



Insulina degludec (Tresiba[®]) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Analiza kliniczna

Warszawa, 2023

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez [Redacted]

Zamawiający

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	7
Słowa kluczowe.....	13
1 Cel analizy klinicznej.....	14
2 Analiza problemu decyzyjnego	15
2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne.....	16
2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania	22
3 Metody	25
3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia	25
3.1.1 Kryteria włączenia.....	25
3.1.2 Kryteria wykluczenia	27
3.2 Źródła danych.....	27
3.3 Strategie wyszukiwania badań	29
3.4 Selekcja informacji	31
3.5 Ocena wiarygodności badań	31
3.6 Strategia ekstrakcji danych.....	32
3.7 Analiza statystyczna	32
4 Wyniki przeglądu systematycznego.....	33
4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych.....	33
4.1.1 CADTH 2017.....	33
4.1.2 Ocena jakości badań wtórnych	34
4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	35
4.2.1 Metody badań randomizowanych.....	38
4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych.....	42
4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia.....	42
4.2.4 Charakterystyka populacji.....	45
4.2.5 Zestawienie punktów końcowych.....	48
4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania	49
4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych	50
5 Ocena skuteczności	51
5.1 Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych	56
5.2 Rozszerzony, złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych	59
5.3 Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	60
5.4 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	61
5.5 Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	63
5.6 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci	64

5.7	Zawał serca niezakończony zgonem	65
5.8	Udar niezakończony zgonem.....	67
5.9	Niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego.....	68
5.10	Ciężka hipoglikemia.....	70
5.10.1	Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii	75
5.11	Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego	77
5.12	Pozostałe parametry	78
5.12.1	HbA _{1c}	78
5.12.2	FPG	79
6	Ocena bezpieczeństwa	81
6.1	Zdarzenia niepożądane	82
6.2	Poważne zdarzenia niepożądane	83
6.2.1	Poważne zdarzenia niepożądane z wykluczeniem hipoglikemii	84
6.2.2	Zaburzenia pracy serca	84
6.2.3	Infekcje i infestacje	88
6.2.4	Choroby układu nerwowego	88
6.2.5	Choroby układu pokarmowego	90
6.2.6	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	91
6.2.7	Choroby nerek i dróg moczowych	92
6.2.8	Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	93
6.2.9	Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	95
6.2.10	Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	96
6.2.11	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	97
6.2.12	Nowotwory łagodne, złośliwe i nieklasyfikowalne	98
6.2.13	Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych	99
6.2.14	Zaburzenia psychiczne	100
6.2.15	Schorzenia układu krwionośnego i chłonnego.....	100
6.3	Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia	101
6.4	Nowotwory	102
7	Analiza efektywności praktycznej	104
7.1	Jensen 2020	104
7.2	Ocena jakości badań.....	108
8	Dodatkowe dowody naukowe	110
8.1	Opracowania wtórne.....	111
8.1.1	Metody badań	111
8.1.2	Wyniki i wnioski	113
8.2	Badania randomizowane	122
8.2.1	HypoDEG	122
8.2.2	SWITCH PRO	123
8.3	Efektywność praktyczna.....	125

8.3.1	Bohn 2017	125
8.3.2	ReFLeCT	125
8.3.3	LIGHTNING	126
8.3.4	EU-TREAT	127
8.3.5	DELIVER D+	127
8.3.6	DELIVER	128
8.3.7	CONFIRM	128
9	Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	130
9.1	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych 130	
9.2	Europejska Agencja Leków	130
9.3	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków	131
9.4	Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych	132
10	Ograniczenia	133
11	Dyskusja	136
12	Wyniki końcowe z przeglądu badań	141
13	Wnioski	149
14	Aneks	151
14.1	Arkusze oceny badania wg skali AMSTAR 2	151
14.2	Arkusze oceny wg skali Jadad	155
14.3	Arkusze oceny wg skali Cochrane	157
14.4	Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)	158
14.4.1	Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych	158
14.4.2	Wersja dla badań kohortowych	159
14.5	Spis badań włączonych	160
14.6	Spis badań wykluczonych	166
14.7	Krytyczna ocena badań włączonych do analizy	170
14.8	Refundowane technologie medyczne	172
14.9	Zgodność z minimalnymi wymaganiami	180
	Spis rysunków	182
	Spis tabel	186
	Bibliografia	190

Wykaz skrótów i akronimów

95%CI	95% przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
ACEi	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensin-converting enzyme inhibitors</i>)
AEs	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARBs	blokery receptora angiotensyny (ang. <i>angiotensin receptor blockers</i>)
bd	brak danych
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CBM	baza danych <i>Chinese Biomedical Literature Database</i>
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
CFB	zmiana od wartości początkowej (ang. <i>change from baseline</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CKD-Epi	wzór <i>chronic kidney disease epidemiology collaboration</i>
CNKI	baza danych <i>Chinese National Knowledge Infrastructure</i>
CV	współczynnik zmienności stężenia glukozy (ang. <i>coefficient of variation</i>)
DEG	insulina degludec
Det	insulina detemir
DNPR	Duński Krajowy Rejestr Pacjentów (ang. <i>Danish National Patient Registry</i>)
DPP-4i	inhibitory dipeptydylopeptydazy (ang. <i>dipeptidyl peptidase 4</i>)
DPV	rejestr <i>Diabetes-Patient-Follow-Up</i>
eGFR	szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>)
EKG	elektrokardiogram
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ETD	oszacowana różnica w leczeniu (ang. <i>estimated treatment difference</i>)
FBG	glukoza na czczo we krwi (ang. <i>fasting blood glucose</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FPG	poziom glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
GFR	wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>glomerular filtration rate</i>)
Gla	insulina glargine
GLP-1	glukagonopodobny peptyd-1 (ang. <i>glucagon-like peptide-1</i>)
HbA _{1c}	hemoglobina glikowana
HDL	cholesterol o wysokiej gęstości (ang. <i>high density lipoprotein</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
INR	międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalised ratio</i>)
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
LDL	cholesterol o niskiej gęstości (ang. <i>low density lipoprotein</i>)
MACE	poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. <i>major adverse cardiovascular event</i>)
MAGE	średnia amplituda wahań poziomu glukozy (ang. <i>mean amplitude of glycaemic excursion</i>)
MBG	średnie stężenie glukozy - tutaj średnia z 24h (ang. <i>mean blood glucose</i>)

MC	średnia zmiana (ang. <i>mean change</i>)
MET	metformina
MH-OR	Mantel-Haenzel Odds Ratio
MODD	średnie dzienne zmiany poziomu glukozy (ang. <i>Mean of Daily Differences</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
nd	nie dotyczy
ne	nie do oszacowania (ang. <i>not estimable</i>)
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH _x	liczba chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w czasie x (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT _x	liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego w czasie x (ang. <i>number needed to treat</i>)
NPH	obojętna insulina protaminowa Hagedorna (ang. <i>neutral protamin Hagedom</i>)
NYHA	skala <i>New York Heart Association</i> służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca
OADs	doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. <i>oral antidiabetic drugs</i>)
OD	raz dziennie (ang. <i>once daily</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
RCT	randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RRR	redukcja ryzyka względnego (ang. <i>relative risk reduction</i>)
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>serious adverse events</i>)
SDBG	odchylenie standardowe w stężeniu glukozy we krwi (ang. <i>standard deviation of blood glucose</i>)
SGLT-2	2-transporter glukozy zależny od sodu (ang. <i>sodium-dependent glucose transporter-2</i>)
SMBG	samodzielnie mierzony poziom glukozy we krwi (ang. <i>self-measured blood glucose</i>)
SMPG	samodzielnie mierzony poziom glukozy w osoczu (ang. <i>self-measured plasma glucose</i>)
TAR	alarmowy zakres hipoglikemii (ang. <i>hypoglycaemia alert range</i>)
TBR	czas poniżej zakresu (ang. <i>time below range</i>)
TIA	przejściowy atak niedokrwieny (ang. <i>transient ischaemic attack</i>)
TIR	procent czasu, w którym glikemia mieściła się w odpowiednio zdefiniowanym zakresie (ang. <i>time in range</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
ZN	zdarzenia niepożądane

Streszczenie

Cel analizy

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec w leczeniu:

- cukrzyca typu 1 u dorosłych; cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych 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);
- cukrzyca typu 1 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży; cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Z analizy wytycznych klinicznych (patrz Analiza problemu decyzyjnego) wynika, że insulina degludec jest podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy typu 1, jak i typu 2 (w tym przypadku na dalszych etapach terapii) (PTD 2022).

Na podstawie wytycznych klinicznych - krajowych i zagranicznych, uwzględniając mechanizm działania i farmakodynamikę insuliny degludec, a także brzmienie wnioskowanego wskazania refundacyjnego, stwierdzono że odpowiednie komparatory dla insuliny degludec we wnioskowanym wskazaniu, dotyczącym leczenia cukrzycy, stanowią insulina detemir oraz insulina glargine, refundowane w Polsce w tożsamym - z wnioskowanym - wskazaniu (Obwieszczenie MZ 2023).

Stosowanie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine i detemir było szeroko oceniane w leczeniu cukrzycy w wielu badaniach klinicznych już od co najmniej 10 lat.

Na podstawie istniejących dowodów insulina degludec była już oceniana przez AOTMiT i uzyskała refundację zarówno u dorosłych - od 1 maja 2019 r., jak i u dzieci i młodzieży - od 1 września 2021 r.). Refundowane wskazanie insuliny degludec było tożsame z wnioskowanym.

Z uwagi na potencjalnie dużą liczbę heterogenicznych badań pierwotnych oraz wcześniejszą ocenę i refundację insuliny degludec, niniejsza analiza obejmuje najnowsze i najbardziej istotne klinicznie dowody naukowe. W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej opartych na twardych punktach końcowych. Dodatkowo, uzupełniając przedstawiono najnowsze opracowania wtórne (i randomizowane badania opublikowane po dacie odcięcia w opracowaniach wtórnych) oraz największe badania oceniające efektywność praktyczną.

Metody

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 5 października 2022 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, the

Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio insulinę degludec z insuliną glargine na podstawie twardych punktów końcowych – badanie DEVOTE. Badanie to włączono do niniejszego przeglądu.

Zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne (raport HTA - CADTH 2017) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w analizowanej populacji chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2 w porównaniu z innymi insulinami długodziałającymi (insuliną glargine lub insuliną detemir) na podstawie twardych punktów końcowych.

Zidentyfikowano 1 badanie oceniające efektywność praktyczną insuliny degludec w populacji chorych z cukrzycą na podstawie twardych punktów końcowych (Jensen 2020). Badanie to włączono do niniejszego przeglądu.

Włączone do analizy badanie DEVOTE to randomizowane, międzynarodowe, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne z aktywnym komparatorem do kontroli wyników sercowo-naczyniowych fazy IIIb. Jego celem było potwierdzenie profilu bezpieczeństwa insuliny degludec **w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych** w porównaniu do insuliny glargine w sytuacji, kiedy leki te stosowane są razem z leczeniem standardowym u kobiet i mężczyzn z cukrzycą typu 2 oraz wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych dotyczących insuliny degludec, do niniejszego opracowania włączono również 7 opracowań wtórnych, 2 badania RCT oraz 7 badań dotyczących efektywności praktycznej.

Wyniki

Skuteczność:

W niniejszym raporcie wykazano, że zgodnie z wynikami badania DEVOTE, insulina degludec była **co najmniej tak samo skuteczna** co insulina glargine w zakresie wszystkich ocenianych punktów dotyczących skuteczności, w tym m.in. pierwszorzędowych punktów końcowych takich jak:

- złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych:
 - ryzyko wystąpienia złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych (tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem lub udaru niezakończonego zgonem) było zbliżone w obydwu grupach: HR=0,91 [95%CI: 0,78; 1,06], $p^1 < 0,001$;
 - u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach odnotowano wystąpienie zdarzeń wchodzących w skład złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo naczyniowych (tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem lub udaru niezakończonego zgonem; 9% vs 9%): OR=0,91 [95%CI: 0,77; 1,06], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,005], $p=ns$; NNT_{1,99 roku}=na;

¹ Dla testu jednostronnego.

- rozszerzony, złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (uwzględniający zdarzenia wchodzące w skład złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz dodatkowo niestabilną dławicę piersiową prowadzącą do hospitalizacji chorego):
 - ryzyko wystąpienia zdarzeń, wchodzących w skład powyżej zdefiniowanego, rozszerzonego punktu końcowego było porównywalne w obydwu grupach: HR=0,92 [95%CI: 0,80; 1,05], p=ns;
 - zdarzenia wchodzące w skład analizowanego punktu końcowego występowały ze zbliżoną częstością w grupie insuliny degludec oraz glargine (10% vs 11%): OR=0,91 [95%CI: 0,79; 1,06], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na;

W badaniu DEVOTE, poza twardymi punktami końcowymi, oceniano także zdarzenia dotyczące hipoglikemii i punkty końcowe oceniające kontrolę glikemii. Stosowanie insuliny degludec okazało się **istotnie statystycznie** skuteczniejsze w zakresie następujących zdarzeń dotyczących hipoglikemii oraz kontroli glikemii:

- w przypadku hipoglikemii:
 - liczba zdarzeń/100 pacjento-lat ciężkiej hipoglikemii **była istotnie statystycznie mniejsza w grupie insuliny degludec** w porównaniu z grupą insuliny glargine: 3,70 vs 6,25, IRR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76], p<0,001;²
 - **z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie insuliny degludec** w porównaniu z insuliną glargine występowały:
 - ciężka hipoglikemia potwierdzona przez komisję orzekającą o zdarzeniach (5% vs 7%): OR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,89], p=0,001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,001; NNH_{1,99 roku}=na;
 - ciężka hipoglikemia inna niż poważna (3% vs 5%): OR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76], p<0,0001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p<0,0001; NNH_{1,99 roku}=na;
 - nocna ciężka hipoglikemia (1% vs 2%): OR=0,52 [95%CI: 0,35; 0,77], p=0,001; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,004], p=0,0008; NNH_{1,99 roku}=na;
 - liczba zdarzeń/100 pacjento-lat nocnej ciężkiej hipoglikemii: IRR=0,47 [95%CI: 0,31; 0,73], p<0,001;
 - **u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy insuliny glargine** wystąpiła następująca liczba zdarzeń, dotyczących ciężkiej hipoglikemii:
 - ≥ 1 zdarzenia (5% vs 7%): OR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,89], p=0,001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,001; NNH_{1,99 roku}=na;
 - 2 zdarzenia (1% vs 1%): OR=0,51 [95%CI: 0,30; 0,85], p=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,001], p=0,009; NNH_{1,99 roku}=na;

² p<0,001 dla testu jednostronnego potwierdza hipotezę *superiority*.

- ≥ 3 zdarzeń (1% vs 1%): OR=0,58 [95%CI: 0,35; 0,97], p=0,04; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; -0,0003], p=0,03; NNH_{1,99 roku}=na.
- brak ciężkiej hipoglikemii obserwowano u **istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie insuliny degludec** w porównaniu do insuliny glargine (95% vs 93%): OR=1,37 [95%CI: 1,13; 1,67], p=0,001; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], p=0,001; NNH_{1,99 roku}=na;
- odnotowano **istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie insuliny degludec** w porównaniu do insuliny glargine: MD=-8,00 mg/dl [95%CI: -10,53; -5,47], p<0,00001.

Bezpieczeństwo:

W przypadku analizy bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE, podobnie jak w przypadku analizy skuteczności, **wykazano co najmniej porównywalny profil bezpieczeństwa insuliny degludec oraz insuliny glargine**. Stosowanie insuliny degludec było ponadto **istotnie statystycznie** bezpieczniejsze w zakresie następujących punktów końcowych:

- mniejszej częstości występowania ostrego uszkodzenia nerek (2% vs 3%): OR=0,73 [95%CI: 0,54; 1,00], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,00002], p=0,049; NNH_{1,99 roku}=na - wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru bezwzględnego;
- mniejszej częstości występowania schorzeń układu krwionośnego i chłonnego (1% vs 2%): OR=0,51 [95%CI: 0,32; 0,79], p=0,003; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,003], p=0,002; NNH_{1,99 roku}=na.

Opracowania wtórne

W raporcie CADTH 2017 do analizy włączono łącznie 20 badań, w tym m.in. badania DEVOTE (włączone w części właściwej niniejszej analizy) oraz SWITCH PRO (włączone do niniejszej analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych).

Autorzy opracowania CADTH 2017 twierdzą, że dowody z największego włączonego badania - DEVOTE, sugerują iż **u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, stosowanie insuliny degludec jest nie gorsze niż stosowanie insuliny glargine** (w odniesieniu do składowych punktu końcowego MACE, dotyczącego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych). W opinii autorów, na dzień opracowania raportu **nie istnieją ponadto dowody, wskazujące na statystycznie istotną różnicę w śmiertelności lub występowaniu incydentów sercowo-naczyniowych (m.in. zawału serca, udaru) pomiędzy grupami DEG oraz GLA**.

Na podstawie raportu CADTH 2017 **insulina degludec uzyskała pozytywną rekomendację refundacyjną** w populacji dorosłych chorych z cukrzycą (CADTH 2017 rek).

Efektywność praktyczna

W badaniu Jensen 2020, włączonym w ramach przeglądu badań oceniających efektywność praktyczną, wykazano porównywalne częstości wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,19], p=ns) i ciężkiej hipoglikemii (HR=1,13 [95%CI: 0,66; 1,93], p=ns) u chorych stosujących insulinę degludec i insulinę glargine oraz **istotną statystycznie przewagę insuliny degludec nad insuliną glargine w zakresie ryzyka zgonu**. Wyniki grupy insuliny degludec wskazują na blisko dwukrotną redukcję ryzyka zgonu

z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu do insuliny glargine (HR=0,54 [95%CI: 0,44; 0,65], p<0,0001).

Dodatkowe dowody naukowe

Zgodnie z wynikami najnowszych opracowań wtórnych skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insulinami glargine i detemir jest porównywalna w zakresie kontroli glikemii (m.in. zmiana HbA_{1c}, FPG) przy co najmniej zbliżonej częstości wystąpienia hipoglikemii, zarówno w leczeniu chorych z cukrzycą typu 1, jak i z cukrzycą typu 2. Wyniki opracowań wtórnych wykazały także zbliżoną skuteczność insuliny degludec i insuliny detemir w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.

Na podstawie wyników badań randomizowanych (HypoDEG i SWITCH PRO) można wnioskować, że insulina degludec pozwala na lepszą kontrolę glikemii (m.in. mniej epizodów nocnej, objawowej hipoglikemii, całodziennych, ciężkich hipoglikemii oraz dłuższy czas, w którym glikemia mieści się w określonym przedziale) przy jednoczesnym zastosowaniu niższych dawek insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine U100.

Badania dotyczące efektywności praktycznej również potwierdzają, że stosowanie insuliny degludec w większości przypadków jest związane ze zbliżoną bądź lepszą kontrolą glikemii przy jednocześnie mniejszej częstości występowania hipoglikemii zarówno w populacji chorych z cukrzycą typu 1, jak i 2, a w niektórych badaniach nawet przy zastosowaniu niższych dawek insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine.

Wnioski

Obecność cukrzycy z reguły wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób sercowo-naczyniowych, konsekwencją których niekiedy jest zgon. Z tego powodu, mówiąc o cukrzycy ważne jest wzięcie tego czynnika pod uwagę. Dodatkowo wiele doniesień przemawia za faktem, że najlepszymi punktami końcowymi w ocenie skuteczności danej interwencji są tzw. „twarde” twarde punkty końcowe, których wiarygodność jest zdecydowanie większa niż surogatów, czyli np. zmiany HbA_{1c}.

Aktualnie w Polsce w cukrzycy w ramach refundacji aptecznej finansowane są insuliny długodziałające: insulina detemir i insulina glargine oraz koformulacja insuliny długo- i szybko działającej - insulina degludec + insulina aspart. Do dnia 31 grudnia 2022 r. insulina degludec również była refundowana i jej udział w sprzedaży jednostek wszystkich insulin długodziałających (suma leków jednoskładnikowych oraz insuliny degludec+insuliny aspart) stanowił ok. 20%. Świadczy to o jej ugruntowanej pozycji na rynku i zaufaniu wielu tysięcy chorych.

Profil skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec jest powszechnie znany w warunkach polskich z uwagi na jej refundację od 1 maja 2019 r. Najnowsze i najbardziej istotne klinicznie dowody naukowe wskazują, że insulina degludec w zakresie oceny twardych punktów końcowych ocenianych w badaniu DEVOTE, w tym m.in. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych czy zawał serca niezakończony zgonem, była **co najmniej tak samo skuteczna jak insulina glargine**, a co więcej jej stosowanie związane było z redukcją ryzyka wystąpienia ciężkiej hipoglikemii raportowanej jako poważne zdarzenie niepożądane pomimo stosowania istotnie statystycznie większej dawki insuliny degludec po 24 miesiącach. Raportowana w badaniu nieznacznie większa dawka insuliny degludec związana była z osiągnięciem istotnie statystycznie lepszej kontroli glikemii (większa redukcja FPG).

Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE wykazała, że insulina degludec w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych charakteryzuje się **co najmniej takim samym profilem bezpieczeństwa co insulina glargine**.

Wyniki zaprezentowane w raporcie HTA (CADTH 2017), obejmują m.in. wyniki badania DEVOTE, które omówiono powyżej. Raport zawiera również wnioski spójne z tymi przedstawionymi w publikacjach dotyczących badania DEVOTE, zgodnie z którymi stosowanie insuliny degludec jest co najmniej nie gorsze od stosowania insuliny glargine w zakresie poszczególnych składowych, dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego, śmiertelności oraz występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

Badanie dotyczące efektywności praktycznej insuliny degludec potwierdziło wyniki badania DEVOTE w zakresie częstości wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz podkreśliło dodatkowo, że **insulina degludec blisko dwukrotnie skuteczniej redukuje ryzyko zgonu w porównaniu do insuliny glargine**. Powyższe stwierdzenie jest bardzo ważne w kontekście doboru strategii terapeutycznej w codziennej praktyce klinicznej.

Wnioski płynące z dodatkowych dowodów naukowych są spójne z tymi opisanymi powyżej. Dodatkowo niektóre z badań dowodzą, że insulina degludec pozwala na osiągnięcie lepszej bądź zbliżonej kontroli glikemii przy jednoczesnym zastosowaniu równych bądź niższych dawek insuliny w porównaniu z insuliną glargine. Wyniki otrzymane w populacji dorosłych były zbliżone do tych otrzymanych w populacji młodzieży i dzieci.

Większość najnowszych opracowań wtórnych wskazuje na zbliżoną skuteczność insuliny degludec i glargine/detemir w analizowanych populacjach chorych, co sugeruje, że **ponowne wprowadzenie finansowania ze środków publicznych insuliny degludec zapewni chorym dostęp do technologii o udowodnionej skuteczności klinicznej i dobrze znanym profilu bezpieczeństwa, która była dostępna w refundacji od 2019 r. Ponowne objęcie refundacją insuliny degludec posłuży także zachowaniu równej dostępności do poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina degludec, insulina glargine, insulina detemir), dzięki czemu pacjenci będą mieli możliwość doboru zindywidualizowanej terapii**.

Słowa kluczowe

Insulina degludec, Tresiba®, cukrzyca typu 1, cukrzyca typu 2

1 Cel analizy klinicznej

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

- cukrzycy typu 1 u dorosłych; cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzycy typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycy o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO);
- cukrzycy typu 1 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży; cukrzycy typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzycy typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzycy u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Analizowane wskazanie jest węższe w porównaniu do wskazania rejestracyjnego (Tresiba ChPL).

Na podstawie wytycznych klinicznych - krajowych i zagranicznych, a także uwzględniając mechanizm działania i farmakodynamikę insuliny degludec stwierdzono, że odpowiednie komparatory dla insuliny degludec w wnioskowanym wskazaniu, dotyczącym leczenia cukrzycy, stanowią insulina detemir oraz insulina glargine, refundowane w Polsce w tożsamym - z wnioskowanym - wskazaniu (Obwieszczenie MZ 2023).

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego).

Stosowanie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine i detemir było szeroko oceniane w leczeniu cukrzycy w wielu badaniach klinicznych już od co najmniej 10 lat.

Na podstawie istniejących dowodów insulina degludec była już oceniana przez AOTMiT i uzyskała refundację zarówno u dorosłych - od 1 maja 2019 r., jak i u dzieci i młodzieży - od 1 września 2021 r. Refundowane wskazanie insuliny degludec było tożsame z wnioskowanym.

Z uwagi na potencjalnie dużą liczbę heterogenicznych badań pierwotnych oraz wcześniejszą ocenę i refundację insuliny degludec, niniejsza analiza obejmuje najnowsze i najbardziej istotne klinicznie dowody naukowe. W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej **opartych na twardych punktach końcowych**. Dodatkowo, uzupełniając przedstawiono najnowsze opracowania wtórne (i randomizowane badania opublikowane po dacie odcięcia w opracowaniach wtórnych) oraz największe badania oceniające efektywność praktyczną.

2 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółową analizę problemu decyzyjnego, w tym opisu obszarów zdefiniowanych w ramach PICO, przedstawiono w osobnym dokumencie (Analiza problemu decyzyjnego). Przyjęty kontekst kliniczny analizy dotyczącej ogólnej oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w leczeniu cukrzycy wg schematu PICO (ang. *population, intervention, comparison, outcome*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	<ul style="list-style-type: none"> dorośli chorzy z cukrzycą typu 1; dorośli chorzy z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO); dzieci powyżej 1. roku życia i młodzież z cukrzycą typu 1 u; dzieci powyżej 1. roku życia i młodzież z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz z cukrzycą o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).
Interwencja (I)	Insulina degludec (Tresiba®, ██████████)
Komparator (C)	Długodziałające analogi insuliny: <ul style="list-style-type: none"> insulina glargine; insulina detemir.
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych; zgon z jakiegokolwiek przyczyny; zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych; zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci; zawał serca niezakończony zgonem; udar niezakończony zgonem; niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego; poważna hipoglikemia; czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego; inne parametry. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> zdarzenia niepożądane; poważne zdarzenia niepożądane; zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia; nowotwory.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> badania randomizowane z grupą kontrolną,

Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne, • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

2.1 Opis problemu zdrowotnego - dane epidemiologiczne

Zgodnie z informacjami WHO, liczba chorych na cukrzycę na świecie wzrosła ze 108 milionów (dane z 1980 r.) do 422 milionów (dane z 2014 r.; WHO 2022). Globalna częstość występowania cukrzycy wśród dorosłych zwiększyła się z 4,7% w 1980 r. do 8,5% w 2014 r. Zaobserwowano, że nowe przypadki cukrzycy znacznie częściej pojawiają się w krajach o niskich i średnich dochodach niż w krajach o wysokich dochodach na osobę. Według *NCD Risk Factor Collaboration*, regionem o najwyższym odsetku osób chorych na cukrzycę, zgodnie z danymi na rok 2016, była Oceania. Odsetek cukrzyków wynosił tam 13% dla każdej płci. Z kolei regionem o najniższym odsetku osób chorych na cukrzycę była Afryka Subsaharyjska, gdzie odsetek ten, zarówno dla kobiet, jak i mężczyzn, był równy 5%. W regionie Europy Środkowej i Wschodniej odsetek dorosłych chorych z cukrzycą wynosił dla mężczyzn 8,7% (95%CI: 5,3%-13%) oraz 9,7% (95% CI: 6%-14,6%) dla kobiet. W przypadku kobiet był to trzeci region, za Oceanią oraz Azją Środkową, Afryką Północną i Bliskim Wschodem, o najwyższym odsetku dorosłych kobiet z cukrzycą. W przypadku mężczyzn, Europa Środkowa i Wschodnia jest czwartym z dziewięciu analizowanych regionów o najniższym odsetku chorych mężczyzn. Według danych NCD-RisC z 44 krajów europejskich na rok 2014, krajem o najniższym odsetku dorosłych osób z cukrzycą była Szwajcaria z odsetkiem dorosłych chorych z cukrzycą na poziomie 6,9% (95% CI: 3,8%-11,3%) dla mężczyzn oraz 4,4% (95% CI: 2,3%-6,9%) dla kobiet. Krajem o najwyższym odsetku dorosłych osób z cukrzycą była Gruzja, gdzie chorowało 15% mężczyzn (95% CI: 8,4%-23,2%) oraz 15% kobiet (95% CI: 8,8%-22,6%). Polska była wśród 44. krajów europejskich na 13. miejscu pod względem największego odsetka dorosłych osób z cukrzycą wśród mężczyzn oraz na 15. miejscu pod względem największego odsetka osób z cukrzycą wśród kobiet (NFZ 2019).

Zgodnie z danymi IDF na rok 2021 na świecie ponad 536 milionów osób w wieku 20-79 lat chorowało na cukrzycę, co stanowiło 10,5% całej populacji. Według rokowań do roku 2045 liczba ta zwiększy się do 783 milionów. Na świecie na cukrzycę choruje o 17,7 mln więcej mężczyzn niż kobiet. Analizując dane dotyczące Europy, w roku 2021 na cukrzycę chorowało 61,4 mln osób (9,2% populacji europejskiej), a według szacunkowych doniesień do roku 2045 liczba ta wzrośnie o ok. 8 mln (IDF 2021).

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

Wyniki przeglądu systematycznego Farsani 2013 (Farsani 2013), którego celem był przegląd dostępnych danych dotyczących chorobowości i zapadalności na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży, na podstawie odnalezionych danych epidemiologicznych, wskazują na najniższe wskaźniki zapadalności i chorobowości w krajach europejskich. Wyniki badania

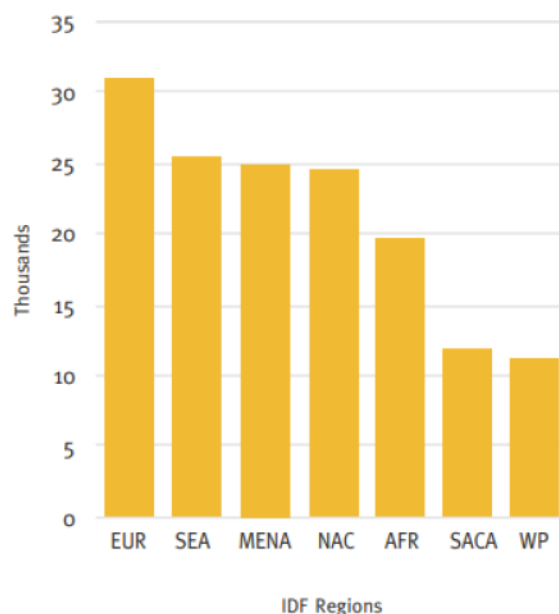
przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii wskazują na niższy wskaźnik zachorowalności na cukrzycę typu 2 u osób rasy białej w porównaniu do osób rasy czarnej i mieszkańców Azji Południowej (0,35 vs odpowiednio 3,9 i 1,25 przypadków na 100 tys. pacjentolat; Haines 2007).

Cukrzyca typu 2, tradycyjnie uważana za zaburzenie metaboliczne występujące jedynie u dorosłych, stała się bardziej powszechna nie tylko u młodych dorosłych, ale również u nastolatków, a czasami i u dzieci (Mayer-Davies 2018, Chen 2012). Dodatkowo wytyczne ISPAD z 2018 r. wskazują na ograniczone dane epidemiologiczne. Częstość występowania i zapadalność na cukrzycę typu 2 u dzieci i młodzieży na całym świecie znacznie różni się w zależności od kraju, kategorii wiekowej czy grupy etnicznej. W większości krajów cukrzyca typu 2 stanowi <10% wszystkich przypadków cukrzycy w tej grupie wiekowej (Mayer-Davies 2018). Zgodnie z danymi dotyczącymi rozpowszechnienia cukrzycy typu 2 wśród młodzieży z Ameryki Północnej, w 2001 r. liczbę chorych w wieku 10-19 lat oszacowano na 42 na 100 tys. osób (Chen 2012). Chorobowość w cukrzycy typu 2 u dzieci i młodzieży w Stanach Zjednoczonych wynosi około 12 na 100 tys. osób. W Europie z kolei ten typ cukrzycy u dzieci i młodzieży występuje rzadko (około 2,5 na 100 tys. osób) (Reinehr 2013). Zapadalność na cukrzycę typu 2 w populacji pediatrycznej jest niska w porównaniu do zapadalności na cukrzycę typu 1 (Reinehr 2013).

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

Skupiając się na cukrzycy typu 1, w 2021 roku odnotowano 1,99 mld przypadków cukrzycy w populacji pacjentów w wieku 0-14 lat. Wskaźnik zachorowań na cukrzycę typu 1 wynosił 108 300 przypadków na rok. W przypadku populacji w wieku 0-19 lat w 2021 r. odnotowano 2,61 mld przypadków cukrzycy typu 1, wskaźnik zachorowań wynosił 149 500 przypadków na rok (IDF 2021). Według danych IDF Europa charakteryzuje się największą zachorowalnością na cukrzycę typu 1 wśród dzieci (0-19 lat) - patrz Rys. 1

Rys. 1. Przewidywane roczne współczynniki zachorowalności na cukrzycę typu 1 wśród dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat - dane na 2021 r. (IDF 2021).

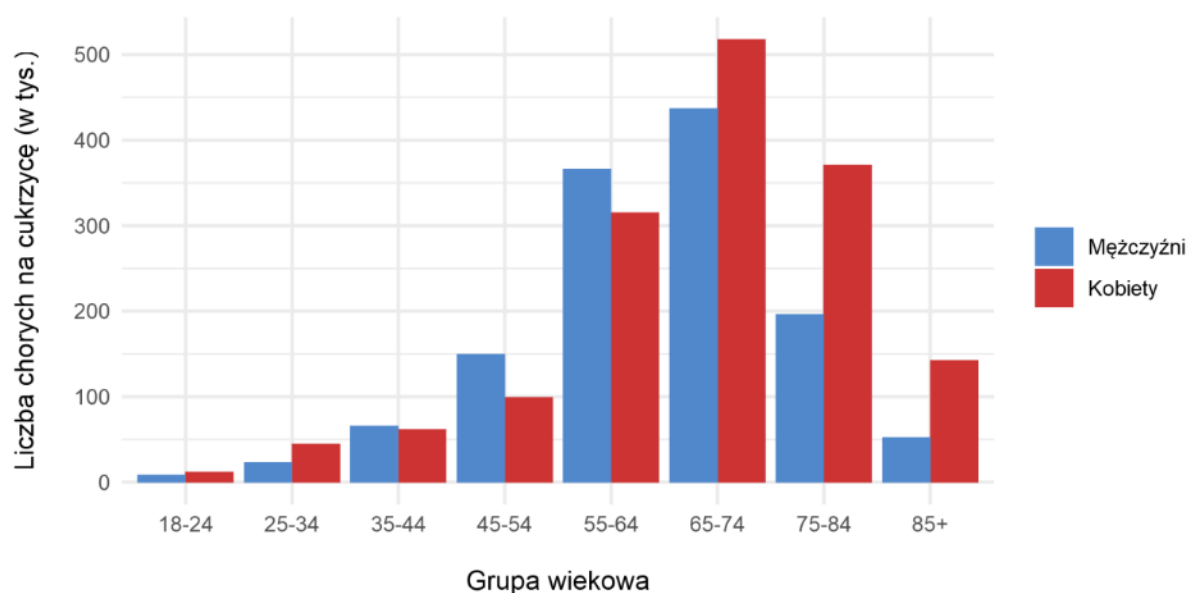


Według danych NFZ na 2018 rok w Polsce było 2,9 mln zdiagnozowanych chorych na cukrzycę, z czego 1,3 mln stanowili mężczyźni, a 1,6 mln kobiety (NFZ 2019). Powyższa dysproporcja wynika prawdopodobnie z większego udziału kobiet w całkowitej populacji, dłuższej oczekiwanej długości życia u kobiet (odsetek chorych na cukrzycę znacząco wzrasta z wiekiem) oraz z mniej efektywnego wykrywania cukrzycy u mężczyzn (Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017).

Tab. 2. Występowanie cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ) (NFZ 2019).

Rok	Liczba chorych w tys. - ogółem	% populacji dorosłych	Współczynnik chorobowości na 1000 dorosłych - ogółem	Standaryzowany względem wieku i płci współczynnik chorobowości na 1 000 dorosłych - ogółem
2013	2 485	7,9%	78,9	77,6
2014	2 550	8,1%	80,9	78,2
2015	2 613	8,3%	82,9	78,9
2016	2 709	8,6%	85,9	80,5
2017	2 794	8,9%	88,7	81,9
2018	2 864	9,1%	91,0	82,9

Rys. 2. Liczba dorosłych osób chorych na cukrzycę wg płci i grup wiekowych (NFZ 2019).



Chorobowość w **cukrzycy typu 1** w Polsce szacuje się na 0,3%. Zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) w Polsce, podobnie jak w większości krajów, zwiększa się od połowy lat 90. XX w.; w latach 1989-2014 wynosiła średnio 10,2 i wykazywała wyraźny trend wzrostowy. Wiek zachorowania: na ogół <30. r. ż. (wyjątek LADA); dwa szczyty zapadalności - większy w 10.-12. r.ż. (rok wcześniej u dziewcząt niż u chłopców), mniejszy w 16.-19. r. ż. (Szczeklik 2019)

Chorobowość w **cukrzycy typu 2** w Polsce wynosi 1,6-4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średnio 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima i niektóre plemiona mikronezyjskie). Zapadalność (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na 200. Wiek zachorowania: na ogół >30 r.ż., zapadalność zwiększa się z wiekiem do 75 r.ż., później się zmniejsza. Umieralność: w Polsce 15 na 100 000 osób (> 75. r.ż. ->120), 70% zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych (Szczeklik 2019).

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

Wśród dzieci i młodzieży liczba nowo rozpoznanych osób z cukrzycą w latach 2013-2018 wynosiła ok. 4 tys. i nie występowały znaczące zmiany w analizowanym okresie. W poniższej tabeli przedstawiono zapadalność i współczynnik zachorowalności na cukrzycę wśród dzieci i młodzieży na przestrzeni lat (2013-2018; NFZ 2019).

Tab. 3. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji dzieci i młodzieży w latach 2013-2018 (dane GUS i NFZ; NFZ 2019).

Rok	Zachorowalność w tys. - ogółem	Współczynnik zapadalności na 1 000 osób niepełnoletnich - ogółem
2013	4,2	0,6
2014	4,6	0,7
2015	4,1	0,6
2016	4,4	0,6
2017	4,2	0,6
2018	4,1	0,6

W Polsce różnica pomiędzy liczbą nowo obserwowanych przypadków i zgonów jest z każdym rokiem coraz mniejsza. Liczba cukrzyków ogólnie rośnie, jednak tempo wzrostu jest wolniejsze. Najważniejsze hipotezy, dotyczące wzrostu rejestrowanej chorobowości, to (Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017):

- Zmiana struktury demograficznej społeczeństwa;
- Ciągły przyrost liczby chorych, związany z czynnikami ryzyka wynikającymi ze stylu życia, a zwłaszcza z otyłością. W Polsce 25% kobiet i mężczyzn (populacja 18+) ma otyłość ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), zaś w ostatniej dekadzie tempo wzrostu rozpowszechnienia otyłości wśród mężczyzn wynosiło 0,4-0,5% rocznie;
- Niewielka, ale istotna poprawa wykrywania cukrzycy, dzięki większej świadomości choroby w społeczeństwie, badaniom przesiewowym i działaniom na poziomie POZ.

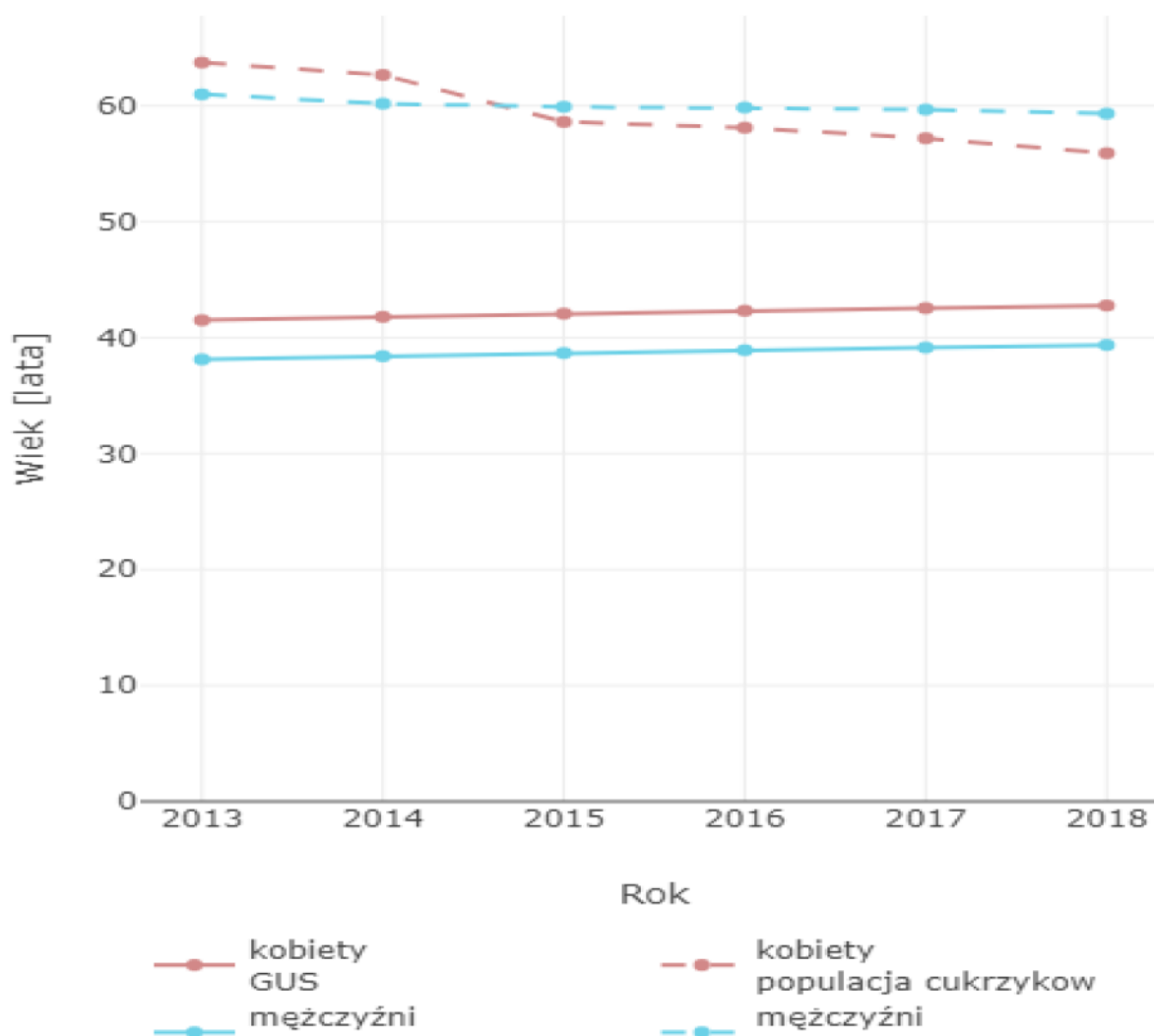
Jeśli obecny trend rejestrowanej chorobowości cukrzycy utrzyma się w następnym dziesięcioleciu, wówczas możemy się spodziewać, że liczba osób leczonych na cukrzycę w Polsce przekroczy 4,2 mln, a co za tym idzie epidemia tej choroby będzie stanowiła ogromne wyzwanie dla systemu ochrony zdrowia (Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017).

W latach 2013-2018 zachorowalność rejestrowana na cukrzycę (obliczona na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach) wzrosła wśród osób dorosłych o 13,7%. Jedynie w połowie za ten wzrost odpowiada zmiana struktury demograficznej. W poniższej tabeli przedstawiono zapadalność i współczynnik zachorowalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych na przestrzeni lat (2013-2018) (NFZ 2019).

Tab. 4. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych w latach 2013-2018 (NFZ 2019).

