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku <b>pozytywnego</b> rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	2015: 10 615 2016: 11 842

Poniższe oszacowania kosztów oparto na danych refundacyjnych NFZ, prognozując wzrost zapotrzebowania na preparaty zawierające insulinę na podstawie danych epidemiologicznych. Udziały insulin LAA zarówno w scenariuszu aktualnym jak i nowym oparto na danych epidemiologicznych. Szczegółowy opis metodyki wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 5.1. *Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.*

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [PLN]

Kategoria kosztów	2015	2016
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Levemir (insulina detemir)	10 821 905 bez RSS	11 424 226 bez RSS
Lantus (insulina glargine)	31 205 244	33 059 043
Insuliny NPH i MIX	324 038 217	331 405 445
Oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii	-3 593 969	-3 804 006
<b>ŁĄCZNIE</b>	362 471 400 bez RSS	372 084 700 bez RSS
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
Levemir (insulina detemir)	15 866 180 bez RSS	16 749 254 bez RSS
Lantus (insulina glargine)	44 578 396	47 226 648
Insuliny NPH i MIX	385 142 848	393 215 285
Oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii	-3 613 232	-3 824 394
<b>ŁĄCZNIE</b>	441 974 200 bez RSS	453 366 800 bez RSS

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [PLN]

Kategoria kosztów	2015	2016
<b>Perspektywa NFZ</b>		
Levemir (insulina detemir)	17 560 157 bez RSS	19 591 295 bez RSS
Lantus (insulina glargine)	50 635 171	56 692 635
Insuliny NPH i MIX	309 612 436	313 875 646
Oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii	-3 606 390	-3 819 100
<b>ŁĄCZNIE</b>	374 201 400 bez RSS	386 340 500 bez RSS
<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
Levemir (insulina detemir)	25 745 247 bez RSS	28 723 134 bez RSS
Lantus (insulina glargine)	72 335 107	80 988 525
Insuliny NPH i MIX	368 285 315	372 751 266
Oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii	-3 625 719	-3 839 569
<b>ŁĄCZNIE</b>	462 739 900 bez RSS	478 623 400 bez RSS

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [PLN]

	Kategoria kosztów	2015	2016
<b>WARIANT PODSTAWOWY</b>	<b>Perspektywa NFZ</b>		
	Levemir (insulina detemir)	+6 738 252 bez RSS	+8 167 069 bez RSS
	Lantus (insulina glargine)	+19 429 927	+23 633 592
	Insuliny NPH i MIX	-14 425 781	-17 529 798
	Oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii	-12 421	-15 094
	<b>ŁĄCZNIE</b>	+11 730 000 bez RSS	+14 255 800 bez RSS
	<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
	Levemir (insulina detemir)	+9 879 067 bez RSS	+11 973 881 bez RSS
	Lantus (insulina glargine)	+27 756 711	+33 761 877
	Insuliny NPH i MIX	-16 857 532	-20 464 019
Oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii	-12 487	-15 175	
<b>ŁĄCZNIE</b>	+20 765 700 bez RSS	+25 256 600 bez RSS	

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [PLN]

	Kategoria kosztów	2015	2016
<b>WARIANT MINIMALNY</b>	<b>Perspektywa NFZ</b>		
	Levemir (insulina detemir)	+4 912 349 bez RSS	+5 752 400 bez RSS
	Lantus (insulina glargine)	+14 164 885	+16 646 102
	Insuliny NPH i MIX	-10 516 742	-12 346 951
	Oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii	-9 055	-10 632
	<b>ŁĄCZNIE</b>	+8 551 400 bez RSS	+10 040 900 bez RSS

	Kategoria kosztów	2015	2016
	<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
	Levemir (insulina detemir)	+7 202 078 bez RSS	+8 433 692 bez RSS
	Lantus (insulina glargine)	+20 235 312	+23 779 866
	Insuliny NPH i MIX	-12 289 548	-14 413 643
	Oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii	-9 104	-10 689
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+15 138 700 bez RSS</b>	<b>+17 789 200 bez RSS</b>
<b>WARIANT MAKSYMALNY</b>	<b>Perspektywa NFZ</b>		
	Levemir (insulina detemir)	+17 954 888 bez RSS	+22 268 153 bez RSS
	Lantus (insulina glargine)	+51 773 388	+64 438 836
	Insuliny NPH i MIX	-38 439 648	-47 797 308
	Oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii	-33 097	-41 156
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+31 255 500 bez RSS</b>	<b>+38 868 500 bez RSS</b>
	<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
	Levemir (insulina detemir)	+26 323 969 bez RSS	+32 647 721 bez RSS
	Lantus (insulina glargine)	+73 961 111	+92 054 396
	Insuliny NPH i MIX	-45 149 972	-56 258 981
	Oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii	-33 274	-41 377
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+55 101 800 bez RSS</b>	<b>+68 401 800 bez RSS</b>	

Wg analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę objęcie refundacją leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 spowoduje wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 11,73 [8,55-31,26]<sup>4</sup> mln PLN w roku 2015 i o 14,26 [10,04-38,87] mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz odpowiednio [redacted]. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wzrost wydatków wyniesie 20,77 [15,14-55,10] mln PLN w roku 2015 i 25,26 [17,79-68,40] mln PLN w roku 2016 bez RSS oraz [redacted]. Wzrost wydatków jest związany z zastępowaniem insuliny NPH i MIX droższymi insulinami LAA. Wnioskodawca przedstawił również scenariusze dodatkowe analizy, w których wzrost wydatków z perspektywy NFZ wahał się od -0,55 do 19,16 mln PLN w pierwszym roku analizy oraz od -0,67 do 23,28 mln PLN w drugim roku [redacted]. Z perspektywy wspólnej wzrost wydatków wahał się od 5,96 do 33,91 mln PLN w pierwszym roku analizy oraz od 7,29 do 41,25 mln PLN w drugim roku [redacted].

Należy zaznaczyć, że w oszacowaniach wnioskodawcy **zidentyfikowano błąd ekstrakcji danych**. Prawidłowe oszacowania znajdują się w rozdziale 5.3.2 *Obliczenia własne Agencji*.

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano błąd ekstrakcji danych. Wnioskodawca nieprawidłowo odczytał odsetek pacjentów z HbA1c >7% przedstawiony w publikacji Sieradzki 2008 (dane dla kohorty z 2005 roku), nie uwzględniając odsetka pacjentów z HbA1c w przedziale (7;7,5]. Skutkuje to obniżeniem odsetka pacjentów z niepowodzeniem terapii doustnej z prawidłowych 59% do 46,4% w analizie wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej po uwzględnieniu prawidłowej wartości parametru.

<sup>4</sup> W nawiasach kwadratowych podano wyniki w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy, poprawiony odsetek pacjentów z HbA1c &gt;7% leczonych OAD [PLN]

	Kategoria kosztów	2015	2016
WARIANT PODSTAWOWY	<b>Perspektywa NFZ</b>		
	Levemir (insulina detemir)	+7 551 460 bez RSS	+9 311 695 bez RSS
	Lantus (insulina glargine)	+21 774 832	+26 945 870
	Insuliny NPH i MIX	-16 166 760	-19 986 622
	Oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii	-13 920	-17 210
	<b>ŁĄCZNIE</b>	+13 145 600 bez RSS	+16 253 700 bez RSS
	<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
	Levemir (insulina detemir)	+11 071 325 bez RSS	+13 652 035 bez RSS
	Lantus (insulina glargine)	+31 106 537	+38 493 647
	Insuliny NPH i MIX	-18 891 988	-23 332 078
	Oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii	-13 994	-17 302
	<b>ŁĄCZNIE</b>	+23 271 900 bez RSS	+28 796 300 bez RSS

Wg analizy wpływu na budżet z poprawionym odsetkiem pacjentów z HbA1c >7% leczonych OAD, objęcie refundacją leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 spowoduje wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 13,15 mln PLN w roku 2015 i o 16,25 mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz [redacted]. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wzrost wydatków wyniesie 23,27 mln PLN w roku 2015 i 28,80 mln PLN w roku 2016 bez RSS oraz [redacted].

Porównanie oszacowań otrzymanych w analizach wnioskodawcy z danymi przekazanymi przez NFZ dnia 23.07.2014 r., pismem znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0255/W/22491/ALA (korespondencja do raportu AOTM-OT-4350-18/2014), wykazało ponadto znaczne rozbieżności wskazujące na dużą niepewność analizy wpływu na budżet. Wg danych NFZ w 2013 r. liczba pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 (suma pacjentów z rozpoznaniami E11-E11.9 wg ICD-10) wynosiła 1 815 211 osób, podczas gdy wnioskodawca oszacował ją na jedynie 1 420 231 osób (różnica 394 980 osób). Podobnie zgodnie z danymi NFZ w 2013 r. liczba pacjentów stosujących terapię pochodne sulfonilomocznika + metformina wyniosła 608 394 osoby, natomiast wnioskodawca liczbę wszystkich pacjentów stosujących co najmniej dwa leki doustne określił na zaledwie 304 557 osób (różnica 303 837 osób). Należy jednak zaznaczyć, że dane epidemiologiczne wnioskodawca wykorzystał do szacowania udziałów poszczególnych insulin, nie do bezpośredniego szacowania kosztów.

W poniższych oszacowaniach podjęto próbę uwzględniania danych NFZ w analizie wpływu na budżet poprzez zwiększenie w latach 2013-2016 liczby pacjentów z cukrzycą typu 2 o różnicę w oszacowaniach wnioskodawcy i danych NFZ w 2013 roku, tj. do liczby pacjentów z cukrzycą typu 2 dodano stałą liczbę 394 980 pacjentów. Analogicznie do liczby pacjentów leczonych co najmniej dwoma OAD dodano stałą liczbę 219 136 osób (wprowadzenie pierwszej korekty zmniejszyło różnicę między oszacowaniem wnioskodawcy i danymi NFZ o 84 700 osób). Należy jednak pokreślić, że **powyższa korekta stanowi jedynie zgrubne urealnienie oszacowań** i nie znosi wszystkich wątpliwości względem oszacowań wnioskodawcy.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy, poprawiony odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> >7% leczonych OAD, po uwzględnieniu danych NFZ [PLN]

	Kategoria kosztów	2015	2016
WARIANT PODSTAWOWY	<b>Perspektywa NFZ</b>		
	Levemir (insulina detemir)	+12 099 214 bez RSS	+15 249 315 bez RSS
	Lantus (insulina glargine)	+34 888 398	+44 127 958
	Insuliny NPH i MIX	-25 902 948	-32 731 131
	Oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii	-22 303	-28 184
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+21 062 300 bez RSS</b>	<b>+26 618 000 bez RSS</b>
	<b>Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)</b>		
	Levemir (insulina detemir)	+17 738 865 bez RSS	+22 357 283 bez RSS
	Lantus (insulina glargine)	+49 839 982	+63 039 198
	Insuliny NPH i MIX	-30 269 404	-38 209 824
	Oszczędności wynikające ze zmniejszenia liczby epizodów ciężkiej hipoglikemii	-22 422	-28 335
	<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>+37 287 000 bez RSS</b>	<b>+47 158 300 bez RSS</b>

Wg analizy wpływu na budżet z poprawionym odsetkiem pacjentów z HbA<sub>1c</sub> >7% leczonych OAD i po uwzględnieniu danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z cukrzycą typu 2, objęcie refundacją leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 spowoduje wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 21,06 mln PLN w roku 2015 i o 26,62 mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz [redacted]. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wzrost wydatków wyniesie 37,29 mln PLN w roku 2015 i 47,16 mln PLN w roku 2016 bez RSS oraz [redacted].

Ponadto, w przypadku przyjęcia, że wskazaniem do stosowania insuliny LAA będzie niepowodzenie po stosowaniu jednego doustnego leku przeciwcukrzycowego leku (ścieżka leczenia przewidziana w algorytmie Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego, SPTD 2014), szacowany wzrost kosztów wynosi z perspektywy NFZ o 26,00 mln PLN w roku 2015 i o 33,59 mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz [redacted]. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wzrost wydatków wynosi 46,03 mln PLN w roku 2015 i 59,51 mln PLN w roku 2016 bez RSS oraz [redacted]. Oszacowanie w tym scenariuszu **należy traktować jako dodatkowy scenariusz maksymalny** analizy, ponieważ jest skrajnie mało prawdopodobne, że wszyscy pacjenci będą otrzymywać insuliny po niepowodzeniu monoterapii OAD.

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

W analizie wpływu na budżet oceniano skutki równoczesnego rozszerzenia refundacji długodziałających analogów insuliny, tj. leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine), na całą populację chorych z cukrzycą typu 2. Pozytywna decyzja refundacyjna we wskazaniu cukrzyca typu 2 oznacza objęcie refundacją dwóch dodatkowych grup chorych:

- pacjentów niestosujących wcześniej insuliny NPH, z niepowodzeniem terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) definiowanym zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTD jako HbA<sub>1c</sub> >7%;
- pacjentów stosujących insuliny NPH, z niepowodzeniem terapii definiowanym zgodnie z wytycznymi PTD jako HbA<sub>1c</sub> >7%, zamiast refundacyjnego wymogu ≥8%.

Populację docelową oszacowano w oparciu o dostępną literaturę i dane z wojewódzkich biuletynów statystycznych o liczbie pacjentów z cukrzycą (rozpoznanie E10-E14 wg ICD-10) leczonych w POZ w latach 2004-2012, ekstrapolowane na lata 2013-2016. Łączną wielkość sprzedaży wszystkich insuliny oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ z lat 2012-2014 i liczby osób stosujących insulinę z lat 2004-2012 wg wojewódzkich biuletynów statystycznych. Przyjęto, że wzrost sprzedaży wszystkich insuliny w latach 2014-2015 będzie proporcjonalny do wzrostu liczby osób stosujących insulinę, zgodnie z ekstrapolacją liniową.

Założono, że łączna wielkość sprzedaży wszystkich insuliny nie zmieni się po rozszerzeniu wskazań długodziałających analogów insuliny, tj. nowe insuliny LAA będą zastępowały dotychczas stosowane insuliny

NPH i MIX. Wzrost sprzedaży insulin LAA będzie proporcjonalny do wzrostu populacji refundacyjnej, zarówno z powodu objęcia refundacją pacjentów nieleczonych wcześniej insulinami NPH, jak i dostosowania kryterium niepowodzenia terapii do najnowszych zaleceń klinicznych ( $HbA_{1c} >7\%$  zamiast  $\geq 8\%$ ). W pierwszym roku analizy spodziewany wzrost sprzedaży zmniejszono o  $\frac{1}{4}$ , aby uwzględnić opóźnienia w dostosowaniu sprzedaży (na podstawie opinii [redacted]). Sprzedaż insulin NPH i MIX dopasowano proporcjonalnie. Z uwagi na jedynie kilkumiesięczny okres obowiązywania refundacji w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w scenariuszu aktualnym założono wzrost sprzedaży insulin LAA proporcjonalny do wzrostu populacji aktualnie objętej refundacją, tj. sprzedaż wzrasta zgodnie z proporcją pacjentów z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu insulinoterapii i pacjentów z cukrzycą typu 1 niestosujących pomp insulinowych.

Analizowano refundację leku Levemir w dotychczasowej grupie limitowej „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin”, z opłatnością pacjenta w wysokości 30% limitu finansowania. Nie prognozowano przekroczenia całkowitego budżetu na refundację. W analizie uwzględniono koszty nabycia substancji czynnych oraz koszty leczenia hipoglikemii.

Należy zwrócić uwagę na dużą niepewność dotyczącą oszacowania populacji docelowej, przeprowadzonego w wielu etapach, na podstawie danych z różnych badań klinicznych, których wybór wydaje się po części subiektywny. Sprawdzeniem prawidłowości założeń wnioskodawcy może być porównanie oszacowań otrzymanych w analizach z danymi przekazanymi przez NFZ dnia 23.07.2014 r. pismem znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0255/W/22491/ALA (korespondencja do raportu AOTM-OT-4350-18/2014). Wg danych NFZ w 2013 r. liczba pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 (suma pacjentów z rozpoznaniem E11-E11.9 wg ICD-10) wynosiła 1 815 211 osób, podczas gdy wnioskodawca oszacował ją na jedynie 1 420 231 osób. Podobnie zgodnie z danymi NFZ w 2013 r. liczba pacjentów stosujących terapię pochodne sulfonilomocznika + metformina wyniosła 608 394 osoby, natomiast wnioskodawca liczbę wszystkich pacjentów stosujących co najmniej dwa leki doustne określił na zaledwie 304 557 osób. Tak znaczne rozbieżności wskazują na dużą niepewność analizy wpływu na budżet. Należy jednak zaznaczyć, że dane epidemiologiczne wnioskodawca wykorzystał do szacowania udziałów poszczególnych insulin, nie do bezpośredniego szacowania kosztów.

Zidentyfikowano ponadto błąd ekstrakcji danych. Wnioskodawca nieprawidłowo odczytał odsetek pacjentów z  $HbA_{1c} >7\%$  przedstawiony w publikacji Sieradzki 2008 (dane dla kohorty z 2005 roku), nie uwzględniając odsetka pacjentów z  $HbA_{1c}$  w przedziale (7;7,5]. Skutkuje to obniżeniem odsetka pacjentów z niepowodzeniem terapii doustnej z prawidłowych 59% do 46,4% w analizie wnioskodawcy.

Wg analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę objęcie refundacją leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 spowoduje wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 11,73 [8,55-31,26]<sup>5</sup> mln PLN w roku 2015 i o 14,26 [10,04-38,87] mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz [redacted]. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wzrost wydatków wyniesie 20,77 [15,14-55,10] mln PLN w roku 2015 i 25,26 [17,79-68,40] mln PLN w roku 2016 bez RSS oraz [redacted]. Wzrost wydatków jest związany z zastępowaniem insulin NPH i MIX droższymi insulinami LAA. Należy zaznaczyć, że w oszacowaniach wnioskodawcy **zidentyfikowano błąd ekstrakcji danych**.

Wg analizy wpływu na budżet z poprawionym odsetkiem pacjentów z  $HbA_{1c} >7\%$  leczonych OAD, objęcie refundacją leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 spowoduje wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 13,15 mln PLN w roku 2015 i o 16,25 mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz [redacted]. Z perspektywy

<sup>5</sup> W nawiasach kwadratowych podano wyniki w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.



## Cukrzyca typu 2

---

wspólnej (NFZ + pacjenta) wzrost wydatków wyniesie 23,27 mln PLN w roku 2015 i 28,80 mln PLN w roku 2016 bez RSS oraz odpowiednio [REDACTED].

W poniższych oszacowaniach podjęto próbę uwzględniania danych NFZ w analizie wpływu na budżet poprzez zwiększenie w latach 2013-2016 liczby pacjentów z cukrzycą typu 2 o różnicę w oszacowaniach wnioskodawcy i danych NFZ w 2013 roku, tj. do liczby pacjentów z cukrzycą typu 2 dodano stałą liczbę 394 980 pacjentów. Analogicznie do liczby pacjentów leczonych co najmniej dwoma OAD dodano stałą liczbę 219 136 osób (wprowadzenie pierwszej korekty zmniejszyło różnicę między oszacowaniem wnioskodawcy i danymi NFZ o 84 700 osób). Należy jednak podkreślić, że **powyższa korekta stanowi jedynie zgrubne urealnienie oszacowań** i nie znosi wszystkich wątpliwości względem oszacowań wnioskodawcy.

Wg analizy wpływu na budżet z poprawionym odsetkiem pacjentów z HbA1c >7% leczonych OAD i po uwzględnieniu danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z cukrzycą typu 2, objęcie refundacją leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 spowoduje wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 21,06 mln PLN w roku 2015 i o 26,62 mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz [REDACTED]. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wzrost wydatków wyniesie 37,29 mln PLN w roku 2015 i 47,16 mln PLN w roku 2016 bez RSS oraz [REDACTED].

## 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted content]

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował objęcie refundacją pierwszych odpowiedników leków Erbitux (cetuksymab) i Viread (dizaproksyl), w związku ze zbliżającym się terminem wygaśnięcia ochrony patentowej. Oszczędności wynikają z ustawowego obowiązku obniżenia ceny pierwszego odpowiednika o 25%. Wygenerowane oszczędności przewyższają prognozowany wzrost kosztów NFZ związany z refundacją leku Levemir.

Tabela 44. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (rocznie)
Wprowadzenie refundacji pierwszego odpowiednika leku Erbitux (cetuskymab)	4 890 183
Wprowadzenie refundacji pierwszego odpowiednika leku Viread (dizaproksyl)	4 749 616
<b>ŁĄCZNIE</b>	<b>9 639 798</b>

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2, odnaleziono 8 rekomendacji, w których lek ma być stosowany: Levemir w leczeniu cukrzycy typu 2. Szczegóły rekomendacji w 3.1.1 *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu*.

### 9.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych przeprowadzonego przez wnioskodawcę i zweryfikowanych przez Agencję (w dniu 4 września 2014 r.) odnaleziono 7 aktualnych rekomendacji na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia oraz agencji HTA, w tym:

## Cukrzyca typu 2

- 3 rekomendacje pozytywne, które dotyczyły wnioskowanego wskazania (HAS 2013, AWMSG 2012, PBAC 2007),
- 1 rekomendacja pozytywna z ograniczeniem (SMC 2012)
- 2 rekomendacje negatywne (CED/Ontario 2010, CADTH 2009),  
oraz
- 1 rekomendacja cukrzycy typu 1 (PTAC 2005)

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych użyto następujących słów kluczowych: Levemir, insulin detemir, NN304. Odnalezione rekomendacje zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 45. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot refundacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja), 2013	Wniosek o przedłużenie włączenia na listę Levemiru, cartridge 3mL 100 IU/ml, solution for injection, Levemir	<b>Rekomendacja dotyczy populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem</b> <u>Zalecenia:</u> Na podstawie dostępnych danych z badań klinicznych, HAS zaleca kontynuację finansowania Levemiru wśród dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku $\geq 2$ lat chorych na cukrzycę, zgodnie z ChPL. Proponowany poziom refundacji: to 65% ceny leku. <u>Uzasadnienie:</u> Rekomendację wydano na podstawie przeglądu badań klinicznych dotyczących leczenia cukrzycy typu 1 i 2
AWMSG (Wielka Brytania), 2012	Finansowanie Levemiru	<b>Rekomendacja dotyczy populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem</b> <u>Zalecenia:</u> Insulina detemir (Levemir) jest zalecana jako jedna z opcji terapeutycznych w leczeniu cukrzycy u dzieci w wieku 2 – 5 lat. Wydana rekomendacja obowiązuje od grudnia 2012 roku do grudnia 2015 roku.
SMC (Szkocja), 2012	Finansowanie Levemiru	<b>Rekomendacja pozytywna z ograniczeniem</b> <u>Zalecenia:</u> Zalecane jest stosowanie leku Levemiru wśród dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku $\geq 2$ lat chorych na cukrzycę, z niestabilnym poziomem glikemii (gdy poziom glikemii jest nieprawidłowy). Insulin detemir, była już rekomendowana przez SMC wśród dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 6 lat lub starszych (rekomendacja z ograniczeniami)
CED (Kanada – Ontario), 2010	Finansowanie Levemiru, Insulin detemir (Levemir Penfill) 100units/mL suspension for injection	<b>Rekomendacja negatywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> Nie jest rekomendowane finansowanie Levemiru, ze względu na brak wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną tego leku względem insuliny izofanowej. Lek mógłby być finansowany, przy obniżeniu ceny względem insuliny izofanowej.
CADTH (Kanada), 2009	Finansowanie Levemiru.	<b>Rekomendacja negatywna</b> <u>Uzasadnienie:</u> Proponowana cena (7,2\$/ml) jest zbyt wysoka względem insuliny izofanowej
PBAC (Australia), 2007	Finansowanie Levemiru. Insulin detemir, cartridge 3mL, prefilled device 3 mL, prefilled syringe 3 mL, 100 U/mL, Levemir	<b>Rekomendacja dotyczy populacji zgodnej z zarejestrowanym wskazaniem</b> <u>Zalecenia:</u> Na podstawie analizy minimalizacji kosztów dla leków insulina detemir i glargine PBAC <b>rekomenduje rozszerzenie</b> obecnie obowiązującego zawężonego wskazania do stosowania insuliny detemir (tj. wyłącznie w 1. typie cukrzycy) do nieograniczonego stosowania tego leku w leczeniu cukrzycy. Zmiana ta umożliwi stosowanie insuliny detemir w <b>leczeniu osób z cukrzycą typu 2.</b> , którzy nie reagują na doustne leki przeciwcukrzycowe. (2007) <u>Uzasadnienie:</u> Dostępne badania potwierdzają, iż insulin detemir jest nie gorsza (non-inferiority) niż insulin glargine w cukrzycy typu 2.
PTAC (Nowa Zelandia), 2005	Finansowanie Levemiru.	<b>Rekomendacja dotyczy leczenia cukrzycy typu 1</b> <u>Zalecenia:</u> Leczenie produktem Levemir, jest rekomendowane wśród osób z cukrzycą typu 1, którzy przyjmują intensywne leczenie (zastrzyki przynajmniej 3 razy dziennie) insuliną o pośrednim lub długodziałającym czasie działania, w leczeniu skojarzonym z analogiem insuliny o szybkim działaniu przez co najmniej trzy miesiące, które doświadczyły więcej niż jednego niewyjaśnionego ciężkiego epizodu hipoglikemii w ciągu ostatnich 12 miesięcy lub którzy doświadczyli niewyjaśnionych ciężkich epizodów objawowej nocnej hipoglikemii ( $<3,0$ mmol/l) więcej niż raz w miesiącu, pomimo optymalnego leczenia.