Rok	Zachorowalność w tys. - ogółem	Współczynnik zapadalności na 1 000 dorosłych osób - ogółem
2013	301,4	9,6
2014	326,0	10,3
2015	331,3	10,5
2016	341,4	10,8
2017	337,0	10,7
2018	342,6	10,9

Rys. 3. Średni wiek w chwili diagnozy w porównaniu do średniej wieku w Polsce (basiw.mz.gov.pl)

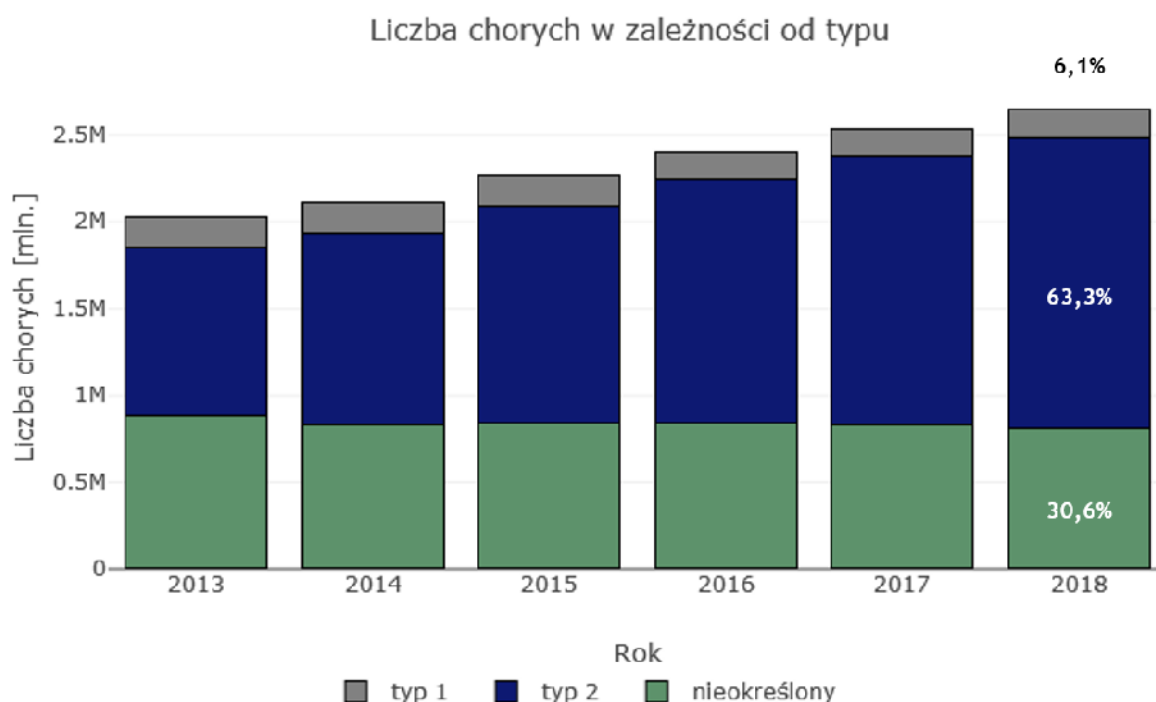


W poniższej tabeli przedstawiono prognozę zachorowalności w trzech wariantach (w zależności od przyjętej metodyki; rozdz. 7 raportu NFZ) dla lat 2019-2025 (NFZ 2019).

Tab. 5. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019-2025 (NFZ 2019).

Rok	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3
2019	350,4	355,5	352,5
2020	354,1	364,4	358,4
2021	357,7	373,5	364,3
2022	361,3	382,7	370,2
2023	364,7	392	375,9
2024	368,1	401,5	381,7
2025	371,4	411	387,4

Rys. 4. Udział poszczególnych typów cukrzycy w kolejnych latach (basiw.mz.gov.pl).



Źródło: opracowanie DAiS na podstawie danych NFZ

2.2 Opis technologii opcjonalnych - aktualny status finansowania

Obecnie w Polsce w wykazie leków refundowanych znajduje się dziewięć grup limitowych obejmujących leki stosowane w leczeniu cukrzycy (Obwieszczenie MZ 2023):

- 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insulin ludzkich,
- 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insulin,
- 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina,
- 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika,
- 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza,
- 85.0, Hormony trzustki - glukagon,
- 251.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny,
- 252.0, Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1,
- 258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP4.

Insulina degludec (preparat Tresiba®) nie znajduje się obecnie w wykazie leków refundowanych i nie jest aktualnie finansowana ze środków publicznych (Obwieszczenie MZ 2023).

W poniższej tabeli umieszczono zestawienie aktualnie refundowanych grup leków wraz ze wskazaniami objętymi refundacją. Zestawienie wszystkich technologii medycznych stosowanych w leczeniu cukrzycy wraz z poziomem finansowania przedstawiono w Aneksie 14.8.

Tab. 6. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu cukrzycy, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.

Numer grupy	Nazwa grupy	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
14.1	Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich	Cukrzyca (z wyjątkiem niektórych leków, zawierających <i>Insulinum aspartum</i> , które są refundowane tylko w cukrzycy typu 1)	-
14.3	Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny	Cukrzyca typu I u dorosłych; Cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych 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)	-
15.0	Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym - metformina	Cukrzyca*	Zespoły insulinooporności w przypadkach innych niż w przebiegu cukrzycy
16.0	Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika	Cukrzyca	-
17.0	Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza	Cukrzyca	-
85.0	Hormony trzustki - glukagon	Cukrzyca	-
251.0	Doustne leki przeciwcukrzycowe - flozyny	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość**	-

Numer grupy	Nazwa grupy	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją
252.0	Leki przeciwcukrzycowe - agoniści GLP-1	Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c \geq 7,5%, z otyłością definiowaną jako BMI \geq 30 kg/m ² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek \geq 55 lat dla mężczyzn, \geq 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu	-
258.0	258.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory DPP-4	W doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą: cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c > 7% (przez co najmniej 3 miesiące).	-

* Niektóre preparaty metforminy wskazane są także w leczeniu nieprawidłowej tolerancji glukozy (stan przedcukrzycowy), gdy za pomocą ściśle przestrzeganej diety i ćwiczeń fizycznych nie można uzyskać prawidłowego stężenia glukozy we krwi oraz w leczeniu zespołu policystycznych jajników; ** dapagliflozyna i empagliflozyna refundowane są również w leczeniu przewlekłej niewydolności serca, a dapagliflozyna dodatkowo w leczeniu przewlekłej choroby nerek.

3 Metody

3.1 Kryteria włączenia i wykluczenia

Poszukiwano dowodów naukowych umożliwiających porównanie insuliny degludec oraz wybranych komparatorów.

Biorąc pod uwagę dosyć ścisłe zawężenie kryteriów, szczególnie w zakresie punktów końcowych (ocena twardych punktów końcowych), w celu uwzględnienia dodatkowych dowodów naukowych dla insuliny degludec zdecydowano się rozszerzyć kryteria włączenia. W ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględniono:

- **opracowania wtórne** niezależnie od ocenianych punktów końcowych: włączono badania najnowsze, a więc opublikowane od 2021 roku, przyjmując, że stanowią najbardziej aktualne źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie insuliny degludec;
- **badania pierwotne** nieuwzględnione we włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych opracowaniach wtórnych (opublikowane po dacie odcięcia zastosowanej w opracowaniach);
- **badania oceniające efektywność praktyczną** niezależnie od ocenianych punktów końcowych, przeprowadzone w populacji ≥ 1000 chorych.

3.1.1 Kryteria włączenia

Populacja:

- pacjenci w wieku od 1. roku życia z cukrzycą typu 1;
- pacjenci w wieku od 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz pacjenci w wieku od 1. roku życia z cukrzycą typu 2 leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii
 - w ramach strategii poszukiwania badań, z uwagi na spodziewany brak dedykowanych badań przeprowadzonych w specyficznej zawężonej populacji chorych, kryteria włączenia rozszerzono do populacji chorych z cukrzycą typu 2 w wieku od 1. roku życia;

Interwencja:

- Insulina degludec (Tresiba®, ██████████).

Komparatory:

Długodziałające analogi insuliny:

- insulina glargine;
- insulina detemir.

Punkty końcowe:

Ocena skuteczności:

- twarde punkty końcowe, w tym:
 - zdarzenia sercowo-naczyniowe (zawał mięśnia sercowego, udar, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych);
 - zgon z jakiegokolwiek przyczyny;

Ocena bezpieczeństwa:

- zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane;
- zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia;
- hipoglikemia;
- nowotwory.

Rodzaj badań:

Do analizy **efektywności klinicznej** włączono badania pierwotne, które zostały określone jako:

- prospektywne,
- randomizowane,
- z grupą kontrolną.

W celu oceny **efektywności praktycznej** poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie insuliny degludec na podstawie twardych punktów końcowych w analizowanej populacji chorych zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych. Ponadto, nie wprowadzono żadnych predefiniowanych kryteriów ograniczających.

Do przeglądu **badania wtórnych** włączono opracowania z cechami przeglądu systematycznego, tj. sprecyzowanym pytaniem klinicznym, przeszukiwaniem prowadzonym niezależnie przez co najmniej dwóch analityków w co najmniej dwóch bazach informacji medycznej (spośród MEDLINE, EMBASE, Cochrane) oraz raporty HTA/opracowania oceniające raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo insuliny degludec na podstawie twardych punktów końcowych w analizowanej populacji chorych zgodnie z kryteriami włączenia dla badań pierwotnych.

W przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu tylko z jednym z dwóch refundowanych w Polsce długodziałających analogów insuliny w danej populacji, nie przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z drugim długodziałającym analogiem insuliny na podstawie porównania pośredniego. Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w poprzednich raportach dla produktu Tresiba® (AOTMiT Tresiba 2016, AOTMiT Tresiba 2020).

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

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

3.1.2 Kryteria wykluczenia

Wykluczono doniesienia ze względu na następujące kryteria:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków);
- badania, dla których wyniki dostępne są jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (nie dotyczy abstraktów konferencyjnych do opublikowanych pełnotekstowych badań);
- badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych;
- badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;
- badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia insuliną degludec;
- badania, w których chorzy przyjęli pojedynczą dawkę analizowanej interwencji;
- badania przeprowadzone w populacji chorych z Azji;
- badania przeprowadzone w populacji chorych w trakcie ramadanu;
- badania przeprowadzone wyłącznie w populacji chorych hospitalizowanych;
- badania przeprowadzone wyłącznie w populacji chorych kobiet w ciąży;
- badania, w których mediana czasu obserwacji był krótsza od 12 tygodni;
- publikacje w językach innych niż język polski i język angielski;
- brak publikacji pełnotekstowej.

Z uwagi na znaczącą liczbę odnalezionych badań, postanowiono o wykluczeniu tych, w których nie oceniano twardych punktów końcowych.

3.2 Źródła danych

Przeszukiwano następujące systemy baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz dla insuliny degludec:

- MEDLINE (PubMed) z datą odcięcia 5 października 2022 r.;
- EMBASE (Elsevier) z datą odcięcia 5 października 2022 r.;
- *the Cochrane Library* z datą odcięcia 5 października 2022 r.;
- *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 5 października 2022 r.;

Dodatkowo przeszukano systemy baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA). Przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych (dostęp 5 października 2022 r.) w tym:

- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*);

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

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

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

3.3 Strategie wyszukiwania badań

Elektroniczne systemy baz danych przeszukiwano z datą odcięcia 5 października 2022 r., Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby (██████████). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano uprzednio zaprojektowane strategie: Tab. 7, Tab. 8, Tab. 9, Tab. 10 odpowiednio dla systemu baz danych MEDLINE (PubMed), EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). Strategie zostały zaprojektowane iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii.

Przy pomocy przedstawionych strategii poszukiwano badań pierwotnych, opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo oraz badań oceniających efektywność praktyczną insuliny degludec zgodnie ze schematem PICO niniejszej analizy.

W niżej przedstawionych strategiach dla insuliny degludec wprowadzono ograniczenia dotyczące choroby.

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

Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 05.10.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1*	"insulin degludec" [Supplementary Concept]	411
#2	insulin degludec	727
#3	degludec	811
#4	Tresiba	737
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	817
#6	randomized controlled trial[PT] OR controlled clinical trial[PT] OR randomized[TIAB] OR placebo[TIAB] OR clinical trials as topic[mesh: noexp] OR randomly[TIAB] OR trial[TI]	1 570 092
#7	((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt]**	243 088
#8	"real world" [tw] OR practic* [tw] OR effectiveness [tw] OR retrospective [tw]	3 324 268
#9	#6 OR #7 OR #8	4 737 883
#10	#5 AND #9	490

** https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html [dostęp 8.09.2022 r.]

Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 05.10.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	'insulin'/syn AND degludec AND [embase]/lim	2 497
#2	degludec AND [embase]/lim	2 498
#3	'tresiba'/syn AND [embase]/lim	2 392
#4	#1 OR #2 OR #3	2 508
#5	#4 AND [randomized controlled trial]/lim	405
#6**	'review'/exp OR (literature NEAR/3 review*):ab,ti OR 'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp	3 392 589
#7**	medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR amed:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR 'retracted article'	405 096
#8**	#6 AND #7	322 838
#9**	((systematic* NEAR/2 (review* OR overview)):ab,ti) OR 'meta analysis':ab,ti OR metaanal*:ab,ti OR metanal*:ab,ti	501 577
#10**	#8 OR #9	600 251
#11	'retrospective study'/de OR (real AND world) OR practical OR effectiveness	2 737 061
#12	#10 OR #11	3 222 287
#13	#4 AND #12	812
#14	#5 OR #13	1 127
#15	#14 AND [embase]/lim	1 108

** <https://bestpractice.bmj.com/info/toolkit/learn-ebm/study-design-search-filters/> [dostęp 28.09.2022 r.]

Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy *the Cochrane Library*, dane na dzień 05.10.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	insulin degludec	1 101
#2	degludec	1 101
#3	Tresiba	50
#4	#1 OR #2 OR #3	1 107

Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy *Centre for Reviews and Dissemination*, dane na dzień 05.10.2022 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wyniki
#1	insulin degludec	14
#2	degludec	15
#3	Tresiba	0
#4	#1 OR #2 OR #3	15

3.4 Selekcja informacji

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

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

3.5 Ocena wiarygodności badań

Ocena wiarygodności badań klinicznych była prowadzona niezależnie przed dwóch analityków (██████████).

Metodykę zakwalifikowanych do opracowania randomizowanych badań oceniano przy użyciu COCHRANE (Higgins 2011, patrz aneks 14.1).

Dodatkowo badania oceniano pod kątem:

- opisu metodyki badania ze wskazaniem, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:
 - wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;
 - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej;
 - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej;
- kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania;
- opisu procedury przypisania osób badanych do technologii;
- charakterystyki grupy osób badanych;
- charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane;
- wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu;
- informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem;
- wskazania źródeł finansowania badania;
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu;
- okresu obserwacji.

Podsumowanie jakości randomizowanych badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

W aneksie 14.7 przedstawiono krytyczną ocenę włączonych randomizowanych badań klinicznych.

3.6 Strategia ekstrakcji danych

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

Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania;
- charakterystyka badanej populacji;
- wyniki zdrowotne (skuteczność);
- zdarzenia niepożądane.

3.7 Analiza statystyczna

Analizowane dane dotyczące miar efektywności były zmiennymi ciągłymi i dychotomicznymi. Jako miarę przewagi jednej terapii nad drugą wykorzystano miary względne, takie jak iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) oraz miary bezwzględne, takie jak różnica ryzyka (ang. *risk difference*, RD). Dodatkowo siłę interwencji przedstawiono w postaci liczby chorych, których należy leczyć, aby zapobiec jednemu niekorzystnemu punktowi końcowemu albo uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny w określonym czasie (NNT, ang. *number needed to treat*), lub uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy/efekt terapeutyczny (NNH, ang. *number needed to harm*). Dla parametrów NNT i NNH podano w indeksie dolnym horyzont czasowy obserwacji. Dla zmiennych ciągłych różnicę oceniono z wykorzystaniem średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*).

W badaniach klinicznych włączonych do przeglądu, część wyników przedstawiono w postaci hazardu względnego (ang. *hazard ratio*, HR), bądź w postaci ryzyka względnego (ang. *relative risk*, RR) opisujących prawdopodobieństwo zajścia danego zdarzenia w badanych grupach w określonym czasie, zakładając, że zdarzenie to do tej pory nie wystąpiło.

Analizę liczby zdarzeń w analizie skuteczności przeprowadzono z wykorzystaniem bezwzględnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate difference*, IRD) oraz względnej częstości zdarzeń (ang. *incidence rate ratio*, IRR). Wartości te wyznaczono zgodnie z następującymi wzorami:

$$IRD = \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} - \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Komp}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Komp}}}$$

$IRR = \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Int}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Int}}} / \frac{\text{l. zdarzeń}_{\text{Komp}}}{\text{pacjentoczas}_{\text{Komp}}}$ Dla powyższych miar wyznaczono również 95% przedziały ufności (95%CI).

Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano za pomocą Microsoft Excel 365. Wykresu *forest plot* wygenerowano w programie RevMan wersja 5.4.1.

4 Wyniki przeglądu systematycznego

4.1 Wyniki wyszukiwania opracowań wtórnych

W celu odnalezienia opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2 (zgodnie z kryteriami PICO) przeszukiwano bazy MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library* oraz *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) z datą odcięcia 05.10.2022 r.

Poszukiwano przeglądów systematycznych dotyczących stosowania insuliny w analizowanym wskazaniu (zgodnie z kryteriami włączenia i wykluczenia), posiadających cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury. Włączono publikacje w językach: angielskim i polskim.

Strategię wyszukiwania badań (bez podziału na badania pierwotne i wtórne) przedstawiono w rozdziale 3.3.

Do dnia 05.10.2022 r. zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w analizowanej populacji chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2 w porównaniu z innymi insulinami długodziałającymi (insuliną glargine lub insuliną detemir) na podstawie twardych punktów końcowych (patrz rozdz. 3.1) i włączono je do niniejszego opracowania.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych przedstawiono najnowsze opracowania wtórne (opublikowane od 2021 roku) niezależnie od ocenianych punktów końcowych (charakterystykę i wyniki opracowań przedstawiono w rozdz. 8.1). Diagram wg QUROM/PRISMA przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań (pierwotnych i wtórnych) przedstawiono w rozdziale 4.2.

Listę włączonych i wyłączonych opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziałach 14.5 i 14.6.

4.1.1 CADTH 2017

Celem opracowania CADTH 2017 było przeprowadzenie przeglądu systematycznego, dotyczącego korzystnych oraz szkodliwych skutków stosowania insuliny degludec w leczeniu dorosłych chorych na cukrzycę z niewystarczającą kontrolą glikemii. Przegląd systematyczny przeprowadzono w oparciu o bazę MEDLINE za pośrednictwem Ovid oraz Embase za pośrednictwem Ovid i PubMed. Wstępne poszukiwania zakończono 28 czerwca 2017 r. Do czasu spotkania Kanadyjskiego Komitetu Ekspertów ds. leków CADTH (które odbyło się 18 października 2017 r.) aktualizowano wyszukiwania. Poszukiwano opublikowanych oraz nieopublikowanych RCT przeprowadzonych w populacji dorosłych chorych z cukrzycą (zarówno typu 1 jak i typu 2). Założono, że docelowa interwencja powinna obejmować insulinę degludec podawaną raz dziennie w postaci wstrzyknięcia podskórnego: w cukrzycy typu 1 jako element schematu insulina bazowa - insulina bolus lub w cukrzycy typu 2 insulinę degludec podawaną w monoterapii bądź w połączeniu z długo-/krótkodziałającą insuliną i/lub OAD.

Zidentyfikowano 35 doniesień, prezentujących wyniki 20 odrębnych badań, które spełniały odpowiednio zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego. Tylko jedno

z włączonych badań spełniało kryteria włączenia niniejszej analizy i zostało już włączone do niniejszego raportu - badanie DEVOTE (analiza skuteczności i bezpieczeństwa - patrz odpowiednio rozdz. 5 i 6).

Podsumowując, autorzy opracowania CADTH 2017 wnioskuje, że dowody z największego włączonego badania - DEVOTE, sugerują iż **u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, stosowanie insuliny degludec jest nie gorsze niż stosowanie insuliny glargine** (w odniesieniu do składowych punktu końcowego MACE, dotyczącego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych). **Nie istnieją ponadto dowody, wskazujące na statystycznie istotną różnicę w śmiertelności lub występowaniu incydentów sercowo-naczyniowych (m.in. zawału serca, udaru) pomiędzy grupami DEG oraz GLA.**

4.1.2 Ocena jakości badań wtórnych

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

- kryteriów włączenia badań do przeglądu,
- selekcji badań,
- jakości badań,
- wskazania konfliktu interesu.

Włączony do niniejszej analizy raport HTA -CADTH 2017 - charakteryzował się umiarkowaną jakością w skali AMSTAR 2. Nie zidentyfikowano słabych punktów w żadnej z krytycznych domen. Przegląd zawierał jednak 1 wadę w jednej niekrytycznej domenie, dotyczącej wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych. Ponadto nie odnaleziono informacji dotyczących powtórzenia selekcji oraz ekstrakcji danych.

Szczegółową ocenę badania wtórnego przedstawia poniższa tabela.

Tab. 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych	CADTH 2017
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	tak
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	tak
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	tak
5. Czy selekcja badań została powtórzona?	bd
6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?	bd
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	tak
8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	tak

Ocena jakości badań wtórnych	CADTH 2017
9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	tak
10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	tak
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	nie przeprowadzono metaanalizy
12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	nie przeprowadzono metaanalizy
13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?	tak
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	tak
15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?	nie przeprowadzono metaanalizy
16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	tak
Ogólna ocena	umiarkowana

bd - brak danych.

4.2 Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z wybranymi komparatorami w leczeniu chorych z cukrzycą typu 1 lub 2 na podstawie twardych punktów końcowych. Spośród prac zidentyfikowanych w procesie przeszukiwania poszczególnych baz eliminowano powtórzenia, a następnie prace oceniano pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem raportu. Pełne teksty wybranych publikacji oceniono pod kątem zgodności z kryteriami kwalifikacji i wykluczenia z właściwej części przeglądu. Diagram wg QUROM/PRISMA, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych i wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 5).

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec na podstawie twardych punktów końcowych odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio insulinę degludec z insuliną glargine – badanie DEVOTE. Badanie to włączono do niniejszego przeglądu.

Zidentyfikowano 1 badanie oceniające efektywność praktyczną insuliny degludec w populacji chorych z cukrzycą na podstawie twardych punktów końcowych (Jensen 2020). Badanie to włączono do niniejszego przeglądu.

Biorąc pod uwagę dosyć ścisłe zawężenie kryteriów, szczególnie w zakresie punktów końcowych (ocena twardych punktów końcowych), w celu uwzględnienia dodatkowych

dowodów naukowych dla insuliny degludec zdecydowano się rozszerzyć kryteria włączenia. W ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględniono:

- **badania pierwotne** nieuwzględnione we włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych opracowaniach wtórnych (patrz. Rozdz. 4.1; opublikowane po dacie odcięcia zastosowanej w opracowaniach);
- **badania oceniające efektywność praktyczną** niezależnie od ocenianych punktów końcowych, przeprowadzone w populacji ≥ 1000 chorych.

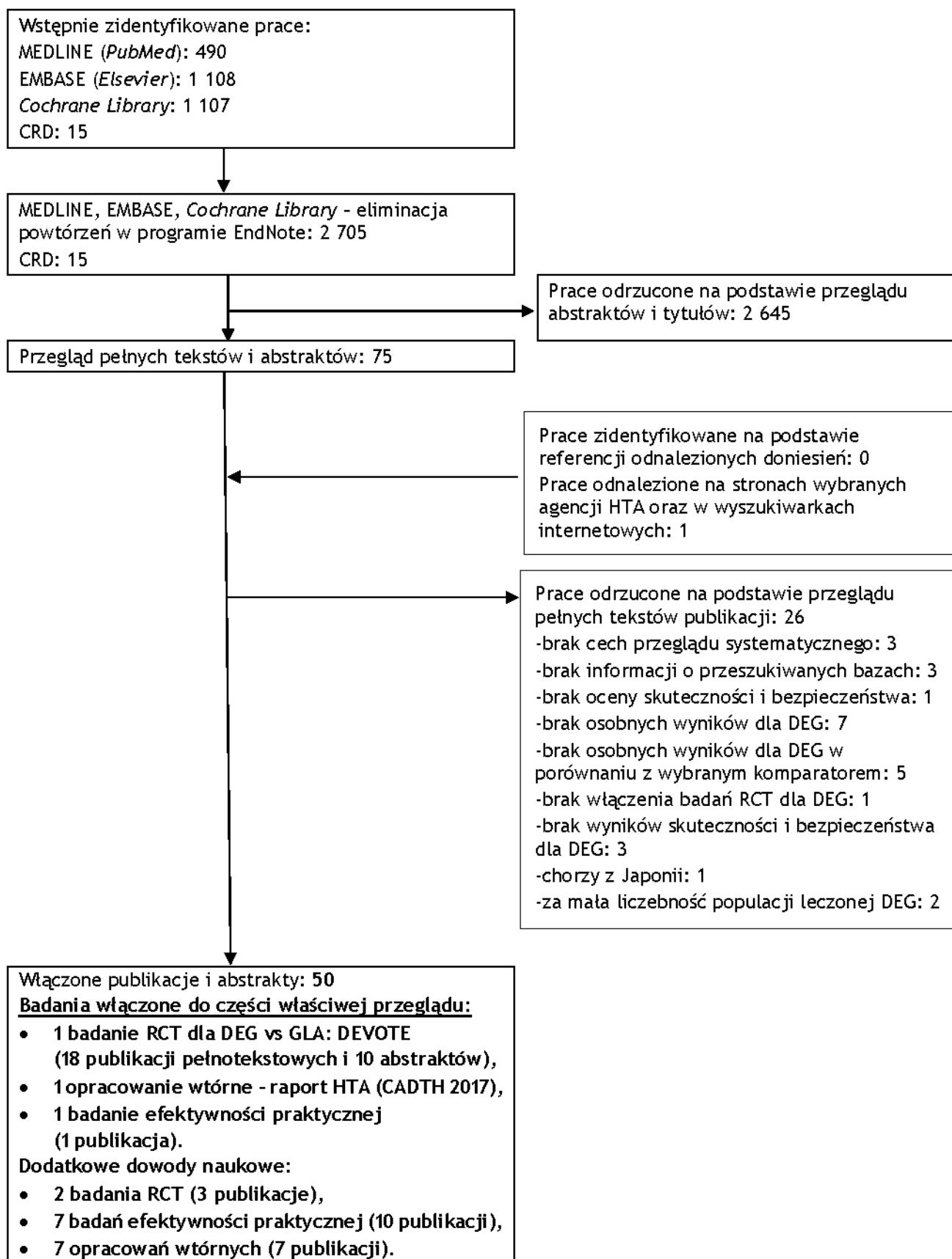
Charakterystykę i wyniki badań przedstawiono w rozdz. 8.2 (badania randomizowane) i 8.3 (badania oceniające efektywność praktyczną).

Osiągnięto pełną zgodność między analitykami.

Listę publikacji włączonych do przeglądu przedstawiono w aneksie 14.5.

Listę publikacji wykluczonych z przeglądu przedstawiono w aneksie 14.6

Rys. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dla insuliny degludec w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).



4.2.1 Metody badań randomizowanych

Do przeglądu włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie insuliny degludec i insuliny glargine U100 w populacji chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Włączone do analizy badanie DEVOTE to randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, równoległe badanie kliniczne z aktywnym komparatorem do kontroli wyników sercowo-naczyniowych fazy IIIb. Jego celem było potwierdzenie profilu bezpieczeństwa insuliny degludec w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych w porównaniu do insuliny glargine w sytuacji, kiedy leki te stosowane są razem z leczeniem standardowym u kobiet i mężczyzn z cukrzycą typu 2 oraz wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

W badaniu DEVOTE od października 2013 do listopada 2014, chorych randomizowano w stosunku 1:1 - randomizacji poddano łącznie 7 637 pacjentów, z czego 3 818 do grupy insuliny degludec oraz 3 819 do grupy insuliny glargine.

Wszyscy pacjenci kontynuowali aktualnie przyjmowane leczenie przeciwcukrzycowe z wyjątkiem insuliny bazowej, która została zastąpiona badanym preparatem. Analizowane insuliny były wizualnie identyczne. Zadaniem personelu było upewnienie się, że każdy z pacjentów otrzymał niezbędne instrukcje dotyczące stosowania ocenianego preparatu oraz sposobu ich przyjmowania - obydwie insuliny należało przyjmować raz dziennie (ang. *once daily*, OD) między obiadem a porą snu, począwszy od dnia randomizacji. Personel badania powinien dopilnować, aby chory powtórzył przedstawione instrukcje ustnie i/lub pisemnie w razie potrzeby.

W przypadku pacjentów leczonych insuliną szybko działającą (bolus) przed włączeniem do badania, dopuszczalne było podjęcie przez badacza decyzji o jej zastąpieniu insuliną aspart, wydawaną bezpłatnie razem z badanym produktem. Jeśli chory przed włączeniem do badania przyjmował mieszanekę/dwufazowy produkt insulinowy, należało go zastąpić leczeniem, do którego przypisany został pacjent oraz dodaniem insuliny w postaci bolusu w razie konieczności. Badacz był zobligowany do udokumentowania ustnego i/lub pisemnego pouczenia chorego, dotyczącego pierwszego przyjęcia insuliny aspart oraz ponownie w trakcie badania (jeśli zajdzie taka potrzeba).

Wszystkie produkty insulinowe podawane były podskórnie. Zalecana była rotacja miejsc wstrzyknięć. Rekomendowane było aplikowanie insuliny bazowej w udo, ramię (w okolicy mięśnia naramiennego) lub w ścianę jamy brzusznej. Insulina w bolusie powinna być wstrzykiwana zgodnie z przypisaną jej etykietą.

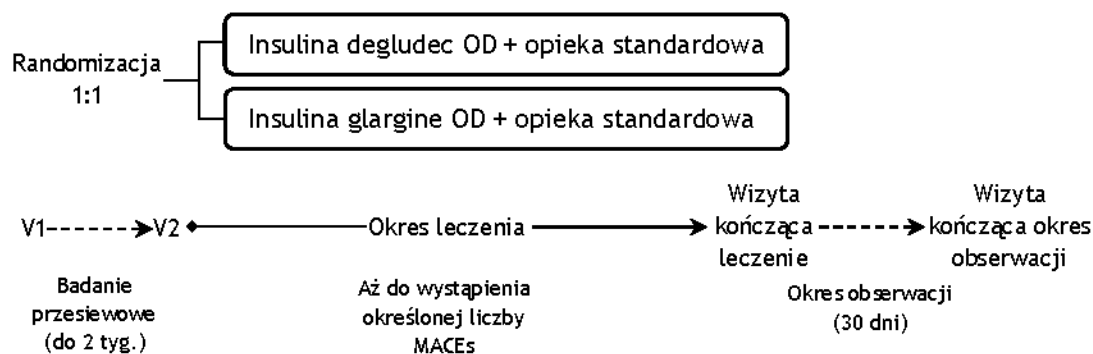
Nie określono maksymalnych dopuszczalnych dawek insuliny, ponieważ dawki insuliny dostosowywano do wartości aktualnego stężenia glukozy w osoczu. Intensyfikacja insuliny w bolusie, a także inne terapie przeciwcukrzycowe były dozwolone w czasie trwania badania. W przypadku wdrożenia intensyfikacji leczenia insuliną i/lub w celu zapewnienia optymalizacji leczenia insuliną, w razie konieczności, badacz mógł wyrazić zgodę na dodatkowe (nieprzewidziane w harmonogramie) wizyty kontrolne lub kontakt telefoniczny.

Współistniejące choroby sercowo-naczyniowe oraz czynniki ryzyka leczono zgodnie z lokalnymi standardami opieki w opinii badaczy.

Zaplanowano, że czas trwania badania (w przypadku każdego pacjenta) nie będzie przekraczał 60,5 mies. z czego czas trwania poszczególnych etapów zgodnie z protokołem był następujący:

- etap początkowy, badania przesiewowe - do 2 tygodni;
- leczenie - do 59 miesięcy;
- obserwacja po leczeniu - 30 dni.

Rys. 6. Schemat badania DEVOTE.



OD - raz dziennie (ang. *once daily*).

Na okres rekrutacji przeznaczono 18 miesięcy. Zgodnie z protokołem zaplanowano, że czas trwania leczenia będzie wynosił 42 do 59 miesięcy, w zależności od momentu rekrutacji w trakcie 18-miesięcznego okresu rekrutacji, a także od ilości poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (ang. *major adverse cardiovascular events*, MACEs).

Badanie było uzależnione od ilości występujących zdarzeń - kontynuowano je do wystąpienia z góry określonej ilości zdarzeń - wystąpienia potwierdzonych 633 zdarzeń MACE. Po wystąpieniu co najmniej 150 zdarzeń, zaplanowano analizę okresową, której zadaniem miała być wstępna ocena, dotycząca porównywalnej skuteczności (ang. *non-inferiority*) insuliny degludec oraz insuliny glargine w zakresie pierwszorzędownego punktu końcowego. Chorzy zostali poddani obserwacji do momentu ukończenia badania. Na potrzeby analizy okresowej przygotowano odrębny statystyczny plan analizy.

Komisja orzekająca o zdarzeniach (ang. *event adjudication committee*, EAC) rozstrzygała na bieżąco, z góry określone zdarzenia sercowo-naczyniowe w sposób niezależny i zaślepiiony.

Niezależna komisja monitorowania danych (ang. *independent data monitoring committee*, DMC) jako jedyna strona miała niezależny dostęp do danych i prowadziła nadzór nad bezpieczeństwem. DMC przedstawiała także zalecenia dotyczące kontynuacji bądź zakończenia badania.

Protokół badania został zatwierdzony przez niezależne komisje etyczne lub instytucjonalne komisje przeglądowe przed rozpoczęciem badania. Przed podjęciem jakichkolwiek czynności związanych z badaniem od każdego pacjenta uzyskano pisemną zgodę.

Analizę okresową została przedłożona w marcu 2015 r., na jej podstawie w sierpniu tego samego roku FDA zatwierdziło stosowanie insuliny degludec w USA.

Na potrzeby badania DEVOTE wyodrębniono następujące populacje chorych:

- populację FAS (ang. *full analysis set*) - zdefiniowaną jako wszyscy chorzy poddani randomizacji;
- populację PP (ang. *per protocol*) - zdefiniowaną jako wszyscy chorzy, którzy w sposób nieprzerwany, przez pierwsze 3 miesiące po randomizacji, przyjmowali oceniany preparat, jak również chorzy, którzy doświadczyli MACE w ciągu pierwszych 3 miesięcy i którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę badanego leku przed wystąpieniem tego zdarzenia.

W populacji FAS czas ekspozycji zdefiniowano jako czas od randomizacji do ostatniego kontaktu z badaczem, który to zaplanowano ok. 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki badanego preparatu. W przypadku chorych utraconych z obserwacji, czas ekspozycji określono jako czas od randomizacji do ostatniego kontaktu z pacjentem. W populacji PP czas ekspozycji zdefiniowano natomiast jako czas od randomizacji do momentu aż łączny okres bez leczenia (ang. *off-treatment period*) przekroczy 120 dni tj. koniec czwartego okresu bez leczenia lub ostatni kontakt z badaczem, w zależności od tego co wystąpi jako pierwsze. Mianem „okresu bez leczenia” określano natomiast czas, w którym pacjent nie przyjmował badanego produktu.

Mediana czasu obserwacji w badaniu DEVOTE wynosiła 1,99 roku, a mediana czasu ekspozycji 1,83 roku. Pierwsza wizyta kontrolna (etap obserwacji) pierwszego pacjenta odbyła się 29 czerwca 2016 r., a ostatnia wizyta ostatniego pacjenta - 16 października 2016 r.

Skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji FAS. Analiza danych dotyczących populacji PP została uznana za pomocniczą.

Tab. 12. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.

Badanie	Metoda badania	Rodzaj badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Mediana czasu obserwacji	Populacja	Porównywane interwencje wraz z liczebnością grup, N
DEG vs GLA							
DEVOTE	randomizowane, międzynarodowe, wielo-ośrodkowe, podwójnie zaślepione, badanie kliniczne z aktywnym komparatorem do kontroli wyników sercowo-naczyniowych fazy IIIb	równoległe	ośrodki w 436 miastach w 20 krajach	7 637 chorych	1,99 lat	z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.	<ul style="list-style-type: none"> • DEG*, N=3 818 • GLA*, N=3 819

*Dawka insuliny uzależniona była od wartości aktualnego stężenia glukozy w osoczu chorego.

Tab. 13. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.

Badanie	Szczegółowy protokół	Metody statystyczne	Sponsor badania	Analiza ITT (ang. <i>Intention to treat</i>)	Hipoteza	Uzasadnienie liczebności próby
DEG vs GLA						
DEVOTE	Tak	Opisane	Badanie sponsorowane przez <i>Novo Nordisk</i>	Tak*	H: <i>non-inferiority</i> , <i>superiority</i> **	Tak [#]

*skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji ITT, złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji; ** zgodnie z celem badania hipoteza *non-inferiority* dotyczyła oceny DEG vs GLA w zakresie bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego - potwierdzano ją kiedy 95% przedział ufności <1,3 (w przypadku głównej analizy oraz 1,8 w przypadku analizy okresowej); w sytuacji kiedy spełniona została hipoteza *non-inferiority* testowano hipotezę *superiority*, która była prawdziwa jeśli 95%CI <1; [#] przyjęto, że obserwacji 7 500 pacjentów przez ok. 5 lat z założoną częstością występowania zdarzeń 2,1 na 100 pacjento-lat pozwoli uzyskać wystąpienie 633 zdarzeń z 91% słusznością hipotezy zerowej.

4.2.2 Ocena jakości badań pierwotnych

Jakość badania klinicznego zakwalifikowanego do przeglądu systematycznego została oceniona zgodnie ze skalą Jadad oraz Cochrane.

Zgodnie z oceną według skali Jadad, badanie DEVOTE charakteryzowało się wysoką jakością i otrzymało maksymalną liczbę punktów (5 pkt).

Zgodnie z oceną Cochrane, metodyka badania DEVOTE charakteryzowała się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen. Ocenę ryzyka błędu systematycznego wg skali Cochrane przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).

Badanie	Randomizacja	Podwójnie ślepa próba	Opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Podtyp badania wg wytycznych AOTMiT
DEG vs GLA					
DEVOTE	2*	2	1	5	IIA

*zastosowano interaktywny system odpowiedzi głosowej/internetowej (ang. *interactive voice/web response system, IV/WRS*).

Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).

Badanie	DEVOTE	Komentarz (DEVOTE)
Randomizacja	niskie	Randomizacja przeprowadzona w sposób prawidłowy.
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	Randomizacja przeprowadzona przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej/internetowej (ang. <i>interactive voice/web response system, IV/WRS</i>)
Zaślepienie badaczy i pacjentów	nieznane	Badanie podwójnie zaślepienie.
Zaślepienie oceny efektów	niskie	Wszystkie wyniki zostały potwierdzone przez centralną, zaślepioną komisję*.
Niekompletność wyników	niskie	Różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$.
Selektywne raportowanie	niskie	Opisano wyniki dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu.
Inne czynniki	niskie	Nie zidentyfikowano dodatkowych źródeł błędu.

* Informacja zawarta w publikacji Pollock 2018.

4.2.3 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia

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

Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
DEVOTE	<ol style="list-style-type: none"> 1. świadoma zgoda, uzyskana przed podjęciem jakichkolwiek czynności związanych z badaniem; 2. cukrzyca typu 2; 3. HbA_{1c} ≥7,0% lub HbA_{1c} <7,0% oraz aktualnie przyjmowana terapia insuliną, odpowiadająca ≥ 20 U insuliny bazowej/dzień; 4. wiek ≥50 lat w momencie badania przesiewowego i spełnianie co najmniej jednego z poniższych warunków: <ol style="list-style-type: none"> a) przebyty zawał serca; b) przebyty udar lub TIA; c) wcześniejsza rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych; d) >50% stenozы w angiografii lub innym obrazowaniu tętnicy wieńcowej, tętnicy szyjnej lub tętnicach kończyn dolnych; e) objawowa choroba wieńcowa serca w wywiadzie, udokumentowana pozytywnym wynikiem testu wysiłkowego lub jakimkolwiek badaniem obrazowym serca bądź niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG; f) bezobjawowe niedokrwienie serca potwierdzone pozytywnym wynikiem obrazowania jądra komórkowego, testu wysiłkowego lub próby dobutaminowej; g) przewlekła niewydolność serca klasa II-III wg NYHA; h) przewlekła choroba nerek, odpowiadająca GFR 30-59ml/min/1,73 m² z wzoru CKD-Epi; <p>lub wiek ≥60 lat w chwili badania przesiewowego oraz obecność co najmniej jednego z wymienionych czynników ryzyka:</p> <ol style="list-style-type: none"> i) mikroalbuminuria lub białkomocz; j) nadciśnienie i przerost lewej komory, potwierdzony EKG lub obrazowaniem; k) dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory w badaniu obrazowym; l) indeks kostka/ramię <0,9. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ostry incydent wieńcowy lub mózgowo-naczyniowy w ciągu ostatnich 60 dni; 2. planowana rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych; 3. przewlekła niewydolność serca klasy IV wg NYHA; 4. bieżąca hemodializa lub dializa otrzewnowa bądź eGFR <30 ml/min/1,73 m² z wzoru CKD-Epi; 5. Schyłkowa choroba wątroby - zdefiniowana jako obecność ostrej bądź przewlekłej choroby wątroby oraz niedawne wystąpienie co najmniej jednego z poniższych: wodobrzusze, encefalopatia, krwawienie z żyłaków, bilirubina ≥ 2,0 mg/dl, stężenie albuminy ≤3,5 g/dl, wydłużony czas protrombinowy ≥4 sek., INR ≥1,7 lub wcześniejszy przeszczep wątroby; 6. znana lub przewidywana nadwrażliwość na testowane produkty lub produkty pokrewne; 7. kobiety w wieku rozrodczym, które są w ciąży, karmią piersią, planują zajść w ciążę lub nie stosują odpowiednich metod antykoncepcji, zalecanych przez lokalne prawo lub praktykę; 8. oczekiwany równoczesny udział w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym, dotyczącym badanej interwencji; dozwolony jest udział w badaniu klinicznym ze stentem (ami); 9. przyjmowanie jakiegokolwiek z badanych produktów leczniczych w ciągu 30 dni przed randomizacją; Brazylia: przyjmowanie jakiegokolwiek z badanych produktów leczniczych w ciągu roku przed randomizacją, chyba że istnieje bezpośrednia korzyść dla badanego w opinii badacza; 10. obecne lub przeszłe (w ciągu ostatnich 5 lat) nowotwory złośliwe (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego raka skóry);

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
		11. obecność jakichkolwiek przestanków, które w opinii badacza uniemożliwiłyby choremu przestrzeganie harmonogramu i procedur ustalonych na początku badania.

GFR - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *glomerular filtration rate*); HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalised ratio*); NYHA - skala *New York Heart Association* służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca; TIA - przejściowy atak niedokrwienny (ang. *transient ischaemic attack*).

4.2.4 Charakterystyka populacji

Badanie DEVOTE dotyczyło stosowania insuliny degludec w porównaniu z grupą leczoną insuliną glargine U100 w populacji chorych z cukrzycą typu 2.

Na początku badania średnia wieku chorych wynosiła 65,0 lat, czas trwania cukrzycy 16,4, a poziom hemoglobiny glikowanej 8,4% (SD=1,7). 83,9% włączonych do badania pacjentów przyjmowało insulinę.

Do badania DEVOTE włączano pacjentów w wieku co najmniej 50 lat. Średnia wieku wynosiła 64,9 lat w grupie DEG oraz 65,0 lat w grupie GLA. Chorych randomizowano w stosunku 1:1 do grupy insuliny degludec oraz do grupy insuliny glargine.