### 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania rekomendacji przez Wnioskodawcę oraz przez AOTM, odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych, w tym zalecenia wydane przez Polskie Towarzystwo Diabetologiczne oraz 7 rekomendacji refundacyjnych.

Wśród odnalezionych rekomendacji klinicznych:

- 4 dotyczą stosowania analogów insuliny długodziałających, w tym insulin detemir,
- 3 dotyczą ogólnych zaleceń insulinoterapii. Nie odnaleziono zaleceń, które odnosiłyby się do leczenia cukrzycy typu 2, przy zastosowaniu insuliny detemir (nie zostały wymienione konkretne substancje czynne),
- W zaleceniach American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology z 2014 r. nie odnaleziono wytycznych, które odnosiłyby się do wnioskowanej technologii, natomiast w starszych z 2009 roku, amerykańscy eksperci rekomendują stosowanie analogów długodziałających w cukrzycy typu 2.

Natomiast wśród rekomendacji refundacyjnych, odnaleziono:

- 4 rekomendacje pozytywne, które odnoszą się do wnioskowanej technologii, w tym 1 rekomendacja z ograniczeniami,
- 2 negatywne, oraz
- 1 która dotyczy stosowania leku Levemir w cukrzycy typu 1.

Tabela 46. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Levemiru we wskazaniu cukrzyca typu 2 - podsumowanie

	Kraj/region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), 2014	?	?	?	W ramach insulinoterapii zalecane jest stosowanie m.in. analogów insuliny długodziałających. Jednakże nie odnaleziono informacji dotyczącej substancji czynnych analogów. PTD zamieściło informację, iż udowodniono bezpieczeństwo stosowania w ciąży insuliny analogowych lispro i glarginy wykazano w szeregu badań obserwacyjnych, a insuliny aspart i <b>detemir</b> także w badaniach randomizowanych.
	USA	American Diabetes Association (ADA), 2014	?	?	?	Brak zaleceń bezpośrednio odnoszących się do zastosowania insuliny detemir. Zalecenia obejmują ogólnie insulinoterapię.
		American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology (ACCE/ACE), 2014	?	?	?	Brak zaleceń bezpośrednio odnoszących się do zastosowania insuliny detemir. Zalecenia obejmują ogólnie insulinoterapię.
		American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology (ACCE/ACE), 2009	+			Rekomendacja dotyczy stosowania analogów insuliny długodziałających
	USA/Europa	American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD), 2012	+			Insulina detemir, może być stosowana jako lek „bazowy w insulinoterapii. Preparaty „bazowe” mogą być stosowane w leczeniu skojarzonym z lekami nieinsulinowymi
	Świat	International Diabetes Federation (IDF), 2012	+			Insulinoterapię rozpoczyna się od insuliny podstawowej (np. insuliny NPH, insuliny glarginy lub insuliny detemir) raz dziennie, lub insuliną premix (dwufazowa insulina) raz lub 2 razy dziennie.
International Diabetes Federation/ International Society for Pediatric and		+			Przed wszystkim zalecenia obejmują ogólnie insulinoterapię. Analogi insuliny zapewniają lepszą kontrolę glukozy we krwi,	

## Cukrzyca typu 2

		Adolescent Diabetes (IDF/ISPAD), 2011				niż NPH, przy czym najmniejsze wahania każdego dnia w poziomie glukozy zapewnia insulin <b>detemir</b> .
	Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2010	?	?	?	<p>Rekomendacja dotyczy cukrzycy typu 1</p> <p>Zarówno podstawowe (np, glargine i <b>detemir</b>) i szybkodziałające (np, lispro, aspart i glulisine) analogi insuliny są powszechnie stosowane w leczeniu cukrzycy typu 1</p>
	Anglia i Walia	National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2009	+			Rekomendacja dotyczy stosowania analogów insuliny długodziałających
Rekomendacje refundacyjne	Francja	Haute Autorité de Santé (HAS), 2013	+			Brak uwag
	Wielka Brytania	All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2012	+			Brak uwag
	Szkocja	Scottish Medical Consortium (SMC), 2012		+		Brak uwag
	Kanada	Ministry of Health and Long-Term Care, CED (Kanada – Ontario), 2010			+	Brak jest wystarczających dowodów potwierdzających skuteczność kliniczną tego leku względem insuliny izofanowej. Lek mógłby być finansowany, przy obniżeniu ceny względem insuliny izofanowej.
	Kanada	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), 2009			+	Proponowana cena (7,2\$/ml) jest zbyt wysoka względem insuliny izofanowej
	Australia	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2007	+			Brak uwag
	Nowa Zelandia	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC), 2005</i>	?	?	?	<u>Rekomendacja dotyczy leczenia cukrzycy typu 1</u>

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 47. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
Austria	TAK	100%	Tylko w cukrzycy typu 1 (u pacjentów, u których mimo leczenia insuliną NPH nie osiągnięto dostatecznego wyrównania cukrzycy z powodu powtarzających się nocnych epizodów hipoglikemii). Dla typu 2 refundacja indywidualna.	NIE
Belgia	TAK	100%	Tylko w cukrzycy typu 1	NIE
Bułgaria	Niedostępny na rynku	-	-	NIE
Cypr	Niedostępny na rynku	-	-	NIE
Czechy	TAK	91,5%	Preskrypcja tylko przez specjalistę: internistę, endokrynologa, diabetologa. Dla pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2, u których dotychczasowe leczenie nie osiąga docelowych rezultatów ( $HbA_{1c}$ poniżej 6,0/ IFCC /), lub jeśli pacjent jest leczony insuliną NPH i występują u niego ciężkie epizody hipoglikemii. Jeżeli w ciągu 3 miesięcy nie doszło do poprawy kontroli glikemii (spadek $HbA_{1c}$ , o co najmniej 10%, lub znaczącego zmniejszenia częstości występowania hipoglikemii) leczenie nie jest wskazane.	NIE
Dania	TAK	Refundacja zależy od rocznych wydatków pacjenta na leki refundowane. Dorośli: DKK 0-900 Refundacja 0%, DKK 900-1,470 Refundacja 50%, DKK 1,470-3,180 Refundacja 75%, Powyżej DKK 3,180 Refundacja 85%. Dzieci: DKK 0-900 Refundacja 60%, DKK 900-1,470 Refundacja 60%, DKK 1,470-3,180 Refundacja 75%, Powyżej DKK 3,180 Refundacja 85%.	Zgodnie z ChPL	NIE

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
<b>Estonia</b>	<b>Niedostępny na rynku</b>	-	-	<b>NIE</b>
Finlandia	TAK	100%	Zgodnie z ChPL	NIE
Francja	TAK	100%	Zgodnie z ChPL	TAK
<b>Grecja</b>	<b>TAK</b>	<b>100% w typie 1, 90% w typie 2</b>	-	<b>NIE</b>
Hiszpania	Niedostępny na rynku	-	-	NIE
Holandia	TAK	100%	Zgodnie z ChPL	NIE
Irlandia	TAK	100%	Zgodnie z ChPL	NIE
Islandia	TAK	Do 04.05.2013 wszystkie leki diabetologiczne obejmowała 100% refundacja. Od 05.05.2013 refundacja zależy od rocznych wydatków pacjenta na leki refundowane. ISK 0-24000 Refundacja 0%, ISK 24001-34500 Refundacja 85%, ISK 34501-69145 Refundacja 92%, powyżej ISK 69145 Refundacja 100%.	Zgodnie z ChPL	NIE
Liechtenstein	Niedostępny na rynku	-	-	NIE
<b>Litwa</b>	<b>Niedostępny na rynku</b>	-	-	<b>NIE</b>
Luksemburg	TAK	100%	Tylko w cukrzycy typu 1	NIE
<b>Łotwa</b>	<b>Niedostępny na rynku</b>	-	-	<b>NIE</b>
Malta	Niedostępny na rynku	-	-	NIE
Niemcy	TAK	100%	Zgodnie z ChPL	NIE
Norwegia	TAK	100%	1. Refundacja tylko dla pacjentów, u których mimo leczenia insuliną NPH nie osiągnięto dostatecznego wyrównania cukrzycy z powodu: • Częstych lub ostrych nocnych	NIE

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
			epizodów hipoglikemii. • Dużych wahań poziomu glukozy we krwi. 2. Preskrypcja ty ko przez specjalistę chorób wewnętrznych, diabetologa, endokrynologa, pediatrę lub w szpitalu.	
<b>Portugalia</b>	<b>Niedostępny na rynku</b>	-	-	<b>NIE</b>
Rumunia	TAK	100%	Zgodnie z ChPL	NIE
<b>Słowacja</b>	<b>Niedostępny na rynku</b>	-	-	<b>NIE</b>
Słowenia	TAK	100%	Preskrypcja ty ko przez specjalistę, dla określonej grupy pacjentów z ciężko kontrolowaną cukrzycą T1 i T2.	NIE
Szwajcaria	TAK	100%	Zgodnie z ChPL	NIE
Szwecja	TAK	100%	Dla pacjentów z: • Cukrzycą T1 • Cukrzycą T2 – w przypadku braku kontroli w wyniku powtarzających się epizodów hipoglikemii w trakcie stosowania innych insulin	NIE
<b>Węgry</b>	<b>Niedostępny na rynku</b>	-	-	<b>NIE</b>
Wielka Brytania	TAK	100%	Zgodnie z wytycznymi NICE	NIE
Włochy	Niedostępny na rynku	-	-	NIE

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Levemir jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30, dla których informacje przekazano). Najczęściej lek jest finansowany ze 100% refundacją. W 7 krajach finansowanie Levemiru jest ograniczone do ustalonych wskazań klinicznych lub wymagane jest przepisanie leku przez specjalistę. W jednym kraju jest stosowany instrument podziału ryzyka.



Wśród krajów o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*<sup>6</sup> (w tabeli oznaczone przez pogrubienie) Levemir jest dostępny na rynku jedynie w Grecji i jest tam finansowany ze 100% refundacją dla cukrzyca typu 1 i 90% refundacją dla typu 2. Refundacja nie podlega ograniczeniom, nie jest też stosowany RSS.

<sup>6</sup> <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=830> (dostęp 14.08.2014 r.)



## 11. Opinie ekspertów

Tabela 48. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania leku Levemir (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek Konsultant Krajowy w dziedzinie diabetologii	„Levemir (Detemir) jest długodziałającym analogiem insuliny. Bezszczytowy profil farmakokinetyczny zapewnia możliwość uzyskania stabilniejszego profilu dobowego glikemii w ciągu doby. Warunkuje to mniejsze ryzyko hipoglikemii, zwłaszcza nocnej (evidence based) i lepsze wyrównanie metaboliczne (doświadczenie kliniczne)”.	Ekspert nie wskazał argumentów przeciw.	„Lek powinien być refundowany”.
	„1. U osób z cukrzycą typu 2, u których nie można uzyskać wyrównania metabolicznego cukrzycy za pomocą doustnych leków przeciwcukrzycowych, gdy podczas stosowania insuliny NPH występują: - hipoglikemie - przyrost masy ciała - nie obniża się hemoglobina glikowana - nie obniża się glikemia na czczo - nie obniża się glikemia poposiłkowa 2. U osób z cukrzycą typu 2, u których zachodzi konieczność stosowania tylko insuliny po odstawieniu doustnych leków przeciwcukrzycowych (substytucja = insulinoterapia); przy zachowaniu warunków wymienionych w punkcie 1”.	„1. Ze względu na koszty powinna być stosowana w określonej grupie. 2. Ze względu na niewygodę insulinoterapii.”	„Jeżeli stosujemy doustne leki przeciwcukrzycowe stosując skojarzenie tych leków, nie uzyskujemy wyrównania metabolicznego, należy przed zastosowaniem insulinoterapii najpierw poddać identyfikacji przyczyny hiperglikemii jak: błędy dietetyczne, zmiana aktywności fizycznej, brak współpracy, interakcja leków, nieadekwatne dawki leków, stosowanie leków przeciwcukrzycowych mających [wpływ] na inny defekt metaboliczny oraz inercję kliniczną”.
	Ten rodzaj insuliny zapewnia stabilność działania w przewidywanym czasie, a także wraz ze zwiększeniem dawki czas tego działania ulega wydłużaniu (nawet do 24 godzin) lub też przy podzieleniu dawki dobowej na dwa podania, można tak dobrać dawkowanie, aby każda z podanych dawek zapewniała nie tyko różne aktywne stężenia insuliny, ale też różne długie czas jej działania. Levemir korzystnie wyróżnia się od innych insulin (NPH oraz preparatu Lantus).	Ekspert nie wskazał argumentów przeciw.	Finansowanie Levemiru ma swoje uzasadnienie w jego dobrej charakterystyce oraz w ważnym wskazaniu do włączenia insulinoterapii w typie 2 cukrzycy, jak najwcześniej, gdy tylko skuteczność leków doustnych okazuje się niepełna. Lek zapewnia „skuteczniejsze unikanie długoterminowych komplikacji u chorych”.

## Cukrzyca typu 2

[REDACTED]	„Insulina detemir pozwala skutecznie i bezpiecznie kontrolować poziom cukru we krwi. Dzięki temu, że ma długi czas działania, kontrola glikemii jest dla pacjenta łatwiejsza, a ryzyko hipoglikemii znacznie niższe niż w przypadku insuliny NPH. Przy stosowaniu insuliny detemir mniejszy jest także przyrost masy ciała, co jest szczególnie ważne w cukrzycy typu 2, której często towarzyszy otyłość i nadwaga”.	Ekspert nie wskazał argumentów przeciw.	„Uważam, że obecny poziom leczenia cukrzycy w Polsce nie jest satysfakcjonujący, a refundacja analogów długodziałających w cukrzycy typu 2, biorąc pod uwagę aktualne wskazanie, jest bardzo ograniczona. Rozszerzenie wskazania do wszystkich chorych z cukrzycą typu 2 stworzy skuteczną alternatywę dla dziś dostępnych w refundacji leków i przyczyni się do poprawy stanu zdrowia osób z cukrzycą. Insulina detemir powinna być refundowana dla wszystkich pacjentów z cukrzycą typu 2, którym zaleci to lekarz”.
[REDACTED]	„Stosowanie insuliny detemir zmniejsza ilość niedocukrzeń w nocy co powoduje lepsze wyrównanie cukrzycy. Udowodniono, że lepsze wyrównanie powoduje mniejszą liczbę pow kłań cukrzycowych, które generują o brzymie wydatki służby zdrowia na ich leczenie oraz bardzo często prowadzą do inwalidztwa chorych”.	Ekspert nie wskazał argumentów przeciw.	„Ponadto, pacjenci leczeni tą metodą mają lepszy komfort życia, łatwiej im dostosowywać dawki insuliny prandialnej i nie obawiają się nocnych hipoglikemii”.

Eksperti nie zgłosili zastrzeżeń co do zasadności finansowania leczenia cukrzycy typu 2 lekiem Levemir (1 na 5 ekspertów wniósł uwagę wobec potrzeby stosowania leku w określonej grupie pacjentów ze względu na koszty). Eksperti wykazują jednogłośnie w stosunku do charakterystyk preparatu stanowiących przewagę dla aktualnie stosowanej terapii. W szczególności wskazują wpływ na: wyrównanie glikemii, zapobieganie długoterminowym komplikacjom oraz komfort życia pacjenta.

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Levemir (insulina detemir), Penfill, 5x3 ml, EAN 5909990005741 we wskazaniu cukrzyca typu 2 w ramach istniejącej grupy limitowej „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny”, z odpłatnością na poziomie 30% limitu finansowania. Lek miałby być dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Aktualnie lek jest refundowany z odpłatnością 30% limitu finansowania w grupie 14.3 we wskazaniu „Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c  $\geq$ 8% oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg. WHO)”. Lek w tym wskazaniu był oceniany przez Agencję i Radę w 2013 r. Ponadto lek był przedmiotem prac Rady Konsultacyjnej w roku 2010 i 2008.

### Problem zdrowotny

Cukrzyca to grupa chorób metabolicznych charakteryzujących się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia w cukrzycy wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, szczególnie oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Cukrzyca typu 2 to cukrzyca wynikająca z postępującego upośledzenia wydzielania insuliny, rozwijającego się w warunkach insulinooporności. Cukrzyca jest chorobą społeczną. Chorobowość cukrzycy typu 2 w Polsce wynosi 1,6-3,7% (w miastach jest większa), na świecie średnio 3,5%.

Leczenie cukrzycy jest kompleksowe. Leczenie obejmuje edukację terapeutyczną, leczenie dietetyczne, wysiłek fizyczny, leczenie farmakologiczne (doustnymi lekami hipoglikemizującymi, lekami działającymi na układ inkretynowy, insuliną), zwalczanie czynników ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, zwłaszcza nadciśnienia tętniczego i zaburzeń gospodarki lipidowej, oraz leczenie powikłań cukrzycy. Postępowanie nefarmakologiczne jest tak samo ważne jak farmakologiczne.

### Alternatywne technologie medyczne

Do alternatywnych technologii lekowych najczęściej rekomendowanych i stosowanych w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 2 należą:

- metformina (MET) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną;
- pochodne sulfonilomocznika (PSM/SUL) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy;
- insuliny bazalne w monoterapii:
  - średnio długo działające insuliny – insulina izofanowa (NPH);
  - długim czasie działania (insulina glargine, insulina detemir);
- leki blokujące kotransporter sodowo-glukozowy 2 (SGLT-2) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną;
- leki inkretynowe:
  - inhibitor peptydazy dipeptydylowej IV (DPP-4) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy, w tym z insuliną;
  - agoniści peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1) – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy;

- leki hamujące  $\alpha$ -glukozydazę ( $\alpha$ G) – akarboza (ACAR) – w monoterapii (jeżeli chory nie może otrzymywać innego OAD) lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy;
- agoniści receptorów jądrowych PPAR- $\gamma$  – tiazolidynodiony (TZD): pioglitazon – w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi obniżającymi stężenie glukozy.

Jako komparatory wnioskodawca wskazał:

- insulina NPH + doustne leki przeciwcukrzycowe (NPH + OAD),
- mieszanki insulin  $\pm$  doustne leki przeciwcukrzycowe (MIX  $\pm$  OAD),

w populacji pacjentów nieleczonych wcześniej insulinami, oraz:

- insulina NPH  $\pm$  insulina okołoposiłkowa  $\pm$  doustne leki przeciwcukrzycowe (NPH  $\pm$  BOLUS  $\pm$  OAD),
- mieszanki insulin  $\pm$  doustne leki przeciwcukrzycowe (MIX  $\pm$  OAD),

w populacji pacjentów leczonych insuliną (aktualne wskazanie refundacyjne).

Wybór komparatorów uznano za zasadny. Należy jednak zwrócić uwagę, że wnioskodawca nie przeprowadził porównania Levemiru z drugim refundowanym długodziałającym analogiem insuliny, lekiem Lantus (insulina glargine). Wnioskodawca zaznacza, że lek Lantus nie jest obecnie refundowany u pacjentów po niepowodzeniu leków doustnych<sup>7</sup>, a po rozszerzeniu wskazań refundacyjnych Levemir będzie zastępował insuliny NPH i MIX, co stanowi jedno z kryteriów wyboru komparatora. Jednak porównanie Levemiru z drugim refundowanym lekiem o podobnych właściwościach terapeutycznych wydaje się naturalnym wyborem, a jego brak obniża wartość analizy.

### Skuteczność kliniczna

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawca przeszukał główne bazy informacji medycznej (MEDLINE, EmBase, Cochrane), bibliografię odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych, rejestry kliniczne oraz doniesienia konferencyjne. Poszukiwano badań w populacji pacjentów z cukrzycą typu 2, zarówno leczonych, jak i nieleczonych wcześniej insuliną, porównujących leczenie insuliną detemir (DET) w połączeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) z leczeniem insulinami NPH  $\pm$  OAD  $\pm$  BOLUS lub mieszankami insulin (MIX)  $\pm$  OAD. Nie stwierdzono błędów przy konstruowaniu strategii wyszukiwania. W ramach analizy weryfikacyjnej przeprowadzono własne wyszukiwanie. Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowanych po dacie złożenia wniosku ani bezzasadnie pominiętych przez wnioskodawcę.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 32 badania pierwotne, w tym 27 badań dotyczących pacjentów nieleczonych uprzednio insuliną (wskazanie nie objęte aktualnie refundacją) i 5 badań dotyczących pacjentów po leczeniu insuliną (aktualne wskazanie refundacyjne). Dwa randomizowane badania z grupą kontrolną (Hermansen 2006 i Philis-Tsimikas 2006) porównywały schematy DET + OAD vs NPH + OAD, a jedno (4-T opisane w publikacjach Holman 2007, Holman 2009 i Farmer 2011) schematy DET  $\pm$  BOLUS + OAD vs MIX  $\pm$  BOLUS + OAD w subpopulacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną. Dodatkowo 3 badania RCT (Haak 2005, PREDICTIVE BMI i Rašlová 2004) porównywały schematy DET + BOLUS vs NPH + BOLUS, a dwa (PREFER i Shanmugasundar 2012) schematy DET + BOLUS  $\pm$  OAD vs MIX  $\pm$  OAD w subpopulacji chorych leczonych wcześniej insuliną. Pozostałe publikacje to prospektywne badanie bez randomizacji lub badania oceniające skuteczność praktyczną Levemiru.

Odnalezione przez wnioskodawcę badania RCT to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją. Zostały ocenione w skali Jadad na 2-3 pkt. (5 maksymalnych). Dość niski wynik spowodowany jest niezasłепieniem badań, pomimo ich randomizacji. Pozostałe odnalezione badania oceniające skuteczność praktyczną cechują się zróżnicowaną, ale z reguły wysoką oceną. Wnioskodawca przeprowadził jakościową syntezę wyników w sposób czytelny i kompletny. Ponadto, w przypadkach, gdzie było to możliwe, przeprowadzono również ilościową syntezę wyników. Metaanalizy badań Philis-Tsimikas 2006 i Hermansen 2006 dokonano w sposób właściwy.

<sup>7</sup> W dniu 4 lipca 2014 r. do AOTM wpłynęło zlecenie oceny wniosku o objęcie refundacją leku Lantus we wskazaniu cukrzyca typu 2. Raport ww. sprawie ukończono 29 sierpnia 2014 r.

**Skuteczność kliniczna, schemat DET + OAD vs NPH + OAD w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną (aktualnie brak refundacji DET w tym wskazaniu)**

Wyniki badań RCT Hermansen 2006 i Philis-Tsimikas 2006 wskazują, że schemat DET + OAD w porównaniu z NPH vs OAD charakteryzuje się:

- znamienne wyższym prawdopodobieństwem uzyskania kontroli glikemii ( $HbA1c \leq 7,0\%$ ) bez epizodów hipoglikemii:  $RB = 1,34$  (95% CI: 1,01; 1,80),  $NNT = 12$  (95% CI: 6; 336) (*Hermansen 2006*);
- nie gorszym (*non-inferiority*) wpływem na długookresową kontrolę glikemii (zmiana stężenia  $HbA1c$ ) (metaanaliza), oraz podobnym wpływem na zmniejszenie stężenia glukozy na czczo (metaanaliza) oraz odsetkiem chorych z docelową zawartością  $HbA1c \leq 7,0\%$  (*Hermansen 2006*);
- podobnym ryzykiem wystąpienia hipoglikemii ogółem:  $RR = 0,65$  (95% CI: 0,39; 1,07),  $p = 0,0898$  (metaanaliza) przy istotnie mniejszym o 41% ryzyku wystąpienia hipoglikemii nocnej:  $RR = 0,59$  (95% CI: 0,47; 0,74) ( $p < 0,0001$ ),  $NNT = 8$  (95% CI: 6; 13) (metaanaliza); a także istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia łagodnych hipoglikemii:  $RR = 0,63$  (95% CI: 0,52; 0,75);  $NNT = 5$  (95% CI: 4; 7) (*Hermansen 2006*), łagodnych hipoglikemii nocnych: 0,48 (95% CI: 0,34; 0,66),  $NNT = 6$  (95% CI: 4; 10) (*Hermansen 2006*) oraz objawowych hipoglikemii:  $RR = 0,78$  (95% CI: 0,67; 0,90),  $NNT = 7$  (95% CI: 5; 17) (*Hermansen 2006*), a także podobnym ryzykiem wystąpienia ciężkich hipoglikemii ( $p = 0,8642$ , metaanaliza) oraz ciężkich hipoglikemii nocnych;
- istotnie mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii ogółem i hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok, odpowiednio  $RR = 0,52$  (95% CI: 0,42; 0,65) ( $p < 0,0001$ ) i  $RR = 0,44$  (95% CI: 0,32; 0,61) ( $p < 0,0001$ ) (metaanaliza), a także łagodnych:  $RR = 0,48$  (95% CI: 0,35; 0,65) ( $p < 0,001$ ) (*Hermansen 2006*), łagodnych nocnych:  $RR = 0,39$  (95% CI: 0,26; 0,58) ( $p < 0,001$ ) (*Hermansen 2006*), objawowych:  $RR = 0,56$  (95% CI: 0,42; 0,74) ( $p < 0,001$ ) (*Hermansen 2006*) i objawowych nocnych:  $RR = 0,54$  (95% CI: 0,34; 0,85) ( $p = 0,008$ ) (*Hermansen 2006*);
- znamienne niższym przyrostem masy ciała:  $WMD = -1,26$  (95% CI: -1,69; -0,82),  $p < 0,0001$  (metaanaliza);
- porównywalnymi dawkami ocenianych insulin (*Philis-Tsimikas 2006*).