W obydwu grupach chorzy charakteryzowali się średnią masą ciała wynoszącą 96,1 kg oraz BMI 33,6 kg/m². Na początku badania porównywalny odsetek chorych w obydwu grupach nie przyjmował insuliny (16% vs 16%), przyjmował tylko insulinę bazową (38% vs 38%) oraz przyjmował insulinę bazową w bolusie (włączając tylko bolus i mix; 46% vs 46%).

Proces randomizacji w badaniu DEVOTE był skuteczny i nie zaobserwowano istotnych różnic w charakterystykach chorych randomizowanych do poszczególnych grup.

Zestawienie wyjściowych danych demograficznych i klinicznych populacji całkowitej w badaniu klinicznym włączonym do niniejszej analizy przedstawiono w poniższej tabeli

Tab. 17. Charakterystyka pacjentów w badaniu DEVOTE.

Charakterystyka	DEG (N=3 818)	GLA (N=3 819)
Wiek, lata (SD)	64,9 (7,3)	65,0 (7,5)
Pacjenci w wieku ≥ 75 lat, n (%)	381 (10)	438 (12)
Płeć męska, n (%)	2 396 (63)	2 382 (62)
Czas trwania cukrzycy, lata (SD)	16,6 (8,8)	16,2 (8,9)
Masa ciała, kg (SD)	96,1 (22,9)	96,1 (22,9)
BMI, kg/m ² (SD)	33,6 (6,8)	33,6 (6,8)
Ciśnienie krwi (skurczowe/rozkurczowe), mmHg (SD)	135,4 (18,0) / 76,1 (10,3)	135,7 (18,1) / 76,2 (10,4)
Puls, uderzenia/min (SD)	72,9 (11,4)	73,3 (11,3)
Hemoglobina glikowana (%) (SD)	8,4 (1,6)	8,4 (1,7)
FPG, mg/dl (SD)	169,8 (70,3)	173,5 (70,7)
eGFR, ml/min/1,73 m ² z wzoru CKD-EPI (SD)	68,1 (21,5)	67,8 (21,6)
Cholesterol całkowity, mg/dl (SD)	164,0 (47,2)	166,2 (47,0)
LDL, mg/dl (SD)	84,8 (36,5)	86,1 (36,5)
HDL, mg/dl (SD)	44,2 (12,9)	44,6 (12,8)
Triglicerydy, mg/dl (SD)	183,0 (150,6)	187,2 (169,3)
Leki przeciwzakrzepowe*, n (%)	308 (8)	289 (8)
Przynależność etniczna		
Hiszpańska lub latynoska, n (%)	582 (15)	555 (15)
Rasa		
Kaukaska, n (%)	2 903 (76)	2 872 (75)

Charakterystyka	DEG (N=3 818)	GLA (N=3 819)	
Afroamerykańska, n (%)	401 (11)	431 (11)	
Azjatycka, n (%)	391 (10)	385 (10)	
Inna, n (%)	123 (3)	131 (3)	
Region			
Ameryka Północna, n (%)	2 625 (69)	2 646 (69)	
Europa, n (%)	438 (12)	437 (11)	
Ameryka Południowa, n (%)	304 (8)	281 (7)	
Indie, n (%)	168 (4)	189 (5)	
Azja (wykluczając Indie), n (%)	151 (4)	141 (4)	
Afryka, n (%)	132 (4)	125 (3)	
Palenie tytoniu			
Palący obecnie, n (%)	431 (11)	421 (11)	
Palący wcześniej, n (%)	1 696 (44)	1 657 (43)	
Nigdy nie palący, n (%)	1 690 (44)	1 740 (46)	
Funkcjonowanie nerek			
Prawidłowe funkcjonowanie nerek - eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m ² na CKD-EPI (SD)	740 (19)	746 (20)	
Łagodne zaburzenia pracy nerek - eGFR 60-89 ml/min/1,73 m ² z wzoru CKD-EPI (SD)	1 596 (42)	1 522 (40)	
Umiarkowane zaburzenia pracy nerek - eGFR 30-59 ml/min/1,73 m ² z wzoru CKD-EPI (SD)	1 321 (35)	1 383 (36)	
Ciężkie zaburzenia pracy nerek - eGFR <30 ml/min/1,73 m ² z wzoru CKD-EPI (SD)	108 (3)	106 (3)	
Kryteria kwalifikowalności do badania			
Wiek \geq 50 lat i potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa lub przewlekła choroba nerek†, n (%)	3 265 (86)	3 244 (85)	
Tylko przewlekła choroba nerek, n (%)	525 (16)	510 (16)	
	Tylko choroba sercowo-naczyniowa, n (%)	2 068 (63)	2 051 (63)
	Choroba sercowo-naczyniowa i przewlekła choroba nerek, n (%)	672 (21)	683 (21)
Wiek \geq 60 lat i czynniki ryzyka choroby sercowo-naczyniowej ‡, n (%)	538 (14)	567 (15)	
Przyjmowane leki antyhiperglikemiczne (wykluczając insuliny)			
Metformina, n (%)	2 294 (60)	2 270 (59)	
Sulfonilomocznik, n (%)	1 1118 (29)	1 111 (29)	
Inhibitor α -glukozydazy, n (%)	63 (2)	70 (2)	
Tiazolidynodion, n (%)	145 (4)	123 (3)	
Inhibitor DPP-4, n (%)	463 (12)	480 (13)	
Agonista receptora GLP-1, n (%)	300 (8)	304 (8)	
Inhibitor SGLT-2, n (%)	82 (2)	86 (2)	
Inne	50 (1)	68 (2)	
Przyjmowane insuliny			
Brak na początku badania, n (%)	604 (16)	624 (16)	

Charakterystyka	DEG (N=3 818)	GLA (N=3 819)
Tylko insulina bazowa, n (%)	1 454 (38)	1 440 (38)
Insulina bazowa - bolus (włączając tylko bolus i mix), n (%)	1 760 (46)	1 755 (46)
Przyjmowane leki na nadciśnienie*		
β-blokery, n (%)	2 210 (58)	2 190 (57)
Blokery kanału wapniowego, n (%)	1 214 (32)	1 244 (33)
ACEi, n (%), n (%)	1 831 (48)	1 796 (47)
ARBs, n (%)	1 289 (34)	1 266 (33)
Inne, n (%)	402 (11)	375 (10)
Diuretyki*		
Diuretyki pętlowe, n (%)	856 (22)	882 (23)
Tiazydowe, n (%)	887 (23)	855 (22)
Inne, n (%)	537 (14)	534 (14)
Leki hipolipemizujące*		
Statyny, n (%)	3 020 (79)	2 982 (78)
Fibraty, n (%)	425 (11)	426 (11)
Ezetymib, n (%)	175 (5)	171 (5)
Inne, n (%)	131 (3)	137 (4)
Leki przeciwplatekcyjne*		
Kwas acetylosalicylowy, n (%)	2 501 (66)	2 491 (65)
Inne, n (%)	910 (24)	887 (23)

ACEi - inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitors*); ARBs - blokery receptora angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blockers*); BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); CKD-EPI - ang. *chronic kidney disease epidemiology collaboration formula*; DPP-4 - inhibitory dipeptydylopeptydazy 4 (ang. *dipeptidyl peptidase-4 inhibitors*); eGFR - szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); FGP - poziom glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose*); GLP-1 - glukagonopodobny peptyd-1 (ang. *glucagon-like peptide-1*); HDL - cholesterol o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL - cholesterol o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); SGLT-2 - 2-transporter glukozy zależny od sodu (ang. *sodium-dependent glucose transporter-2*).

* U dziewięciu pacjentów nie określono daty rozpoczęcia podawania leku -założono, że zaczęli oni przyjmować lek na początku badania; † uwzględniono również chorych, u których nie zidentyfikowano informacji na temat wieku lub byli w wieku <50 lat, ale spełniali przynajmniej jedno z kryteriów włączenia dla potwierdzonej choroby sercowo-naczyniowej/ przewlekłej choroby nerek; ‡ nie uwzględniono pacjentów, u których nie zidentyfikowano informacji na temat wieku lub spełniali tylko kryteria włączenia dotyczące czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.

4.2.5 Zestawienie punktów końcowych

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

Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych w badaniu DEVOTE włączonym do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe i dodatkowe punkty końcowe
DEVOTE	<ul style="list-style-type: none"> • czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego 3-składnikowego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru niezakończonych zgonem. 	<p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii; • czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; • liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs); • AEs prowadzące do przerwania leczenia; <p>Zmiana od stanu wyjściowego do ostatniej oceny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} (laboratorium centralne); • FGP (laboratorium centralne); • SMPG na czczo; • dawki badanego leku; • ciśnienia krwi i pulsu; • poziomu lipidów; • wyników badań biochemicznych; • wyników badań hematologicznych; • masy ciała i BMI; • funkcjonowania nerek, eGFR z wzoru CKD-Epi; • dawki insuliny w postaci bolusu (tylko na końcu terapii); • 8-punktowych profili; • dawki badanej insuliny.

AE - zdarzenie niepożądane (ang. *adverse events*); BMI - wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); CKD-Epi - ang. *chronic kidney disease epidemiology collaboration*; eGFR - oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); FPG - stężenie glukozy na czczo (ang. *fasting plasma glucose*); HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. *major adverse cardiovascular event*); SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); SMPG - samodzielnie mierzony poziom glukozy w osoczu (ang. *self-measured plasma glucose*).

4.2.6 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Zgodnie z danymi dla mediany czasu obserwacji 1,99 roku w badaniu DEVOTE, porównywalny odsetek chorych w grupie insuliny degludec oraz insuliny glargine nie ukończył badania: OR=1,06 [95%CI: 0,76; 1,46], p=ns; RD=0,001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

Pośród chorych, których stan życiowy był znany, wszyscy chorzy w obydwu grupach pozostawali przy życiu.

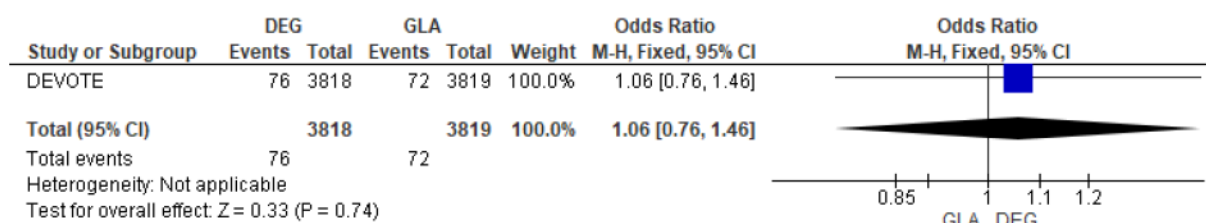
Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu DEVOTE.

Badanie	Populacja ITT (randomizowani)/leczonych, N	Przerwanie badania łącznie, n (%)	Chorzy, którzy przegrali badanie, n (%)			
			Znany stan życiowy, n (%)		Nieznany stan życiowy, n (%)	
			Żyje, n (%)	Nie żyje, n (%)	Wycofanie zgody, n (%)	Utrata z obserwacji, n (%)
DEVOTE - mediana czasu obserwacji 1,99 roku						
DEG	3 818/ 3 818	76 (2)	71 (2)	0	1 (<1)	4 (<1)
GLA	3 819/ 3 819	72 (2)	68 (2)	0	2 (<1)	1 (<1)

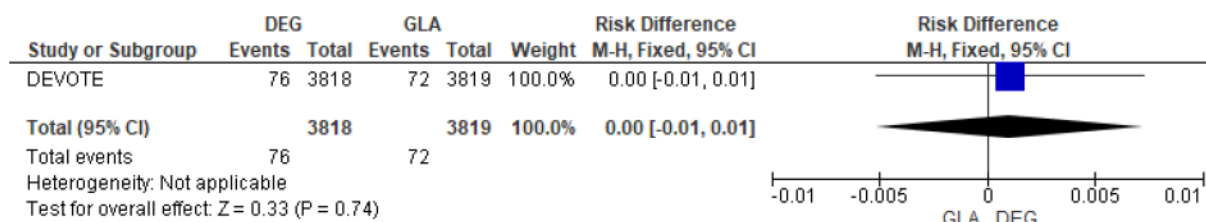
Tab. 20. Chorzy, którzy przegrali leczenie w badaniu DEVOTE - dane dla mediany czasu obserwacji 1,99 mies.

Badanie	ni/ (%) / nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
DEVOTE	76 (2) / 72 (2)	3 818 / 3 819	1,06 [0,76; 1,46]	ns	0,001 [-0,01; 0,01]	ns	na

Rys. 7. Chorzy którzy przegrali leczenie w badaniu DEVOTE (OR).



Rys. 8. Chorzy którzy przegrali leczenie w badaniu DEVOTE (RD).



4.3 Wyniki przeglądu rejestru badań klinicznych

W celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w leczeniu:

- cukrzyca typu 1 u dorosłych; cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych 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);
- cukrzyca typu 1 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży; cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO).

Dnia 09.11.2022 r. przeszukiwano listy badań klinicznych, które uzyskano w wyniku przeszukiwania rejestrów clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu.

Podczas przeszukiwania w bazie ClinicalTrials.gov korzystano z wyrażenia kluczowego „insulina degludec” oraz choroby „diabetes mellitus”. W bazie Clinicaltrialsregister.eu uwzględniono jedynie nazwę substancji czynnej.

W wyniku przeszukiwania obydwu baz dnia 09.11.2022 r. oraz po uwzględnieniu uprzednio zdefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia, zidentyfikowano jedynie badanie DEVOTE, włączone do niniejszej analizy.

Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 09.11.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
NCT01959529	A Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Subjects With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events (DEVOTE)	Badanie DEVOTE, włączone do niniejszej analizy.

Tab. 22. Wyniki przeglądu dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 09.11.2022 r.

Numer badania	Tytuł badania	Informacja o badaniu
Badania włączone do przeglądu		
2013-002371-17	A trial comparing cardiovascular safety of insulin degludec versus insulin glargine in subjects with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular events	Badanie DEVOTE, włączone do niniejszej analizy.

5 Ocena skuteczności

Zidentyfikowano 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy IIIb (DEVOTE) bezpośrednio porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine U100 na podstawie twardych punktów końcowych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Ocenę skuteczności przeprowadzono w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem, złożonej ze wszystkich chorych poddanych randomizacji (populacja FAS). W publikacjach z badania przedstawiono również wyniki dla różnych subpopulacji chorych. Z uwagi na fakt, że populacja, dla której wnioskowane jest finansowanie insuliny degludec jest najbliższa populacji FAS, w niniejszym raporcie ograniczono się do analizy wyników dla populacji FAS (nie analizowano wyników raportowanych dla poszczególnych subpopulacji chorych).

Analizę skuteczności klinicznej przeprowadzono na danych 7 637 pacjentów poddanych randomizacji w badaniu DEVOTE, przedstawionych w publikacji Marso 2017. W ramach analizy skuteczności nie analizowano wyników w wybranych subpopulacjach chorych przedstawionych w publikacji Marso 2017 i innych publikacjach dotyczących badania DEVOTE (m.in. subpopulacja z HF, subpopulacja z GFR ≥ 90) włączonych do niniejszego opracowania (patrz rozdz. 14.5).

W analizie skuteczności oceniano następujące twarde punkty końcowe:

- złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- rozszerzony, złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci;
- zawał serca niezakończony zgonem;
- udar niezakończony zgonem;
- niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego.

Dodatkowo przedstawiono pozostałe punkty końcowe raportowane w badaniu:

- ciężka hipoglikemia:
 - poważna hipoglikemia potwierdzona przez EAC;
 - hipoglikemia inna niż poważna;
 - poważna hipoglikemia (jakikolwiek termin preferowany wg MedDra);
 - poważna hipoglikemia (termin preferowany wg MedDra);
 - nocna hipoglikemia;
 - częstość występowania ciężkiej hipoglikemii;

- czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego - średnia zmiana od wartości początkowych do 24. mies.: masa ciała, BMI, skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi, puls, eGFR, cholesterol całkowity, cholesterol HDL, cholesterol LDL, triglicerydy;
- pozostałe parametry: HbA_{1c} i FPG w 24. miesiącu terapii.

Wyniki dotyczące skuteczności przedstawione w badaniu DEVOTE dotyczą mediany czasu obserwacji 1,99 roku i pochodzą z publikacji Marso 2017 oraz Bilal 2018.

Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DEVOTE.

Punkt końcowy		DEG (N=3 818)		GLA (N=3 819)	
		Wartość (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat
Pierwszorzędowy punkt końcowy					
Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych	odsetek chorych, n (%)	325 (9)	4,3	356 (9)	4,7
	HR [95%CI] DEG vs GLA	0,91 [0,78; 1,06], p=ns (p<0,001†)			
Rozszerzony, złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych‡	odsetek chorych, n (%)	386 (10)	5,1	419 (11)	5,5
	HR [95%CI] DEG vs GLA	0,92 [0,80; 1,05], p=ns			
Wyniki składowe					
zgon z jakiegokolwiek przyczyny	odsetek chorych, n (%)	202 (5)	2,7	221 (6)	2,9
	HR [95%CI] DEG vs GLA	0,91 [0,76; 1,11], p=ns			
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	odsetek chorych, n (%)	136 (4)	1,8	142 (4)	1,9
	HR [95%CI] DEG vs GLA	0,96 [0,76; 1,21], p=ns			
zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	odsetek chorych, n (%)	66 (2)	0,9	79 (2)	1,1
	HR [95%CI] DEG vs GLA	0,84 [0,60; 1,16], p=ns			
zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci	odsetek chorych, n (%)	97 (3)	1,3	106 (3)	1,4
	HR [95%CI] DEG vs GLA	0,91 [0,69; 1,20], p=ns			
Zawał serca niezakończony zgonem	odsetek chorych, n (%)	144 (4)	2,3	169 (4)	2,5
	HR [95%CI] DEG vs GLA	0,85 [0,68; 1,06], p=ns			
Udar niezakończony zgonem	odsetek chorych, n (%)	71 (2)	1,0	79 (2)	1,2

Punkt końcowy		DEG (N=3 818)		GLA (N=3 819)	
		Wartość (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat
	HR [95%CI] DEG vs GLA	0,90 [0,65; 1,23], p=ns			
Niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego	odsetek chorych, n (%)	71 (2)	1,0	74 (2)	1,1
	HR [95%CI] DEG vs GLA	0,95 [0,68; 1,31], p=ns			
Ciężka hipoglikemia					
Ciężka hipoglikemia potwierdzona przez EAC, n (%)	odsetek chorych, n (%)	187 (5)	3,7	252 (7)	6,3
	IRR [95%CI] DEG vs GLA	0,60 [0,48; 0,76], p<0,001*			
Ciężka hipoglikemia inna niż poważna, n (%)	odsetek chorych, n (%)	117 (3)	2,3	190 (5)	4,9
Ciężka, poważna hipoglikemia (jakikolwiek termin preferowany wg MedDra), n (%)	odsetek chorych, n (%)	84 (2)	1,4	78 (2)	1,3
Poważna hipoglikemia (termin preferowany wg MedDra), n (%)	odsetek chorych, n (%)	60 (2)	0,9	49 (1)	0,9
Nocna ciężka hipoglikemia	odsetek chorych, n (%)	38 (1)	0,7	73 (2)	1,4
	IRR [95%CI] DEG vs GLA	0,47 [0,31; 0,73], p<0,001			
Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii					
≥ 1 zdarzenia	odsetek chorych, n (%)	187 (5)	bd	252 (7)	bd
1 zdarzenie	odsetek chorych, n (%)	141 (4)	bd	168 (4)	bd
2 zdarzenia	odsetek chorych, n (%)	22 (1)	bd	43 (1)	bd
≥ 3 zdarzeń	odsetek chorych, n (%)	24 (1)	bd	41 (1)	bd
ciężka hipoglikemia nie wystąpiła	odsetek chorych, n (%)	3 631 (95)	bd	3 567 (93)	bd
Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego - średnia zmiana od wartości początkowych do 24. mies.					

Punkt końcowy		DEG (N=3 818)		GLA (N=3 819)	
		Wartość (%)	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat	Wartość	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat
Masa ciała	lb [kg]	4,9 [2,2]	nd	4,2 [1,9]	nd
BMI	kg/m ²	0,8	nd	0,7	nd
Skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi	mmHg	-1,1/ -0,8	nd	-0,0/ -0,6	nd
Puls	uderzenia/min	-0,8	nd	-0,7	nd
eGFR	ml/min/1,73 m ²	-2,4	nd	-2,6	nd
Cholesterol całkowity	mg/dl [mmol/l]	-3,86 [-0,10]	nd	-3,66 [-0,09]	nd
Cholesterol HDL	mg/dl [mmol/l]	-1,23 [-0,03]	nd	-0,73 [-0,02]	nd
Cholesterol LDL	mg/dl [mmol/l]	-0,98 [-0,03]	nd	-1,09 [-0,03]	nd
Triglicerydy	mg/dl [mmol/l]	-9,22 [-0,10]	nd	-12,21 [-0,14]	nd
Pozostałe parametry					
HbA _{1c} w 24. miesiącu terapii	% (SD)	7,5 (1,2)**	nd	7,5 (1,2)**	nd
	oszacowana różnica pomiędzy grupami, pp. [95%CI]	0,01 [-0,05; 0,07], p=ns			
FPG w 24. miesiącu terapii	średnia, mg/dl (SD)	128 (56)	nd	136 (57)	nd
	zmiana od wartości początkowych, mg/dl	-39,9	nd	-34,9	nd
	oszacowana różnica pomiędzy grupami, mg/dl [95%CI]	-7,2 [-10,3; -4,1], p<0,001			

bd - brak danych; BMI - wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); eGFR - szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL - lipoproteina o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); nd - nie dotyczy; pp. - punkty procentowe.

† Ta jednostronna wartość p potwierdza hipotezę *noninferiority*. Dwustronna wartość p, testowana w celu oceny istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami wynosiła 0,21 (p=ns); ‡ rozszerzony złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy) składał się ze złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz niestabilnej dławicy piersiowej prowadzącej do hospitalizacji chorego; * ta jednostronna wartość p potwierdza hipotezę *superiority*; ** wyniki pochodzące z publikacji Bilal 2018.

5.1 Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA jest czas jaki upłynął od randomizacji do pierwszego wystąpienia 3-składnikowego zdarzenia sercowo-naczyniowego (ang. *major adverse cardiovascular event*, MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem lub udaru niezakończonego zgonem. Zgodnie z przyjętym protokołem, pierwszorzędowny punkt końcowy zaprezentowano w sposób opisowy w postaci wykresu Kaplana-Meiera.

Zgodnie z wynikami analizy skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA dla mediany czasu obserwacji 1,99 roku wykazano, że ryzyko wystąpienia uprzednio zdefiniowanego złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych było zbliżone w obydwu grupach: HR=0,91 [95%CI: 0,78; 1,06], p=ns ($p^3 < 0,001$). Wynik ten potwierdza hipotezę *noninferiority*.

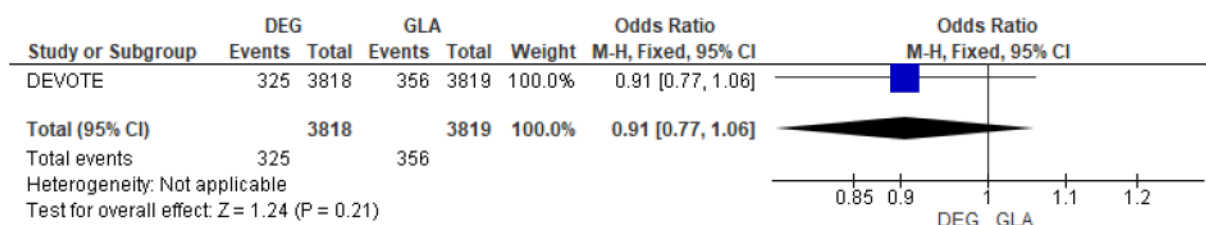
Oszacowano ponadto, że u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach odnotowano wystąpienie zdarzeń wchodzących w skład złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo naczyniowych tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonego zgonem lub udaru niezakończonego zgonem (9% vs 9%): OR=0,91 [95%CI: 0,77; 1,06], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,005], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na.

Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Punkt końcowy	Ni (%) / Nk (%)	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych - odsetek chorych	3 818 / 3 819	0,91 [0,78; 1,06], p=ns ($p < 0,001$ †)	0,91 [0,77; 1,06]	ns	-0,01 [-0,02; 0,005]	ns	na

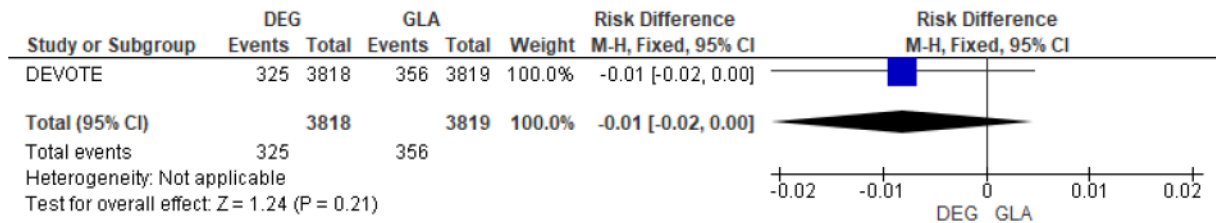
† Ta jednostronna wartość p potwierdza hipotezę *noninferiority*. Dwustronna wartość p, testowana w celu oceny istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami wynosiła 0,21 (p=ns).

Rys. 9. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (OR).

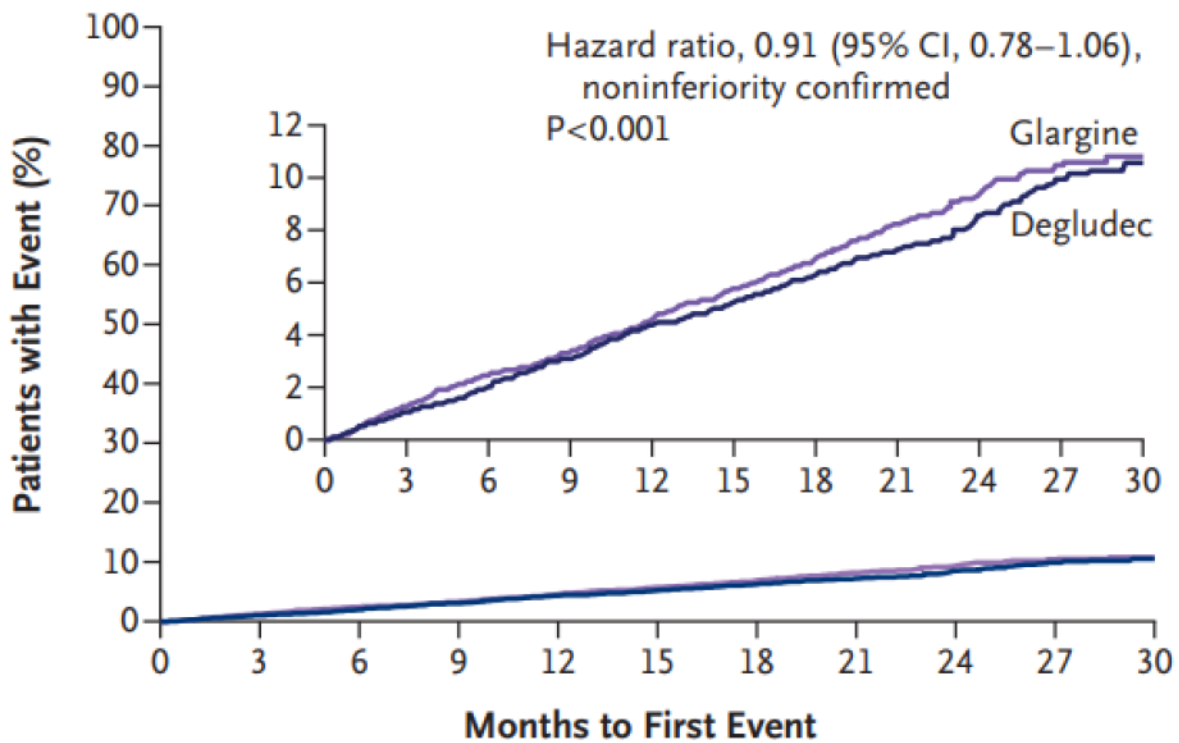


³ Dla testu jednostronnego.

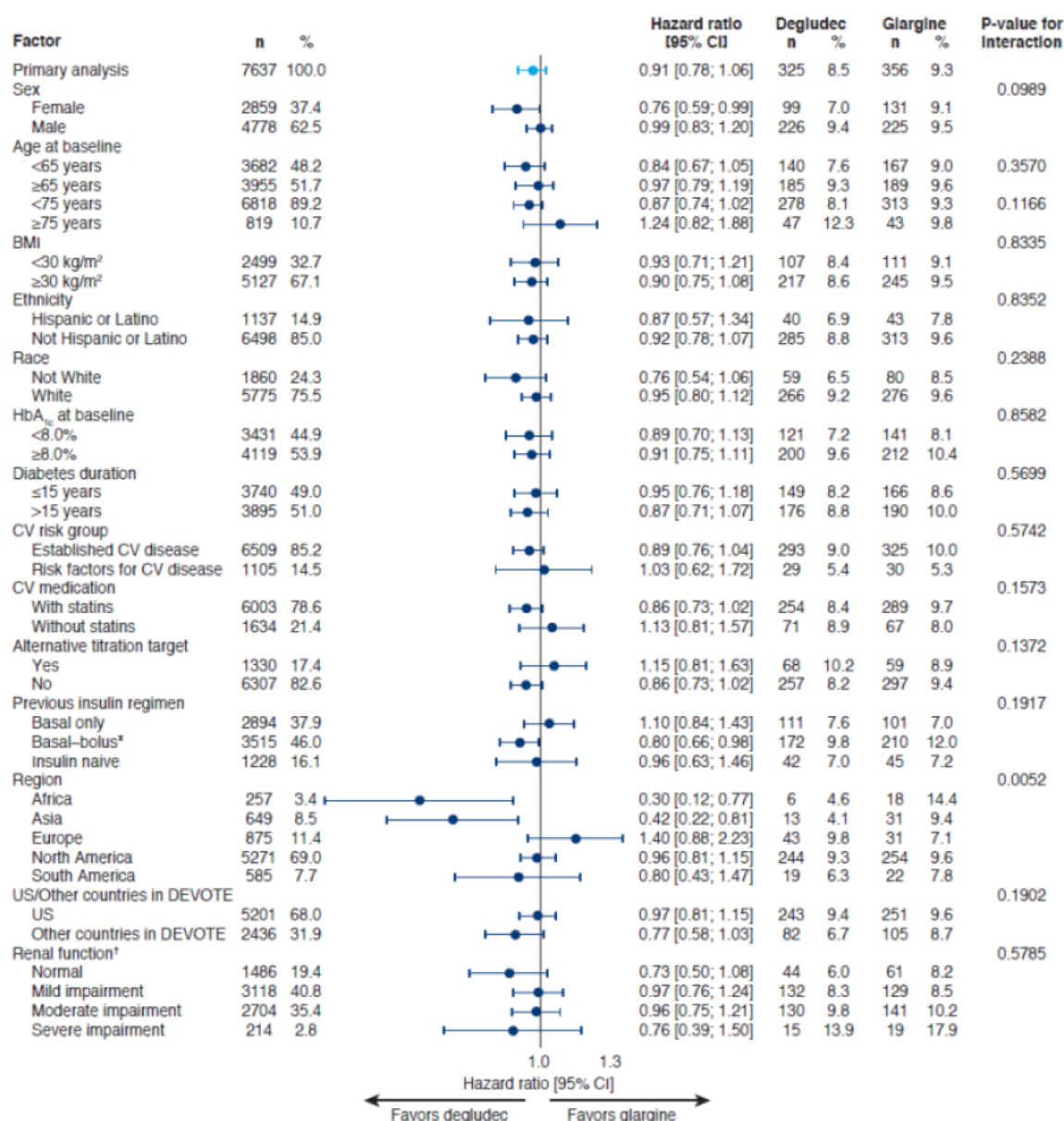
Rys. 10. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (RD).



Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Analiza Kaplana-Meiera odnosząca się do złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych.



Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Analiza dotycząca występowania MACE w poszczególnych subpopulacjach.



Liczba zdarzeń wchodzących w skład złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo naczyniowych

Liczba zdarzeń wchodzących w skład złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo naczyniowych tj. zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca niezakończonemu zgonem lub udaru niezakończonemu zgonem na 100 pacjento-lat była mniejsza w grupie insuliny degludec, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DEG	GLA				
Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (tj. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem)	4,3	4,7	-0,004 [-0,06; 0,05]	ns	0,91 [0,25; 3,37]	ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

5.2 Rozszerzony, złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych

Rozszerzony, złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych obejmował złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo naczyniowych oraz niestabilnej dławicy piersiowej prowadzącej do hospitalizacji chorego.

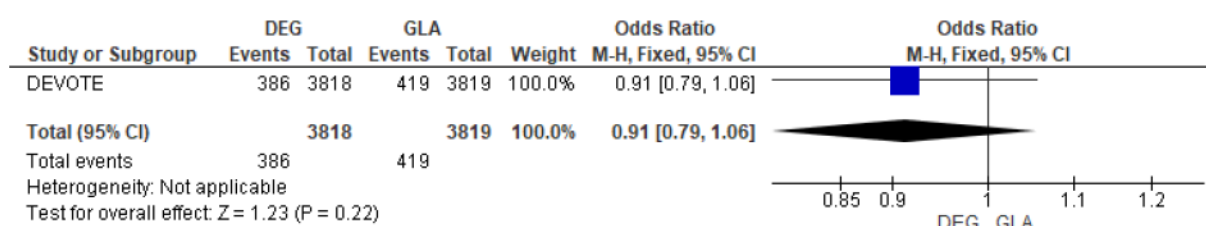
Analiza skuteczności wykazała, że ryzyko wystąpienia zdarzeń, wchodzących w skład powyżej zdefiniowanego, rozszerzonego punktu końcowego było porównywalne w obydwu grupach: HR=0,92 [95%CI: 0,80; 1,05], p=ns - zdarzenia te występowały ze zbliżoną częstością w grupie insuliny degludec oraz glargine (10% vs 11%): OR=0,91 [95%CI: 0,79; 1,06], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na.

Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Rozszerzony, złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych.

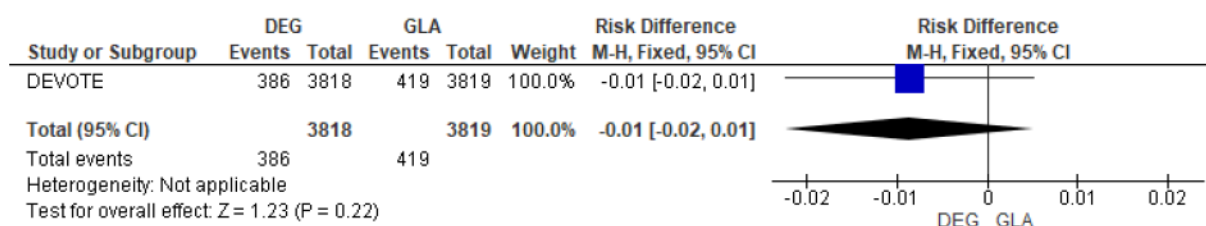
Punkt końcowy	Ni (%) / Nk (%)	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Rozszerzony, złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych ‡ - odsetek chorych	3 818 / 3 819	0,92 [0,80; 1,05], p=ns	0,91 [0,79; 1,06]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na

‡ Rozszerzony złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (drugorzędowy punkt końcowy) składał się ze złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych (pierwszorzędowy punkt końcowy) oraz niestabilnej dławicy piersiowej prowadzącej do hospitalizacji chorego.

Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Rozszerzony, złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (OR).



Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Rozszerzony, złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (RD).



Liczba zdarzeń wchodzących w skład rozszerzonego, złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo naczyniowych

Liczba zdarzeń wchodzących w skład rozszerzonego, złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo naczyniowych tj. zdarzenia wchodzące w skład złożonego punktu końcowego dotyczącego zdarzeń sercowo naczyniowych oraz niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego na 100 pacjento-lat była mniejsza w grupie insuliny degludec niż w grupie insuliny glargine. Wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Rozszerzony, złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DEG	GLA				
Rozszerzony, złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (tj. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca niezakończony zgonem lub udar niezakończony zgonem)	5,1	5,5	-0,004 [-0,07; 0,06]	ns	0,92 [0,28; 3,06]	ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

5.3 Zgon z jakiegokolwiek przyczyny

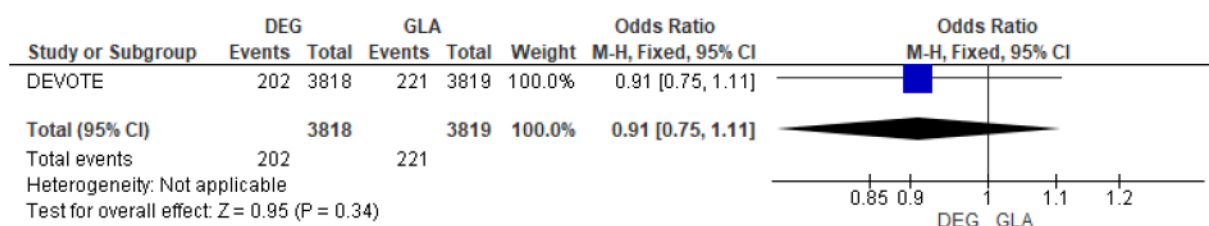
Zgodnie z wynikami analizy skuteczności, ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było zbliżone w grupie DEG oraz GLA: HR=0,91 [95%CI: 0,76; 1,11], p=ns.

W obydwu grupach odnotowano też porównywalny odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (5% vs 6%): OR=0,91 [95%CI: 0,75; 1,11], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na.

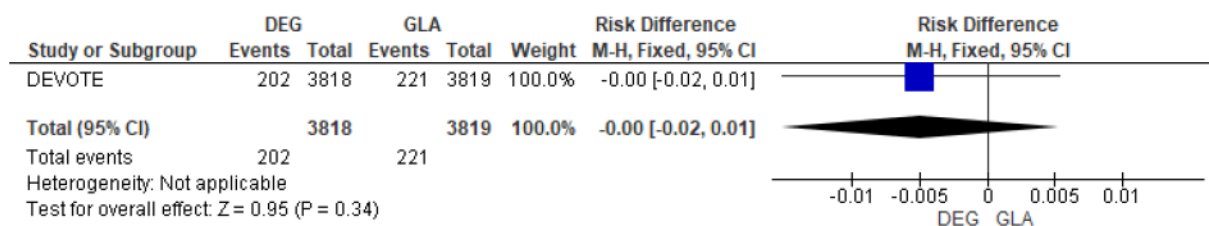
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

Punkt końcowy	Ni (%) / Nk (%)	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	3 818 / 3 819	0,91 [0,76; 1,11], p=ns	0,91 [0,75; 1,11]	ns	-0,005 [-0,02; 0,01]	ns	na

Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny (OR).



Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny (RD).



Zgon z jakiegokolwiek przyczyny - analiza liczby zdarzeń

Liczba zgonów z jakiegokolwiek przyczyny była mniejsza w grupie insuliny degludec na 100 pacjento-lat. Wyniki nie osiągnęły jednak istotności statystycznej.

Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DEG	GLA				
Zgon z jakiegokolwiek przyczyny	2,7	2,9	-0,003 [-0,05; 0,04]	ns	0,91 [0,17; 4,81]	ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

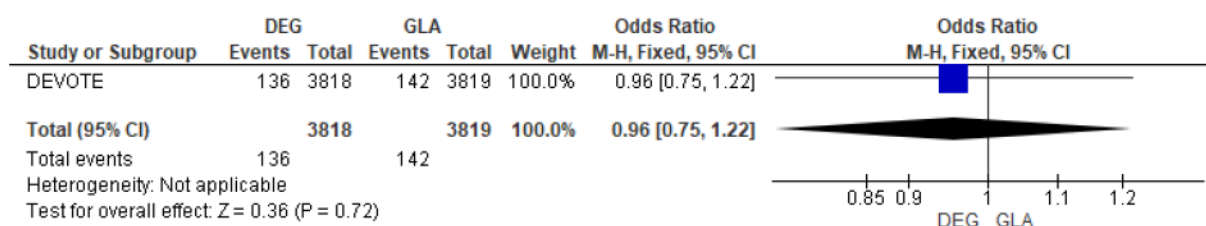
5.4 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych

Wyniki analizy skuteczności wskazują na porównywalne ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupach DEG i GLA: HR=0,96 [95%CI: 0,76; 1,21], p=ns. W obydwu grupach odnotowano ponadto zbliżony odsetek zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych (4% vs 4%): OR=0,96 [95%CI: 0,75; 1,22], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na.

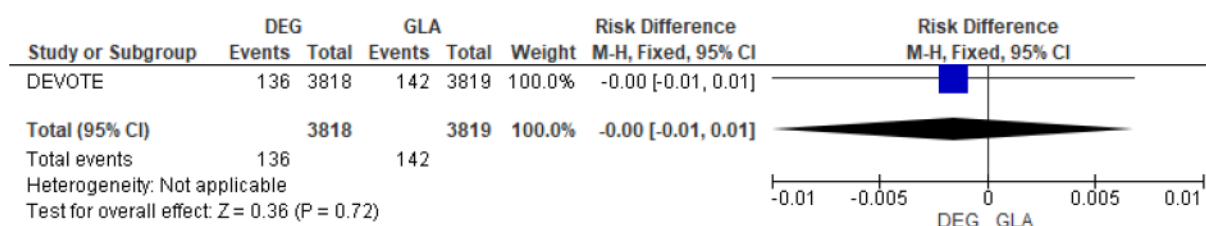
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Punkt końcowy	Ni (%) / Nk (%)	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	3 818 / 3 819	0,96 [0,76; 1,21], p=ns	0,96 [0,75; 1,22]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na

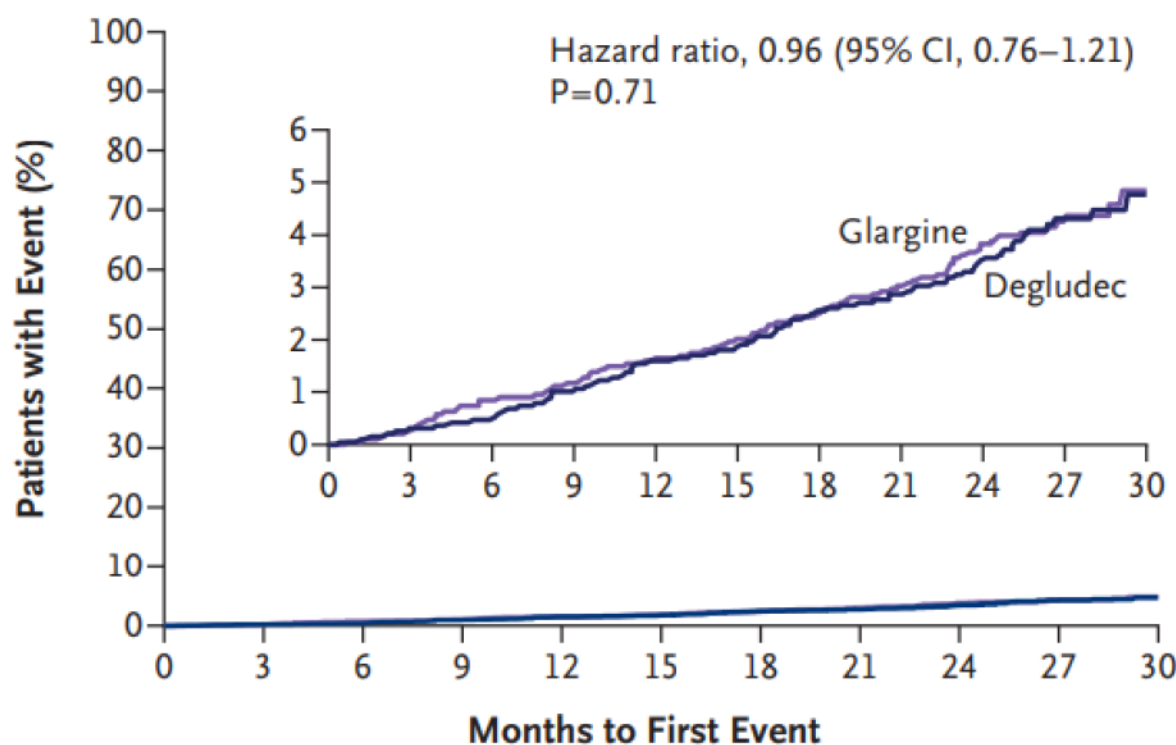
Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR).



Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (RD).



Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.



Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - analiza liczby zdarzeń

W grupie insuliny degludec obserwowano mniej zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat niż w grupie insuliny glargine, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DEG	GLA				
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	1,8	1,9	-0,001 [-0,04; 0,04]	ns	0,96 [0,12; 7,39]	ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

5.5 Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe

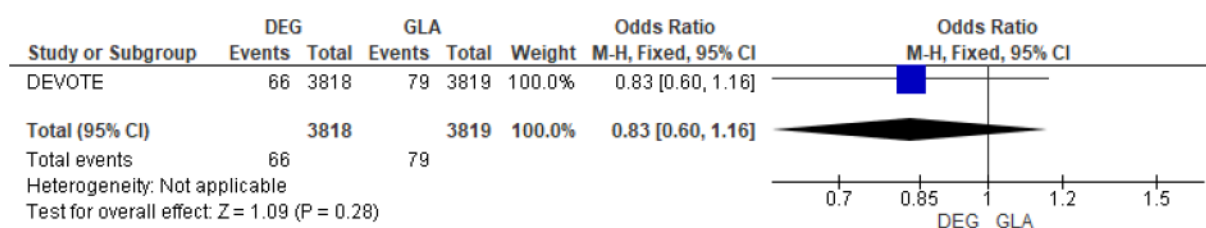
Analiza skuteczności wykazała porównywalne ryzyko zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe w grupie DEG oraz GLA: HR=0,84 [95%CI: 0,60; 1,16], p=ns.

Występowanie zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe raportowano z porównywalną częstością w obydwu grupach (2% vs 2%): OR=0,83 [95%CI: 0,60; 1,16], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na.

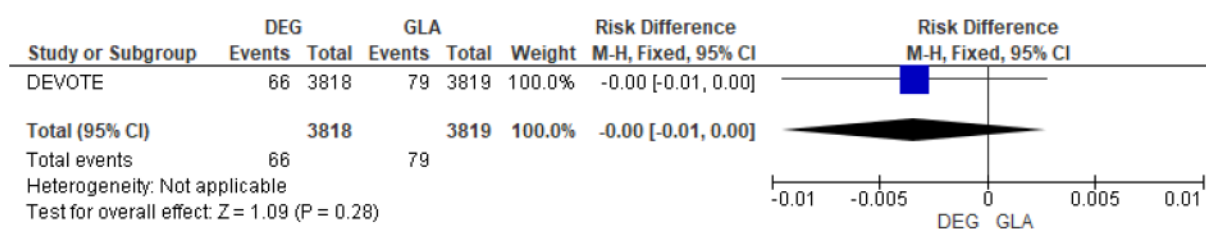
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.

Punkt końcowy	Ni (%) / Nk (%)	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	3 818 / 3 819	0,84 [0,60; 1,16], p=ns	0,83 [0,60; 1,16]	ns	-0,003 [-0,01; 0,003]	ns	na

Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (OR).



Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (RD).



Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe - analiza liczby zdarzeń

W grupie insuliny degludecy obserwowano mniej zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat niż w grupie insuliny glargine, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DEG	GLA				
Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe	0,9	1,1	-0,002 [-0,03; 0,03]	ns	0,83 [0,05; 14,20]	ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

5.6 Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci

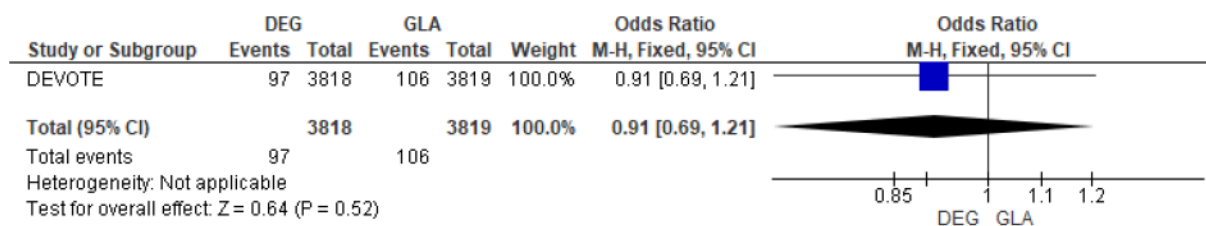
Zgodnie z wynikami analizy skuteczności w badaniu DEVOTE ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci, było zbliżone w obydwu analizowanych grupach: HR=0,91 [95%CI: 0,69; 1,20], p=ns.

Występowanie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (3% vs 3%): OR=0,83 [95%CI: 0,60; 1,16], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na.

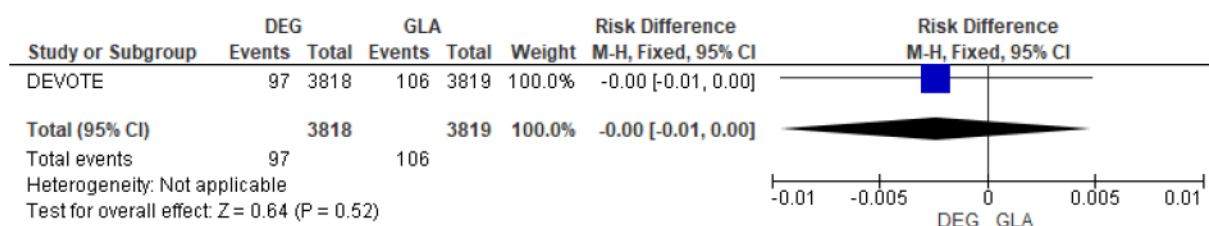
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci.

Punkt końcowy	Ni (%) / Nk (%)	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci	3 818 / 3 819	0,91 [0,69; 1,20], p=ns	0,83 [0,60; 1,16]	ns	-0,003 [-0,01; 0,003]	ns	na

Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci (OR).



Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci (RD).



Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci - analiza liczby zdarzeń

Mniejszą liczbę zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci na 100 pacjento-lat odnotowano w grupie insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine. Wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DEG	GLA				
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci	1,3	1,4	-0,001 [-0,03; 0,03]	ns	0,91 [0,08; 10,05]	ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

5.7 Zawał serca niezakończony zgonem

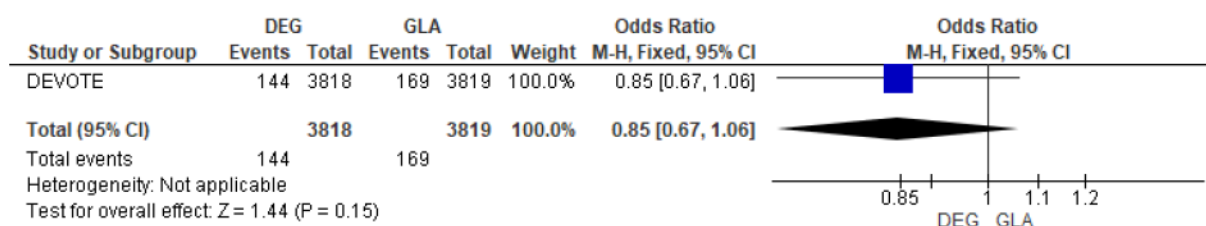
Analiza skuteczności wykazała, że ryzyko zawału serca niezakończonego zgonem było porównywalne w grupach DEG vs GLA: HR=0,85 [95%CI: 0,68; 1,06], p=ns.

W obydwu grupach odnotowano zbliżony odsetek chorych, u których wystąpił zawał serca niezakończony zgonem (4% vs 4%): OR=0,85 [95%CI: 0,67; 1,06], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,002], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na.

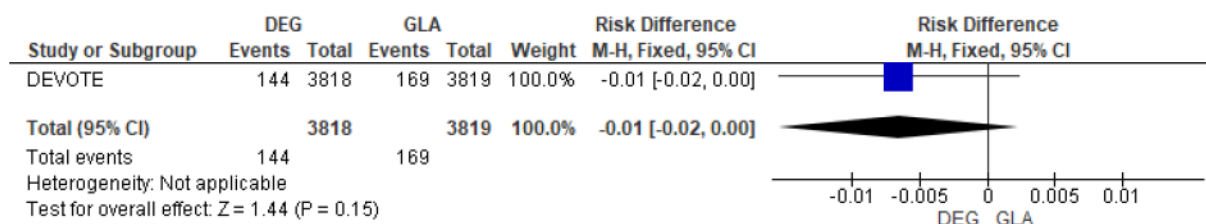
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zawał serca niezakończony zgonem.

Punkt końcowy	Ni (%) / Nk (%)	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Zawał serca niezakończony zgonem	3 818 / 3 819	0,85 [0,68; 1,06], p=ns	0,85 [0,67; 1,06]	ns	-0,01 [-0,02; 0,002]	ns	na

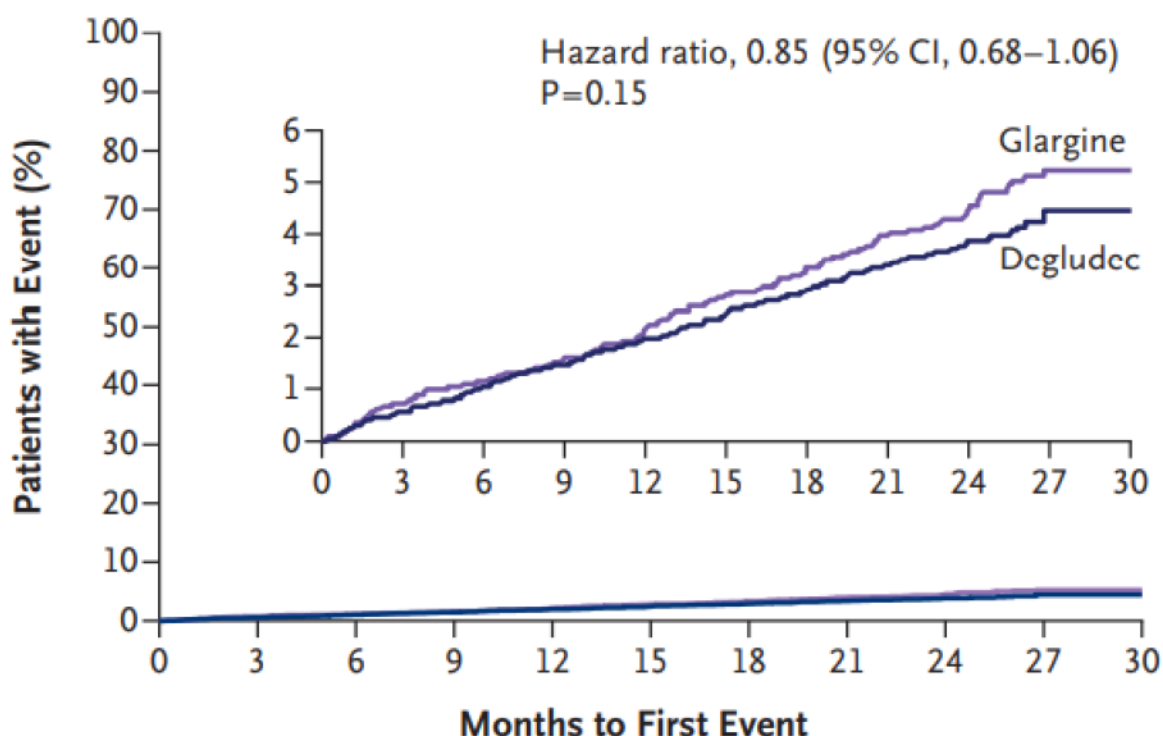
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zawał serca niezakończony zgonem (OR).



Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zawał serca niezakończony zgonem (RD).



Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca zawału serca niezakończonego zgonem.



Zawał serca niezakończony zgonem - analiza liczby zdarzeń

W grupie insuliny degludec obserwowano mniejszą liczbę zawałów serca niezakończonych zgonem na 100 pacjento-lat w porównaniu do grupy insuliny glargine. Wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zawał serca niezakończony zgonem - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DEG	GLA				
Zawał serca niezakończony zgonem	2,3	2,5	-0,002 [-0,04; 0,04]	ns	0,92 [0,15; 5,57]	ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

5.8 Udar niezakończony zgonem

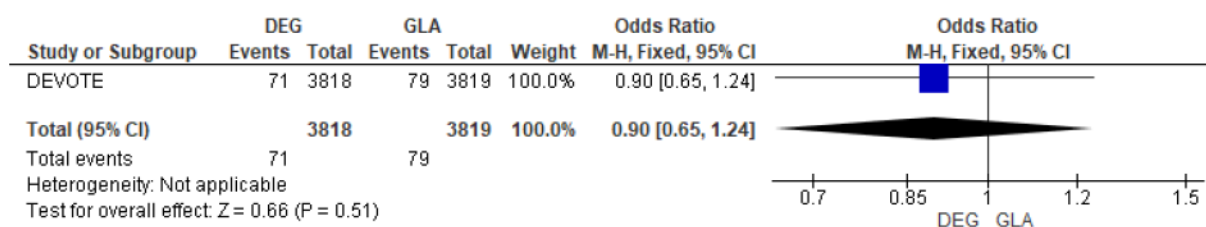
Zgodnie z wynikami analizy skuteczności w badaniu DEVOTE, ryzyko udaru niezakończonego zgonem było porównywalne w grupach DEG i GLA: HR=0,90 [95%CI: 0,65; 1,23], p=ns.

Występowanie udaru niezakończonego zgonem raportowano u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach (2% vs 2%): OR=0,90 [95%CI: 0,65; 1,24], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,004], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na.

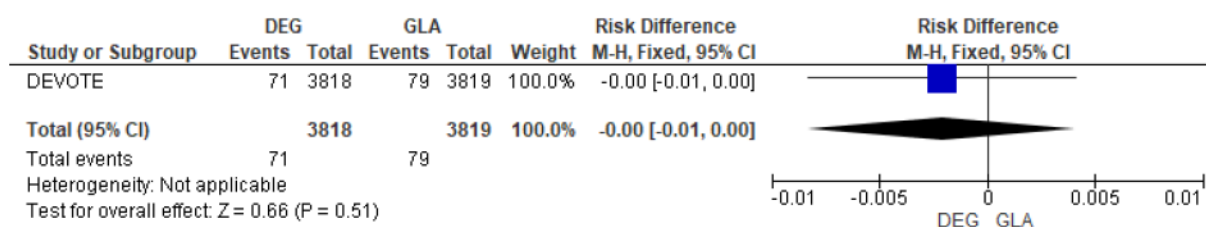
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Udar niezakończony zgonem.

Punkt końcowy	Ni (%) / Nk (%)	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Udar niezakończony zgonem	3 818 / 3 819	0,90 [0,65; 1,23], p=ns	0,90 [0,65; 1,24]	ns	-0,002 [-0,01; 0,004]	ns	na

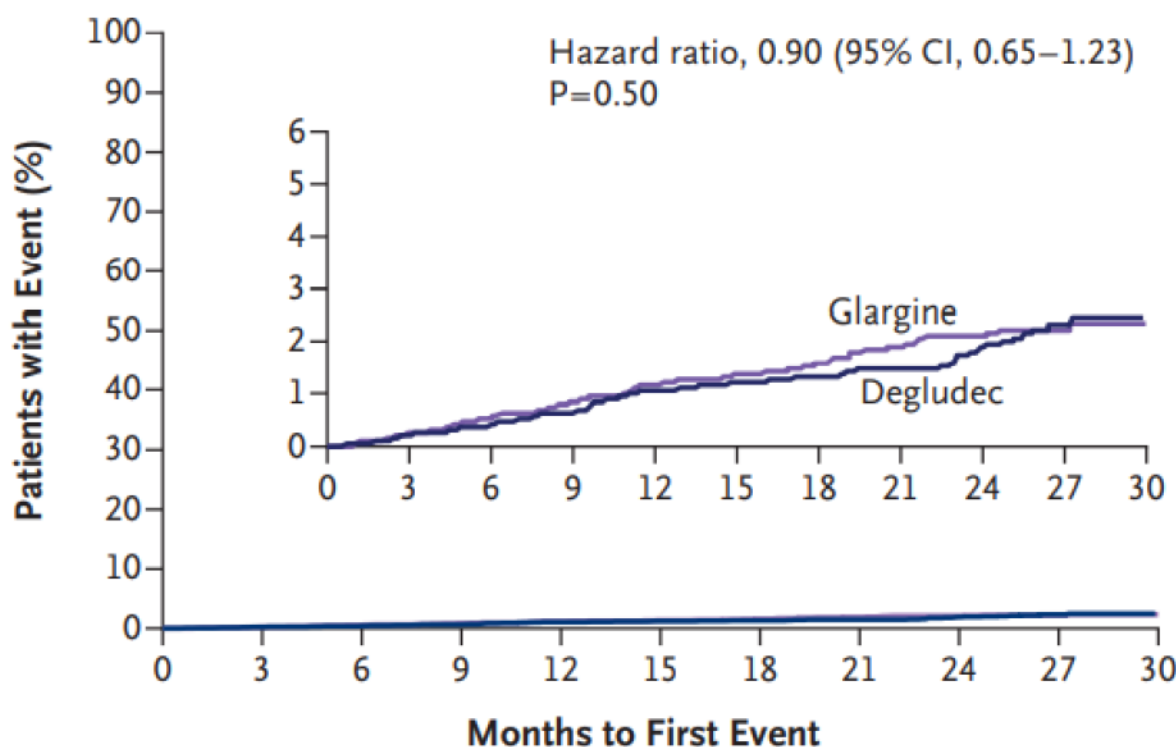
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Udar niezakończony zgonem (OR).



Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Udar niezakończony zgonem (RD).



Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca udaru niezakończony zgonem.



Udar niezakończony zgonem - analiza liczby zdarzeń

W grupie insuliny degludec obserwowano mniej udarów niezakończonych zgonem na 100 pacjento-lat niż w grupie insuliny glargine, jednak wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Udar niezakończony zgonem - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DEG	GLA				
Udar niezakończony zgonem	1,0	1,2	-0,002 [-0,03; 0,03]	ns	0,92 [0,06; 13,53]	ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

5.9 Niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego

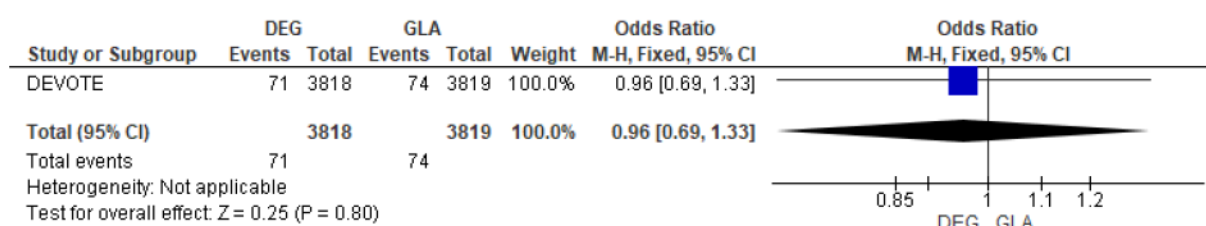
Wyniki analizy skuteczności w badaniu DEVOTE dowodzą, że ryzyko wystąpienia niestabilnej dławicy piersiowej, prowadzącej do hospitalizacji chorego było zbliżone w grupach DEG vs GLA: HR=0,95 [95%CI: 0,68; 1,31], p=ns.

Otrzymane wyniki wskazują także, że niestabilnej dławicy piersiowej prowadzącej do hospitalizacji chorego doświadczył porównywalny odsetek chorych w obydwu grupach (2% vs 2%): OR=0,96 [95%CI: 0,69; 1,33], p=ns; RD=-0,0008 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na.

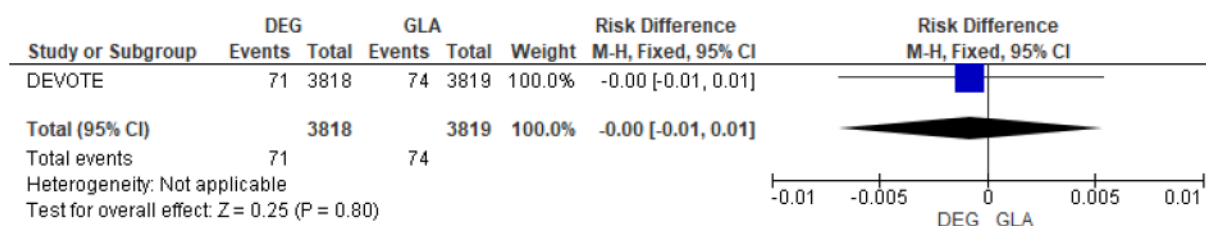
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego.

Punkt końcowy	Ni (%) / Nk (%)	HR [95%CI]	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNT [95%CI]
Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych	3 818 / 3 819	0,95 [0,68; 1,31], p=ns	0,96 [0,69; 1,33]	ns	-0,0008 [-0,01; 0,01]	ns	na

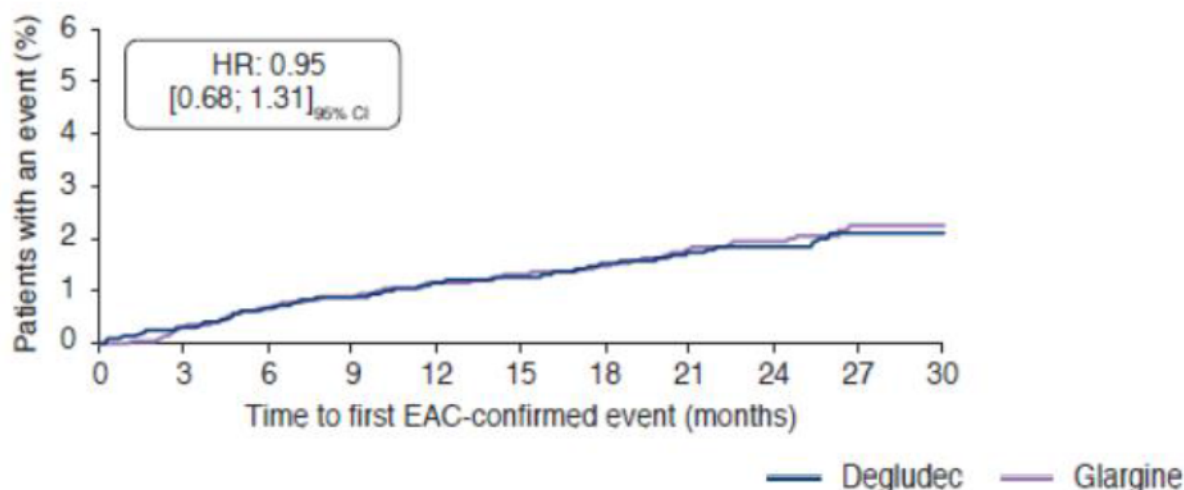
Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego (OR).



Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego (RD).



Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca niestabilnej dławicy piersiowej prowadzącej do hospitalizacji chorego.



Niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego - analiza liczby zdarzeń

W grupie insuliny degludec wystąpiło mniej niestabilnej dławicy piersiowej prowadzącej do hospitalizacji chorego na 100 pacjento-lat niż w grupie insuliny glargine. Wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DEG	GLA				
Niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego	1,0	1,1	-0,001 [-0,03; 0,03]	ns	0,95 [0,06; 13,80]	ns

*założenie o rozkładzie normalnym.

5.10 Ciężka hipoglikemia

Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA wykazała, że z **istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie DEG** w porównaniu z GLA występowały:

- ciężka hipoglikemia potwierdzona przez EAC (5% vs 7%): OR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,89], p=0,001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,001; NNH_{1,99 roku}=na;
- ciężka hipoglikemia inna niż poważna (3% vs 5%): OR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76], p<0,0001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p<0,0001; NNH_{1,99 roku}=na;
- nocna ciężka hipoglikemia (1% vs 2%): OR=0,52 [95%CI: 0,35; 0,77], p=0,001; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,004], p=0,0008; NNH_{1,99 roku}=na;

Ze zbliżoną częstością w grupach DEG oraz GLA występowały:

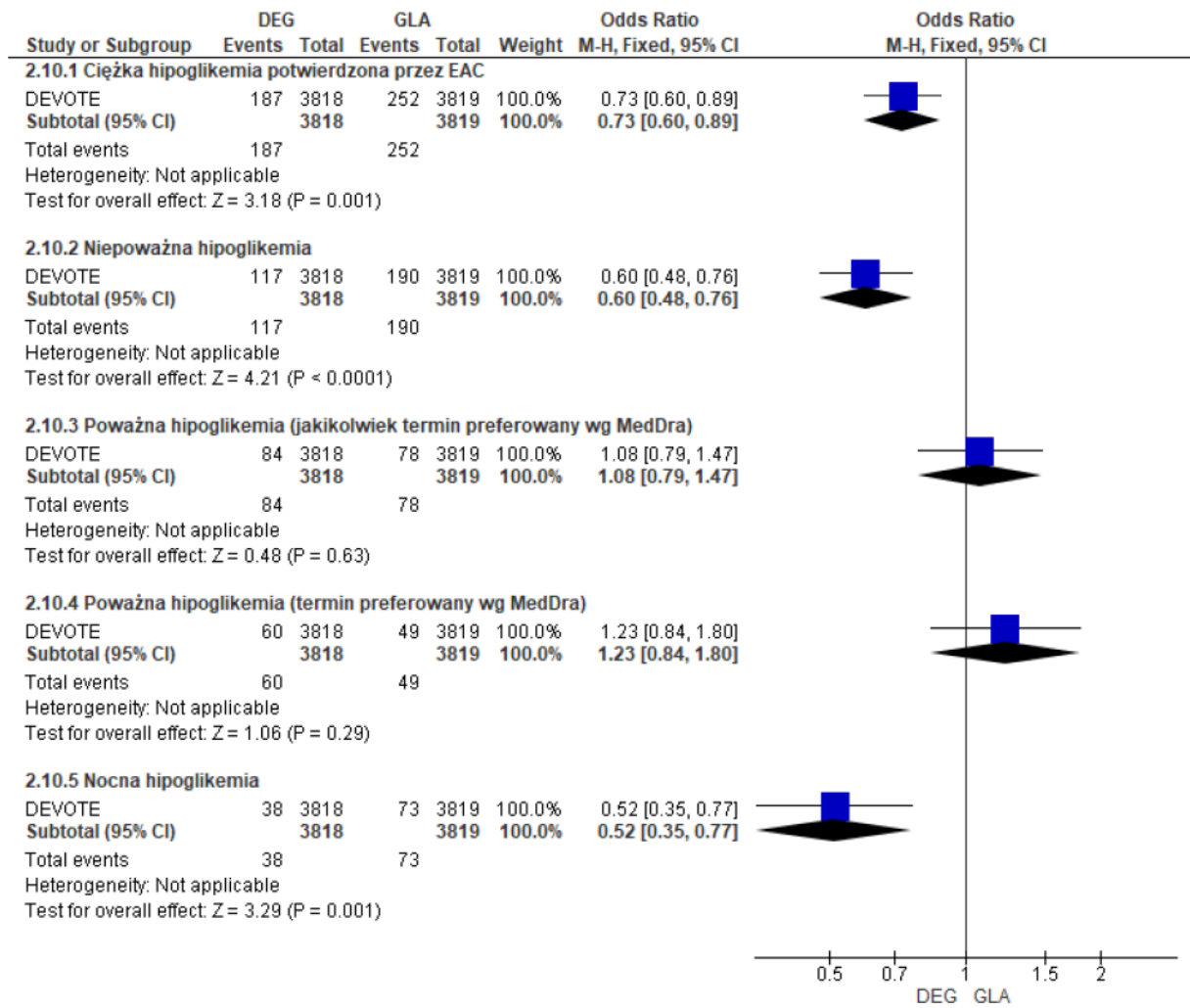
- ciężka, poważna hipoglikemia (jakikolwiek termin preferowany wg MedDra; 2% vs 2%): OR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,47], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,005; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- ciężka, poważna hipoglikemia (termin preferowany wg MedDra; 2% vs 1%): OR=1,23 [95%CI: 0,84; 1,80], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,002; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Ciężka hipoglikemia.

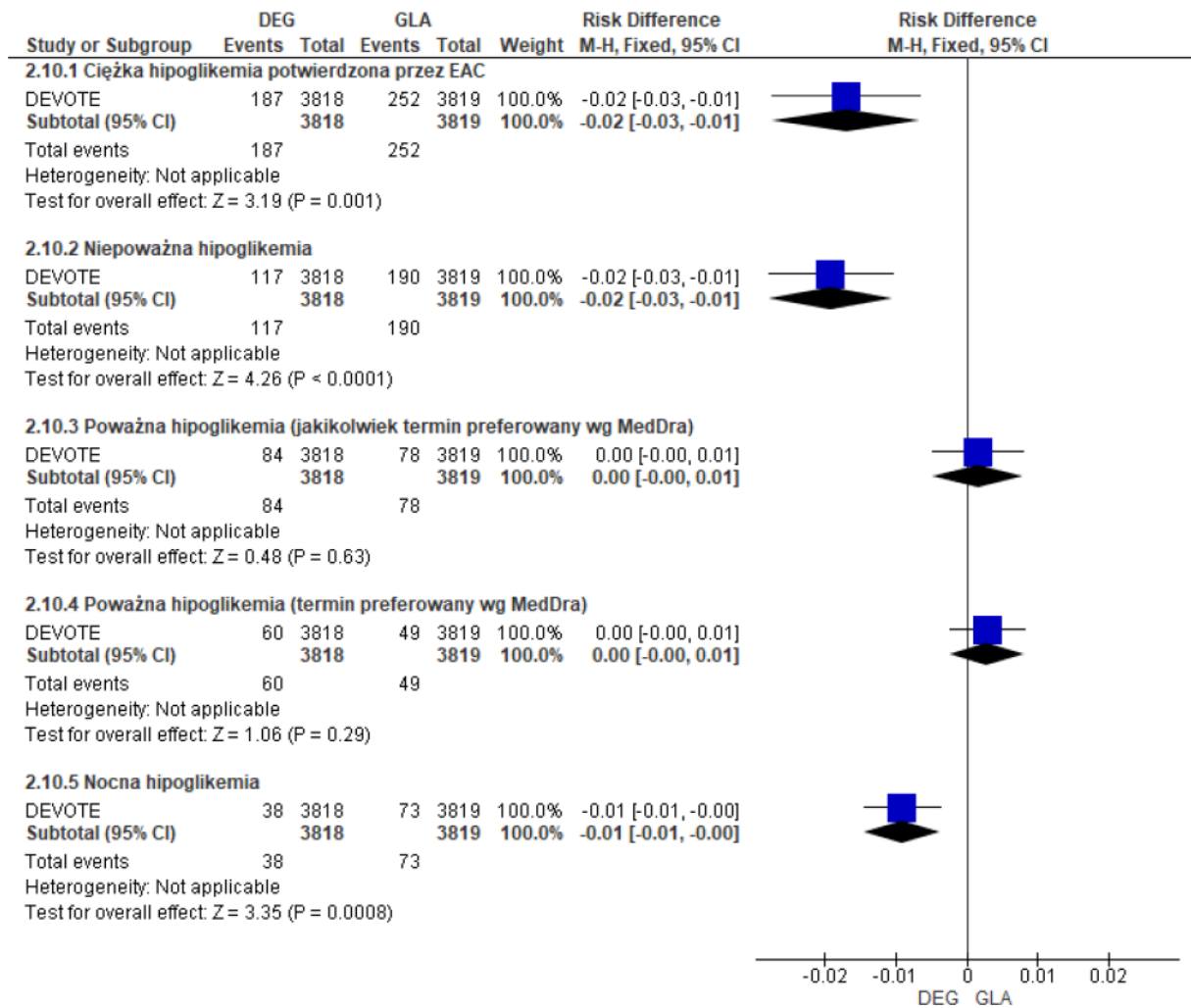
Zdarzenie niepożądane	Ni/Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Ciężka hipoglikemia potwierdzona przez EAC	3 818/ 3 819	0,73 [0,60; 0,89]	0,001	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,001	na
Ciężka hipoglikemia inna niż poważna	3 818/ 3 819	0,60 [0,48; 0,76]	<0,0001	-0,02 [-0,03; -0,01]	<0,0001	na
Ciężka, poważna hipoglikemia (jakikolwiek termin preferowany wg MedDra)	3 818/ 3 819	1,08 [0,79; 1,47]	ns	0,002 [-0,005;0,01]	ns	na
Ciężka, poważna hipoglikemia (termin preferowany wg MedDra)	3 818/ 3 819	1,23 [0,84; 1,80]	ns	0,003 [-0,002;0,01]	ns	na
Nocna ciężka hipoglikemia	3 818/ 3 819	0,52 [0,35; 0,77]	0,001	-0,01 [-0,01;-0,004]	0,0008	na

EAC - Komisja orzekająca o zdarzeniach (ang. *Event Adjudication Committee*).

Rys. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Ciężka hipoglikemia (OR).

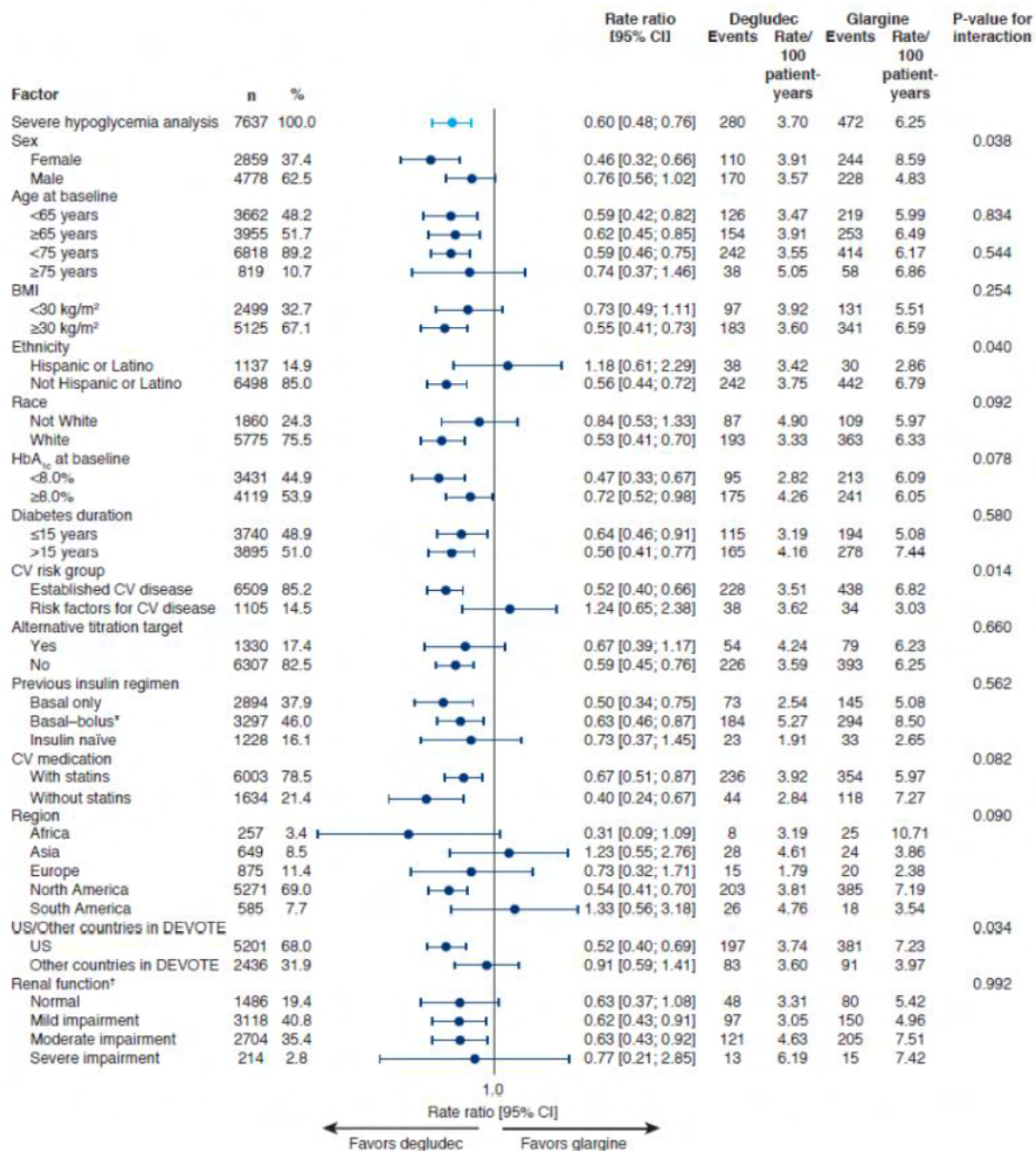


Rys. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Ciężka hipoglikemia (RD).



Analiza skuteczności obejmująca poszczególne subpopulacje chorych wykazała, że w większości przypadków częstość występowania ciężkiej hipoglikemii była istotnie statystycznie mniejsza w grupie insuliny degludec w porównaniu z grupą insuliny glargine (patrz Rys. 35).

Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Analiza dotycząca występowania ciężkiej hipoglikemii w poszczególnych subpopulacjach chorych.



Ciężka hipoglikemia - analiza liczby zdarzeń

W grupie insuliny degludec wystąpiła mniejsza liczba zdarzeń ciężkiej hipoglikemii potwierdzonej przez EAC, ciężkiej hipoglikemii innej niż poważna, nocnej ciężkiej hipoglikemii na 100 pacjento-lat w porównaniu do insuliny glargine. W przypadku ciężkiej, poważnej hipoglikemii (jakkolwiek termin preferowany wg MedDra) w grupie insuliny degludec odnotowano większą liczbę zdarzeń na 100 pacjento-lat w porównaniu do insuliny glargine, a w przypadku ciężkiej, poważnej hipoglikemii (termin preferowany wg MedDra) odnotowano porównywalną liczbę zdarzeń na 100 pacjento-lat w obydwu grupach. Wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej z wyjątkiem IRR podanej w publikacji Marso 2017 dla:

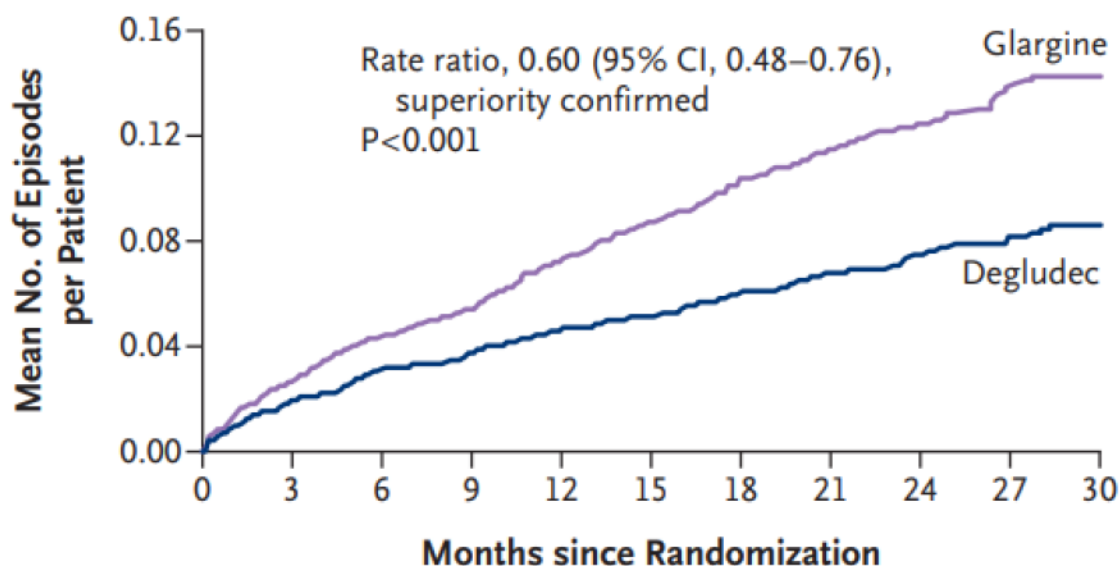
ciężkiej hipoglikemii potwierdzonej przez EAC: IRR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76], $p<0,001^4$ oraz dla nocnej, ciężkiej hipoglikemii: IRR=0,47 [95%CI: 0,31; 0,73], $p<0,001$.

Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Ciężka hipoglikemia - analiza liczby zdarzeń.

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń/100 pacjento-lat		IRD [95%CI]*	p*	IRR [95%CI]*	p*
	DEG	GLA				
Ciężka hipoglikemia potwierdzona przez EAC	3,7	6,3	-0,03 [-0,09; 0,04]	ns	0,60 [0,48; 0,76]†	$p<0,001^{**}$
Ciężka hipoglikemia inna niż poważna	2,3	4,9	-0,03 [-0,08; 0,03]	ns	0,47 [0,10; 2,24]	ns
Ciężka, poważna hipoglikemia (jakikolwiek termin preferowany wg MedDra)	1,4	1,3	0,001 [-0,03; 0,03]	ns	1,05 [0,10; 11,20]	ns
Ciężka, poważna hipoglikemia (termin preferowany wg MedDra)	0,9	0,9	0,001 [-0,03; 0,03]	ns	1,09 [0,06; 20,36]	ns
Nocna ciężka hipoglikemia	0,7	1,4	-0,008 [-0,04; 0,02]	ns	0,47 [0,31; 0,73] ‡	$<0,001$

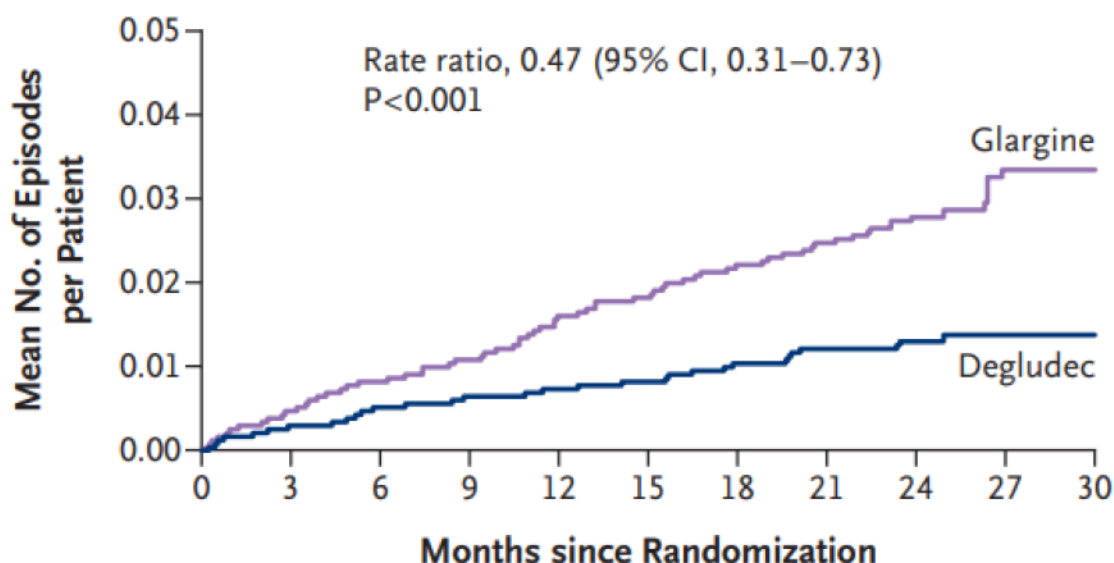
* Założenie o rozkładzie normalnym; ** dla testu jednostronnego $p<0,001$ potwierdza hipotezę *superiority*; † wynik przedstawiony w publikacji Marso 2017; zgodnie z przyjętą dla pozostałych punktów strategią obliczeń IRR=0,59 [95%CI: 0,16; 2,14], $p=ns$; ‡ wynik przedstawiony w publikacji Marso 2017; zgodnie z przyjętą dla pozostałych punktów strategią obliczeń IRR=0,46 [95%CI: 0,02; 8,80], $p=ns$.

Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE. Analiza Kaplana-Meiera, dotycząca ciężkiej hipoglikemii.



⁴ $p<0,001$ dla testu jednostronnego potwierdza hipotezę *superiority*.

Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE. Analiza Kaplana-Meiera, dotycząca ciężkiej, nocnej hipoglikemii.



5.10.1 Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii

Wyniki analizy skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA dowiodły, że u **istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie DEG w porównaniu do grupy GLA** wystąpiła następująca liczba zdarzeń, dotyczących ciężkiej hipoglikemii:

- ≥ 1 zdarzenia (5% vs 7%): OR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,89], p=0,001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,001; NNH_{1,99 roku}=na;
- 2 zdarzenia (1% vs 1%): OR=0,51 [95%CI: 0,30; 0,85], p=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,001], p=0,009; NNH_{1,99 roku}=na;
- ≥ 3 zdarzeń (1% vs 1%): OR=0,58 [95%CI: 0,35; 0,97], p=0,04; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; -0,0003], p=0,03; NNH_{1,99 roku}=na.

Brak ciężkiej hipoglikemii obserwowano u **istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie DEG** w porównaniu do GLA (95% vs 93%): OR=1,37 [95%CI: 1,13; 1,67], p=0,001; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], p=0,001; NNH_{1,99 roku}=na.

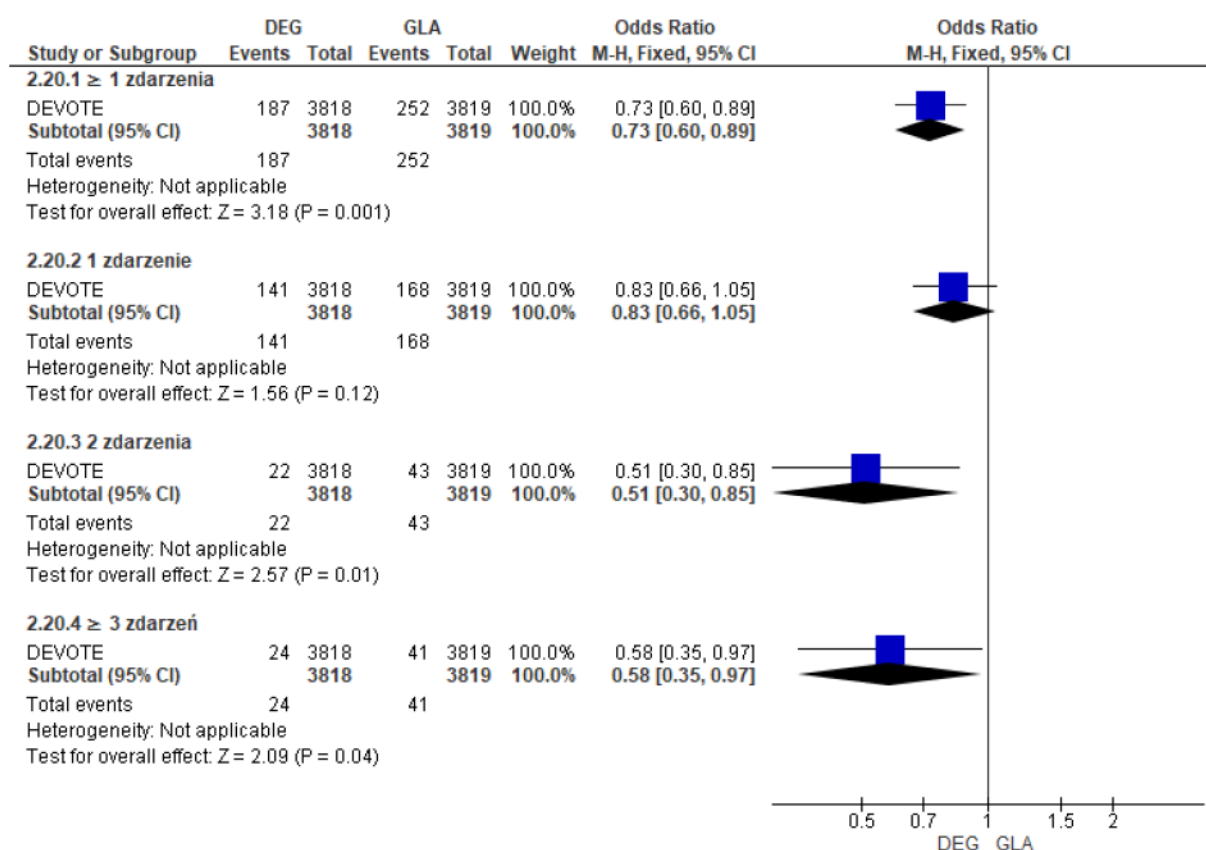
1 zdarzenie ciężkiej hipoglikemii wystąpiło u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (4% vs 4%): OR=0,83 [95%CI: 0,66; 1,05], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,002], p=ns.

Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Hipoglikemia. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii.

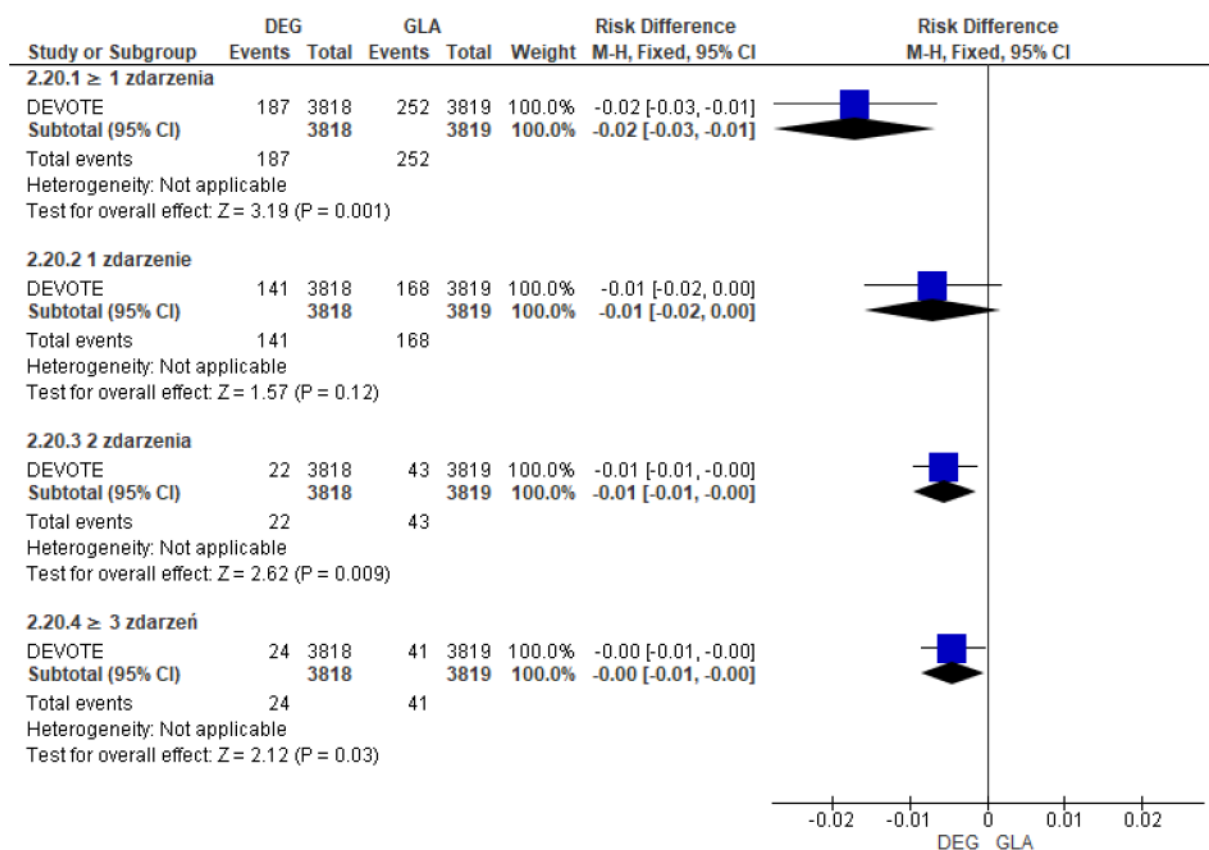
Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
≥ 1 zdarzenia	187 (5) / 252 (7)	3 818 / 3 819	0,73 [0,60; 0,89]	0,001	-0,02 [-0,03; -0,01]	0,001	na
1 zdarzenie	141 (4) / 168 (4)	3 818 / 3 819	0,83 [0,66; 1,05]	ns	-0,01 [-0,02; 0,002]	ns	na
2 zdarzenia	22 (1) / 43 (1)	3 818 / 3 819	0,51 [0,30; 0,85]	0,01	-0,01 [-0,01; -0,001]	0,009	na

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
≥ 3 zdarzeń	24 (1) / 41 (1)	3 818 / 3 819	0,58 [0,35; 0,97]	0,04	-0,004 [-0,01; -0,0003]	0,03	na
Ciężka hipoglikemia nie wystąpiła	3 631 (95) / 3 567 (93)	3 818 / 3 819	1,37 [1,13; 1,67]	0,001	0,02 [0,01; 0,03]	0,001	na

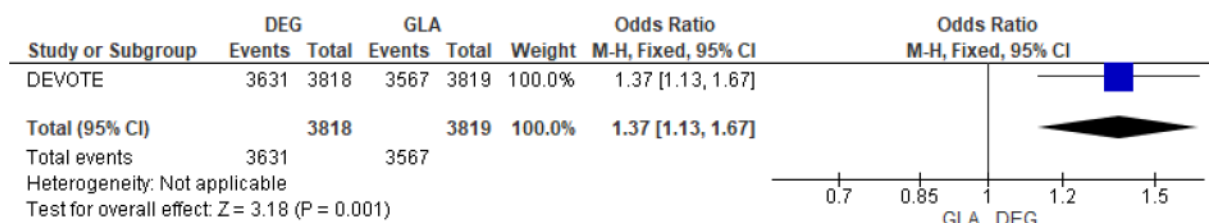
Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Ciężka hipoglikemia. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii (OR).



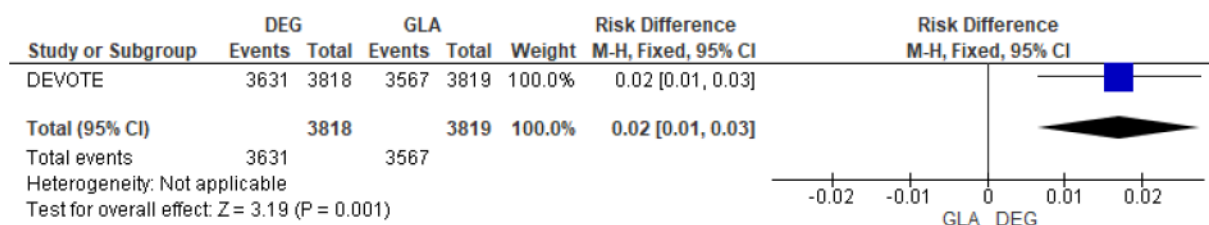
Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Ciężka hipoglikemia. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii (RD).



Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Hipoglikemia. Odsetek chorych, u których nie wystąpiła ciężka hipoglikemia (OR).



Rys. 41. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Hipoglikemia. Odsetek chorych, u których nie wystąpiła ciężka hipoglikemia (RD).



5.11 Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

W badaniu DEVOTE oszacowano średnią zmianę wartości parametrów (od wartości początkowych do 24. miesiąca) istotnych w kontekście ryzyka sercowo-naczyniowego.

Zgodnie z przedstawionymi danymi **insulina degludec w porównaniu do insuliny glargine pozwoliła uzyskać większą redukcję** średnich wartości następujących parametrów:

- skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 1,1/0,2 mmHg;
- pulsu o 0,1 uderzeń/min;
- cholesterolu całkowitego o 0,20 mg/dl [0,01 mmol/l];
- cholesterolu HDL o -0,50 mg/dl [-0,01 mmol/l].

Insulina glargine nieco skuteczniej w porównaniu do insuliny degludec obniżała:

- cholesterol LDL o 0,11 mg/dl
- poziom triglicerydów o 2,99 mg/dl.

Oprócz powyżej wymienionych parametrów, insulina degludec w porównaniu do insuliny glargine przyczyniała się do **mniejszego obniżenia eGFR** o 0,2 ml/min/1,73 m², a także większego przyrostu masy ciała (różnica pomiędzy grupami 0,7lb [0,3 kg] oraz większego wzrostu BMI (różnica pomiędzy grupami 0,1 kg/m²).

Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego - średnia zmiana od wartości początkowych do 24. miesiąca.

Parametr	DEG (N=3 818)	GLA (N=3 819)
Masa ciała, lb [kg]	4,9 [2,2]	4,2 [1,9]
BMI, kg/m ²	0,8	0,7
Skurczowe/rozkurczowe ciśnienie krwi, mmHg	-1,1/ -0,8	-0,0/ -0,6
Puls, uderzenia/min	-0,8	-0,7
eGFR, ml/min/1,73 m ²	-2,4	-2,6
Cholesterol całkowity, mg/dl [mmol/l]	-3,86 [-0,10]	-3,66 [-0,09]
Cholesterol HDL, mg/dl [mmol/l]	-1,23 [-0,03]	-0,73 [-0,02]
Cholesterol LDL, mg/dl [mmol/l]	-0,98 [-0,03]	-1,09 [-0,03]
Triglicerydy, mg/dl [mmol/l]	-9,22 [-0,10]	-12,21 [-0,14]

BMI - wskaźnik masy ciała (ang. body mass index); eGFR - szybkość filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*); HDL - lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. *high density lipoprotein*); LDL - lipoproteina o niskiej gęstości (ang. *low density lipoprotein*); pp. - punkty procentowe.

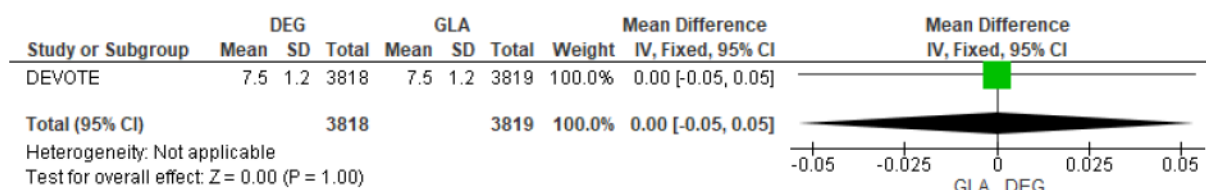
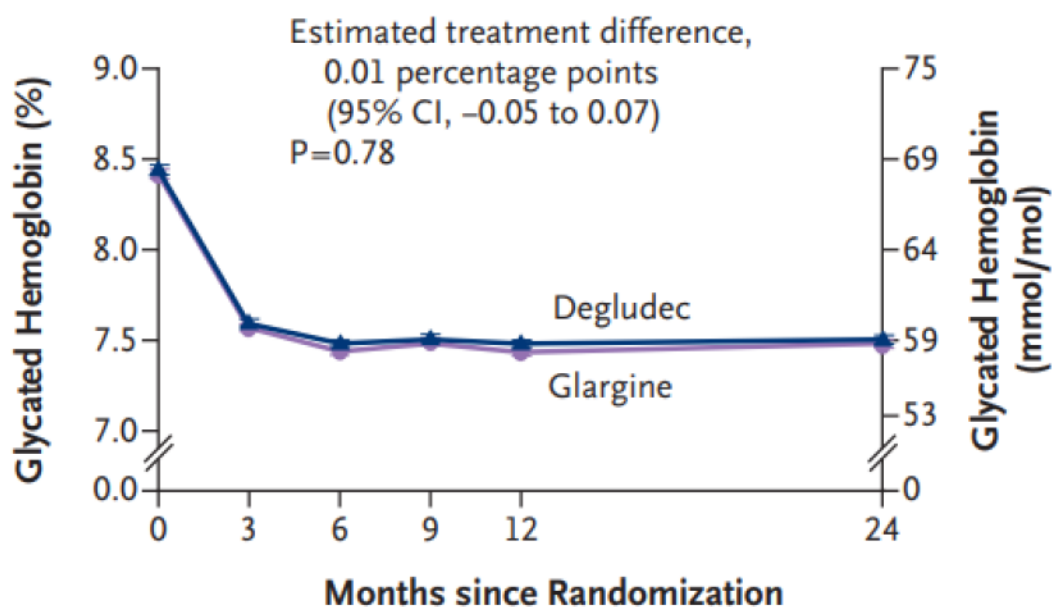
5.12 Pozostałe parametry

5.12.1 HbA_{1c}

Wyniki dotyczące HbA_{1c} w badaniu DEVOTE wykazały brak różnicy w poziomie wspomnianego parametru pomiędzy grupami DEG vs GLA od wartości początkowej do 24. miesiąca. Różnica raportowana w publikacji Marso 2017 wynosiła 0,01 pp. [95%CI: -0,05; 0,07], p=ns (patrz Rys. 43). Obliczona przez autorów niniejszego raportu różnica wynosiła MD=0,00 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns.

Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. HbA_{1c} w 24. miesiącu terapii.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p	Oszacowana różnica pomiędzy grupami. [95%CI]
HbA _{1c} w 24. mies., pp	3 818/ 3 819	0,00 [-0,05; 0,05]	ns	0,01 [-0,05; 0,07], p=ns

Rys. 42. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. HbA_{1c} w 24. miesiącu terapii (MD).Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Analiza Kaplana-Meiera dotycząca HbA_{1c}.**No. at Risk**

Degludec	3774	3656	3608	3535	3525	2458
Glargine	3776	3640	3562	3516	3500	2424

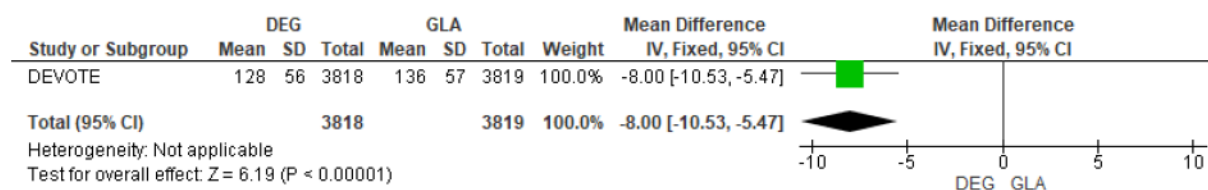
5.12.2 FPG

Wyniki analizy skuteczności w badaniu DEVOTE wskazują na **istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie DEG** w porównaniu do GLA - oszacowana w publikacji Marso 2017 różnica pomiędzy grupami wynosiła -7,2 mg/dl [95%CI: -10,3; -4,1], p<0,001 (patrz Rys. 45), a obliczona przez autorów niniejszego raportu MD=-8,00 mg/dl [95%CI: -10,53; -5,47], p<0,00001. Warto nadmienić także, że zmiana FPG od wartości początkowych w grupie DEG wynosiła -39,9 mg/dl, a w grupie GLA -34,9 mg/dl.

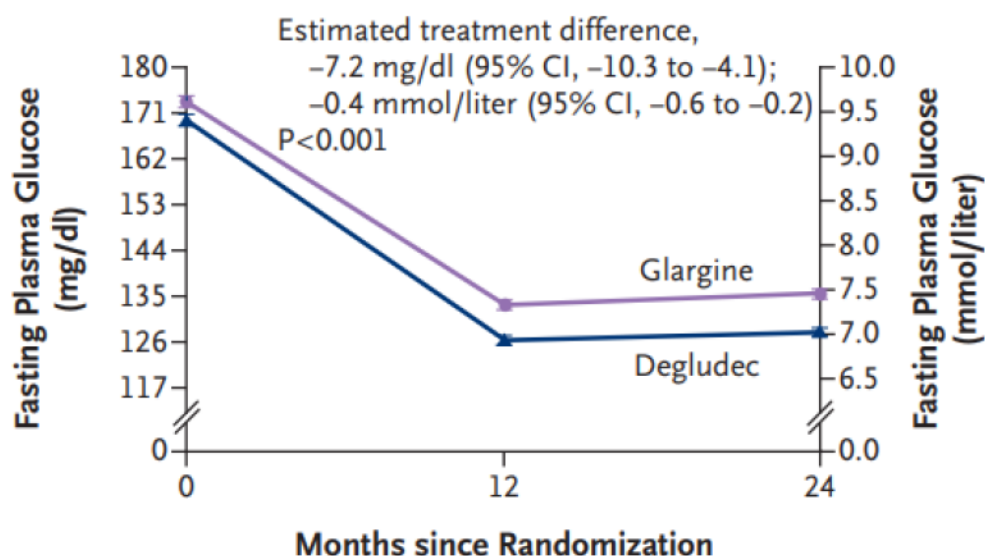
Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. FPG w 24. miesiącu terapii.

Punkt końcowy	Ni/Nk	MD [95%CI]	p	Oszacowana różnica pomiędzy grupami [95%CI]
FPG w 24. mies., mg/dl	3 818/ 3 819	-8,00 [-10,53; -5,47]	<0,00001	-7,2 [-10,3; -4,1], p<0,001

Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. FPG w 24. miesiącu terapii.



Rys. 45. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Analiza Kaplana-Meiera dotycząca FPG.



No. at Risk

Degludec	3757	3521	2457
Glargine	3760	3498	2425

6 Ocena bezpieczeństwa

Zidentyfikowano 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy IIIb (DEVOTE) bezpośrednio porównujące stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine U100 na podstawie twardych punktów końcowych w populacji chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych.

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji FAS, złożonej ze wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.

W analizie bezpieczeństwa oceniano następujące punkty końcowe:

- zdarzenia niepożądane;
- poważne zdarzenia niepożądane (w tym: poważne zdarzenia niepożądane z wykluczeniem hipoglikemii, zaburzenia pracy serca, infekcje i infestacje, choroby układu nerwowego, choroby układu pokarmowego, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, choroby nerek i dróg moczowych, choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, urazy, zatrucia i powiktania po zabiegach, zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, nowotwory łagodne, złośliwe i nieklasyfikowalne, zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych, schorzenia układu krwionośnego i chłonnego);
- zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia;
- nowotwory (złośliwe, łagodne i nieklasyfikowalne).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawione w badaniu DEVOTE dotyczą mediany czasu obserwacji 1,99 roku i pochodzą z publikacji Marso 2017. W publikacji pełnotekstowej przedstawiono wyniki dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych, występujących z częstością $\geq 1\%$. W niniejszym raporcie zaprezentowano wszystkie poważne zdarzenia niepożądane, uwzględnione w publikacji. Wyniki dotyczące nowotworów przedstawiono bez względu na częstość występowania zdarzeń.

Tab. 48. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE.

Zdarzenia	DEG (N=3 818)	GLA (N=3 819)
Zdarzenia niepożądane, n (%)	1 488 (39)	1 529 (40)
Poważne zdarzenia niepożądane, n (%)	1 473 (39)	1 517 (40)
Poważne zdarzenia niepożądane z wykluczeniem ciężkiej hipoglikemii, n (%)	1 451 (38)	1 489 (39)
zaburzenia pracy serca, n (%)	579 (15)	616 (16)
migotanie przedsionków, n (%)	47 (1)	56 (2)
ostry zawał mięśnia sercowego, n (%)	98 (3)	115 (3)
dławica piersiowa, n (%)	36 (1)	48 (1)
niestabilna dławica piersiowa, n (%)	87 (2)	79 (2)
choroba naczyń wieńcowych, n (%)	80 (2)	89 (2)
zastoinowa niewydolność serca, n (%)	134 (4)	143 (4)
zawał mięśnia sercowego, n (%)	48 (1)	66 (2)
infekcje i infestacje, n (%)	367 (10)	394 (10)

Zdarzenia		DEG (N=3 818)	GLA (N=3 819)
choroby układu nerwowego, n (%)		233 (6)	269 (7)
	udar niedokrwienny, n (%)	43 (1)	45 (1)
	przemijający atak niedokrwienny, n (%)	28 (1)	42 (1)
choroby układu pokarmowego, n (%)		150 (4)	148 (4)
zaburzenia metabolizmu i odżywiania, n (%)		149 (4)	137 (4)
	hipoglikemia, n (%)	64 (2)	49 (1)
choroby nerek i dróg moczowych, n (%)		144 (4)	172 (5)
	ostre uszkodzenie nerek, n (%)	70 (2)	95 (3)
choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, n (%)		148 (4)	172 (5)
	zapalenie płuc, n (%)	90 (2)	90 (2)
	przewlekła obturacyjna choroba płuc, n (%)	42 (1)	56 (2)
	niesercowy ból w klatce piersiowej, n (%)	47 (1)	54 (1)
urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach, n (%)		130 (3)	132 (4)
	upadek, n (%)	54 (1)	55 (1)
zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania, n (%)		122 (3)	142 (4)
zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej, n (%)		118 (3)	118 (3)
	zapalenia tkanki łącznej, n (%)	52 (1)	61 (2)
nowotwory łagodne, złośliwe i nieklasyfikowalne*, n (%)		109 (3)	109 (3)
zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych, n (%)		38 (1)	32 (1)
zaburzenia psychiczne, n (%)		34 (1)	38 (1)
schorzenia układu krwionośnego i chłonnego, n (%)		29 (1)	57 (2)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia, n (%)		200 (5)	222 (6)
Nowotwory, n (%)		121 (3)	115 (3)
	złośliwe, n (%)	93 (3)	99 (3)
	łagodne, n (%)	26 (<1)	19 (<1)
	nieklasyfikowalne, n (%)	2 (<1)	0

* Włączając cysty i polipy.

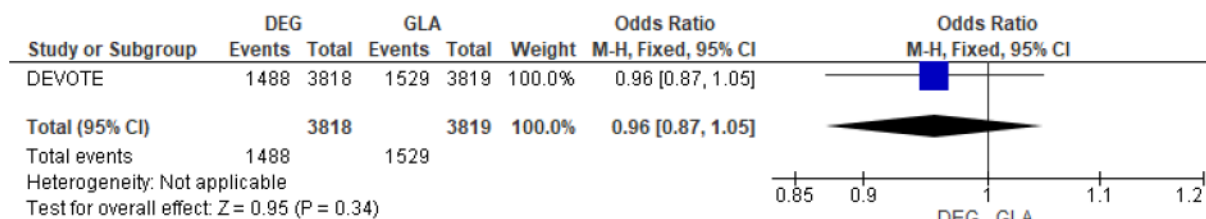
6.1 Zdarzenia niepożądane

Wyniki analizy bezpieczeństwa przeprowadzonej w badaniu DEVOTE dla mediany czasu obserwacji 1,99 roku wskazują, że u porównywalnego odsetka pacjentów w grupie insuliny degludec oraz insuliny glargine występowały zdarzenia niepożądane (39% vs 40%): OR=0,96 [95%CI: 0,87; 1,05], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

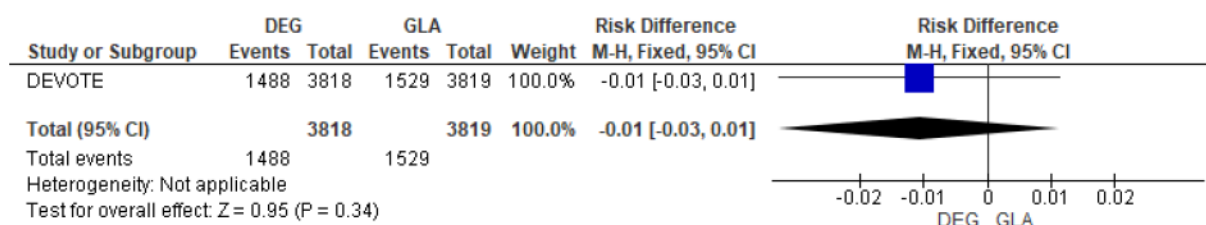
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane	1 488 (39) / 1 529 (40)	3 818 / 3 819	0,96 [0,87; 1,05]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zdarzenia niepożądane (RD).



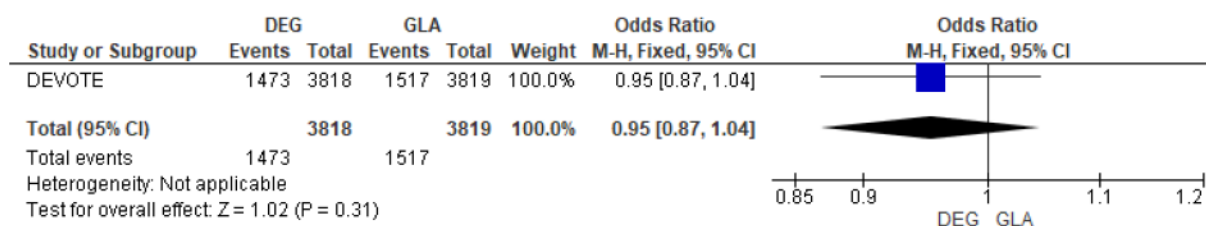
6.2 Poważne zdarzenia niepożądane

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE, poważne zdarzenia niepożądane zachodziły z porównywalną częstością w obydwu grupach (39% vs 40%): OR=0,95 [95%CI: 0,87; 1,04], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

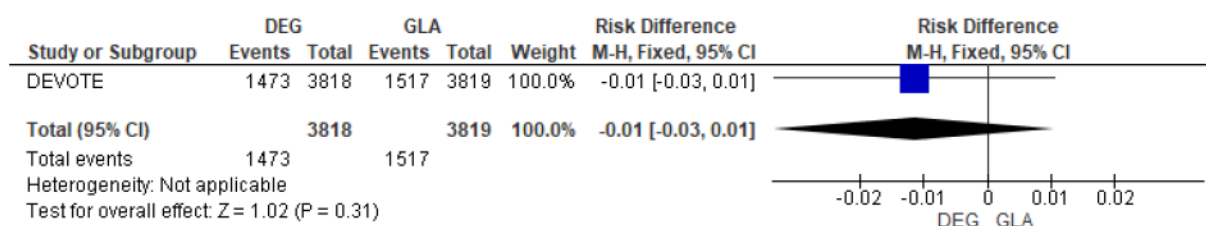
. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne zdarzenia niepożądane	1 473 (39) / 1 517 (40)	3 818 / 3 819	0,95 [0,87; 1,04]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).



Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).



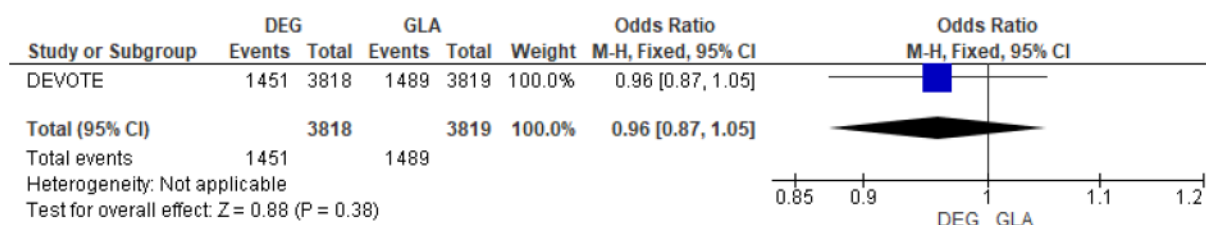
6.2.1 Poważne zdarzenia niepożądane z wykluczeniem hipoglikemii

Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE wykazała, że dla mediany czasu obserwacji 1,99 roku, poważne zdarzenia niepożądane z wykluczeniem hipoglikemii zachodziły ze zbliżoną częstością w grupie insuliny degludec oraz insuliny glargine (38% vs 39%): OR=0,96 [95%CI: 0,87; 1,05], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

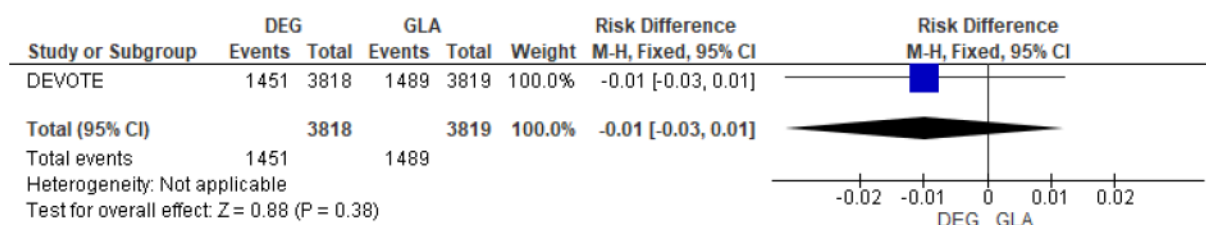
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane z wykluczeniem hipoglikemii.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Poważne zdarzenia niepożądane z wykluczeniem hipoglikemii	1 451 (38) / 1 489 (39)	3 818 / 3 819	0,96 [0,87; 1,05]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na

Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane z wykluczeniem hipoglikemii (OR).



Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane z wykluczeniem hipoglikemii (RD).



6.2.2 Zaburzenia pracy serca

Rozpatrując poszczególne poważne zdarzenia niepożądane, które zachodziły w badaniu DEVOTE dla mediany czasu obserwacji 1,99 roku, zaburzenia pracy serca występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach (15% vs 16%): OR=0,93 [95%CI: 0,82; 1,05],

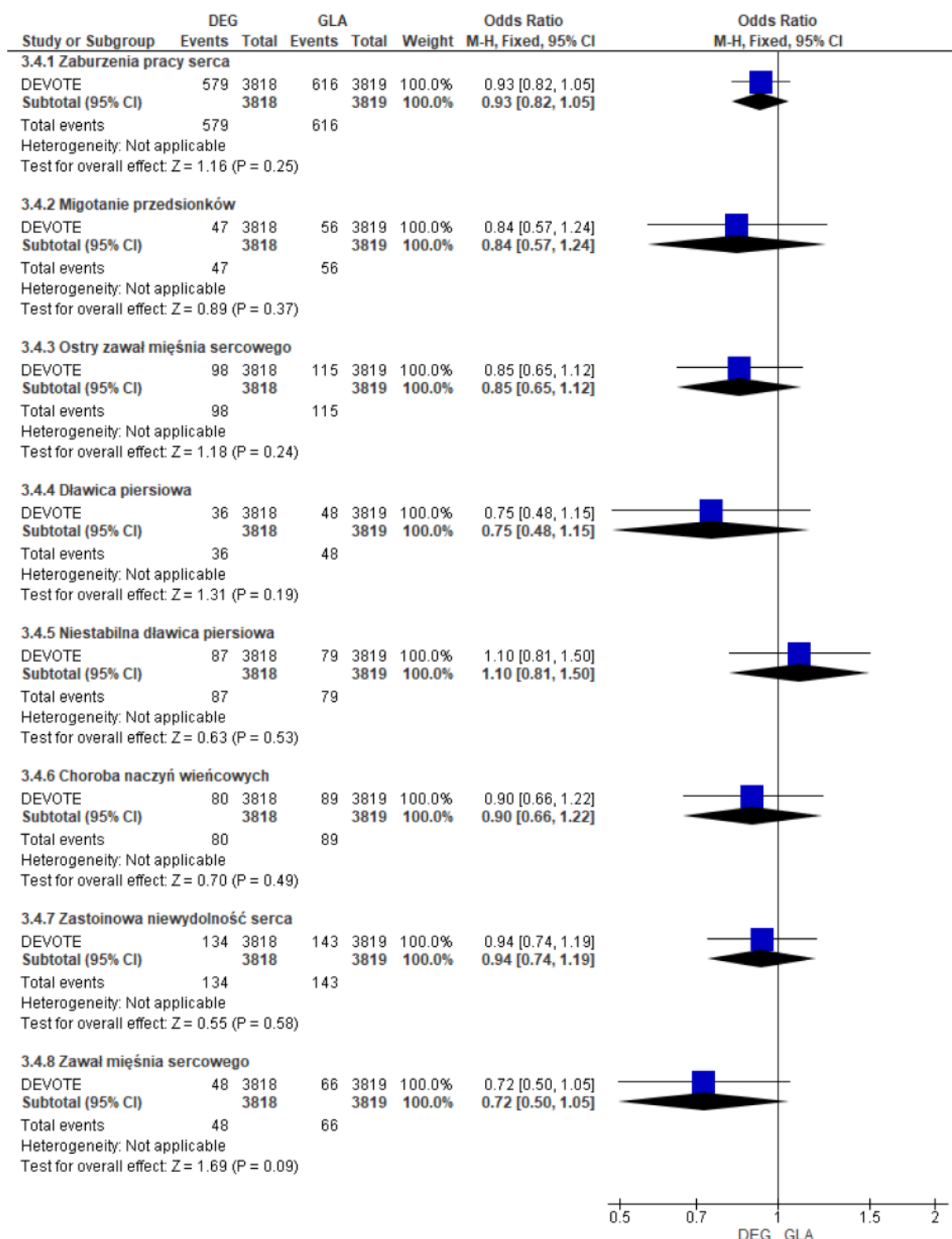
p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na. Ze zbliżoną częstością w obydwu grupach występowały również wszystkie poszczególne zdarzenia, zawierające się w zaburzeniach pracy serca:

- migotanie przedsionków (1% vs 2%): OR=0,84 [95%CI: 0,57; 1,24], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- ostry zawał mięśnia sercowego (3% vs 3%): OR=0,85 [95%CI: 0,65; 1,12], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- dławica piersiowa (1% vs 1%): OR=0,75 [95%CI: 0,48; 1,15], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,01; 0,002], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- niestabilna dławica piersiowa (2% vs 2%): OR=1,10 [95%CI: 0,81; 1,50], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,004; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- choroba naczyń wieńcowych (2% vs 2%): OR=0,90 [95%CI: 0,66; 1,22], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,004], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- zastoinowa niewydolność serca (4% vs 4%): OR=0,94 [95%CI: 0,74; 1,19], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- zawał mięśnia sercowego (1% vs 2%): OR=0,72 [95%CI: 0,50; 1,05], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,01; 0,0007], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

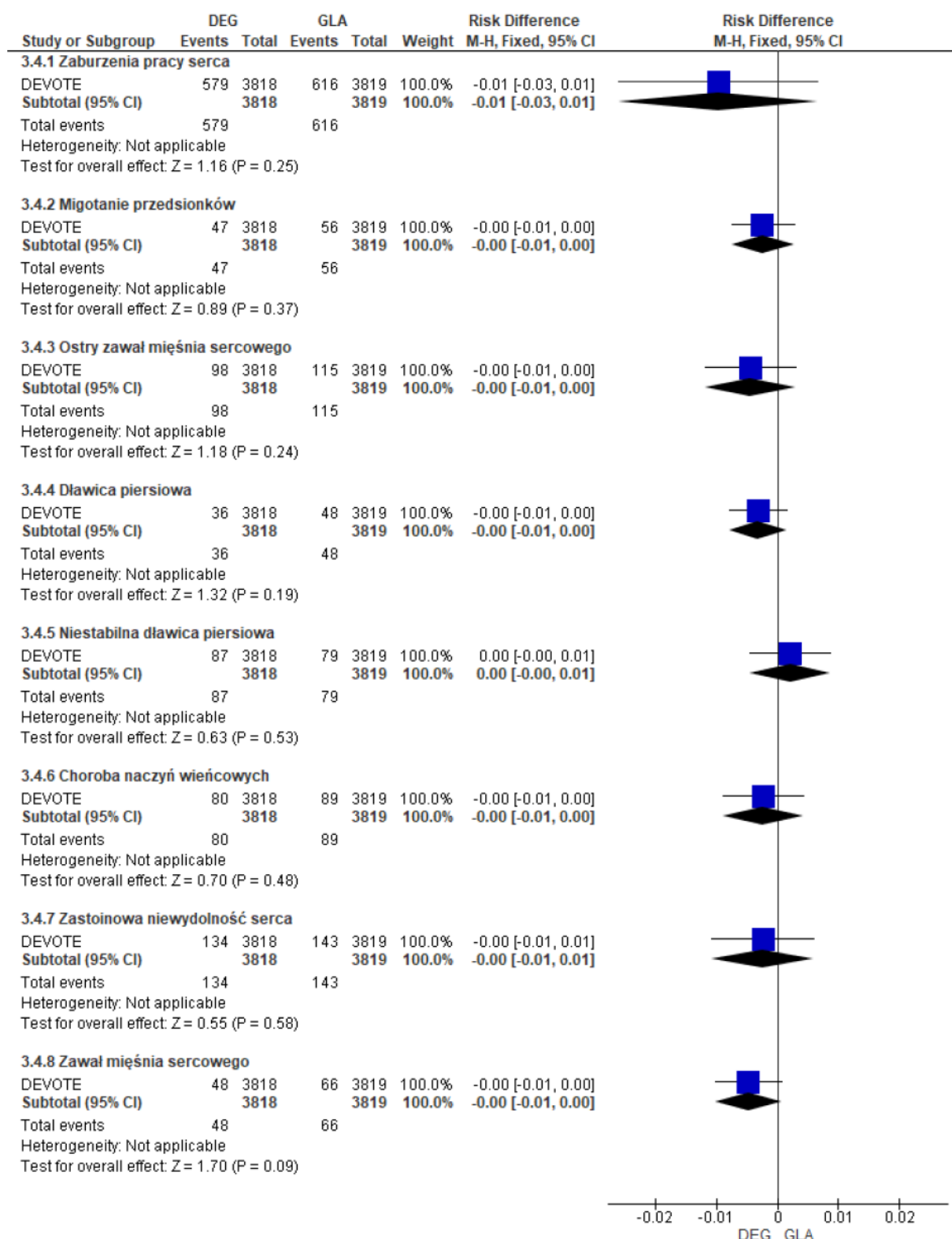
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia pracy serca.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia pracy serca	579 (15) / 616 (16)	3 818 / 3 819	0,93 [0,82; 1,05]	ns	-0,01 [-0,03; 0,01]	ns	na
migotanie przedsionków	47 (1) / 56 (2)	3 818 / 3 819	0,84 [0,57; 1,24]	ns	-0,002 [-0,01; 0,003]	ns	na
ostry zawał mięśnia sercowego	98 (3) / 115 (3)	3 818 / 3 819	0,85 [0,65; 1,12]	ns	-0,004 [-0,01; 0,003]	ns	na
dławica piersiowa	36 (1) / 48 (1)	3 818 / 3 819	0,75 [0,48; 1,15]	ns	-0,003 [-0,01; 0,002]	ns	na
niestabilna dławica piersiowa	87 (2) / 79 (2)	3 818 / 3 819	1,10 [0,81; 1,50]	ns	0,002 [-0,004; 0,01]	ns	na
choroba naczyń wieńcowych	80 (2) / 89 (2)	3 818 / 3 819	0,90 [0,66; 1,22]	ns	-0,002 [-0,01; 0,004]	ns	na
zastoinowa niewydolność serca	134 (4) / 143 (4)	3 818 / 3 819	0,94 [0,74; 1,19]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
zawał mięśnia sercowego	48 (1) / 66 (2)	3 818 / 3 819	0,72 [0,50; 1,05]	ns	-0,005 [-0,01; 0,0007]	ns	na

Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia pracy serca (OR).



Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia pracy serca (RD).