**Skuteczność kliniczna, schemat DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną (aktualnie brak refundacji DET w tym wskazaniu)**

Wyniki badania RCT o nazwie 4-T wskazują, że schemat DET ± BOLUS + OAD w porównaniu z MIX ± BOLUS + OAD charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na długookresową kontrolę glikemii (brak różnic w redukcji  $HbA1c$ ), brakiem różnic w odsetku chorych z  $HbA1c \leq 6,5\%$  bez przypadków hipoglikemii;
- istotnie wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia docelowego progu glikemii  $HbA1c \leq 7,0\%$ :  $RB = 1,28$  (95% CI: 1,09; 1,51) ( $p = 0,02$ ),  $NNT = 8$  (95% CI: 5; 21); oraz  $HbA1c \leq 6,5\%$ :  $RB = 1,35$  (95% CI: 1,07; 1,72) ( $p = 0,03$ ),  $NNT = 9$  (95% CI: 6; 41);
- znamienne niższą liczbą epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok ( $p < 0,001$ ), a także hipoglikemii łagodnych ( $p < 0,001$ ) i objawowych ( $p = 0,01$ ); przy braku różnic w ryzyku wystąpienia hipoglikemii ogółem, łagodnych, ciężkich i objawowych;
- istotnie niższym przyrostem masy ciała:  $MD = -2,1$  kg (95% CI: -3,48; -0,72),  $p = 0,005$  i istotnie niższym zwiększeniem obwodu talii:  $MD = -1,8$  cm (95% CI: -3,18; -0,42),  $p = 0,04$ ;
- istotnie lepszą jakością życia ( $MD = 0,8$  pkt.,  $p < 0,04$ ), wyrażoną przez skorygowaną punktację kwestionariusza oceny zadowolenia z leczenia insuliną (ITSQ); oraz brakiem różnic w ocenie jakości życia kwestionariuszem EQ-5D;
- znamienne wyższą średnią końcową dawką insuliny (1,03 vs 0,78 U/kg,  $p < 0,001$ ).

**Skuteczność kliniczna, schemat DET + BOLUS vs NPH + BOLUS w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej insuliną (DET jest aktualnie refundowane w tym wskazaniu)**

Wyniki badań RCT Haak 2005, PREDICTIVE BMI i Rašlová 2004 wskazują, że schemat leczenia DET + BOLUS w porównaniu z NPH + BOLUS charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na zmniejszenie zawartości hemoglobiny glikowanej, stężenie glukozy na czczo oraz odsetkiem chorych osiągających docelową glikemię  $HbA1c \leq 7,0\%$  bez epizodów hipoglikemii;
- istotnie niższym o 43% ryzykiem wystąpienia hipoglikemii nocnej: RR = 0,57 (95% CI: 0,40; 0,81),  $p = 0,0015$ ; NNT = 7 (95% CI: 5; 10), podobnym ryzykiem hipoglikemii ogółem, łagodnych, łagodnych nocnych, ciężkich, ciężkich nocnych i objawowych;
- istotnie mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii i hipoglikemii nocnej w przeliczeniu na pacjenta na rok, odpowiednio RR = 0,66 (95% CI: 0,57; 0,76),  $p < 0,0001$  i RR = 0,59 (95% CI: 0,36; 0,97),  $p = 0,038$ ; oraz znamienne mniejszą liczbą epizodów hipoglikemii łagodnych i łagodnych nocnych, odpowiednio RR = 0,60 (95% CI: 0,51; 0,70),  $p < 0,0001$  i RR = 0,41 (95% CI: 0,29; 0,60),  $p < 0,0001$ ; podobną liczbą epizodów hipoglikemii objawowych i objawowych nocnych;
- znamienne mniejszym przyrostem masy ciała: WMD = -0,83 kg (95% CI: -1,23; -0,43),  $p < 0,0001$ ; oraz istotnie, o 0,61 (95% CI: 0,32; 0,90)  $kg/m^2$  mniejszym zwiększeniem BMI,  $p < 0,0001$ ;
- znamienne większą satysfakcją z leczenia: MD = 1,98 (95% CI: 0,33; 3,63),  $p = 0,019$ .

#### **Skuteczność kliniczna, schemat DET + BOLUS ± OAD vs NPH + BOLUS ± OAD w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej insuliną (DET jest aktualnie refundowane w tym wskazaniu)**

Wyniki badania RCT o nazwie PREFER wskazują, że schemat leczenia DET + BOLUS w porównaniu z insulinami MIX podawanymi dwa razy dziennie charakteryzuje się:

- istotnie lepszą długookresową kontrolą glikemii (zmniejszenie HbA1c większe o 0,23 [95% CI: 0,07; 0,40];  $p = 0,0052$ ), różnice bardziej wyrażone w podgrupie chorych leczonych insuliną (populacja refundacyjna): MD = -0,42,  $p = 0,0129$ ;
- znamienne wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia kontroli glikemii ( $HbA1c \leq 7\%$ ): RB = 1,21 (95% CI: 1,03; 1,45), NNT = 10 (95% CI: 6; 59);
- brakiem różnic w zmniejszaniu stężenia glukozy na czczo, ryzyku hipoglikemii, wpływie na zmianę masę ciała.

Wyniki badania RCT Shanmugasundar 2012 wskazują, że schemat leczenia DET ± OAD + BOLUS w porównaniu z insulinami MIX podawanymi trzy razy dziennie ± OAD charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na kontrolę glikemii (brak różnic w redukcji HbA1c, zmianie stężenia glukozy na czczo i odsetku chorych z docelową zawartością HbA1c), podobnym ryzykiem hipoglikemii nocnych, łagodnych, objawowych i ciężkich, podobnym wpływem na zmiany masy ciała;
- znamienne wyższym przyrostem dawki insuliny: MD = 0,31 U/kg (95% CI: 0,16; 0,46),  $p < 0,001$ .

#### **Wyniki prospektywnych badań obserwacyjnych z grupą kontrolną w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną**

Wyniki badania obserwacyjnego A1CHIEVE wskazują, że schemat leczenia DET ± OAD w porównaniu z insulinami MIX ± OAD charakteryzuje się:

- istotną statystycznie poprawą kontroli HbA1c w obu grupach odpowiednio o 2,1 i 2,2 p.p.,  $p < 0,001$  dla zmian w obu grupach;
- redukcją stężenia glukozy na czczo odpowiednio o 4,2 i 4,0 mmol/l, w obu grupach zmiana istotna statystycznie,  $p < 0,001$ ;
- istotną statystycznie redukcją masy ciała o 0,3 kg w grupie DET ± OADs ( $p < 0,001$ ), w przeciwieństwie do grupy MIX ± OADs, gdzie raportowano istotne zwiększenie masy ciała o 0,3 kg ( $p < 0,001$ );
- brakiem istotnych zmian odsetka chorych z hipoglikemią ( $p > 0,05$  dla zmian w obu grupach), oraz istotną redukcją odsetka pacjentów z ciężką hipoglikemią, z 0,4% do 0,01% (DET ± OADs) vs z 0,5% do 0,02% (MIX ± OADs) ( $p < 0,0001$  dla obu zmian);

## Cukrzyca typu 2

- brakiem istotnego wpływu na odsetek chorych z hipoglikemią nocną ( $p = 0,3078$ ) lub łagodną ( $p = 0,0669$ ) (DET  $\pm$  OADs), w przeciwieństwie do redukcji odsetka pacjentów z nocną hipoglikemią z 1,4% do 1,1% ( $p = 0,0007$ ) i zwiększeniem odsetka z łagodną hipoglikemią z 3,8% do 4,2% ( $p = 0,0113$ ) w grupie insuliny NPH;
- istotnym korzystnym wpływem na ciśnienie tętnicze i gospodarkę lipidową w obu grupach ( $p < 0,001$ ).

Natomiast wyniki badania obserwacyjnego DE-LIGHT wskazują, że schemat leczenia DET  $\pm$  OAD w porównaniu z insulinami NPH  $\pm$  OAD charakteryzuje się:

- podobnym wpływem na kontrolę glikemii (brakiem różnic w końcowej zawartości HbA1c,  $p = 0,385$ ) i istotnie większą skutecznością w redukcji stężenia glukozy we krwi na czczo (2,5 vs 2,1 mmol/l;  $p = 0,004$ );
- istotnym wpływem na zmniejszenie masy ciała chorych o 1,16 kg ( $p = 0,003$ ), w porównaniu do nieistotnych zmian o 0,4 kg w grupie insuliny NPH ( $p = 0,4$ );
- istotnie mniejszą częstością hipoglikemii ogółem w przeliczeniu na pacjenta na rok (0,61 vs 0,85) ( $p < 0,0001$ ), a także hipoglikemii nocnych (0,11 vs 0,24) ( $p < 0,0001$ ) i ciężkich (0,0038 vs 0,0081) ( $p = 0,0037$ );
- istotnie lepszą jakością życia chorych w ocenie DTSQc ( $p < 0,0001$ ) i ADDQoL/AWI ( $p = 0,0053$ ), a także w ocenie skali VAS ( $p < 0,0001$ ).

### Wyniki retrospektywnych badań z grupą kontrolną w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną

Wyniki badań na podstawie rejestrów (Eliasson 2014, Gordon 2010, Hall 2011) wskazują, że schemat leczenia DET  $\pm$  OAD w porównaniu z insulinami NPH  $\pm$  OAD charakteryzuje się:

- podobną poprawą kontroli glikemii (brak różnicy między grupami w redukcji zawartości HbA1c (Eliasson 2014, Gordon 2010), przy istotnych zmianach w obu grupach [ $p < 0,001$ ], odpowiednio o -1,0 i -0,9, p.p. w Gordon 2010) oraz podobnym odsetkiem z docelową zawartością HbA1c  $\leq 7,5\%$  (Gordon 2010);
- brakiem różnic w przyroście masy ciała (1,7 vs 2,3 kg, przy istotnym zwiększeniu w obrębie grup,  $p < 0,001$ ) (Gordon 2010);
- liczbą epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na pacjenta na rok, wynoszącą 0,12 vs 0,14, oraz odsetkiem chorych z hipoglikemią, równym odpowiednio 4,9% i 5,5% (Gordon 2010, Hall 2011);
- całkowitą zużytą dawką insuliny, wynoszącą 0,72 vs 0,81 U/kg/dzień (Gordon 2010).

Natomiast schemat leczenia DET  $\pm$  OAD w porównaniu z MIX  $\pm$  OAD charakteryzuje się:

- podobną poprawą kontroli glikemii (brak różnicy między grupami w redukcji zawartości HbA1c, przy istotnych zmianach w obrębie obu grup [ $p < 0,001$ ], odpowiednio o -1,0 i -1,2, p.p.) podobnym odsetkiem z docelową zawartością HbA1c  $\leq 7,5\%$  (Gordon 2010);
- znamienne mniejszym przyrostem masy ciała: 2,3 vs 3,3 kg, MD = -1,6 (95% CI: -2,73; -0,47) (Gordon 2010);
- liczbą epizodów hipoglikemii, wynoszącą 0,12 vs 0,25 zdarzenia/pacjento-rok (Gordon 2010);
- mniejszym całkowitym zużyciem insuliny, 0,72 vs 0,78 U/kg/dzień (Gordon 2010).

### Skuteczność praktyczna

#### Skuteczność praktyczna w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną na podstawie badań jednoramiennych

W pięciu prospektywnych badaniach bez randomizacji i grupy kontrolnej (Echtay 2013, IDEALS, LIGHT, PREDICTIVE, SOLVE) oceniano 26109 chorych leczonych DET  $\pm$  OAD. Okres obserwacji wynosił 12-24 tygodnie. Opisany schemat charakteryzuje się istotną poprawą kontroli glikemii – redukcja zawartości HbA<sub>1c</sub> w stosunku do wartości wyjściowej o 0,86-2,0 p.p.,  $p < 0,001$ . Epizody hipoglikemii obserwowano

u 7,9-14,7% pacjentów, w tym 0,1% hipoglikemii ciężkiej. Zmiana masy ciała była zróżnicowana pomiędzy badaniami – występował zarówno niewielki wzrost, jak i niewielki spadek.

W trzech retrospektywnych badaniach bez grupy kontrolnej (Davis 2013, Heintjes 2010 oraz Xie 2011) oceniano 2039 chorych leczonych DET ± OAD w 12-miesięcznym okresie obserwacji. Opisujący schemat charakteryzuje się istotną poprawą kontroli glikemii – redukcja zawartości HbA<sub>1c</sub> w stosunku do wartości wyjściowej o 0,96-1,10 p.p. (p=0,0467 w badaniu Xie 2011, w pozostałych przypadkach nie podano danych na temat istotności statystycznej). Epizody hipoglikemii obserwowano u 4,1-5,9% pacjentów (brak danych na temat hipoglikemii ciężkiej). W badaniach obserwowano wzrost masy ciała o 0,2-0,4 kg.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Działania niepożądane obserwowane u pacjentów stosujących Levemir spowodowane są głównie działaniem farmakologicznym insuliny. Najczęściej obserwowanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia jest hipoglikemia. W trakcie leczenia produktem Levemir obserwuje się zwiększenie częstości występowania reakcji w miejscu wstrzyknięcia w porównaniu z ludzką insuliną. Do reakcji tych zalicza się ból, zaczerwienienie, pokrzywkę, stan zapalny, zasinienie, obrzęk oraz świąd w miejscu wstrzyknięcia. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia najczęściej są łagodne i przemijające, tj. ustępują podczas dalszego leczenia, w ciągu kilku dni lub tygodni. Wyniki analizy bezpieczeństwa z badań obserwacyjnych nie ujawniły dodatkowych znaczących działań niepożądanych.

Komunikat FDA z 2012 r. zwraca uwagę na konieczność dostosowania dawki u chorych z upośledzeniem funkcji nerek lub wątroby, a także w przypadku stosowania go w skojarzeniu z innymi lekami wpływającymi na metabolizm glukozy. Zaznaczono również, że u niektórych chorych przyjmujących insulinę detemir i leki anty-adrenergiczne, takie jak β-blokery, klonidynę, guanetydynę i rezerpinę, istnieje ryzyko wystąpienia hipoglikemii niedającej wyraźnych objawów lub bezobjawowej. Nie jest także wskazane rozcieńczanie lub mieszanie produktu Levemir z inną insuliną lub roztworem, jak również podawanie leku za pomocą pompy insulinowej, domięśniowo lub w postaci wlewu dożylnego, ponieważ może to prowadzić do wystąpienia ostrej hipoglikemii. Z kolei komunikat EMA z 2010 r. zaznacza, że w długoterminowej terapii analogami insuliny, w szczególności insuliną glargine, **istnieją dane wskazujące na możliwość nowotworzenia**. Podkreślono przy tym, że mechanizm odpowiedzialny za ten proces u chorych otrzymujących analogi insuliny ludzkiej nie jest znany, dlatego istnieje konieczność szczegółowych analiz i badań klinicznych dotyczących tego problemu.

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

W analizie ekonomicznej oceniano koszt-użyteczność (analiza CUA) stosowania produktu leczniczego Levemir (insulina detemir, DET) w terapii cukrzycy typu 2 w warunkach polskich, ze szczególnym uwzględnieniem populacji chorych nieleczonych wcześniej insuliną, tj. wskazania, o które ma być rozszerzona obecna populacja refundacyjna. Porównano następujące interwencje w perspektywie NFZ i wspólnej (NFZ + pacjenta), w 50-letnim horyzoncie czasowym (odpowiada dożywotniemu):

- insulina detemir (DET) + OAD vs insulina NPH + OAD;
- insulina detemir (DET) ± BOLUS + OAD vs mieszanki insuliny (MIX) ± BOLUS + OAD.

Wykorzystanie modelu zewnętrznego IMS CORE Diabetes Model, uwzględniającego szeroki zakres konsekwencji cukrzycy a jednocześnie wszechstronnie walidowanego wewnątrz jak i zewnątrznie niezależnie od wnioskodawcy, zdecydowanie podnosi wiarygodność analizy i praktycznie wyklucza możliwość popełnienia prostych błędów programowania modelu. Walidacja przeprowadzona przez AOTM ograniczała się do sprawdzenia poprawności założeń wnioskodawcy, wprowadzenia wartości wejściowych do modelu i oszacowania kosztów, a także zgodności z deklarowanymi źródłami. Nie stwierdzono błędów.

W analizach wnioskodawcy nie stwierdzono błędów lub nieprawidłowych założeń, które wymagałyby modyfikacji i zaprezentowania wyników w ramach obliczeń własnych Agencji. Wyniki przedstawione przez wnioskodawcę zostały zweryfikowane przez analityków Agencji.



**Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną (aktualnie DET nie jest refundowany w tej grupie pacjentów)**

Dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, z perspektywy NFZ koszt uzyskania dodatkowego roku w pełnym zdrowiu oszacowany w analizie podstawowej wynosi [redacted] i 54 851 PLN/QALYG bez uwzględniania RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 95 660 bez RSS. W każdym z wariantów oszacowania ICUR jest mniejszy niż obowiązujący próg koszt-żyteczności w wysokości 3 x PKB *per capita*, wynoszący w 2014 r. 111 381 PLN/QALYG.

Z kolei dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD, z perspektywy NFZ oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 53 033 bez RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 87 882 bez RSS. Również dla tego porównania, niezależnie od wariantu, oszacowany ICUR jest mniejszy niż obowiązujący próg koszt-żyteczności.

W analizie progowej, dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, z perspektywy wspólnej, przy założeniu, że podstawę limitu w grupie „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny” wyznacza lek Lantus i przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oraz proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 228,96 PLN bez RSS. Natomiast dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD i analogicznych założeniach, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 244,22 PLN bez RSS. Z perspektywy NFZ cena progowa nie istnieje, ponieważ cena Levemiru nie wpływa na koszty ponoszone przez NFZ.

Dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, z perspektywy wspólnej, przy założeniu, że podstawę limitu w grupie „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny” wyznacza lek Levemir i przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oraz proggu opłacalności wynoszącym 111 381 PLN/QALYG, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 228,21 PLN bez RSS. Natomiast dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD i analogicznych założeniach, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 243,09 bez RSS. Z kolei z perspektywy NFZ, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Levemir wynosi [redacted] i 324,67 PLN bez RSS dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD oraz [redacted] i 338,51 PLN bez RSS dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD.

Oszacowane ceny progowe należy porównać z zaproponowaną przez wnioskodawcę cenę zbytu netto w wysokości [redacted]

W analizie wrażliwości, dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD wpływ na zmianę wnioskowania, tj. otrzymanie ICUR większego od przyjętego proggu opłacalności w wysokości 111 381 PLN/QALYG, miało przyjęcie maksymalnego kosztu insulinoterapii i minimalnego efektu DET w zakresie hipoglikemii z perspektywy wspólnej bez RSS, skutkując oszacowaniem ICUR na poziomie odpowiednio 121 776 PLN/QALYG i 125 488 PLN/QALYG. Podobnie dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD wpływ na zmianę wnioskowania miało przyjęcie minimalnego efektu DET w zakresie BMI i kontroli glikemii z perspektywy wspólnej bez RSS, skutkując oszacowaniem ICUR na poziomie odpowiednio 115 809 PLN/QALYG i 113 441 PLN/QALYG.

W analizie probabilistycznej ze względu na charakterystyki wyjściowe pacjentów, dla porównania DET + OAD vs NPH + OAD, bez uwzględniania RSS, prawdopodobieństwo koszt-żyteczności Levemiru wynosi 96% z perspektywy NFZ i 71% z perspektywy wspólnej. Natomiast dla porównania DET ± BOLUS + OAD vs MIX ± BOLUS + OAD prawdopodobieństwa te wynoszą 73% z perspektywy NFZ i 61% z perspektywy wspólnej. Zastosowanie RSS prowadzi do zwiększenia prawdopodobieństw koszt-żyteczności do odpowiednio 99 i 90% dla pierwszego porównania oraz 81 i 68% dla drugiego.

**Wyniki analizy w subpopulacji pacjentów leczonych wcześniej insuliną (aktualnie DET jest refundowany w tej grupie pacjentów)**

Dla porównania DET + BOLUS vs NPH + BOLUS, z perspektywy NFZ koszt uzyskania dodatkowego roku w pełnym zdrowiu oszacowany w analizie podstawowej wynosi [redacted] i 68 010 PLN/QALYG bez uwzględniania RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 119 884 PLN/QALYG bez RSS.

Z kolei dla porównania DET + BOLUS vs MIX, z perspektywy NFZ oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 131 419 PLN/QALYG bez RSS. Natomiast z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) oszacowany ICUR wynosi [redacted] i 210 225 PLN/QALYG bez RSS.

Oszacowane wartości ICUR należy porównać z obowiązującym progiem koszt-żyteczności w wysokości 3 x PKB *per capita*, wynoszącym w 2014 r. 111 381 PLN/QALYG.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

W analizie wpływu na budżet oceniano skutki równoczesnego rozszerzenia refundacji długodziałających analogów insuliny, tj. leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine), na całą populację chorych z cukrzycą typu 2. Pozytywna decyzja refundacyjna we wskazaniu cukrzyca typu 2 oznacza objęcie refundacją dwóch dodatkowych grup chorych:

- pacjentów niestosujących wcześniej insuliny NPH, z niepowodzeniem terapii doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi (OAD) definiowanym zgodnie z aktualnymi wytycznymi PTD jako  $HbA_{1c} > 7\%$ ;
- pacjentów stosujących insuliny NPH, z niepowodzeniem terapii definiowanym zgodnie z wytycznymi PTD jako  $HbA_{1c} > 7\%$ , zamiast refundacyjnego wymogu  $\geq 8\%$ .

Populację docelową oszacowano w oparciu o dostępną literaturę i dane z wojewódzkich biuletynów statystycznych o liczbie pacjentów z cukrzycą (rozpoznanie E10-E14 wg ICD-10) leczonych w POZ w latach 2004-2012, ekstrapolowane na lata 2013-2016. Łączną wielkość sprzedaży wszystkich insuliny oszacowano na podstawie danych refundacyjnych NFZ z lat 2012-2014 i liczby osób stosujących insulinę z lat 2004-2012 wg wojewódzkich biuletynów statystycznych. Przyjęto, że wzrost sprzedaży wszystkich insuliny w latach 2014-2015 będzie proporcjonalny do wzrostu liczby osób stosujących insulinę, zgodnie z ekstrapolacją liniową.

Założono, że łączna wielkość sprzedaży wszystkich insuliny nie zmieni się po rozszerzeniu wskazań długodziałających analogów insuliny, tj. nowe insuliny LAA będą zastępowały dotychczas stosowane insuliny NPH i MIX. Wzrost sprzedaży insuliny LAA będzie proporcjonalny do wzrostu populacji refundacyjnej, zarówno z powodu objęcia refundacją pacjentów nieleczonych wcześniej insulinami NPH, jak i dostosowania kryterium niepowodzenia terapii do najnowszych zaleceń klinicznych ( $HbA_{1c} > 7\%$  zamiast  $\geq 8\%$ ). W pierwszym roku analizy spodziewany wzrost sprzedaży zmniejszono o  $\frac{1}{4}$ , aby uwzględnić opóźnienia w dostosowaniu sprzedaży (na podstawie opinii [redacted]). Sprzedaż insuliny NPH i MIX dopasowano proporcjonalnie. Z uwagi na jedynie kilkumiesięczny okres obowiązywania refundacji w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2 w scenariuszu aktualnym założono wzrost sprzedaży insuliny LAA proporcjonalny do wzrostu populacji aktualnie objętej refundacją, tj. sprzedaż wzrasta zgodnie z proporcją pacjentów z cukrzycą typu 2 po niepowodzeniu insulinoterapii i pacjentów z cukrzycą typu 1 niestosujących pomp insuliny.

Analizowano refundację leku Levemir w dotychczasowej grupie limitowej „14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny”, z opłatnością pacjenta w wysokości 30% limitu finansowania. Nie prognozowano przekroczenia całkowitego budżetu na refundację. W analizie uwzględniono koszty nabycia substancji czynnych oraz koszty leczenia hipoglikemii.

Należy zwrócić uwagę na dużą niepewność dotyczącą oszacowania populacji docelowej, przeprowadzonego w wielu etapach, na podstawie danych z różnych badań klinicznych, których wybór wydaje się po części subiektywny. Sprawdzeniem prawidłowości założeń wnioskodawcy może być porównanie oszacowań otrzymanych w analizach z danymi przekazanymi przez NFZ dnia 23.07.2014 r. pismem znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0255/W/22491/ALA (korespondencja do raportu AOTM-OT-4350-18/2014). Wg danych NFZ w 2013 r. liczba pacjentów z rozpoznaną cukrzycą typu 2 (suma pacjentów z rozpoznaniem E11-E11.9 wg ICD-10) wynosiła 1 815 211 osób, podczas gdy wnioskodawca oszacował ją na jedynie 1 420 231 osób. Podobnie zgodnie z danymi NFZ w 2013 r. liczba pacjentów stosujących terapię pochodne sulfonilomocznika + metformina wyniosła 608 394 osoby, natomiast wnioskodawca liczbę wszystkich pacjentów stosujących co najmniej dwa leki doustne określił na zaledwie 304 557 osób. Tak znaczne rozbieżności wskazują na dużą niepewność analizy wpływu na budżet. Należy jednak zaznaczyć, że dane

epidemiologiczne wnioskodawca wykorzystał do szacowania udziałów poszczególnych insulin, nie do bezpośredniego szacowania kosztów.