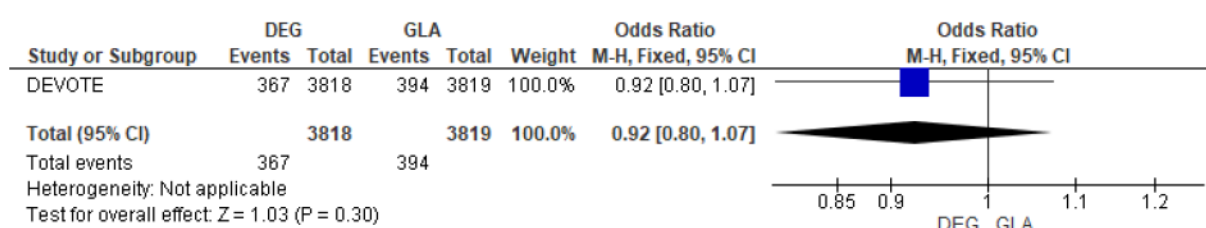
6.2.3 Infekcje i infestacje

Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA wykazała, że infekcje i infestacje występowały u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (10% vs 10%): OR=0,92 [95%CI: 0,80; 1,07], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

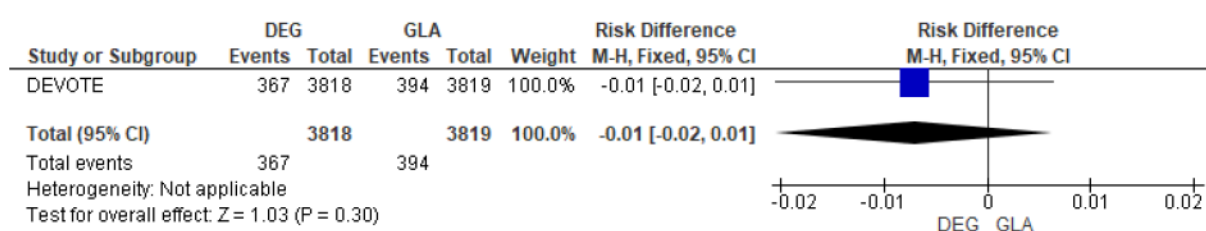
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Infekcje i infestacje.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Infekcje i infestacje	367 (10) / 394 (10)	3 818 / 3 819	0,92 [0,80; 1,07]	ns	-0,01 [-0,02; 0,01]	ns	na

Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Infekcje i infestacje (OR).



Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Infekcje i infestacje (RD).



6.2.4 Choroby układu nerwowego

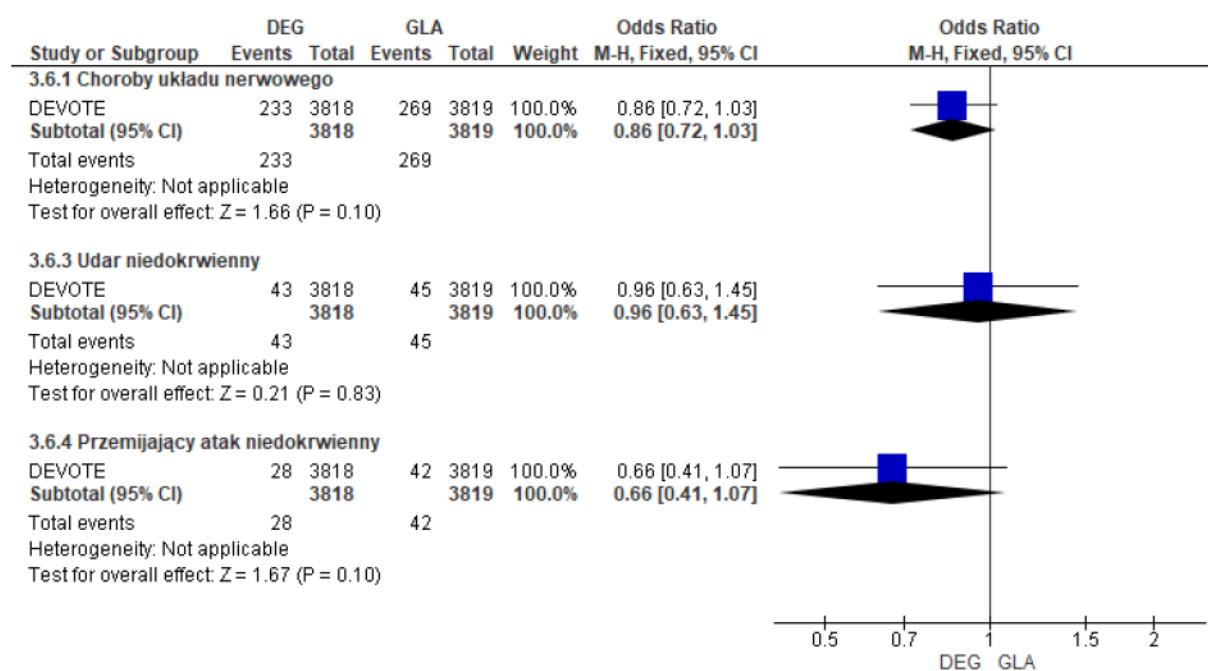
Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA wskazują, że choroby układu nerwowego występowały z porównywalną częstością w grupie insuliny degludec oraz insuliny glargine (6% vs 7%): OR=0,86 [95%CI: 0,72; 1,03], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,002] p=ns; NNH_{1,99 roku}=na. Ze zbliżoną częstością występowały również poszczególne zdarzenia niepożądane, należące do kategorii „choroby układu nerwowego”:

- udar niedokrwienny (1% vs 1%): OR=0,96 [95%CI: 0,63; 1,45], p=ns; RD=-0,0005 [95%CI: -0,01; 0,004], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- przemijający atak niedokrwienny (1% vs 1%): OR=0,66 [95%CI: 0,41; 1,07], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; 0,0006], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

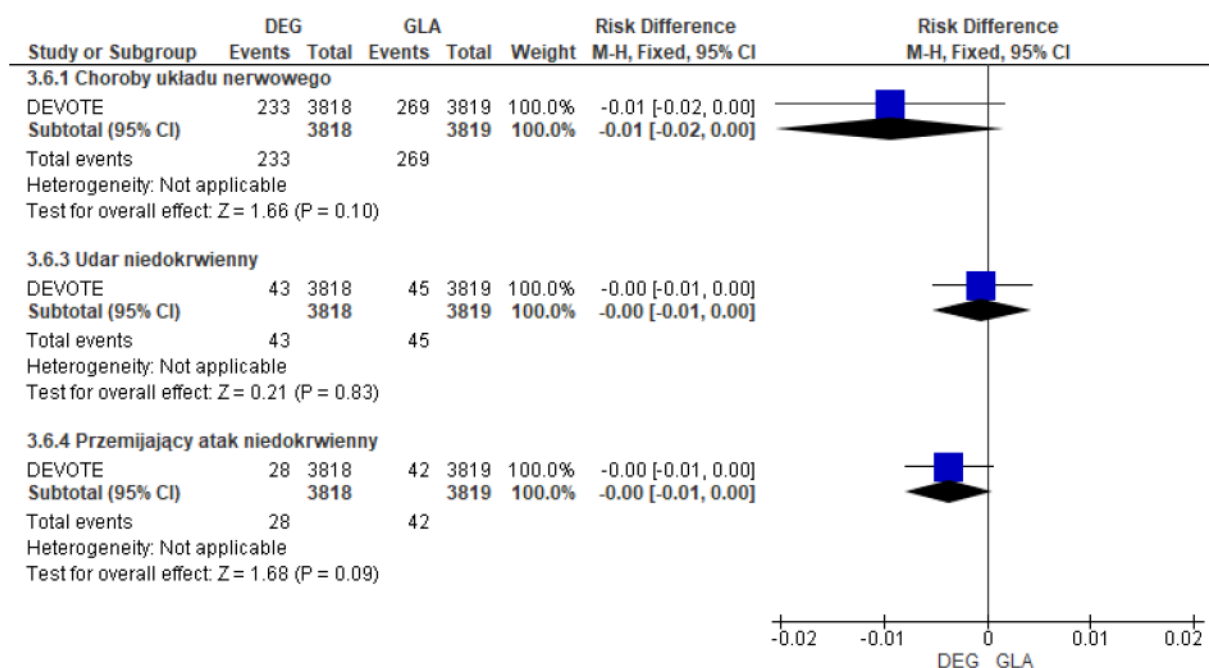
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu nerwowego.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Choroby układu nerwowego	233 (6) / 269 (7)	3 818 / 3 819	0,86 [0,72; 1,03]	ns	-0,01 [-0,02; 0,002]	ns	na
udar niedokrwienny	43 (1) / 45 (1)	3 818 / 3 819	0,96 [0,63; 1,45]	ns	-0,0005 [-0,01; 0,004]	ns	na
przemijający atak niedokrwienny	28 (1) / 42 (1)	3 818 / 3 819	0,66 [0,41; 1,07]	ns	-0,004 [-0,01; 0,0006]	ns	na

Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu nerwowego (OR).



Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu nerwowego (RD).



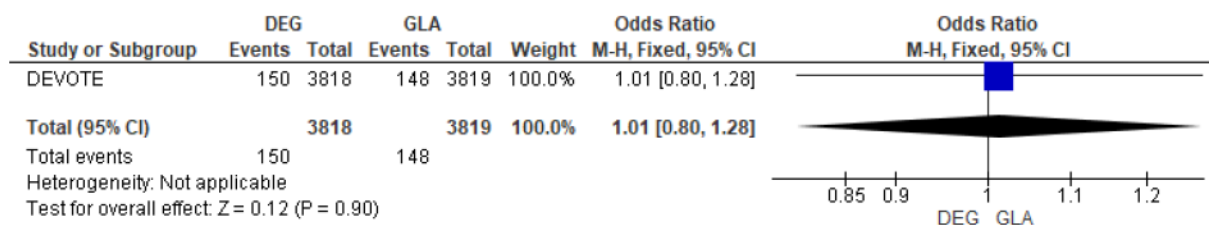
6.2.5 Choroby układu pokarmowego

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA, choroby układu pokarmowego występowały ze zbliżoną częstością w obydwu analizowanych grupach (4% vs 4%): OR=1,01 [95%CI: 0,80; 1,28], p=ns; RD=0,0005 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

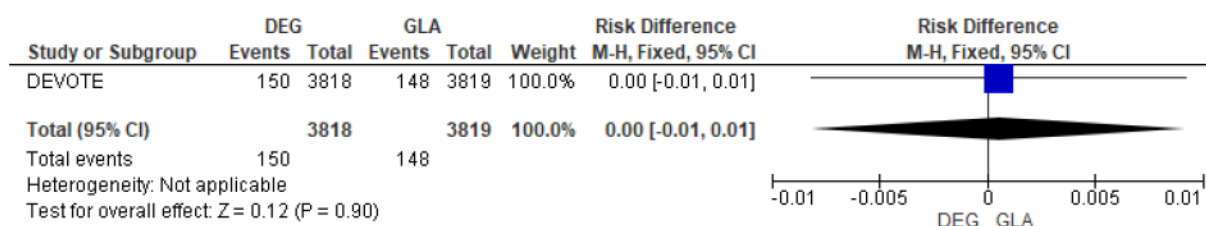
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu pokarmowego.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Choroby układu pokarmowego	150 (4) / 148 (4)	3 818 / 3 819	1,01 [0,80; 1,28]	ns	0,0005 [-0,01; 0,01]	ns	na

Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu pokarmowego (OR).



Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Choroby układu pokarmowego (RD).



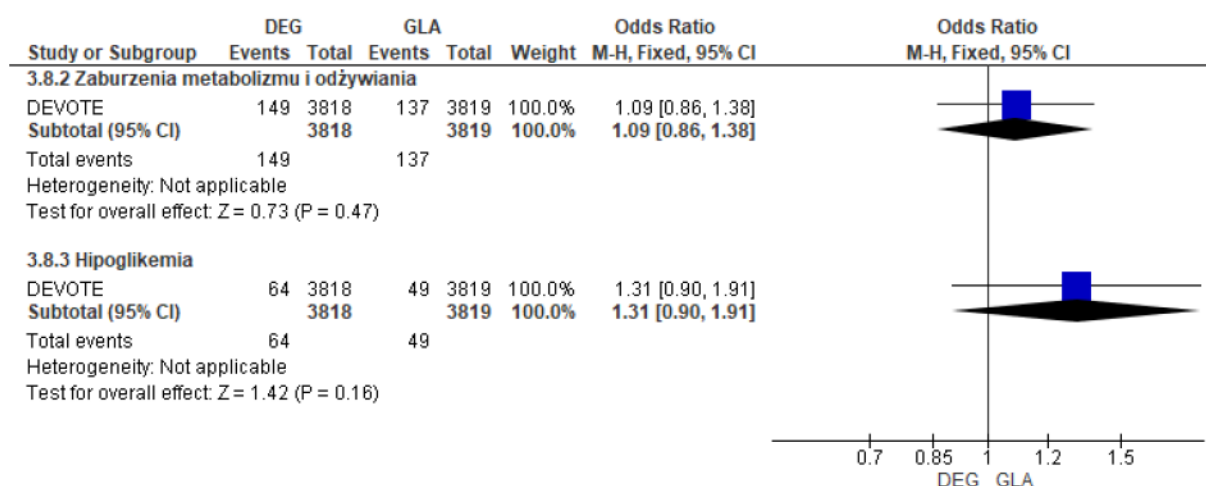
6.2.6 Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE dla mediany czasu obserwacji równej 1,99 roku wykazała, że zaburzenia metabolizmu i odżywiania występowały z porównywalną częstością w obydwu analizowanych grupach (4% vs 4%): OR=1,09 [95%CI: 0,86; 1,38], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na, w tym również z porównywalną częstością w grupie DEG oraz GLA występowała hipoglikemia (2% vs 1%): OR=1,31 [95%CI: 0,90; 1,91], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,002; 0,01], p=ns;

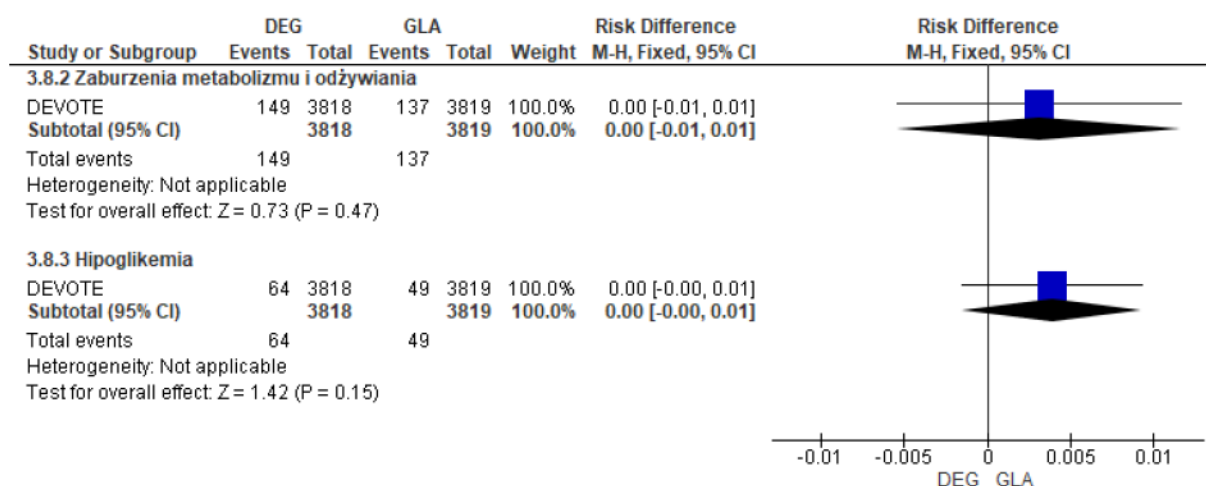
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Zdarzenie niepożądane	ni (%)/ nk (%)	Ni/ Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	149 (4)/ 137 (4)	3 818/ 3 819	1,09 [0,86; 1,38]	ns	0,003 [-0,01; 0,01]	ns	na
Hipoglikemia	64 (2)/ 49 (1)	3 818/ 3 819	1,31 [0,90; 1,91]	ns	0,004 [-0,002; 0,01]	ns	na

Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (OR).



Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (RD).



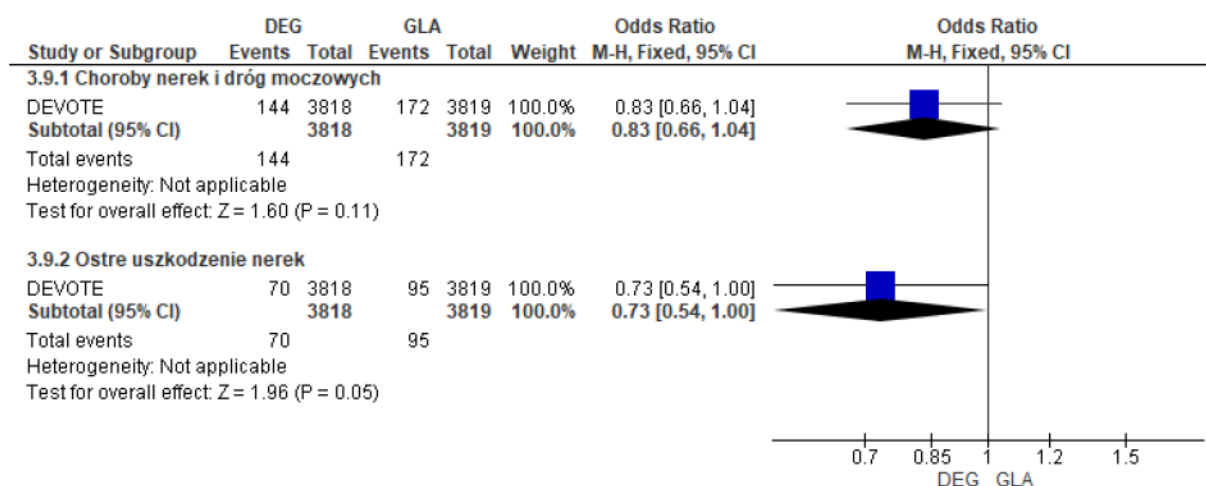
6.2.7 Choroby nerek i dróg moczowych

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA, dotyczącej poważnych zdarzeń niepożądanych wskazują, że choroby nerek i dróg moczowych występowały ze zbliżoną częstością w grupie DEG oraz GLA (4% vs 5%): OR=0,83 [95%CI: 0,66; 1,04], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,002], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na. Z mniejszą częstością w grupie DEG vs GLA występowało natomiast ostre uszkodzenie nerek (2% vs 3%): OR=0,73 [95%CI: 0,54; 1,00], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,00002], p=0,049; NNH_{1,99 roku}=na - wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru bezwzględnego.

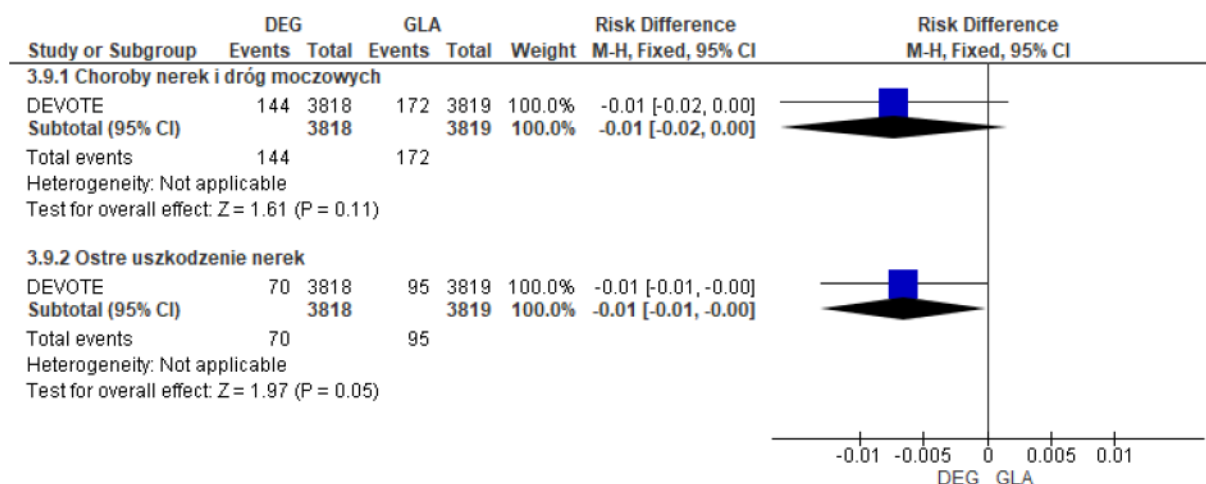
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby nerek i dróg moczowych.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Choroby nerek i dróg moczowych	144 (4) / 172 (5)	3 818 / 3 819	0,83 [0,66; 1,04]	ns	-0,01 [-0,02; 0,002]	ns	na
Ostre uszkodzenie nerek	70 (2) / 95 (3)	3 818 / 3 819	0,73 [0,54; 1,00]	ns	-0,01 [-0,01; -0,00002]	0,049	na

Rys. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby nerek i dróg moczowych (OR).



Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby nerek i dróg moczowych (RD).



6.2.8 Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA, dotyczącej poważnych zdarzeń niepożądanych, z porównywalną częstością w obydwu grupach występowały choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4% vs 5%): OR=0,86 [95%CI: 0,68; 1,07], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,003], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na. Poszczególne choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia również występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach:

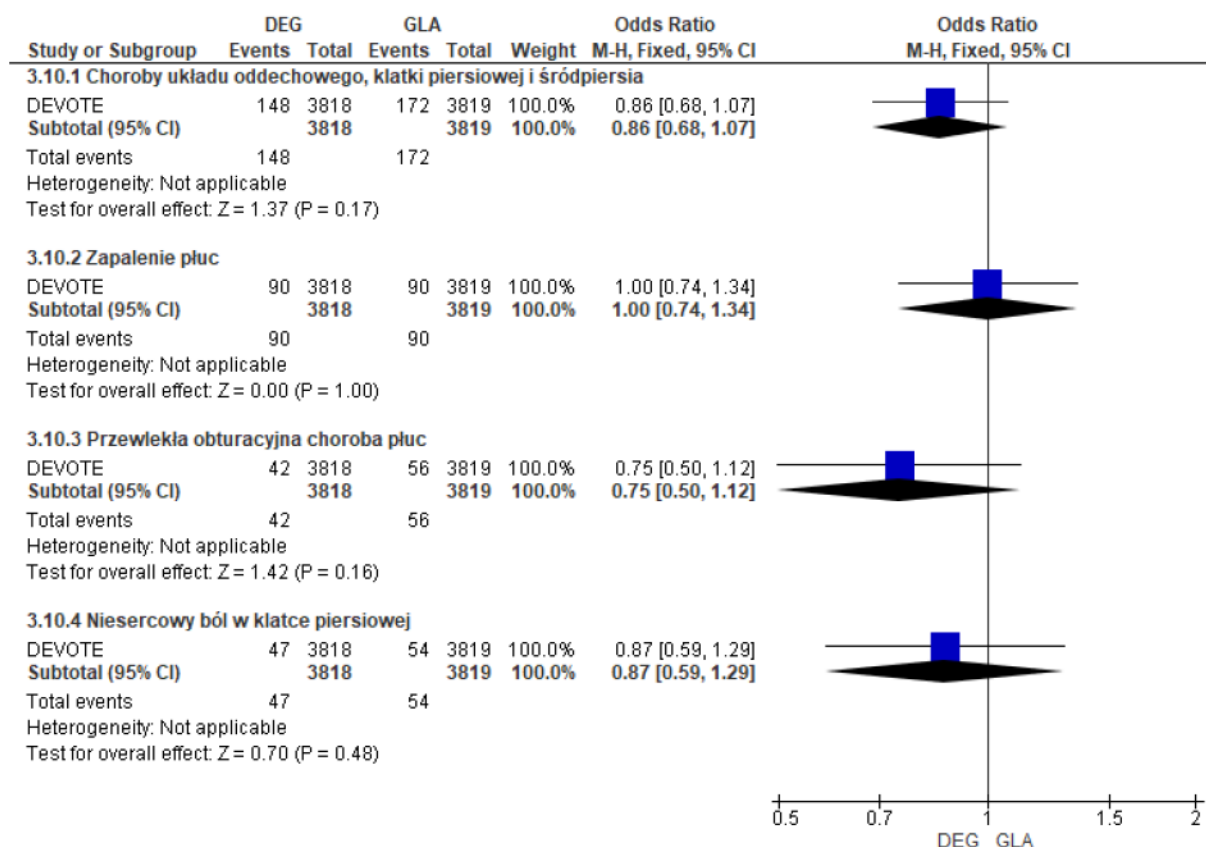
- zapalenie płuc (2% vs 2%): OR=1,00 [95%CI: 0,74; 1,34], p=ns; RD=0,00001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- przewlekła obturacyjna choroba płuc (1% vs 2%): OR=0,75 [95%CI: 0,50; 1,12], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; 0,001], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;

- niesercowy ból w klatce piersiowej (1% vs 1%): OR=0,87 [95%CI: 0,59; 1,29], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

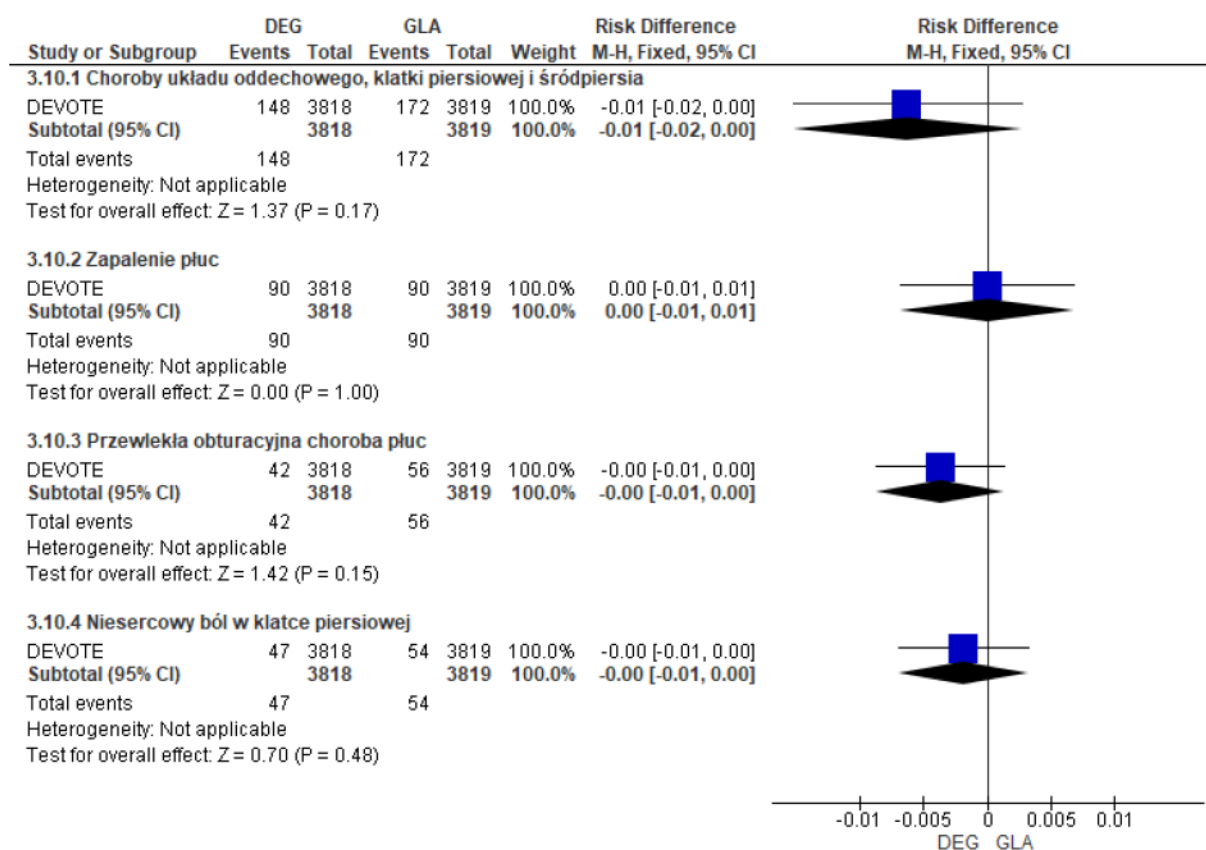
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	148 (4) / 172 (5)	3 818 / 3 819	0,86 [0,68; 1,07]	ns	-0,01 [-0,02; 0,003]	ns	na
Zapalenie płuc	90 (2) / 90 (2)	3 818 / 3 819	1,00 [0,74; 1,34]	ns	0,00001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Przewlekła obturacyjna choroba płuc	42 (1) / 56 (2)	3 818 / 3 819	0,75 [0,50; 1,12]	ns	-0,004 [-0,01; 0,001]	ns	na
Niesercowy ból w klatce piersiowej	47 (1) / 54 (1)	3 818 / 3 819	0,87 [0,59; 1,29]	ns	-0,002 [-0,01; 0,003]	ns	na

Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (OR).



Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RD).

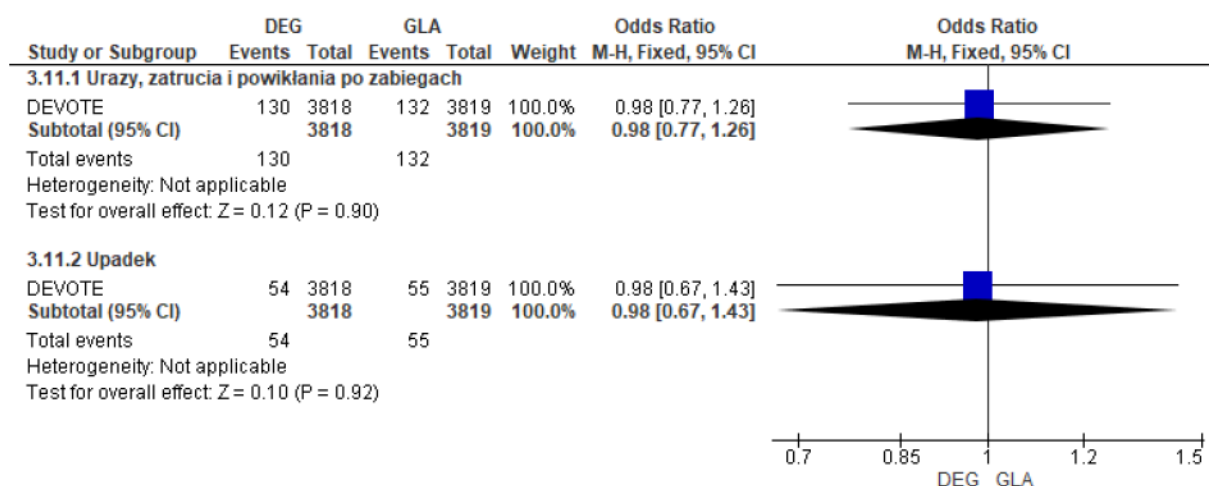
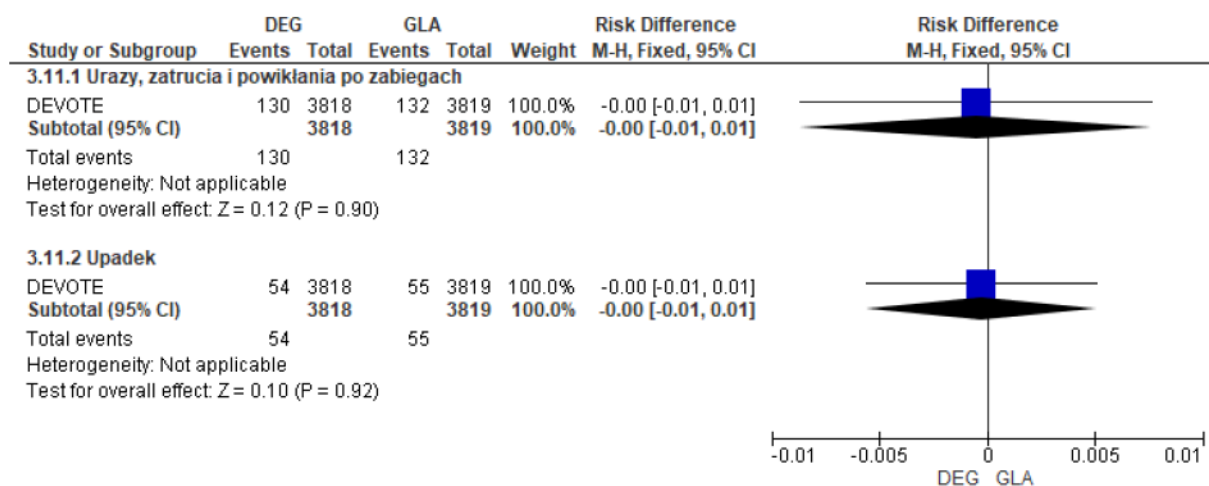


6.2.9 Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach

Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE wykazała, że dla mediany czasu obserwacji 1,99 roku, urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach występowały ze zbliżoną częstością w grupie DEG oraz GLA (3% vs 4%): OR=0,98 [95%CI: 0,77; 1,26], p=ns; RD=-0,0005 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na, z czego upadek również wystąpił u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach (1% vs 1%): OR=0,98 [95%CI: 0,67; 1,43], p=ns; RD=-0,0003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	130 (3) / 132 (4)	3 818 / 3 819	0,98 [0,77; 1,26]	ns	-0,0005 [-0,01; 0,01]	ns	na
Upadek	54 (1) / 55 (1)	3 818 / 3 819	0,98 [0,67; 1,43]	ns	-0,0003 [-0,01; 0,01]	ns	na

Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (OR).

Rys. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (RD).


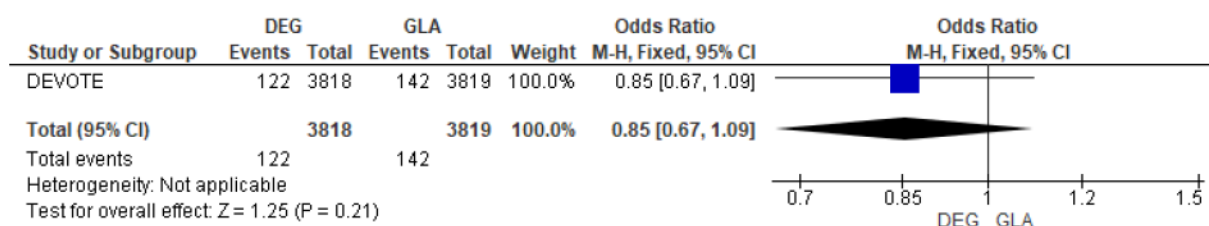
6.2.10 Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania

Uwzględniając poszczególne poważne zdarzenia niepożądane w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA, zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach (3% vs 4%): OR=0,85 [95%CI: 0,67; 1,09], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

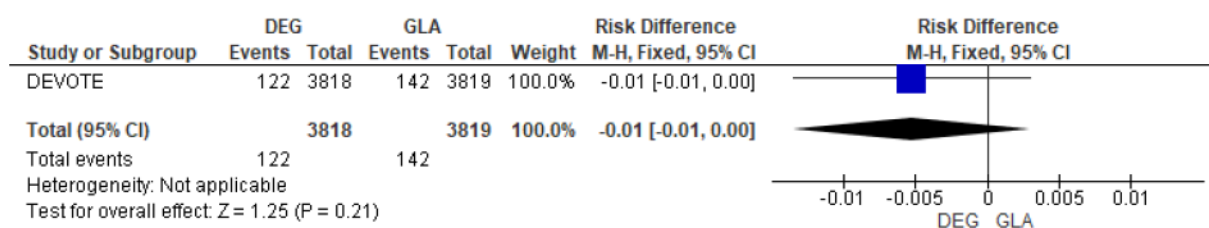
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania	122 (3) / 142 (4)	3 818 / 3 819	0,85 [0,67; 1,09]	ns	-0,01 [-0,01; 0,003]	ns	na

Rys. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (OR).



Rys. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (RD).



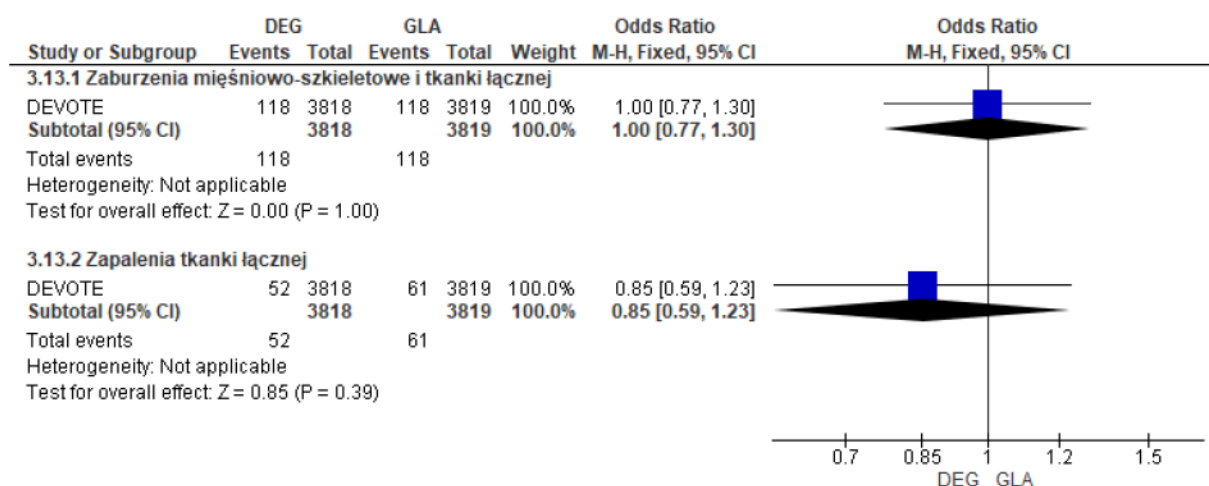
6.2.11 Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA dla mediany czasu obserwacji 1,99 roku wykazała, że zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach (3% vs 3%): OR=1,00 [95%CI: 0,77; 1,30], p=ns; RD=0,00001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na - w tym także zapalenie tkanki łącznej (1% vs 2%): OR=0,85 [95%CI: 0,59; 1,23], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

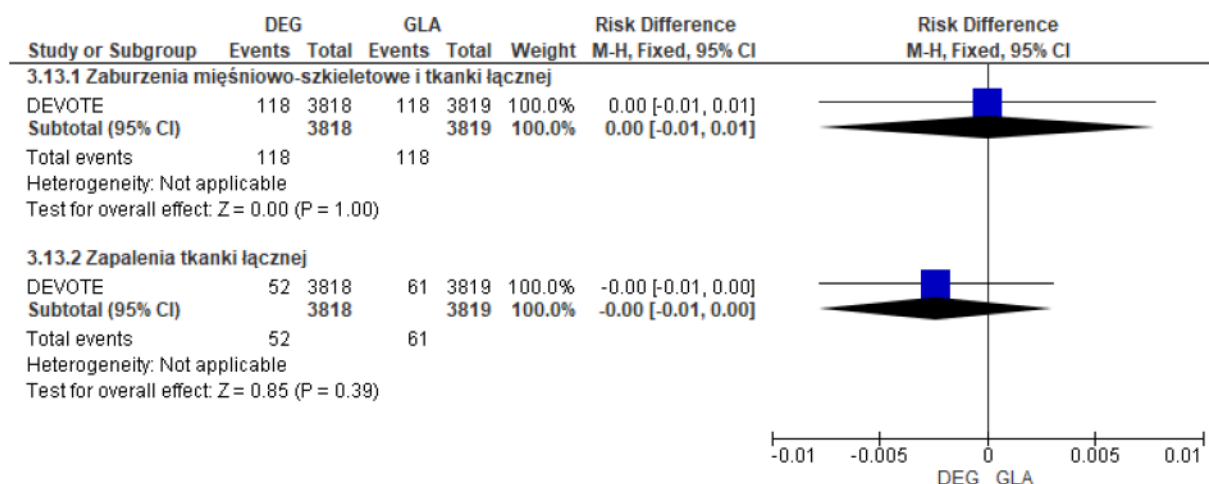
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	118 (3) / 118 (3)	3 818 / 3 819	1,00 [0,77; 1,30]	ns	0,00001 [-0,01; 0,01]	ns	na
Zapalenia tkanki łącznej	52 (1) / 61 (2)	3 818 / 3 819	0,85 [0,59; 1,23]	ns	-0,002 [-0,01; 0,003]	ns	na

Rys. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (OR).



Rys. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (RD).



6.2.12 Nowotwory łagodne, złośliwe i nieklasyfikowalne

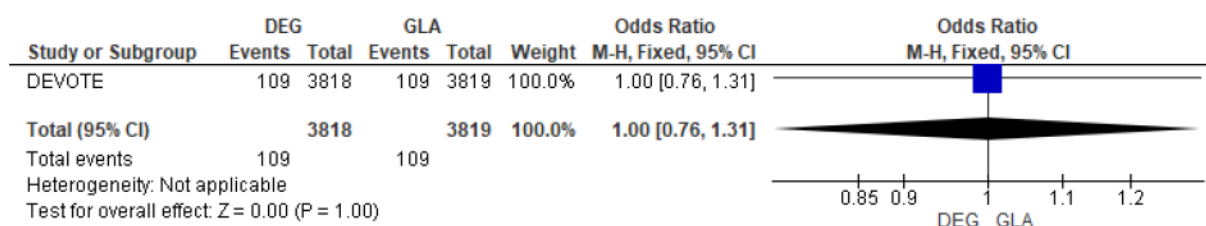
Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA, dotycząca poważnych zdarzeń niepożądanych wykazała, że nowotwory łagodne, złośliwe i nieklasyfikowalne (włączając cysty i polipy) występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach (3% vs 3%): OR=1,00 [95%CI: 0,76; 1,31], p=ns; RD=0,00001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieklasyfikowalne.

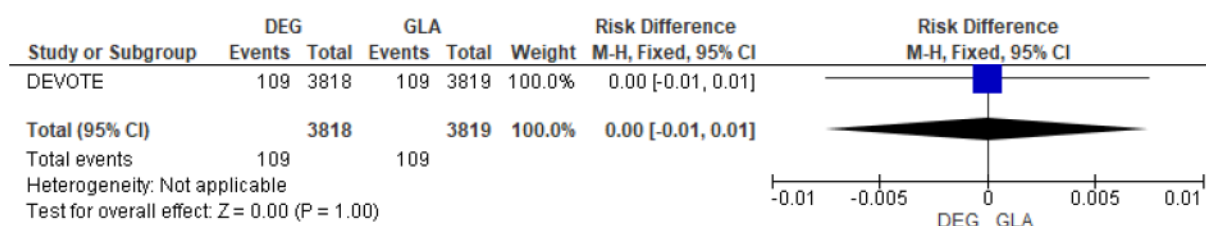
Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieklasyfikowalne*	109 (3) / 109 (3)	3 818 / 3 819	1,00 [0,76; 1,31]	ns	0,00001 [-0,01; 0,01]	ns	na

* Włączając cysty i polipy.

Rys. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieklasyfikowalne (OR).



Rys. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieklasyfikowalne (RD).



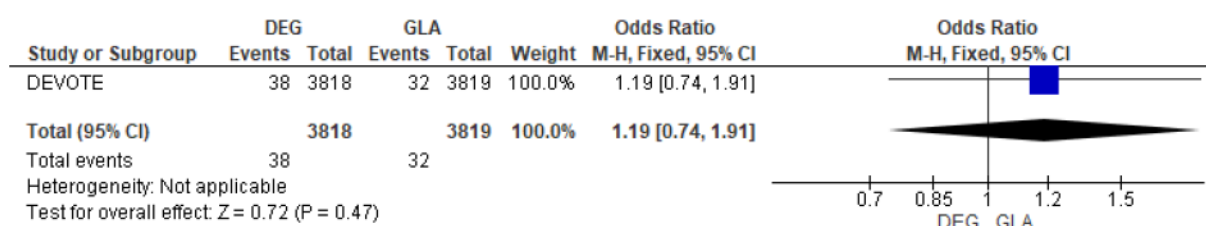
6.2.13 Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE, zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych występowały ze zbliżoną częstością w obydwu analizowanych grupach (1% vs 1%): OR=1,19 [95%CI: 0,74; 1,91], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,003; 0,006], p=ns; NNH_{1,99} roku=na.

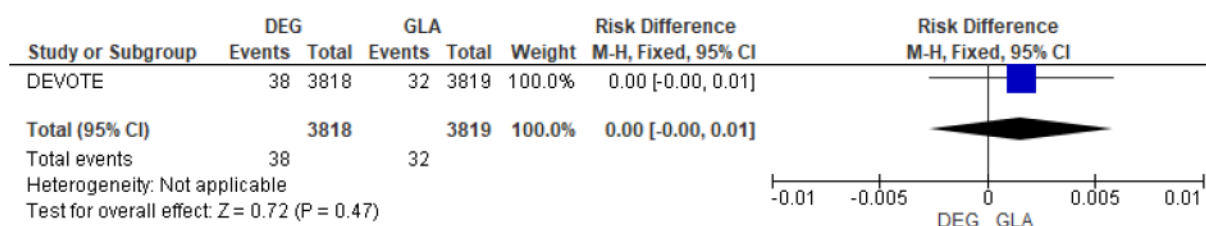
Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych	38 (1) / 32 (1)	3 818 / 3 819	1,19 [0,74; 1,91]	ns	0,002 [-0,003; 0,006]	ns	na

Rys. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych (OR).