Zidentyfikowano ponadto błąd ekstrakcji danych. Wnioskodawca nieprawidłowo odczytał odsetek pacjentów z HbA<sub>1c</sub> >7% przedstawiony w publikacji Sieradzki 2008 (dane dla kohorty z 2005 roku), nie uwzględniając odsetka pacjentów z HbA<sub>1c</sub> w przedziale (7;7,5]. Skutkuje to obniżeniem odsetka pacjentów z niepowodzeniem terapii doustnej z prawidłowych 59% do 46,4% w analizie wnioskodawcy.

Wg analizy wpływu na budżet przedstawionej przez wnioskodawcę objęcie refundacją leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 spowoduje wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 11,73 [8,55-31,26]<sup>8</sup> mln PLN w roku 2015 i o 14,26 [10,04-38,87] mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz [redacted].

Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wzrost wydatków wyniesie 20,77 [15,14-55,10] mln PLN w roku 2015 i 25,26 [17,79-68,40] mln PLN w roku 2016 bez RSS oraz [redacted].

Wzrost wydatków jest związany z zastępowaniem insulin NPH i MIX droższymi insulinami LAA. Należy zaznaczyć, że w oszacowaniach wnioskodawcy **zidentyfikowano błąd ekstrakcji danych**.

Wg analizy wpływu na budżet z poprawionym odsetkiem pacjentów z HbA<sub>1c</sub> >7% leczonych OAD, objęcie refundacją leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 spowoduje wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 13,15 mln PLN w roku 2015 i o 16,25 mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz [redacted]. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wzrost wydatków wyniesie 23,27 mln PLN w roku 2015 i 28,80 mln PLN w roku 2016 bez RSS oraz [redacted].

W poniższych oszacowaniach podjęto próbę uwzględniania danych NFZ w analizie wpływu na budżet poprzez zwiększenie w latach 2013-2016 liczby pacjentów z cukrzycą typu 2 o różnicę w oszacowaniach wnioskodawcy i danych NFZ w 2013 roku, tj. do liczby pacjentów z cukrzycą typu 2 dodano stałą liczbę 394 980 pacjentów. Analogicznie do liczby pacjentów leczonych co najmniej dwoma OAD dodano stałą liczbę 219 136 osób (wprowadzenie pierwszej korekty zmniejszyło różnicę między oszacowaniem wnioskodawcy i danymi NFZ o 84 700 osób). Należy jednak podkreślić, że **powyższa korekta stanowi jedynie zgrubne urealnienie oszacowań** i nie znosi wszystkich wątpliwości względem oszacowań wnioskodawcy.

Wg analizy wpływu na budżet z poprawionym odsetkiem pacjentów z HbA<sub>1c</sub> >7% leczonych OAD i po uwzględnieniu danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z cukrzycą typu 2, objęcie refundacją leków Levemir (insulina detemir) i Lantus (insulina glargine) we wskazaniu cukrzyca typu 2 spowoduje wzrost kosztów z perspektywy NFZ o 21,06 mln PLN w roku 2015 i o 26,62 mln PLN w roku 2016 bez uwzględniania RSS oraz [redacted]. Z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjenta) wzrost wydatków wyniesie 37,29 mln PLN w roku 2015 i 47,16 mln PLN w roku 2016 bez RSS oraz [redacted].

#### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

#### Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 7 aktualnych rekomendacji refundacyjnych, w tym 3 rekomendacje pozytywne, które dotyczyły wnioskowanego wskazania (HAS 2013, AWMMSG 2012, PBAC 2007), 1 rekomendacja pozytywna z ograniczeniem (SMC 2012), 2 rekomendacje negatywne (CED/Ontario 2010, CADTH 2009) oraz 1 rekomendacja cukrzycy typu 1 (PTAC 2005).

<sup>8</sup> W nawiasach kwadratowych podano wyniki w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

## 13. Źródła

### Piśmiennictwo

- ADA 2014** American Diabetes Association, Diabetes Care Volume 37, Supplement 1, January 2014
- AACE 2013** American Association of Clinical Endocrinologists AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013
- Asche 2012** Asche CV, Bode B, Busk AK, Nair SR. The economic and clinical benefits of adequate insulin initiation and intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14(1):47-57.
- AWMSG 2012** All Wales Medicines Strategy Group (Wielka Brytania) AWMSG Secretariat Assessment Report (Limited Submission) Advice No. 3912 Insulin detemir (Levemir®) 100 U/ml solution for injection
- Belhadj 2012** Belhadj M, Roula D, Malek R, Lezzar A, Mimouni S, Zinai S. Insulin detemir initiation after failure of oral antidiabetics in insulin-naive type 2 diabetics: The Insulin Detemir Algerian Study (IDEALS). *Medecine des Maladies Metaboliques*. 2012;6(4):332-337.
- Bi 2012** Bi Y, Li X, Yang D, Hao Y, Liang H, Zhu D, Weng J. Comparative efficacy and safety of long-acting insulin analogs in patients with type 2 diabetes failing on oral therapy: Systemic review and meta-analyses. *Journal of Diabetes Investigation*. 2012;3(3):283-293.
- Bradburn 2007** Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
- Brod 2006** Brod M, Skovlund SE, Wittrup-Jensen KU. Measuring the impact of diabetes through patient report of treatment satisfaction, productivity and symptom experience. *Qual Life Res* 2006;15:81-491.
- Brooks 1996** Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37(1):53-72.
- Buysman 2011** Buysman E, Conner C, Aagren M, Bouchard J, Liu F. Adherence and persistence to a regimen of basal insulin in a pre-filled pen compared to vial/syringe in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin* 2011; 27(9):1709-1717.
- Caputo 2013** Caputo S, Andersen H, Kaiser M, Karnieli E, Meneghini LF, Svendsen AL. Effect of baseline glycosylated hemoglobin A1c on glycemic control and diabetes management following initiation of once-daily insulin detemir in real-life clinical practice. *Endocr Pract*. 2013;19(3):462-470.
- Cameron 2009** Cameron CG, Bennett B, Pharm HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ* 2009; 180(4):400-7.
- CADTH 2009** Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CEDAC Final Recommendation. Insulin detemir resubmission #2. Type 1 or type 2 Diabetes Mellitus in Adults. August 12, 2009.
- CED 2010** Committee to Evaluate Drugs (Kanada- Ontario)
- ChPL Levemir 2012** Charakterystyka Produktu Leczniczego Levemir z dnia 10 kwietnia 2012 r. Dokument dostępny on-line pod adresem:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000528/human\\_med\\_000884.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000528/human_med_000884.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)  
Data ostatniego dostępu: 4 lipca 2014 r.
- Cook 1997** Cook D.J., Mulrow CD, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med*. 1997, 126, 5: 376-80.
- Davidson 2009** Davidson JA. Advances in therapy for type 2 diabetes: GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *Cleve Clin J Med*. 2009;76(Suppl 5):S28-38.
- Davis 2013** Davis KL, Tangirala M, Meyers JL, Wei W. Real-world comparative outcomes of US type 2 diabetes patients initiating analog basal insulin therapy. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(9):1083-1091.
- Dornhorst 2007** Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, Koenen C, Hansen JB, Tsur A, Landstedt-Hallin L. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and type 2 diabetes patients in the PREDICTIVE European cohort. *Int J Clin Pract*. 2007;61(3):523-528.
- Dornhorst 2008** Dornhorst A, Luddeke HJ, Sreenan S, Kozlovski P, Hansen JB, Looij BJ, Meneghini L. Insulin detemir improves glycaemic control without weight gain in insulin-naive type 2 diabetes: subgroup analysis from the PREDICTIVE study. *Int J Clin Pract*. 2008;62(4):659-665.
- DRCP 2013** Diabetes Research and Clinical Practice. Dostępne on-line pod adresem: <http://www.a1chieve.com/>. Data ostatniego dostępu: 4.07.2014.
- Echtay 2013** Echtay A, Tsur A, Hasan MI, Abu-Hijleh MO, Al Khatib N, Andari E, Atallah P, Qureshi S, Zafar J, Sandalci L, Ademogullari A, Haddad J, Dagan B. Clinical experience with insulin detemir in patients with type 2 diabetes from the near East countries. *Diabetes Ther* 2013; 4(2):399-408.
- Eliasson 2014** Eliasson B, Ekstrom N, Bruce Wirta S, Oden A, Fard MP, Svensson AM. Metabolic effects of Basal or premixed insulin treatment in 5077 insulin-naive type 2 diabetes patients: registry-based observational study in clinical practice. *Diabetes Ther* 2014; 5(1):243-254.
- EMA 2011** European Medicines Agency 2011 Priorities for Drug Safety Research. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2010/07/WC500094265.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2010/07/WC500094265.pdf). Data ostatniego dostępu: 4.07.2014 r.
- EASD 2012** European Association for the Study of Diabetes, Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA)
- EMA 2012** European Medicines Agency. Levemir (insulin detemir). Dostępne on-line pod adresem:

- [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000528/human\\_med\\_000884.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000528/human_med_000884.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).  
Data ostatniego dostępu: 4.07.2014 r.
- Esposito 2012** Esposito K, Chiodini P, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(3):228-233.
- EudraVigilance 2014** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. Dostępne on-line pod adresem: <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>  
Data ostatniego dostępu: 4.07.2014 r.
- Fajardo Montañana 2008** Fajardo Montañana C, Hernandez Herrero C, Rivas Fernandez M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabet Med* 2008; 25(8):916-923.
- Farmer 2011** Farmer AJ, Oke J, Stevens R, Holman RR. Differences in insulin treatment satisfaction following randomized addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(12):1136-1141.
- FDA 2012** Highlights of prescribing information. LEVEMIR (insulin detemir [rDNA origin] injection) solution for subcutaneous injection. 22.05.2012 r. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/021536s041lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021536s041lbl.pdf)  
Data ostatniego dostępu: 4.07.2014 r.
- Frier 2013** Frier BM, Russell-Jones D, Heise T. A comparison of insulin detemir and neutral protamine Hagedorn (isophane) insulin in the treatment of diabetes: a systematic review. *Diabetes Obes Metab*. 2013.
- Garber 2014** Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(3):193-205.
- Garg 2010** Garg SK. The role of basal insulin and glucagon-like peptide-1 agonists in the therapeutic management of type 2 diabetes - A comprehensive review. *Diabetes Technology and Therapeutics*. 2010;12(1):11-24.
- Giugliano 2011** Giugliano D, Maiorino M, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Relationship of baseline HbA1c, HbA1c change and HbA1c target of < 7% with insulin analogues in type 2 diabetes: A meta-analysis of randomised controlled trials. *International Journal of Clinical Practice*. 2011;65(5):602-612.
- Giugliano 2011a** Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Esposito K. Multiple HbA1c targets and insulin analogues in type 2 diabetes: a systematic review. *J Diabetes Complications*. 2011;25(4):275-281.
- Godziejewska-Zawada 2008** Godziejewska-Zawada M. Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu cukrzycy typu 2. *Postępy Nauk Medycznych*. 2008;3:211-218.
- Gordon 2010** Gordon J, Pockett RD, Tetlow AP, McEwan P, Home PD. A comparison of intermediate and long-acting insulins in people with type 2 diabetes starting insulin: an observational database study. *Int J Clin Pract*. 2010;64(12):1609-1618.
- Grossi 2006** Grossi E, Groth N, Mosconi P, Cerutti R, Pace F, Compare A, Apolone G. Development and validation of the short version of the Psychological General Well-Being Index (PGWB-S). *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006;14(4):88.
- Guillermin 2011** Guillermin A-L, Samyshkin Y, Wright D, Nguyen T, Villeneuve J. Modeling the lifetime costs of insulin glargine and insulin detemir in type 1 and type 2 diabetes patients in Canada: a meta-analysis and a cost-minimization analysis. *J Med Econ*. 2011;14(2):207-216.
- Haak 2005** Haak T, Tiengo A, Draeger E, Suntum M, Waldhausl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7(1):56-64.
- Hall 2011** Hall GC, McMahon AD, Dain MP, Home PD. A comparison of duration of first prescribed insulin therapy in uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;94(3):442-448.
- HAS 2013** Haute Autorité de santé; French National Authority for Health; Transparency Committee Opinion 18 December 2013
- Heintjes 2010** Heintjes EM, Thomsen TL, Penning-van Beest FJ, Christensen TE, Herings RM. Glycemic control and long-acting insulin analog utilization in patients with type 2 diabetes. *Adv Ther* 2010; 27(4):211-222
- Hermanns 2014** Hermanns N, Kaiser M, Reuter HM, Medding J, Wilhelm B, Grundner M. Therapeutic satisfaction after beginning insulin therapy in type 2 diabetes: DE-LIGHT. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2014;23(1):9-16.
- Hermansen 2006** Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1269-1274.
- Hermansen 2007** Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P, on behalf of the Levemir Treat-to-Target Study Group: A 26-week randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(4):1035.
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Holman 2007** Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1716-1730.
- Holman 2009** Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;361(18):1736-1747.