Rys. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych (RD).



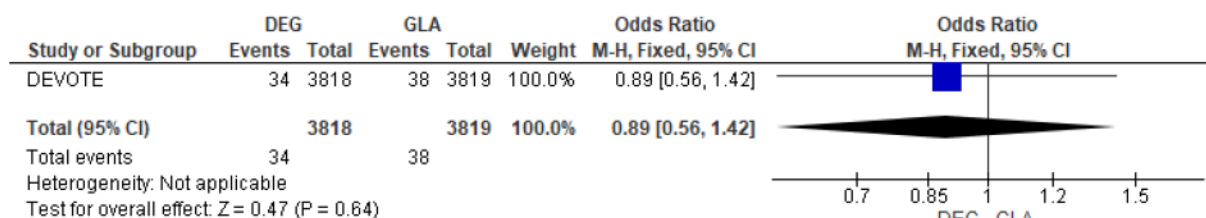
6.2.14 Zaburzenia psychiczne

Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA, dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych, zaburzenia psychiczne występowały u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (1% vs 1%): OR=0,89 [95%CI:0,56; 1,42], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

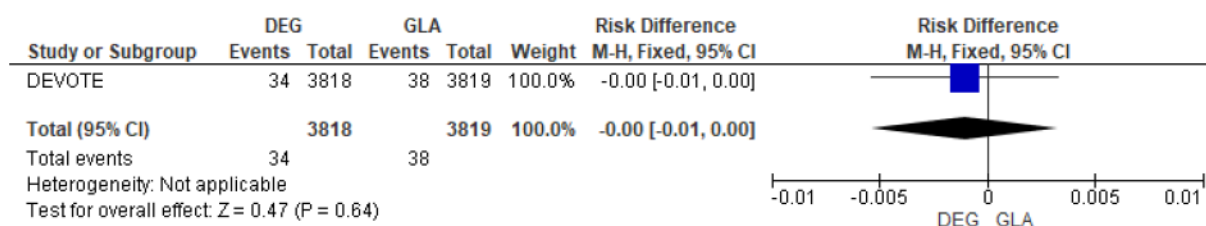
Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia psychiczne.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zaburzenia psychiczne	34 (1) / 38 (1)	3 818 / 3 819	0,89 [0,56; 1,42]	ns	-0,001 [-0,01; 0,003]	ns	na

Rys. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia psychiczne (OR).



Rys. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia psychiczne (RD).



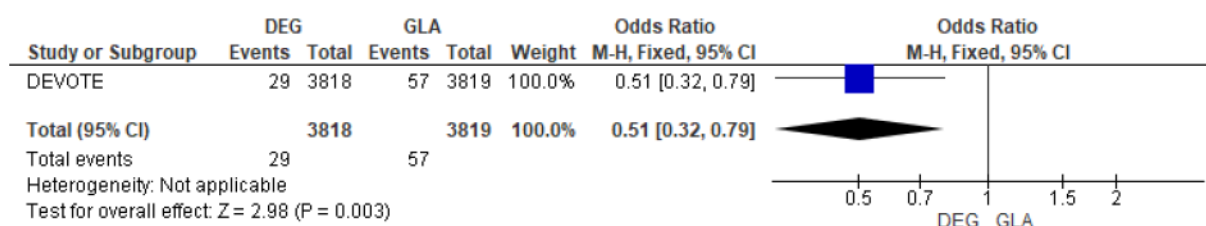
6.2.15 Schorzenia układu krwionośnego i chłonnego

W wyniku analizy bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE stwierdzono, że schorzenia układu krwionośnego i chłonnego (jako poważne zdarzenia niepożądane) występowały z **istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie DEG** w porównaniu do grupy GLA (1% vs 2%): OR=0,51 [95%CI: 0,32; 0,79], p=0,003; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,003], p=0,002; NNH_{1,99 roku}=na.

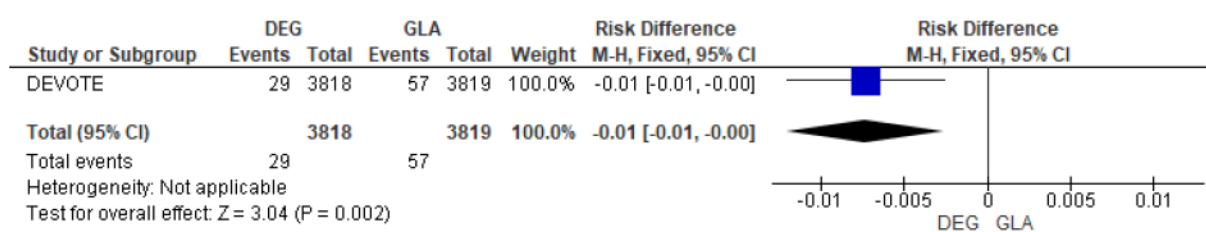
Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Schorzenia układu krwionośnego i chłonnego.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Schorzenia układu krwionośnego i chłonnego	29 (1) / 57 (2)	3 818 / 3 819	0,51 [0,32; 0,79]	0,003	-0,01 [-0,01; -0,003]	0,002	na

Rys. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Schorzenia układu krwionośnego i chłonnego (OR).



Rys. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Schorzenia układu krwionośnego i chłonnego (RD).



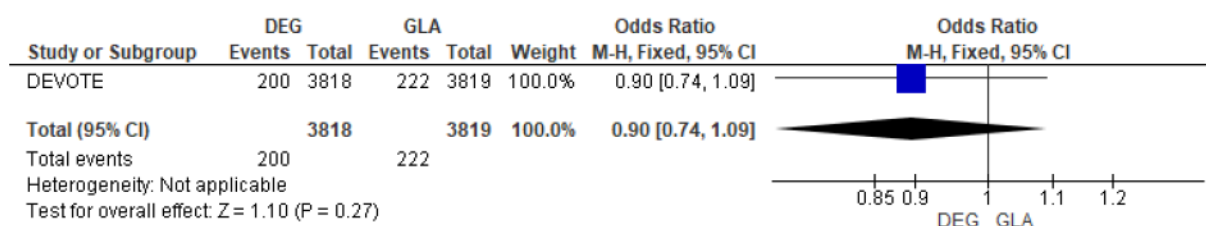
6.3 Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia

Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA wskazują, że zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia występowały z porównywalną częstością w obydwu grupach (5% vs 6%): OR=0,90 [95%CI: 0,74; 1,09], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,0005], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

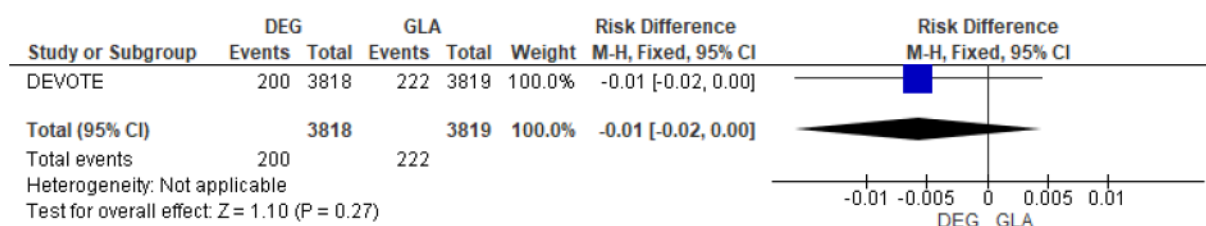
Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia.	200 (5) / 222 (6)	3 818 / 3 819	0,90 [0,74; 1,09]	ns	-0,01 [-0,02; 0,0005]	ns	na

Rys. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (OR).



Rys. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (RD).



6.4 Nowotwory

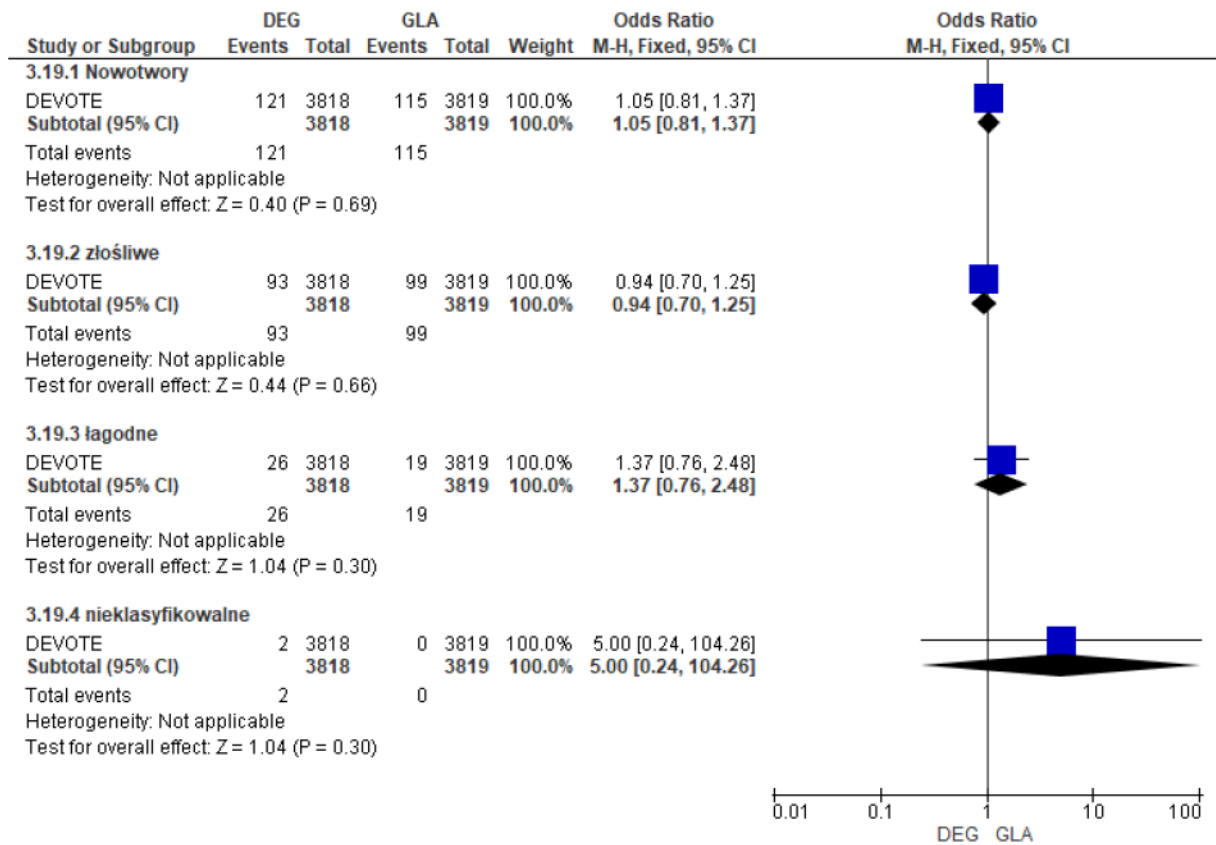
Wyniki analizy bezpieczeństwa dla mediany czasu obserwacji 1,99 roku w badaniu DEVOTE, wskazują, że nowotwory występowały ze zbliżoną częstością w grupie insuliny degludec oraz insuliny glargine (3% vs 3%): OR=1,05 [95%CI: 0,81; 1,37], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na, w tym również z porównywalną częstością występowały następujące nowotwory:

- złośliwe (3% vs 3%): OR=0,94 [95%CI: 0,70; 1,25], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- łagodne (<1% vs <1%): OR=1,37 [95%CI: 0,76; 2,48], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,002; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- nieklasyfikowalne (<1% vs 0): OR=5,00 [95%CI: 0,24; 104,26], p=ns; RD=0,0005 [95%CI: -0,0004; 0,001], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

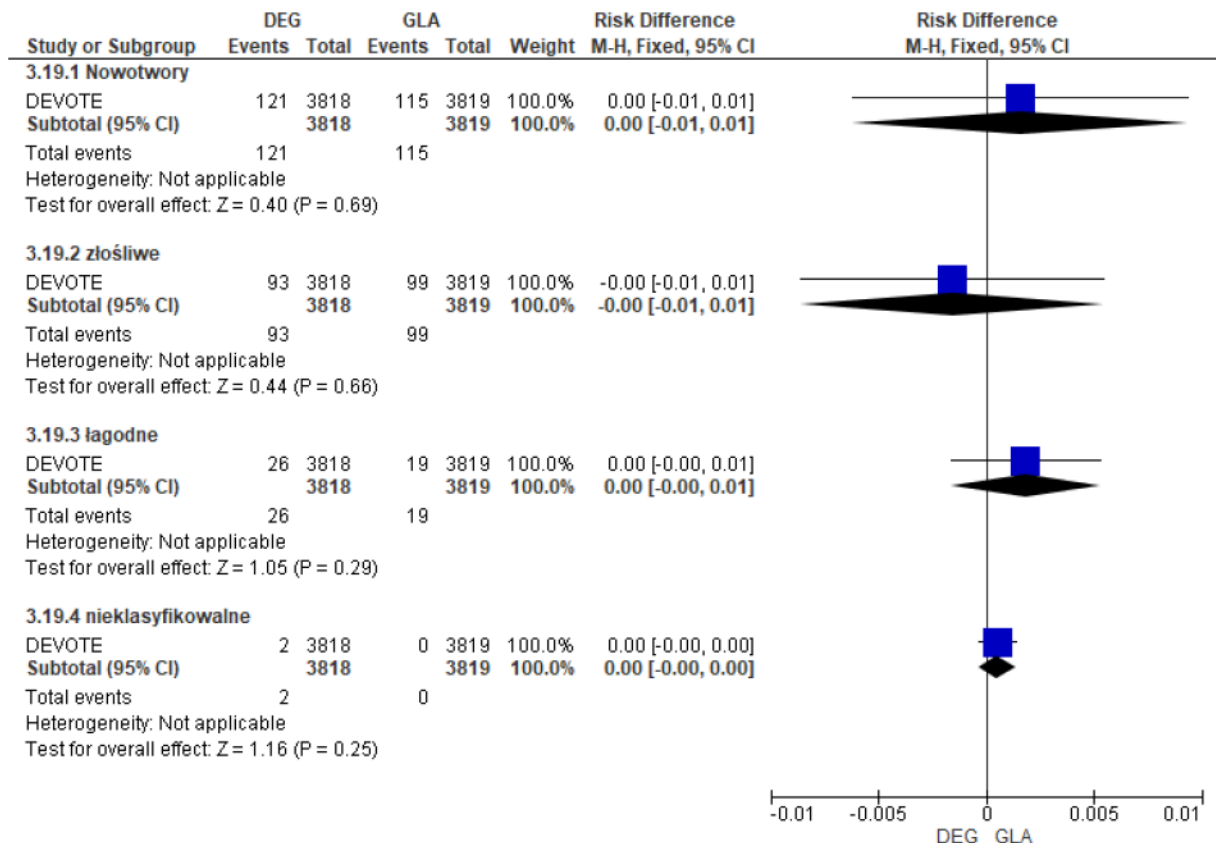
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Nowotwory.

Zdarzenie niepożądane	ni (%) / nk (%)	Ni / Nk	OR [95%CI]	p	RD [95%CI]	p	NNH [95%CI]
Nowotwory	121 (3) / 115 (3)	3 818 / 3 819	1,05 [0,81; 1,37]	ns	0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
złośliwe	93 (3) / 99 (3)	3 818 / 3 819	0,94 [0,70; 1,25]	ns	-0,002 [-0,01; 0,01]	ns	na
łagodne	26 (<1) / 19 (<1)	3 818 / 3 819	1,37 [0,76; 2,48]	ns	0,002 [-0,002; 0,01]	ns	na
nieklasyfikowalne	2 (<1) / 0	3 818 / 3 819	5,00 [0,24; 104,26]	ns	0,0005 [-0,0004; 0,001]	ns	na

Rys. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Nowotwory (OR).



Rys. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Nowotwory (RD).



7 Analiza efektywności praktycznej

W celu oceny efektywności praktycznej poszukiwano badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie insuliny degludec w porównaniu z wybranymi komparatorami w leczeniu chorych z cukrzycą typu 1 lub 2 na podstawie twardych punktów końcowych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny dowodów naukowych w bazach PubMed, Embase, *the Cochrane Library* i *Centre for Reviews and Dissemination* z datą odcięcia 5 października 2022 r. zgodnie z zaprojektowanymi strategiami (patrz rozdz. 3.3).

Ostatecznie do analizy włączono 1 badanie (Jensen 2020) dotyczące efektywności praktycznej dla insuliny degludec w leczeniu analizowanej populacji chorych z cukrzycą na podstawie twardych punktów końcowych.

Biorąc pod uwagę, zawężenie kryteriów w zakresie punktów końcowych (ocena twardych punktów końcowych), w celu uwzględnienia dodatkowych dowodów naukowych dla insuliny degludec, założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań. W ramach dodatkowych dowodów naukowych dla badań efektywności praktycznej uwzględniono badania niezależnie od ocenianych punktów końcowych, przeprowadzone w populacji ≥ 1000 chorych (patrz rozdz. 8.3).

Listę publikacji włączonych do opracowania przedstawiono w aneksie 14.5. (brak badań oceny efektywności praktycznej).

Listę publikacji wykluczonych z opracowania przedstawiono w aneksie 14.6.

7.1 Jensen 2020

Badanie Jensen 2020 było obserwacyjnym badaniem kohortowym. Jego celem była ocena ryzyka związanego z występowaniem poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, ciężkiej hipoglikemii oraz śmiertelności (bez względu na przyczynę) w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 1 oraz typu 2, rozpoczynających przyjmowanie insuliny bazowej - insuliny degludec lub insuliny glargine U100. Badanie przeprowadzono w duńskiej populacji dorosłych chorych, którzy rozpoczęli leczenie insuliną degludec lub insuliną glargine w latach 2016-2017. Uzyskane dane pochodziły z Duńskiego Krajowego Rejestru Pacjentów (ang. *Danish National Patient Registry*, DNPR). Data rozpoczęcia przyjmowania insuliny degludec oraz insuliny glargine została wyznaczona indywidualnie dla każdego pacjenta. Okres obserwacji kończono w momencie przyjęcia przez chorego innego produktu insulinowego po insulinie bazowej.

Do badania włączono 5 159 chorych przyjmujących insulinę degludec oraz 4 041 chorych stosujących insulinę glargine. Średnia wieku chorych wynosiła 65,6 roku. Szczegółową charakterystykę pacjentów włączonych do niniejszego badania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tab. 68. Charakterystyka chorych w badaniu Jensen 2020.

Charakterystyka	DEG (N=5 159)	GLA (N=4 041)	p
Wiek - średnia, lata (SD)	66 (13)	65 (15)	ns
Płeć żeńska, %	39,6	40,0	ns
Płeć męska, %	60,4	60,0	ns
Czas trwania cukrzycy - średnia, lata (SD)	13 (7)	10 (7)	<0,0001
Cukrzyca typu 1, %	4,8	8,2	<0,0001
Cukrzyca typu 2, %	95,2	91,8	<0,0001
Dawka insuliny - mediana, IU/dzień (IQR)	38 (24-58)	28 (19-43)	<0,001
MACE w trakcie obserwacji, n (%)	81 (1,6)	76 (1,9)	ns
Poważna hipoglikemia w trakcie obserwacji, n (%)	35 (0,7)	24 (0,6)	ns
Poważna hipoglikemia przed rozpoczęciem badania, n (%)	251 (4,9)	152 (3,8)	0,01
Zgon w trakcie obserwacji, n (%)	215 (4,2)	369 (9,1)	<0,0001

IQR - rozstęp międzykwartylowy (ang. *interquartile range*)

Rezultaty, dotyczące przyjętych w badaniu punktów końcowych, przedstawiono w postaci wykresów, otrzymanych w wyniku analizy Kaplana-Meiera (MACE - Rys. 84, poważna hipoglikemia - Rys. 85, czas do zgonu chorego - Rys. 86). Oddzielenie się krzywych grup DEG oraz GLA na korzyść stosowania insuliny degludec można zaobserwować od samego początku w przypadku analizy dotyczącej czasu do wystąpienia pierwszego MACE oraz czasu do zgonu chorego. W przypadku analizy dotyczącej czasu do wystąpienia ciężkiej hipoglikemii wyniki są niejednoznaczne. Można wnioskować, że przez pierwsze ok. pół roku terapii korzystniejsze jest stosowanie insuliny degludec. Wyniki dotyczące ok. 6-12 miesięcy terapii przemawiają natomiast na korzyść stosowania insuliny glargine. Należy uwzględnić jednak fakt, że wyniki dotyczące ostatniego pół roku obserwacji są reprezentowane przez ok. połowę badanej populacji. W badaniu oszacowano również wartości HR związane z występowaniem analizowanych zdarzeń. Wartości te odpowiednio skorygowano m.in. w zależności od wieku, płci, czasu trwania czy typu cukrzycy. Otrzymano następujące skorygowane wyniki DEG vs GLA:

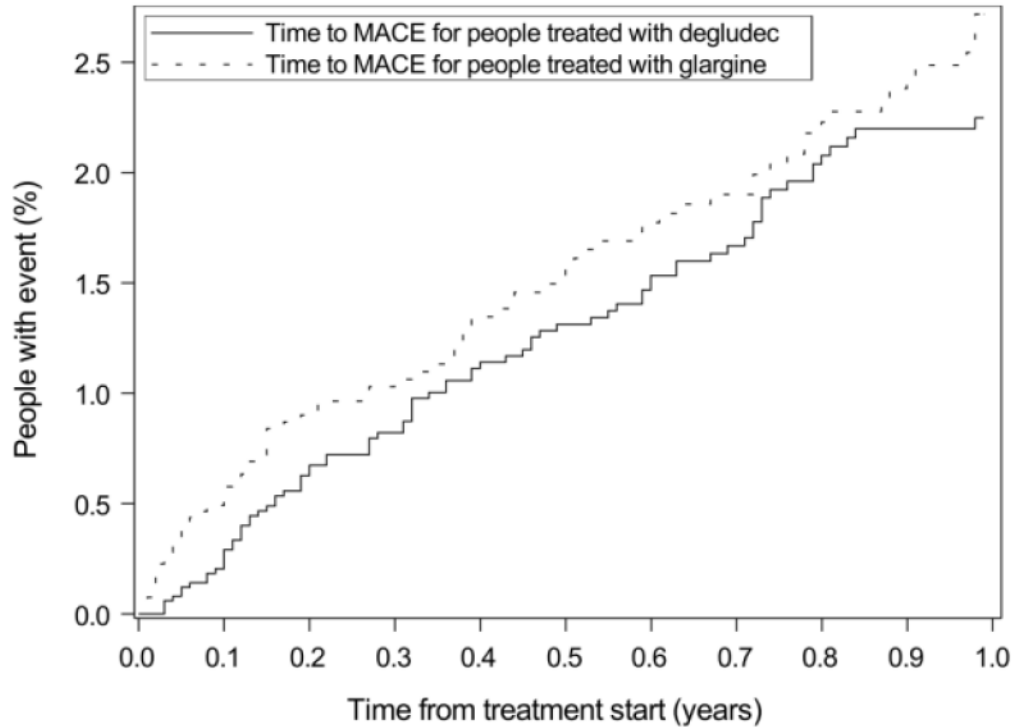
- porównywalne ryzyko wystąpienia MACE: HR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,19], p=ns;
- porównywalne ryzyko wystąpienia ciężkiej hipoglikemii: HR=1,13 [95%CI: 0,66; 1,93], p=ns;
- **istotnie statystycznie niższe o 46% w grupie DEG** ryzyko zgonu: HR=0,54 [95%CI: 0,44; 0,65], p<0,0001.

Raportowano także 5 najczęstszych przyczyn zgonu chorych. Odpowiednio w grupach DEG vs GLA następujące ilości chorych umarły z powodu:

- nowotworu złośliwego trzustki (niesprecyzowany): 7 osób (3%) vs 22 osoby (6%);
- nowotworu złośliwego nieokreślonej części oskrzela lub płuca: 10 osób (5%) vs 17 osób (5%);
- nowotworu złośliwego nakładających się miejsc trzustki: 8 osób (4%) vs 15 osób (4%);

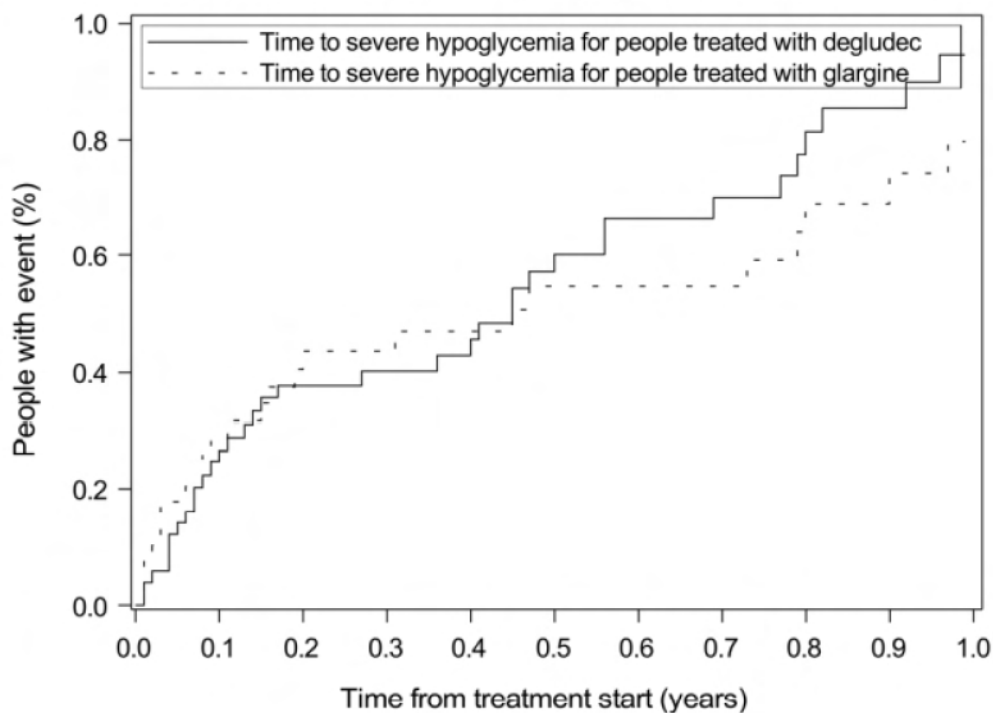
- źle/nieodpowiednio zdefiniowana lub nieznaną przyczyną zgonu: 7 osób (3%) vs 12 osób (3%);
- niewydolność serca (niesprecyzowana): 7 osób (3%) vs 7 osób (2%).

Rys. 84. Analiza Kaplana-Meiera dotycząca MACE w badaniu Jensen 2020.



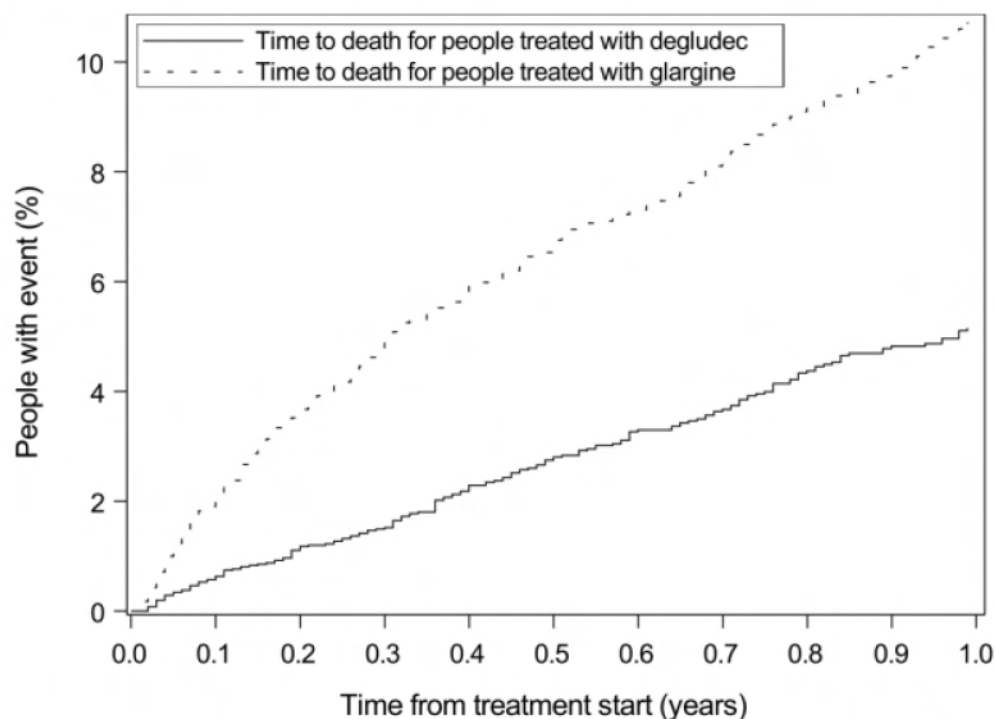
Degludec	5159	4560	4205	3812	3534	3312	3023	2722	2443	2181	2009
Glargine	4041	3480	3153	2902	2703	2513	2355	2174	1987	1808	1677

Rys. 85. Analiza Kaplana-Meiera dotycząca poważnej hipoglikemii w badaniu Jensen 2020.



Degludec	5159	4561	4216	3830	3555	3335	3049	2752	2478	2213	2036
Glargine	4041	3491	3172	2921	2731	2543	2390	2210	2029	1843	1713

Rys. 86. Analiza Kaplana-Meiera dotycząca czasu do zgonu chorego w badaniu Jensen 2020.



Degludec	5159	4554	4203	3806	3521	3292	3001	2699	2417	2151	1974
Glargine	4041	3469	3123	2848	2636	2434	2271	2077	1893	1708	1575

Podsumowując wyniki badania Jensen 2020, wykazano istotną statystycznie przewagę insuliny degludec nad insuliną glargine w zakresie ryzyka zgonu. Wyniki grupy insuliny degludec wskazują na blisko dwukrotną redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu do insuliny glargine. Sugeruje to, że insulina degludec charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w szczególności w zakresie wspomnianego punktu końcowego, w zestawieniu z drugą insuliną długodziałającą. Fakt ten powinien być ważnym czynnikiem uwzględnianym przy wyborze strategii terapeutycznej w codziennej praktyce klinicznej.

7.2 Ocena jakości badań

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

Ocenę jakości badań dotyczących efektywności praktycznej insuliny degludec przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Badanie	Dobór pacjentów (1)	Dobór pacjentów (2)	Dobór pacjentów (3)	Dobór pacjentów (4)	Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych (1)	Ocena efektów zdrowotnych (2)	Ocena efektów zdrowotnych (3)	Podsumowanie
Jensen 2020	we sposób właściwy reprezentuje średnie ryzyko występowania MACE w populacji (a*)	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji (a*)	wiarygodna dokumentacja (a*)	tak (a*)	grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem odsetka chorych z poważną hipoglikemią przed rozpoczęciem badania (a*), a także pod względem wieku, płci, MACE w trakcie obserwacji (b*)	łączenie rekordów (b*)	tak (1 rok) (a*)	tak (a*)	9/9

8 Dodatkowe dowody naukowe

Z uwagi na potencjalnie dużą liczbę heterogenicznych badań pierwotnych oraz wcześniejszą ocenę i refundację insuliny degludec, niniejsza analiza obejmuje najnowsze i najbardziej istotne klinicznie dowody naukowe. Z uwagi na ograniczenia badań włączonych do części właściwej przeglądu, a także biorąc pod uwagę, zawężenie kryteriów w zakresie punktów końcowych (ocena twardych punktów końcowych), w celu uwzględnienia dodatkowych dowodów naukowych dla insuliny degludec, założono rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań. W ramach dodatkowych dowodów naukowych uwzględniono:

- **opracowania wtórne** niezależnie od ocenianych punktów końcowych: włączono badania najnowsze, a więc opublikowane od 2021 roku, przyjmując, że stanowią najbardziej aktualne źródło danych o skuteczności i bezpieczeństwie insuliny degludec;
- **badania pierwotne** nieuwzględnione we włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych opracowaniach wtórnych (opublikowane po dacie odcięcia zastosowanej w opracowaniach);
- **badania oceniające efektywność praktyczną** niezależnie od ocenianych punktów końcowych, przeprowadzone w populacji ≥ 1000 chorych.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono:

- 7 opracowań wtórnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine/detemir u chorych na cukrzycę (rozdz. 8.1);
- 2 randomizowane badania kliniczne nieuwzględnione we włączonych w ramach dodatkowych dowodów naukowych opracowaniach wtórnych (opublikowane po dacie odcięcia zastosowanej w opracowaniach), oceniające skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji chorych z cukrzycą (rozdz. 8.2);
- 7 badań oceniających efektywność praktyczną insuliny degludec w populacji chorych na cukrzycę (Rozdz. 8.3).

8.1 Opracowania wtórne

8.1.1 Metody badań

Tab. 70. Opracowania wtórne włączone do dodatkowych dowodów naukowych - metody badań.

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje
Hemmingsen 2021	Przegląd systematyczny, którego celem była ocena długoterminowych efektów terapii (ultra)długodziałającymi analogami insuliny w porównaniu z terapią insuliną NPH lub innymi (ultra)długodziałającymi analogami insuliny u chorych z cukrzycą typu 1.	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Scopus, clinicaltrials.gov, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) z data odcięcia 24 sierpnia 2020 r.	Randomizowane badania kliniczne, trwające co najmniej 24 tygodnie	Chorzy z cukrzycą typu 1, niebędący w ciąży	Długodziałające analogi insuliny (insulina glargine U100 lub insulina detemir) i ich insuliny biopodobne; ultradługodziałające analogi insuliny (insulina glargine U300 lub insulina degludec); insulina NPH.
Mannucci 2021	Meta-analiza, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa różnych długo- i krótkodziałających analogów insuliny w leczeniu cukrzycy typu 2.	PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials z datą odcięcia 20 maja 2020 r.	Randomizowane badania kliniczne, trwające co najmniej 24 tygodnie	Dorośli chorzy (w wieku ≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2	Analogi insuliny (lispro, aspart, glulizyna, detemir, glargine, degludec), insulina NPH
Martin 2021	Przegląd systematyczny i meta-analiza, których celem było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insulin bazowych drugiej generacji (glargine U300 i degludec U100) vs insulina NPH i pierwsza generacji insulin bazowych (glargine U100 i detemir) w leczeniu dorosłych chorych z cukrzycą typu 1.	PubMed, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Google Scholar z datą odcięcia 12 stycznia 2021 r.	Randomizowane badania kliniczne, opublikowane w latach 2000-2019	Dorośli chorzy (w wieku ≥ 18 lat) z cukrzycą typu 1	Insuliny bazowe drugiej generacji, insulina NPH, insulina glargine U100, insulina detemir

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje
Martin 2022	Przegląd systematyczny oraz pośrednie porównanie terapii przeprowadzone w celu porównania skuteczności, bezpieczeństwa i kosztów związanych ze stosowaniem Deg-100 oraz Gla-300 w leczeniu cukrzycy typu 1.	MEDLINE, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov oraz Google Scholar przeszukano z datą odcięcia 15 października 2021 r.	Randomizowane badania kliniczne, trwające co najmniej 12 tygodni.	Dorośli chorzy (w wieku ≥ 18 lat) z cukrzycą typu 1	Insulina degludec U100, insulina glargine U300, insulina glargine U100
Sethi 2022 ⁵	Przegląd systematyczny, którego celem było przedstawienie aktualnych dowodów naukowych, dotyczących rozpoczynania oraz intensyfikacji terapii insuliną glargine 100 U/ml (Gla-100) w porównaniu do innych insulin u chorych z cukrzycą typu 2.	PubMed (MEDLINE), EMBASE, the Cochrane Central Register of controlled clinical trials databases przeszukane z data odcięcia 30 września 2020 r.	Randomizowane badania kliniczne, nierandomizowane badania kliniczne lub badania porównawcze, badania obserwacyjne (prospektywne lub retrospektywne), badania kliniczno-kontrolne oraz badania przekrojowe z udziałem co najmniej 50 pacjentów. Czas trwania badań wynosił co najmniej 3 tygodnie.	Dorośli chorzy (w wieku ≥ 18 lat) z cukrzycą typu 2	Insulina glargine 100 U/ml, inne insuliny (mieszanki, koformulacje i druga generacja insulin bazowych)
Vargas-Uricoechea 2021	Przegląd systematyczny przeprowadzony w celu dostarczenia aktualnych informacji na temat przydatności stosowania insuliny bazowej u pacjentów z cukrzycą typu 2.	PubMed i MEDLINE, BIOSIS, Scopus, EMBASE, ClinicalTrials.gov, Google Scholar, Springer Online Archives Collection	Randomizowane badania kliniczne opublikowane od stycznia 2000 do czerwca 2021	Chorzy z cukrzycą typu 2	Insulina NPH, glargine, degludec, detemir oraz insulina bazowa
Yang 2022	Przegląd systematyczny i meta-analiza, których celem było ustalenie, która z ocenianych insulin	Cochrane Library,	Randomizowane badania kliniczne	Chorzy z cukrzycą	Insulina degludec, insulina glargine

⁵ Badanie Sethi 2022 nie zostało włączone do części właściwej niniejszego raportu pomimo faktu, iż zawierało ono badanie RCT włączone do niniejszej analizy, z uwagi na to że nie przedstawiono w nim wyników dotyczących twardych punktów końcowych.

Badanie	Metoda badania, cel	Bazy danych, data odcięcia	Rodzaj badań	Populacja	Interwencje
	- insulina degludec czy insulina glargine - jest skuteczniejsza w zakresie redukcji wahań dotyczących kontroli glikemii.	PubMed, Embase, Web of Science, Chinese Biomedical Literature Database (CBM), Chinese National Knowledge Infrastructure (CNKI), VIP database, Wanfang database. Besides, Clinical Trials (ClinicalTrials.gov) przeszukano z datą odcięcia 30 listopada 2021 r.			

NPH - obojętna insulina protaminowa Hagedorna (ang. *neutral protamin Hagedorn*).

8.1.2 Wyniki i wnioski

Zgodnie z wynikami najnowszych opracowań wtórnych skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insulinami glargine i detemir jest porównywalna w zakresie kontroli glikemii (m.in. zmiana HbA_{1c}, FPG) przy co najmniej zbliżonej częstości wystąpienia hipoglikemii, zarówno w leczeniu chorych z cukrzycą typu 1, jak i z cukrzycą typu 2. Wyniki opracowań wtórnych wykazały także zbliżoną skuteczność insuliny degludec i insuliny detemir w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.

Tab. 71. Opracowania wtórne włączone do dodatkowych dowodów naukowych - wyniki oraz wnioski.

Badanie	Główne wyniki	Wnioski
Hemmingsen 2021	Insulina degludec vs insulina detemir w leczeniu cukrzycy typu 1: Jakość życia: ocena zdrowia fizycznego: MD=-0,60 [95%CI: -1,83; 0,63], p=ns; ocena zdrowia psychicznego: MD=-3,00 [-4,44; -1,56], p<0,0001 ⁶ ; Ciężka hipoglikemia: RR=1,17 [95%CI: 0,81; 1,69], p=ns;	Dla wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych porównujących analogi insulin ze sobą nawzajem nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami. Nie przedstawiono wniosków specyficznych dla porównania

⁶ Wynik istotny statystycznie na korzyść stosowania insuliny detemir.

Badanie	Główne wyniki	Wnioski
	<p>Ciężka hipoglikemia (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=1,30 [95%CI: 0,80; 2,12], p=ns;</p> <p>Hipoglikemia zgłaszana jako poważne zdarzenie niepożądane: RR=0,92 [95%CI: 0,37; 2,32], p=ns;</p> <p>Hipoglikemia zgłaszana jako poważne zdarzenie niepożądane (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=2,01 [95%CI: 0,37; 10,84], p=ns;</p> <p>Całkowita śmiertelność⁷: RR=ne;</p> <p>Całkowita śmiertelność (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej)⁷: RR=ne;</p> <p>Śmiertelność z przyczyn sercowo naczyniowych (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej)⁷: RR=ne;</p> <p>Śmiertelność z przyczyn sercowo naczyniowych⁷: RR=ne;</p> <p>Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem⁷: RR=ne;</p> <p>Udar niezakończony zgonem⁷: RR=ne;</p> <p>Schyłkowa niewydolność nerek: RR=ne;</p> <p>Ślepotą: RR=ne;</p> <p>Poważne zdarzenia niepożądane: RR=1,25 [95%CI: 0,76; 2,05], p=ns;</p> <p>Poważne zdarzenia niepożądane (oceniane wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=1,13 [95%CI: 0,60; 2,15], p=ns;</p> <p>Cukrzycowa kwasica ketonowa: RR=ne;</p> <p>Cukrzycowa kwasica ketonowa (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=5,03 [95%CI: 0,24; 103,99], p=ns;</p> <p>Inne niż poważne zdarzenia niepożądane: RR=1,02 [95%CI: 0,96; 1,08] p=ns;</p> <p>Inne niż poważne zdarzenia niepożądane (oceniane wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=1,03 [95%CI: 0,97; 1,10], p=ns;</p> <p>Wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych: RR=2,32 [95%CI: 0,38; 14,18], p=ns;</p> <p>Wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych (oceniane wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=5,03 [95%CI: 0,24; 103,99], p=ns;</p> <p>Nocna hipoglikemia: RR=1,04 [95%CI: 0,94; 1,15], p=ns;</p> <p>Nocna hipoglikemia (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=1,07 [95%CI: 0,94; 1,21], p=ns;</p> <p>Łagodna nocna hipoglikemia: RR=0,97 [95%CI: 0,86; 1,10], p=ns;</p>	<p>Deg z Gla/Det. Porównując natomiast wyniki uzyskane w populacji dzieci oraz dorosłych (bądź populacji łączonej) również nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami (z wyjątkiem objawowej, nocnej hipoglikemii, która w populacji dorosłych występowała z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie insuliny degludec).</p>

⁷ Pomimo oceny twardych PK w opracowaniu, nie zostało ono włączone do części właściwej przeglądu z uwagi na brak wyników dla DEG w zakresie tych punktów końcowych, a tym samym brak możliwości porównania z analizowanymi komparatorami.

Badanie	Główne wyniki	Wnioski
	<p>Łagodna nocna hipoglikemia (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=0,95 [95%CI: 0,79; 1,15], p=ns; Objawowa, nocna hipoglikemia: RR⁸=0,72 [95%CI: 0,15; 3,59], p=ns; Objawowa, nocna hipoglikemia (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=2,01 [95%CI: 0,37; 10,84], p=ns; Bezobjawowa nocna hipoglikemia: RR=0,91 [95%CI: 0,80; 1,03], p=ns; Bezobjawowa nocna hipoglikemia (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=0,90 [95%CI: 0,79; 1,04], p=ns; Ciężka nocna hipoglikemia: RR=1,12 [95%CI: 2,46], p=ns; Ciężka nocna hipoglikemia (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=1,01 [95%CI: 0,30; 3,41], p=ns; Łagodna/umiarkowana hipoglikemia: RR=1,02 [95%CI: 0,99; 1,05], p=ns; Łagodna/umiarkowana hipoglikemia (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=1,02 [95%CI: 0,99; 1,06], p=ns; HbA_{1c}: MD=0,05 [95%CI: -0,08; 0,18], p=ns; HbA_{1c} (oceniane wyłącznie w populacji dziecięcej): MD=0,11 [95%CI: -0,08; 0,30], p=ns; Chorzy z HbA_{1c}<7% bez ciężkiej hipoglikemii: RR=1,09 [95%CI: 0,84; 1,41], p=ns.</p> <p><u>Insulina degludec vs insulina glargine w leczeniu cukrzycy typu 1:</u> Jakość życia: ocena zdrowia fizycznego⁹: MD=-0,04 [95%CI: -1,21; 1,13], p=ns; ocena zdrowia psychicznego⁹: MD=-0,09 [95%CI: -1,03; 0,85], p=ns; Ciężka hipoglikemia: RR=1,22 [95%CI: 0,82; 1,82], p=ns; Ciężka hipoglikemia (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=ne; Hipoglikemia zgłaszana jako poważne zdarzenie niepożądane: RR=0,81 [95%CI: 0,40; 1,66], p=ns; Hipoglikemia zgłaszana jako poważne zdarzenie niepożądane (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=ne; Całkowita śmiertelność⁹: RR=1,34 [95%CI: 0,15; 11,93], p=ns; Śmiertelność z przyczyn sercowo naczyniowych: RR=0,65 [95%CI: 0,06; 7,15], p=ns;</p>	

⁸ Wynik osiągnięty wyłącznie w populacji dorosłych był istotny statystycznie na korzyść stosowania insuliny degludec: RR=0,38 [95%CI: 0,20; 0,72], p=0,003.