## Cukrzyca typu 2

- Home 2011** Home P, Naggar NE, Khamseh M, Gonzalez-Galvez G, Shen C, Chakkarwar P, Wenying Y. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the Achieve study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;94(3):352-363.
- Jadad 1996** Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- Jensen 2010** Jensen MG, Hansen M, Brock B, Rungby J. Differences between long-acting insulins for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(12):2027-2035.
- Keating 2012** Keating GM. Insulin detemir: a review of its use in the management of diabetes mellitus. *Drugs.* 2012;72(17):2255-87.
- Khamseh 2014** Khamseh ME, Prusty V, Latif Z, Gonzalez-Galvez G, Dieuzeide G, Zilov A. Type 2 Diabetes Mellitus Management and Body Mass Index: Experiences with Initiating Insulin Detemir in the Achieve Study. *Diabetes Ther* 2014.
- Khunti 2012** Khunti K, Damci T, Meneghini L, Pan CY, Yale JF. Study of Once Daily Levemir (SOLVE(trademark)): Insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2012;14(7):654-661.
- Khunti 2012a** Khunti K, Caputo S, Damci T, Dzida GJ, Ji Q, Kaiser M, Karnieli E, Liebl A, Ligthelm RJ, Nazeri A, Orozco-Beltran D, Pan C, Ross SA, Svendsen AL, Vora J, Yale JF, Meneghini LF. The safety and efficacy of adding once-daily insulin detemir to oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting in 10 countries. *Diabetes Obes Metab* 2012.
- Kolotkin 2002** Kolotkin RL, Crosby RD, Kosloski KD, Williams R. Development of a Brief Measure to Assess Quality of Life in Obesity. *Obesity Research.* 2001;9(2):102-11.
- Liebl 2009** Liebl A, Prager R, Binz K, Kaiser M, Bergenstal R, Gallwitz B. Comparison of insulin analogue regimens in people with type 2 diabetes mellitus in the PREFER Study: a randomized controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11(1):45-52.
- Liebl 2013** Liebl A, Andersen H, Svendsen AL, Vora J, Yale JF. Resource utilisation and quality of life following initiation of insulin detemir in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract.* 2013;67(8):740-749.
- Ligthelm 2011** Ligthelm RJ. Insulin analogues: How observational studies provide key insights into management of patients with type 2 diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion.* 2011;27(12):2343-2355.
- Lillegraven 2007** Lillegraven S, Kvien TK. Measuring disability and quality of life in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(5):827-840.
- Lüddecke 2007** Lüddecke H-J, Sreenan S, Aczel S, Maxeiner S, Yenigun M, Kozlovski P, Gydesen H, Dornhorst A. PREDICTIVE- a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(3):428-434.
- Luźniak 2009** Luźniak P, Marek J, Kowrach M, Wojciechowska-Luźniak A. Zmiany w standardach farmakoterapii cukrzycy typu 2 – specjalne znaczenie metforminy. *Przewodnik Lekarski* 2009;2:34-40.
- Małecki 2007** Małecki MT, Skupień J. Cukrzyca u starszego mężczyzny. *Diabetologia Praktyczna* 2007;8(8-9): 349-353.
- Meneghini 2007** 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;9:418-427.
- Meneghini 2007a** Meneghini L, Koenen C, Weng W, Selam J-L. The usage of a simplified self-titration dosing guideline (303 algorithm) for insulin detemir in patients with type 2 diabetes – results of the randomized, controlled PREDICTIVETM 303 study. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:902-13.
- Moher 1999** Moher D, Cook DJ, Eastwood S, O'kin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses.* *Lancet.* 1999;354(9193):1896-900.
- Nelson 2011** Nelson SE. Detemir as a once-daily basal insulin in type 2 diabetes. *Clin Pharmacol.* 2011; 3:27-37.
- NICE 2012** Quality assessment for Case series. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix\\_04\\_qualityofcase\\_series\\_form\\_preop.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/Appendix_04_qualityofcase_series_form_preop.pdf).  
Data ostatniego dostępu: 4.07.2014 r.
- Nowakowski 2002** Nowakowski A. Epidemiologia cukrzycy. *Diabetologia Praktyczna* 2002;3(4):181-185.
- Nussey 2001** Nussey SS, Whitehead SA. *Endocrinology. An Integrated Approach.* BIOS Scientific Publishers Ltd, 2001. Dostępne online pod adresem: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=endocrin>.  
Data ostatniego dostępu: 24 marca 2013 r.
- PBAC 2007** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia) Public Summary Document Insulin detemir, cartridge 3mL, prefilled device 3 mL, pre-filled syringe 3 mL, 100 U/mL, Levemir® Date of PBAC Consideration: November 2007.
- Phillis-Tsimikas 2006** Phillis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther.* 2006;28(10):1569-1581.
- Polakowska 2011** Polakowska M, Piotrowski W. Incidence of diabetes in the Polish population. Results of the Multicenter Polish Population Health Status Study – WOBASZ. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2011;121(5):156-163.

- Pollack 2009** Pollack M, Waterman F, Bolge SC. Satisfaction with Diabetes Treatments: Impacts on Patient Health-Related Quality of Life and Productivity. ISPOR 14th annual meeting 2009; abstract nr. PDB45.
- Pollock 2011** Pollock RF, Erny-A brecht KM, Kalsekar A, Bruhn D, Valentine WJ. Long-acting insulin analogs: a review of "real-world" effectiveness in patients with type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2011;7(1):61-74.
- Pontiroli 2011** Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Increase of body weight during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(11):1008-1019.
- Pontiroli 2012** Pontiroli AE, Miele L, Morabito A. Metabolic control and risk of hypoglycaemia during the first year of intensive insulin treatment in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(5):433-446.
- Pscherer 2010a** Pscherer S, Dietrich ES, Dippel F-W, Neilson AR. Cost comparison of insulin glargine with insulin detemir in a *basal-bolus* regime with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes in Germany. *Ger Med Sci.* 2010;8.
- Pscherer 2010b** Pscherer S, Dietrich ES, Dippel F-W, Neilson AR. Comparison of one-year costs of type 2 diabetes treatment with insulin glargine or insulin detemir in a basal supported oral therapy (BOT) in Germany. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(2):129-137.
- PTAC 2005** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (Nowa Zelandia)
- Rašlová 2004** Raslova K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hancu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2004; 66(2):193-201.
- Ridderstråle 2013** Ridderstråle M, Jensen MM, Gjesing RP, Niskanen L. Cost-effectiveness of insulin detemir compared with NPH insulin in people with type 2 diabetes in Denmark, Finland, Norway, and Sweden. *J Med Econ.* 2013;16(4):468-78.
- Shah 2010** Shah SN, Litwak L, Haddad J, Chakkarwar PN, Hajjaji I. The A1chieve study: a 60 000-person, global, prospective, observational study of basal, meal-time, and biphasic insulin analogs in daily clinical practice. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;88 Suppl 1:S11-16.
- Shanmugasundar 2012** Shanmugasundar G, Bhansali A, Walia R, Dutta P, Upreti V. 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. *Indian J Med Res* 2012; 135:78-83.
- SMC 2012** Scottish Medicines Consortium (Szkocja) Product Update insulin detemir (Levemir®) No: 780/12
- Sieradzki 2006** Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W, Wierusz-Wysocka B, Manikowski A, Szymoński T. Badanie PolDiab Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. *Diabetologia Praktyczna* 2006, tom 7, 1, 8-15.
- Sieradzki 2008** Sieradzki J, Koblik T, Nazar M. Progress in treatment for type 2 diabetes mellitus based on HbA1c screening in 2002 and 2005. *Diabetologia Praktyczna* 2008, tom 9, 3-4, 132-139.
- Sieradzki 2012** Sieradzki J. Cukrzyca i zespół metaboliczny. W: Gajewski P (red.) „Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. 2012”; *Medycyna Praktyczna*; Kraków. 2012;1316-1361.
- Smith-Palmer 2012** Smith-Palmer J, Fajardo-Montanana C, Pollock RF, Ericsson A, Valentine WJ. Long-term cost-effectiveness of insulin detemir versus NPH insulin in type 2 diabetes in Sweden. *J Med Econ.* 2012;15(5):977-986
- Singh 2009** Singh SR, Ahmad F, Lal A, et al. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385-97.
- SPTD 2012** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetologia kliniczna* 2012; 1 (supl. A):A1-A52.
- Swinnen 2011** Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 6;(7):CD006383. doi: 10.1002/14651858.CD006383.pub2.
- Turk 2013** Turk E, Prevolnik Rupel V, Tapajner A, Leyshon S, Isola A. An audit of diabetes-dependent quality of life (ADDQOL) in older patients with diabetes mellitus type 2 in Slovenia. *Value in Health Regional Issues.* 2013;2(2):248-253.
- Tunis 2009** Tunis SL, Minshall ME, Conner C, McCormick JI, Kapur J, Yale JF, Groleau D. Cost-effectiveness of insulin detemir compared to NPH insulin for type 1 and type 2 diabetes mellitus in the Canadian payer setting: modeling analysis. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(5):1273-84.
- Valentine 2007** Valentine WJ, Erny-Albrecht KM, Ray JA, Roze S, Cobden D, Palmer AJ. Therapy conversion to insulin detemir among patients with type 2 diabetes treated with oral agents: a modeling study of cost-effectiveness in the United States. *Adv Ther* 2007; 24(2): 273-90.
- Valentine 2008** Valentine WJ, Goodall G, Aagren M, Nielsen S, Palmer AJ, Erny-Albrecht K. Evaluating the cost-effectiveness of therapy conversion to insulin detemir in patients with type 2 diabetes in Germany: a modelling study of long-term clinical and cost outcomes. *Adv Ther.* 2008;25(6):567-584.
- Vergès 2012** Verges B, Brun JM, Tawil C, Alexandre B, Kerlan V. Strategies for insulin initiation: insights from the French LIGHT observational study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(1):97-105.
- Waugh 2010** Waugh N, Cummins E, Royle P, Clar C, Marien M, Richter B, Philip S. Newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2010;14(36):1-248.
- Wells 2012** Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al.: The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Dostępne on-line pod adresem: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp). Data ostatniego dostępu: 4.07.2014 r.
- WHO 2010** World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). Dostępne online pod adresem: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>

---

	Data ostatniego dostępu: 18.04.2014 r.
<b>Witek 2012</b>	Witek PW, Wołkow P, Stancel-Możwiłło J, Wojtyczek K, Sieradzki J, Małecki M. The Polish Diabetes Registry for Adults- a pilot study. <i>Diabetologia Kliniczna</i> 2012;1(1):3-11.
<b>Xie 2011</b>	Xie L, Wei W, Pan C, Du J, Baser O. A real-world study of patients with type 2 diabetes initiating basal insulins via disposable pens. <i>Adv Ther.</i> 2011;28(11):1000-1011.
<b>Yale 2013</b>	Yale JF, Damci T, Kaiser M, Karnieli E, Khunti K, Liebl A, Baeres FM, Svendsen AL, Ross SA. Initiation of once daily insulin detemir is not associated with weight gain in patients with type 2 diabetes mellitus: results from an observational study. <i>Diabetol Metab Syndr.</i> 2013;5(1):56.
<b>Yang 2012</b>	Yang L, Christensen T, Sun F, Chang J. Cost-effectiveness of switching patients with type 2 diabetes from insulin glargine to insulin detemir in Chinese setting: a health economic model based on the PREDICTIVE study. <i>Value Health.</i> 2012;15(1 Suppl):S56-59.
<b>Zhuang 2013</b>	Zhuang YG, Peng H, Huang F. A meta-analysis of clinical therapeutic effect of insulin glargine and insulin detemir for patients with type 2 diabetes mellitus. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci.</i> 2013;17(19):2566-70.

## 14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ et al., *Levemir (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2., Analiza problemu decyzyjnego*, wersja 2.1, Kraków 2014
- Zal. 2. ██████████ et al., *Levemir (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2., Analiza kliniczna*, wersja 2.1, Kraków 2014
- Zal. 3. ██████████ et al., *Levemir (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2., Analiza ekonomiczna*, wersja 2.1, Kraków 2014
- Zal. 4. ██████████ et al., *Levemir (insulina detemir) w leczeniu cukrzycy typu 2., Analiza wpływu na system ochrony zdrowia i racjonalizacyjna*, wersja 2.1, Kraków 2014