⁹ Porównanie uwzględnia zarówno dane opublikowane jak i dane nieopublikowane, zgodnie z metaanalizą przeprowadzoną w badaniu Hemmingsen 2021.

Badanie	Główne wyniki	Wnioski
	<p>Śmiertelność z przyczyn sercowo naczyniowych (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=ne; Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem: 0,98 [95%CI: 0,04; 24,01], p=ns; Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem (oceniany wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=ne; Udar niezakończony zgonem: RR=0,98 [95%CI: 0,04; 24,01], p=ns; Poważne zdarzenia niepożądane: RR=0,92 [95%CI: 0,58; 1,46], p=ns; Poważne zdarzenia niepożądane (oceniane wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=ne; Cukrzycowa kwasica ketonowa: RR=0,57 [95%CI: 0,05; 6,89], p=ns; Cukrzycowa kwasica ketonowa (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=ne; Inne niż poważne zdarzenia niepożądane: RR=1,02 [95%CI: 0,95; 1,10], p=ns; Inne niż poważne zdarzenia niepożądane (oceniane wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=ne; Wycofanie z powodu zdarzeń niepożądanych: RR=2,47 [95%CI: 0,72; 8,43], p=ns; Nocna hipoglikemia: RR=0,99 [95%CI: 0,91; 1,07], p=ns; Nocna hipoglikemia (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=0,50 [95%CI: 0,12; 2,08], p=ns; Łagodna nocna hipoglikemia: RR=0,98 [95%CI: 0,90; 1,07], p=ns; Objawowa, nocna hipoglikemia: RR=1,22 [95%CI: 0,72; 2,07], p=ns; Bezobjawowa nocna hipoglikemia: RR=0,84 [0,71; 1,00], p=ns; Ciężka nocna hipoglikemia: RR=1,39 [95%CI: 0,59; 3,27], p=ns; Łagodna/umiarkowana hipoglikemia: RR=1,02 [95%CI: 0,99; 1,04], p=ns; Łagodna/umiarkowana hipoglikemia (oceniana wyłącznie w populacji dziecięcej): RR=1,00 [0,82; 1,22], p=ns; HbA_{1c}: MD=0,10 [95%CI: 0,00; 0,21], p=ns; HbA_{1c}: MD=0,00 [95%CI: -0,55; 0,55], p=ns; Chorzy z HbA_{1c}<7% bez ciężkiej hipoglikemii: RR=0,92 [95%CI: 0,78; 1,10], p=ns.</p>	
Mannucci 2021	<p><u>Insulina degludec vs insulina glargine U100 w leczeniu cukrzycy typu 2:</u> HbA_{1c} w 24. tygodniu terapii: WMD=0,00 [95%CI: -0,10; 0,10], p=ns; HbA_{1c} w 52. tygodniu terapii: WMD=0,01 [95%CI: -0,07; 0,10], p=ns; FPG: WMD=-0,37 [95%CI: -0,53; -0,21], p=ns; BMI: WMD=0,10 [95%CI: -0,25; 0,44], p=ns; Hipoglikemia: OR=0,93 [95%CI: 0,73; 1,18], p=ns;</p>	<p>W pierwszej kolejności zalecane jest stosowanie długodziałających analogów insuliny jako insuliny bazowej w leczeniu cukrzycy typu 2. Nie określono szczegółowych preferencji w stosunku do któregośkolwiek z długodziałających analogów insuliny.</p>

Badanie	Główne wyniki	Wnioski
	<p>Ciężka hipoglikemia: OR=0,70 [95%CI: 0,32; 1,52], p=ns; Nocna hipoglikemia: OR=0,76 [95%CI: 0,62; 0,92], p=0,79; <u>Insulina degludec vs insulina glargine U300</u> HbA_{1c} w 24. tygodniu terapii: WMD=0,00 [95%CI: -0,07; 0,07], p=ns; HbA_{1c} w 52. tygodniu terapii: WMD=0,00 [95%CI: -0,09; 0,09], p=ns; FPG: WMD=-0,50 [95%CI: -0,76; -0,24], p=ns; BMI: WMD=0,38 [95%CI: -0,21; 0,97], p=ns; Hipoglikemia: OR=0,81 [95%CI: 0,46; 1,43], p=ns; Ciężka hipoglikemia: OR=0,64 [95%CI: 0,13; 3,24], p=ns; Nocna hipoglikemia: OR=0,74 [95%CI: 0,32; 1,72], p=ns.</p>	<p>Nie przedstawiono wniosków specyficznych dla bezpośredniego porównania Deg vs Gla/Det.</p>
Martin 2021	<p><u>Insulina glargine U100 vs insulina degludec U100 w leczeniu cukrzycy typu 1:</u> Zmiana HbA_{1c} (%): MD=0,00 [95%CI: -0,11; 0,10], p=ns; Potwierdzona hipoglikemia: RR=1,01 [95%CI: 0,97; 1,05], p=ns; HR=0,98 [95%CI: 0,83; 1,15], p=ns; Ciężka hipoglikemia: RR=1,14 [95%CI: 0,84; 1,44], p=ns; HR=1,25 [95%CI: 0,73; 2,14], p=ns; Nocna, potwierdzona hipoglikemia: RR=1,06 [95%CI: 0,89; 1,26], p=ns; HR=1,35 [95%CI: 1,12; 1,63], p<0,05¹⁰; Nocna, ciężka hipoglikemia: HR=2,04 [95%CI: 0,49; 8,59], p=ns; Masa ciała (kg): MD=0,16 [95%CI: -0,31; 0,64], p=ns; <u>Insulina detemir vs insulina degludec U100</u> Zmiana HbA_{1c} (%): MD=-0,01 [95%CI: -0,14; 0,12], p=ns; Potwierdzona hipoglikemia: RR=0,98 [95%CI: 0,93; 1,03], p=ns; HR=1,09 [95%CI: 0,90; 1,34], p=ns; Ciężka hipoglikemia: RR=1,21 [95%CI: 0,85; 1,73], p=ns; HR=1,51 [95%CI: 0,82; 2,78], p=ns; Nocna, potwierdzona hipoglikemia: RR=1,16 [95%CI: 0,92; 1,44], p=ns; HR=1,55 [95%CI: 1,25; 1,95], p<0,05¹⁰; Nocna, ciężka hipoglikemia: HR=2,07 [95%CI: 0,61; 6,79], p=ns; Masa ciała (kg): MD=-0,60 [95%CI: -1,13; -0,01], p<0,05¹¹.</p>	<p>U dorosłych chorych z cukrzycą typu 1, insuliny bazowe charakteryzowały się porównywalną skutecznością w zakresie kontroli glikemii oraz niewielkimi różnicami w zakresie profilu bezpieczeństwa, w porównaniu do pierwszej generacji insuliny bazowych podczas obserwacji trwającej ≥24 tygodni. Zgodnie z wynikami analizy, insulina detemir prowadziła do istotnie statystycznie mniejszego przyrostu masy ciała w porównaniu z insuliną degludec U100.</p>

¹⁰ Wynik istotny statystycznie na korzyść insuliny degludec.

¹¹ Wynik istotny statystycznie na korzyść insuliny detemir.

Badanie	Główne wyniki	Wnioski
Martin 2022	<p><u>Insulina degludec U100 vs insulina glargine U300 (16-52 tydzień) w leczeniu cukrzycy typu 1:</u> HbA_{1c} (%): CFB MD=0,03 [95%CI: -0,09; 0,15], p=ns; FPG (mmol/l): CFB MD= -1,12 [95%CI: -2,19; -0,04], p=0,04¹⁰; SMBG na czczo (mmol/l): CFB MD=-0,71 [95%CI: -1,46; 0,03], p=ns; Dzienna dawka insuliny bazowej (U/kg): CFB MD=-0,08 [95%CI: -0,12; -0,04], p=0,0004¹⁰; Ciężka hipoglikemia: HR=0,44 [95%CI: 0,25; 0,78], p=0,005¹⁰; Nocna hipoglikemia: HR=0,19 [95%CI: 0,08; 0,44], p<0,0001¹⁰; Potwierdzona hipoglikemia: HR=0,96 [95%CI: 0,8; 1,15], p=ns; Nocna potwierdzona hipoglikemia: HR=0,99 [95%CI: 0,76; 1,27], p=ns; Masa ciała (kg): CFB MD=0,2 [95%CI: -0,59; 0,99], p=ns; <u>Insulina degludec U100 vs insulina glargine U300 (tylko 52 tydzień):</u> HbA_{1c} (%): CFB MD=-0,01 [95%CI: -0,18; 0,15], p=ns; FPG (mmol/l): CFB MD=-0,85 [95%CI: -2,64; 0,94], p=ns; SMBG na czczo (mmol/l): CFB MD=-0,78 [95%CI: -1,48; -0,09], p=0,03¹⁰; Dzienna dawka insuliny bazowej (U/kg): CFB MD=-0,11 [95%CI: -0,15; -0,07], p<0,0001¹⁰; Ciężka hipoglikemia: HR=0,41 [0,19; 0,88], p=0,02¹⁰; Nocna hipoglikemia: HR=0,19 [95%CI: 0,08; 0,44], p<0,0001¹⁰; Potwierdzona hipoglikemia: HR=1,04 [95%CI: 0,9; 1,21], p=ns; Nocna potwierdzona hipoglikemia: HR=0,97 [95%CI: 0,77; 1,22], p=ns; Masa ciała (kg): CFB MD=0,48 [95%CI: -0,6; 1,56], p=ns.</p>	<p>Dowody o umiarkowanej jakości sugerują, że insulina degludec w porównaniu z insuliną glargine U300 pozwala osiągnąć podobną redukcję HbA_{1c} przy zastosowaniu niższych dawek insuliny. Dowody pośrednie sugerują, że insulina degludec U100 prowadzi do większej redukcji ryzyka wystąpienia ciężkiej hipoglikemii w porównaniu z insuliną glargine U300 u dorosłych chorych z cukrzycą typu 1.</p>
Sethi 2022	<p>Do przeglądu Sethi 2022 włączono wyniki przedstawione w publikacji Marso 2017 (badanie DEVOTE), włączone do niniejszej analizy, a ponadto: <u>HbA_{1c}:</u> Pan 2016 - Deg 100+MET: MC=-1,3 (SD=1,1) vs Gla 100+MET: MC=-1,2 (SD=1); Ghosal 2016 - Deg 100 +OADs: MC=-1,45 (SD=1,17) vs Gla 100+OADs: MC=-1,09 (SD=0,55); Gough S.C. 2013 - Deg 200+MET±DPP-4i: MC=-1,3 (SD=1,01) vs Gla 100+MET±DPP-4i: MC=-1,3 (SD=1,01); Onishi 2013 - Deg +OADs minus DPP-4i: MC=-1,24 vs Gla 100 +OADs minus DPP-4i: MC=-1,35; Meneghini 2013 - Deg podawana o różnych porach dnia: MC=-1,28 vs Deg rano: MC=-1,07 vs Gla 100: MC=-1,26; Zinman 2012 - Deg 100+MET±DPP-4i: MC=-1,06 [SD=1,01) vs Gla 100+MET±DPP-4i: MC=-1,19 (SD=0,97);</p>	<p>Insulina glargine (Gla 100) charakteryzuje się porównywalnymi parametrami dotyczącymi skuteczności co insuliny bazowe drugiej generacji. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii jest wyższe w przypadku stosowania Gla 100 w porównaniu z insulinami bazowymi drugiej generacji. Brak wniosków dedykowanych bezpośrednio do porównania Deg vs Gla/Det.</p>

Badanie	Główne wyniki	Wnioski
	<p>FPG: Pan 2016 - Deg 100+MET: MC=60,30 (SD=52,38) vs Gla 100+MET: MC=56,52 (SD=48,78); Ghosal 2016 - Deg 100 +OADs: MC=75,88 (SD=40,15) vs Gla 100+OADs: MC=72,81 (SD=37,71)); Gough S.C. 2013 - Deg 200+MET±DPP-4i: MC=66,7 vs Gla 100+MET±DPP-4: MC=60,9; Onishi 2013 - Deg +OADs minus DPP-4i: MC=51,84 vs Gla 100 +OADs minus DPP-4i: MC=53,46; Meneghini 2013 - Deg podawana o różnych porach dnia: na początku badania średnia=162; po terapii średnia =104,4; vs Deg rano: na początku badania: średnia =158,4; po terapii: średnia =104,4 vs Gla 100: na początku badania średnia =162; po terapii: MC=111,6; Zinman 2012 - Deg 100+MET±DPP-4i: MC=68,4 (SD=54,72) vs Gla 100+MET±DPP-4i: MC=59,4 (SD=51,66).</p> <p>Hipoglikemia: Pan 2016 - Deg 100+MET vs Gla 100+MET: 85 vs 97 epizodów/100PYE; Ghosal 2016 - Deg 100 +OADs vs Gla 100+OADs: 19,4 vs 64,6; Gough S.C. 2013 - Deg 200+MET±DPP-4i vs Gla 100+MET±DPP-4: 1,22 vs 1,42 epizodów/PYE; Onishi 2013 - Deg +OADs minus DPP-4i vs Gla 100 +OADs minus DPP-4i: 3,0 vs 3,7 epizodów/PYE; Meneghini 2013 - Deg podawana o różnych porach dnia vs Deg rano vs Gla 100: 3,6 vs 3,6 vs 3,5 epizodów/PYE; Zinman 2012 - Deg 100+MET±DPP-4i vs Gla 100+MET±DPP-4i: 1,52 vs 1,85 epizodów/pacjenta/rok;</p> <p>Nocna hipoglikemia: Pan 2016 - Deg 100+MET vs Gla 100+MET: 22 vs 24 epizodów/100PYE; Gough S.C. 2013 - Deg 200+MET±DPP-4i vs Gla 100+MET±DPP-4: 0,18 vs 0,28 epizodów/PYE; Onishi 2013 - Deg +OADs minus DPP-4i vs Gla 100 +OADs minus DPP-4i: 0,8 vs 1,2 epizodów/PYE; Meneghini 2013 - Deg podawana o różnych porach dnia vs Deg rano vs Gla 100: 0,6 vs 0,6 vs 0,8 epizodów/PYE; Zinman 2012 - Deg 100+MET±DPP-4i vs Gla 100+MET±DPP-4i: 0,25 vs 0,39 epizodów/pacjenta/rok (różnica między grupami: p=0,038);</p> <p>Ciężka hipoglikemia: Pan 2016 - Deg 100+MET vs Gla 100+MET: Zinman 2012 - Deg 100+MET±DPP-4i vs Gla 100+MET±DPP-4i: 0,003 vs 0,023 epizodów/pacjenta/rok (różnica między grupami: p=0,017).</p>	

Badanie	Główne wyniki	Wnioski
Vargas-Uricoechea 2021	<p><u>Insulina degludec 100 vs insulina glargine 100</u> HbA_{1c} (%): MD=0,09 [95%CI: 0,01; 0,18]; FPG (mg/l): MD=-6,31 [95%CI: -0,55; -0,15]; Potwierdzona ciężka hipoglikemia (<56 mg/dl): RR=0,97 [95%CI: 0,92; 1,03]; Potwierdzona nocna, ciężka hipoglikemia (w godz. 00:01-05:59): RR=0,79 [95%CI: 0,66; 0,94]; Udokumentowana objawowa hipoglikemia (<70 mg/dl): RR=1,02 [95%CI: 0,97; 1,06]; Udokumentowana nocna, objawowa hipoglikemia (<70 mg/dl; w godz. 00:01-05:59): RR=0,87 [95%CI: 0,87; 0,95]; Zmiana masy ciała: różnice wynosiły od -0,17 do +0,4 kg (p=ns);</p> <p><u>Insulina glargine 300 vs insulina degludec 100</u> HbA_{1c} (%): MD=0,05 [95%CI: -0,15; 0,05] - potwierdzono hipotezę <i>noninferiority</i> (p=0,0001); Potwierdzona ciężka hipoglikemia (<54 mg/dl): RR=0,81 [95%CI: 0,69; 0,94]; Potwierdzona nocna, ciężka hipoglikemia (<54 mg/dl; w godz. 00:01-05:59): RR=0,75 [95%CI: 0,61; 0,92]; Udokumentowana objawowa hipoglikemia (<70 mg/dl): RR=0,89 [95%CI: 0,83; 0,95]; Udokumentowana nocna, objawowa hipoglikemia (<70 mg/dl; w godz. 00:01-05:59): RR=0,74 [95%CI: 0,65; 0,83]; Zmiana masy ciała (kg): MD=-0,33 [95%CI: -0,81; 0,15];</p> <p><u>Insulina degludec 200 vs insulina glargine 300</u> HbA_{1c} (%): MD=-0,10 [95%CI: -0,18; -0,02]; Objawowa hipoglikemia (<56 mg/dl): RR=0,88 [95%CI: 0,73; 1,06]; Zmiana masy ciała: zmiana od wartości wyjściowej była wyższa w grupie Deg-200: średnia (±SD): 1,7±5,8 kg, różnica pomiędzy grupami 1,18 kg [95%CI: 0,60; 1,75].</p>	<p>Wszystkie insuliny bazowe wykazały zbliżoną skuteczność w leczeniu cukrzycy typu 2. Na tle pozostałych, analizowanych insulin - insulina degludec U-100 wykazywała nieco większą skuteczność w zakresie zmniejszania ryzyka hipoglikemii w porównaniu do insuliny glargine U 100.</p>
Yang 2022	<p><u>Insulina degludec vs insulina glargine:</u> SDBG: MD=6,43 [95%CI: -0,05; 12,90], p=ns; HbA_{1c} >9%: MD=0,99 [95%CI: -3,34; 5,32], p=ns; HbA_{1c} <9%: MD=1,07 [95%CI: -2,66; 4,80], p=ns; MBG u chorych z cukrzycą typu 1: MD=3,68 [95%CI: -13,83; 21,18], p=ns; MBG u chorych z cukrzycą typu 2, HbA_{1c} >9%: MD=2,05 [95%CI: -8,66; 12,77], p=ns; MBG u chorych z cukrzycą typu 2, HbA_{1c} <9%: MD=-7,78 [95%CI: -18,34; 2,56], p=ns;</p>	<p>Wykazano porównywalną skuteczność insuliny degludec oraz glargine w zakresie wielu aspektów dotyczących zmienności glikemii, zarówno w leczeniu cukrzycy typu 1 jak i typu 2.</p>

Badanie	Główne wyniki	Wnioski
	<p>średnie FBG u chorych z cukrzycą typu 1: MD=-16,25 [95%CI: -29,02; -3,07], p=0,01¹²</p> <p>MAGE u chorych z cukrzycą typu 1: MD=4,73 [95%CI: -9,12; 18,57], p=ns;</p> <p>MAGE u chorych z cukrzycą typu 2, HbA_{1c} >9%: MD=2,19 [95%CI: -14,17; 18,56], p=ns;</p> <p>MAGE u chorych z cukrzycą typu 2, HbA_{1c} <9%: MD=-0,78 [95%CI: -3,99; 2,43], p=ns;</p> <p>TIR u chorych z cukrzycą typu 1: MD=-1,28 [95%CI: -6,43; 3,87], p=ns;</p> <p>TIR u chorych z cukrzycą typu 2 (Gla 100): MD=0,15 [95%CI: 0,02; 0,27], p=0,02¹³;</p> <p>TIR u chorych z cukrzycą typu 2 (Gla 300): MD=-0,15 [95%CI: -0,44; 0,14], p=ns;</p> <p>CV u chorych z cukrzycą typu 2, HbA_{1c} >9%: MD=0,30 [95%CI: -6,09; 6,69], p=ns;</p> <p>CV u chorych z cukrzycą typu 2, HbA_{1c} <9%: MD=1,75 [95%CI: -0,90; 4,41], p=ns;</p> <p>MODD u chorych z cukrzycą typu 1: MD=-5,57 [95%CI: -27,08; 15,94], p=ns;</p> <p>MODD u chorych z cukrzycą typu 2: MD=4,43 [95%CI: -0,73; 9,59], p=ns.</p>	

CFB - zmiana od wartości początkowej (ang. *change from baseline*); Deg - insulina degludec; CV - współczynnik zmienności stężenia glukozy (ang. *coefficient of variation*); Det - insulina detemir; DPP-4i - inhibitory dipeptydylopeptydazy (ang. *dipeptidyl peptidase 4*); FBG - glukoza na czczo we krwi (ang. *fasting blood glucose*); FPG - glukoza na czczo w osoczu (ang. *fasting plasma glucose*); Gla - insulina glargine; HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; MAGE - średnia amplituda wahań poziomu glukozy (ang. *mean amplitude of glycemic excursion*); MBG - średnie stężenie glukozy - tutaj średnia z 24h (ang. *mean blood glucose*); MC - średnia zmiana (ang. *mean change*); MET - metformina; MH-OR - Mantel-Haenzel Odds Ratio; MODD - średnie dzienne zmiany poziomu glukozy (ang. *Mean of Daily Differences*); insulina NPH - obojętna insulina protaminowa Hagedorna (ang. *neutral protamin Hagedorn*); OADs - doustne leki przeciwcukrzycowe (ang. *oral antidiabetic drugs*); SDBG - odchylenie standardowe w stężeniu glukozy we krwi (ang. *standard deviation of blood glucose*); SMBG - samodzielnie mierzony poziom glukozy we krwi (ang. *self-measured blood glucose*); TIR - procent czasu, w którym glikemia mieściła się w odpowiednio zdefiniowanym zakresie (ang. *time in range*).

¹² Wynik istotny statystycznie na korzyść insuliny degludec.

¹³ Wynik istotny statystycznie na korzyść insuliny glargine.

8.2 Badania randomizowane

8.2.1 HypoDEG

Badanie HypoDEG było zainicjowanym przez badacza, wieloośrodkowym, dwuletnim badaniem z efektem *cross-over*, przeprowadzonym w schemacie badania prospektywnego, randomizowanego, otwartego z zaślepieniem punktem końcowym. Badanie prowadzono w 10 ośrodkach w Danii. Jego głównym celem była ocena czy insulina degludec skuteczniej redukuje ryzyko nocnej, objawowej hipoglikemii w porównaniu do insuliny glargine U100 w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 1 oraz wysokim ryzykiem wystąpienia hipoglikemii (hipoteza: *superior*).

Do badania włączono dorosłych chorych (w wieku ≥ 18 roku życia) z cukrzycą typu 1, u których wystąpił co najmniej jeden incydent nocnej, ciężkiej hipoglikemii w ciągu ostatnich 2 lat. Chorych rekrutowano w okresie od grudnia 2015 r. do marca 2017 r. Randomizacji poddano 149 pacjentów, których w stosunku 1:1 przydzielano do pierwszej terapii insuliną degludec i insuliną aspart (N=73) bądź do pierwszej terapii insuliną glargine U100 i insuliną aspart (N=76). Badanie zakładało przeprowadzenie 2 okresów leczenia. Każdy okres leczenia trwał 12 miesięcy. Pierwsze trzy miesiące obejmowały etap wstępny lub *cross-over*, celem dostosowania dawki insuliny oraz ustabilizowania schematu leczenia. Ocenę punktów końcowych przeprowadzano w trakcie ostatnich dziewięciu miesięcy leczenia w każdym z ramion. Dodatkowe nocne pomiary stężenia glukozy w osoczu oraz 6-dniowe ambulatoryjne, zaślepienie, ciągłe monitorowanie poziomu glukozy przeprowadzono po 6. i 12. miesiącach leczenia w każdym z ramion.

Chorzy przed rozpoczęciem badania przyjmowali insulinę w średniej, dziennej dawce 0,7 U/kg, co po uwzględnieniu średniej masy ciała odnotowanej w badaniu daje 56,42 U insuliny na dzień. Na koniec pierwszego okresu leczenia średnia całkowita dawka insuliny w grupie insuliny degludec (SD) wynosiła 42,7 (19,3) U. W przypadku insuliny glargine było to 42,5 (24,2) U. Na koniec drugiego okresu leczenia średnia dawka insuliny (SD) wynosiła 49,2 (22,4) U w grupie DEG oraz 48,1 (30,1) U w grupie Gla.

Odnotowano istotnie statystycznie niższe poziom glukozy w przed posiłkowych pomiarach wykonywanych w ramach samokontroli (ang. *self-monitoring plasma glucose*) w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine:

- pomiary wykonywane przed lunchem: MD=-0,92 [95%CI: -1,04; -0,81], $p < 0,001$;
- pomiary wykonywane przed obiadem: MD=-0,59 [95%CI: -0,71; -0,46], $p < 0,001$;

Pomiary wykonywane przed śniadaniem (MD=-0,058 [-0,16; 0,045], $p = ns$) oraz przed zaśnięciem (MD=-0,004 [-0,13; 0,128], $p = ns$) były porównywalne w obydwu grupach.

Wyniki analizy skuteczności w badaniu HypoDEG wykazały, że **leczenie insuliną degludec w porównaniu z insuliną glargine jest istotnie statystycznie skuteczniejsze** w zakresie:

- o 28% ([95%CI: 9%; 43%], $p = 0,02$) większej redukcji ryzyka względnego (RRR, ang. *relative risk reduction*) nocnej objawowej hipoglikemii na poziomie 1 ($\leq 3,9$ mmol/l) w godzinach 12:00-05:59;

- o 28% ([95%CI: 4%; 45%], p=0,01) większej redukcji ryzyka względnego nocnej objawowej hipoglikemii na poziomie 1 ($\leq 3,9$ mmol/l) w godzinach 23:00-06:59;
- o 37% ([95%CI: 16%; 53%], p=0,002) większej RRR nocnej objawowej hipoglikemii na poziomie 2 ($\leq 3,0$ mmol/l) w godzinach 12:00-05:59;
- o 34% ([95%CI: 17%; 48%], p<0,001) większej RRR nocnej objawowej hipoglikemii na poziomie 2 ($\leq 3,0$ mmol/l) w godzinach 11:00-06:59;
- o 29% ([95%CI: 8%; 45%], p=0,01) większej RRR nocnej objawowej hipoglikemii na poziomie 2 ($\leq 3,0$ mmol/l) w indywidualnie ustalonych godzinach nocnych;
- o 35% ([95%CI: 1%; 58%], p=0,04) większej RRR całodziennego ciężkiej hipoglikemii;

W przypadku pozostałych parametrów, ocenianych w badaniu oraz dotyczących ryzyka hipoglikemii nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

Pomiary dotyczące zmiany masy ciała w trakcie pierwszego okresu leczenia nie wykazały istotnych statystycznie różnic między grupami DEG vs GLA (różnica=-0,6 kg [95%CI: -1,6; 0,49], p=ns), w trakcie drugiego okresu leczenia okazały się być istotne statystycznie na korzyść insuliny glargine (-0,6 kg vs 1,2 kg; różnica=1,8 kg [95%CI: 0,35; 3,19], p=0,02).

Podsumowując, chorzy z cukrzycą typu 1 oraz ze skłonnością do nocnych, ciężkich hipoglikemii rzadziej doświadczają występowania nocnych, objawowych hipoglikemii oraz całodziennych, ciężkich hipoglikemii podczas stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine U100.

8.2.2 SWITCH PRO

Badanie SWITCH PRO było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym, aktywnie kontrolowanym badaniem klinicznym z efektem *cross-over*. Badanie trwało 41 tygodni. Jego głównym celem było porównanie tzw. czasu w zakresie (ang. *time in range*, TIR) u chorych z cukrzycą typu 2 oraz obecnością co najmniej 1 czynnika zwiększającego ryzyko hipoglikemii, którzy stosowali insulinę degludec U100 i insulinę glargine U100. Główny punkt końcowy, czyli TIR zdefiniowano jako odsetek czasu, w którym glikemia chorego mieściła się w zakresie 3,9 - 10,0 mmol/l w trakcie dwutygodniowego okresu leczenia zachowawczego (tydzień 17-18 oraz 35-36).

W badaniu randomizacji poddano 498 pacjentów z czego 249 najpierw przyjmowało insulinę degludec, a następnie insulinę glargine U100, a 249 na odwrót. Randomizację przeprowadzono za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej. Do badania włączano dorosłych chorych (w wieku ≥ 18 roku życia) z cukrzycą typu 2, zdiagnozowaną najpóźniej 180 dni przed rozpoczęciem badania. Chorzy przed udziałem w badaniu byli leczeni jakąkolwiek insuliną bazową przez co najmniej 90 dni przed wizytą przesiewową. Dopuszczalne było przyjmowanie przez chorych następujących, doustnych leków przeciwcukrzycowych: metforminy, inhibitorów DPP-4, inhibitorów SGLT-2, inhibitorów α -glukozydazy i tiazolidynodionów. Chorzy przyjmujący sulfonilomocznika zostali wykluczeni z udziału w badaniu z uwagi na podwyższone ryzyko hipoglikemii.

Średnia dzienna dawka insuliny bazowej była istotnie statystycznie niższa w grupie insuliny degludec w porównaniu z glargine U100 (56,3 U vs 58,6 U; ETD¹⁴=-2,25 U [95%CI: -3,47; -1,03]). W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego - TIR, **potwierdzono hipotezę noninferiority oraz superiority dotyczącą DEG vs GLA U100**. Odnotowano TIR=72,1% w grupie DEG oraz TIR=70,7% w grupie GLA U100 (ETD=1,43% [95%CI: 0,12; 2,74], p=0,03). **Istotnie statystycznie więcej chorych w grupie DEG osiągnęło klinicznie istotną (≥5%) różnicę w TIR w porównaniu do GLA U100 (39,5% vs 28,8%; RR=1,37 [95%CI: 1,09; 1,72], p<0,05). Całkowity czas, w którym glikemia chorych mieściła się w ścisłym zakresie (3,9; 7,8 mmol/l) był dłuższy w grupie insuliny degludec niż w grupie insuliny glargine U100 (ETD=1,52% [95%CI: 0,15; 2,89]). Całkowity czas, w którym nocne pomiary glikemii mieściły się w zakresie 3,9-7,8 mmol/l były porównywalne w obydwu grupach (ETD=0,24 [95%CI: -0,25; 0,74], p=ns). Insulina degludec skuteczniej redukowała także nocny czas poniżej zakresu (ang. *time below range*, TBR) <3,9 mmol/l w porównaniu z insuliną glargine U100 (ETD=0,88% [95%CI: -1,34; -0,42], p<0,05). W grupie DEG obserwowano ponadto istotnie statystycznie mniej nocnych epizodów hipoglikemii (tzn. glikemia <3,0 mmol/l). Średnie wartości HbA_{1c} były zbliżone w obydwu grupach, jednak osiągnięta różnica była istotna statystycznie na korzyść stosowania DEG (ETD=0,06% [95%CI: -0,11; -0,01]). Pozostałe dodatkowe punkty końcowe oceniające skuteczność w badaniu tj. min. poszczególne poziomy TBR oraz TAR (alarmowy zakres hipoglikemii, ang. *hypoglycaemia alert range*) były porównywalne w obydwu grupach. W czasie przebiegu badania odnotowano 1 zgon, którego przyczyna była z niskim prawdopodobieństwem związana z leczeniem.**

Podsumowując, insulina degludec w porównaniu z insuliną glargine U100, pozwala na istotnie statystycznie lepszą kontrolę glikemii w zakresie większego TIR oraz czasu, w którym glikemia mieściła się w ścisłym zakresie, a także redukcji nocnego TBR u chorych na cukrzycę typu 2.

¹⁴ ETD - oszacowana różnica w leczeniu (ang. *estimated treatment difference*).

8.3 Efektywność praktyczna

8.3.1 Bohn 2017

Celem badania była ocena różnic w klinicznej charakterystyce pacjentów przed i po rozpoczęciu stosowania insuliny degludec w kohorcie pacjentów pochodzących z Niemiec/Austrii. W badaniu uwzględniono 1 064 pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz typu 2 i udokumentowanym stosowaniem insuliny degludec (na podstawie rejestru *Diabetes-Patient-Follow-Up* (DPV)).

U pacjentów, chorujących na cukrzycę typu 1 (N=360), u których wdrożono insulinę degludec bądź zastąpiono inną dotychczas przyjmowaną insulinę insuliną degludec, zmniejszyła się dawka insuliny bazowej (z $0,43 \pm 0,17$ na $0,38 \pm 0,13$ IU; $p < 0,0001$) oraz dzienna liczba iniekcji insuliny bazowej (z $1,7 \pm 0,6$ na $1,1 \pm 0,3$; $p < 0,0001$). BMI chorych zwiększyło się z $23,2 \pm 4,8$ do $24,0 \pm 5,0$ kg/m² ($p < 0,0001$). Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do częstości występowania ciężkiej hipoglikemii oraz wartości HbA_{1c}. Otrzymane wyniki były spójne z wynikami uzyskanymi w poszczególnych podgrupach. W przypadku chorych na cukrzycę typu 2, dawka insuliny bazowej była porównywalna przed i po przejściu na insulinę degludec (przed $0,41 \pm 0,23$, po $0,38 \pm 0,21$ IU; $p = ns$). Liczba dziennych iniekcji insuliny bazowej zmniejszyła się istotnie statystycznie (z $1,3 \pm 0,4$ do $1,1 \pm 0,3$; $p = 0,0097$). Odnotowano także istotne statystycznie obniżenie HbA_{1c} (z $7,9 \pm 1,6$ do $7,1 \pm 1,5$ %; $p < 0,0001$).

Wyniki analizy przeprowadzonej w badaniu Bohn 2017 potwierdzają wyniki badań klinicznych, w których wykazano liczne korzyści kliniczne związane ze stosowaniem insuliny degludec oraz przyczyniają się do uzupełnienia informacji w programie badań, dotyczącym insuliny degludec.

8.3.2 ReFLeCT

W publikacji Fadini 2019, opisano badanie ReFLeCT, które było wieloośrodkowym, prospektywnym badaniem obserwacyjnym, przeprowadzonym w 153 miastach z 7 krajów Europy (Danii, Holandii, Hiszpanii, Szwecji, Szwajcarii, Włoszech i Wielkiej Brytanii). Badanie trwało od marca 2015 do marca 2018. Uczestniczyli w nim dorośli chorzy (≥ 18 roku życia), u których zdiagnozowano cukrzycę typu 1 bądź typu 2 i przyjmowali aktualnie insulinę oraz ich lekarz prowadzący zdecydował o zmianie dotychczas stosowanej insuliny na insulinę degludec. Głównym celem badania była ocena zmiany ilości (od stanu początkowego) udokumentowanych epizodów hipoglikemii.

Do badania włączono 556 chorych z cukrzycą typu 1 oraz 611 chorych z cukrzycą typu 2.

W cukrzycy typu 1, po 12-miesięcznej obserwacji, dawka insuliny bazowej (SD) zmniejszyła się od wartości wyjściowej $25,0$ ($14,1$) U/dzień, do $22,8$ ($13,5$) U/dzień. Ryzyko wystąpienia hipoglikemii ogółem (RR=0,80 [95%CI: 0,74; 0,88], $p < 0,001$), nieciężkiej hipoglikemii (RR=0,83 [95%CI: 0,76; 0,91], $p < 0,001$) oraz nocnej hipoglikemii (RR=0,61 [95%CI: 0,50; 0,73], $p < 0,001$) było istotnie statystycznie niższe na korzyść stosowania insuliny degludec. W 12. miesiącu terapii HbA_{1c} (ETD=-0,15% [95%CI: -0,23; -0,07], $p < 0,001$) oraz FPG (ETD=-0,54 mmol/l [95%CI: -0,85; -0,14], $p = 0,009$) zostały istotnie obniżone. Istotnie statystycznie wzrósł również poziom satysfakcji pacjenta. W cukrzycy typu 2, po 12 miesięcznej

obserwacji, nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w zmianie dziennej dawki insuliny bazowej (początkowo 37,5 U/dzień (SD=33,9), po 12 miesiącach 35,9 U/dzień (SD=33,0)). Ryzyko wystąpienia hipoglikemii ogółem (RR=0,46 [95%CI: 0,38; 0,56], $p<0,001$), nieciężkiej hipoglikemii (RR=0,53 [95%CI: 0,44; 0,64], $p<0,001$) oraz nocnej hipoglikemii (RR=0,35 [95%CI: 0,20; 0,62], $p<0,001$) istotnie statystycznie zmalały. W 12. miesiącu terapii także HbA_{1c} (ETD=-0,32% [95%CI: -0,42; -0,22], $p<0,001$) oraz FPG (ETD=-0,84 mmol/l [95%CI: -1,09; -0,60], $p<0,001$) istotnie się obniżyły. Istotnie statystycznie wzrósł również poziom satysfakcji pacjenta.

Podsumowując, w rutynowej opiece klinicznej **zastąpienie insuliny bazowej insuliną degludec wiąże się z obniżeniem ryzyka wystąpienia hipoglikemii, poprawą kontroli glikemii oraz zwiększeniem satysfakcji pacjenta z leczenia zarówno w cukrzycy typu 1 jak i typu 2.**

8.3.3 LIGHTNING

W artykule Pettus 2019 skupiono się na kohortowym badaniu LIGHTNING, którego celem było porównanie wskaźników dotyczących hipoglikemii u osób z cukrzycą typu 2, które stosowali insulinę glargine 300 U/ml (Gla-300) z tymi, którzy stosowali analogi insuliny bazowej pierwszej generacji: insulinę glargine 100 U/ml (Gla-100), insulinę detemir (IDet) lub analog insuliny bazowej drugiej generacji: insulinę degludec (IDeg). W tym celu posłużono się konwencjonalnym oraz zaawansowanym podejściem analitycznym, wykorzystując jednocześnie obszerną bazę danych, dotyczącą rzeczywistej praktyki klinicznej. Wykorzystane dane pochodziły z okresu 1 stycznia 2007 - 31 marca 2017 z bazy danych *the Optum Humedica US electronic health records*. Badanie dotyczyło zarówno pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną, jak i tych, u których zmieniono dotychczas stosowaną insulinę bazową.

Do badania włączono 15 324 pacjentów w ramieniu IDeg, 10 253 chorych w ramieniu Gla-300, 109 119 chorych w ramieniu Gla-100 oraz 63 504 chorych w grupie IDet.

Analiza skuteczności wykazała, że wskaźniki dotyczące występowania ciężkiej hipoglikemii były istotnie statystycznie niższe o ok. 50% w grupie Gla-300 w porównaniu z Gla-100 lub IDet w populacji chorych wcześniej nieleczonych insuliną oraz istotnie statystycznie niższe o ok. 30% ($p<0,05$) w przypadku stosowania IDet vs Gla-100 u chorych po zmianie terapii. Zbliżone wartości wskaźników dotyczących ciężkiej hipoglikemii odnotowano w grupach Gla-300 i IDeg, niezależnie od wcześniejszej terapii. Porównywalne wyniki odnotowano także w poszczególnych podgrupach chorych. Analiza PSM wykazała porównywalną redukcję HbA_{1c} w grupie Gla-300 w porównaniu z analogami insuliny bazowej pierwszej i drugiej generacji, niższe wartości wskaźników dotyczących występowania ciężkiej hipoglikemii w grupie Gla-300 w porównaniu do analogów insuliny pierwszej generacji ($p<0,05$) i zbliżone wartości wspomnianych wskaźników w grupach IDeg oraz Gla-300 zarówno u chorych nieleczonych wcześniej insuliną jak i tych po zmianie terapii.

Podsumowując, w oparciu o dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej, odpowiednio zdefiniowane wskaźniki dotyczące ciężkiej hipoglikemii były niższe w grupie Gla-300 w porównaniu do analogów insuliny bazowej pierwszej generacji oraz porównywalne do tych osiągniętych w grupie IDeg w leczeniu chorych z cukrzycą typu 2.

8.3.4 EU-TREAT

Badanie EU-TREAT, opisane w publikacji Siegmund 2018, było wielośrodkowym, retrospektywnym badaniem nieinterwencyjnym, którego celem była ocena skuteczności klinicznej zamiany dotychczas przyjmowanej insuliny bazowej na insulinę degludec w leczeniu cukrzycy typu 1 lub typu 2, w warunkach standardowej opieki medycznej. Po zamianie terapii pacjenci uczestniczyli w okresie obserwacji przez min. 6 miesięcy. Dane zbierano od 5 grudnia 2015 do 17 kwietnia 2016 i pochodziły one z przychodni w Austrii, Danii, Niemczech, Grecji, Włoszech i Szwajcarii.

Do badania włączono 2 550 pacjentów (1 717 chorych z cukrzycą typu 1 oraz 833 chorych z cukrzycą typu 2).

U chorych z cukrzycą typu 1, średnia zmiana HbA_{1c} po 6 miesiącach terapii (od stanu wyjściowego) była istotna statystycznie na korzyść przyjmowania insuliny degludec i wynosiła -2,2 [95%CI: -2,6; -2,0] mmol/mol. Po zamianie terapii, po 6 miesiącach od rozpoczęcie przyjmowania insuliny degludec, istotnie statystycznie obniżyło się również ryzyko wystąpienia hipoglikemii (RR=0,79 [95%CI: 0,69; 0,89], p<0,001), nieciężkiej nocnej hipoglikemii (RR=0,54 [95%CI: 0,42; 0,69], p<0,001) oraz ciężkiej hipoglikemii (RR=0,15 [95%CI: 0,09; 0,24], p<0,001). Pacjenci przyjmowali także **istotnie statystycznie mniejszą niż wyjściowo dawkę insuliny** (dawka zmieniona średnio o -4,88 [95%CI: -5,52; -4,24] U, p<0,001 (-11%)).

U chorych z cukrzycą typu 2, podobnie jak w cukrzycy typu 1, HbA_{1c} zmniejszyło się istotnie statystycznie w 6. miesiącu terapii w stosunku do wartości wyjściowej (średnia zmiana=-5,6 [95%CI: -6,3; -4,7], p<0,001). Na korzyść stosowania insuliny degludec przemawia również otrzymane **istotnie statystycznie niższe o 61% ryzyko hipoglikemii** (RR=0,39 [95%CI: 0,27; 0,58], p<0,001), **istotnie statystycznie niższe 90% ryzyko nieciężkiej nocnej hipoglikemii** (0,10 [95%CI: 0,06; 0,16], p<0,001) oraz **istotnie statystycznie niższe o 92,5% ryzyko ciężkiej hipoglikemii** (RR=0,075 [95%CI: 0,01; 0,43], p=0,004) w odniesieniu do wartości początkowych. Przyjmowanie insuliny degludec pozwoliło także **na istotne statystycznie obniżenia dawki insuliny** o średnio 3% (średnia zmiana=-2,48 [95%CI: -4,24; -0,71], p=0,006). Wyniki otrzymane w 12. miesiącu terapii są spójne z wynikami otrzymanymi w 6. miesiącu terapii, zarówno w przypadku cukrzycy typu 1 jak i typu 2.

Podsumowując, wyniki przedstawionego badania udowadniają, że **zamiana przyjmowanej przez chorych insuliny na insulinę degludec przyczynia się do poprawy parametrów istotnych dla kontroli glikemii oraz istotnie statystycznie redukuje ryzyko hipoglikemii w codziennej praktyce klinicznej.**

8.3.5 DELIVER D+

W artykule Sullivan 2018 zaprezentowano wyniki retrospektywnego, obserwacyjnego badania kohortowego DELIVER D+. Dane uwzględnione w badaniu pochodziły z bazy danych *Predictive Health Environment*, gromadzącej elektroniczną dokumentację pacjentów z USA w czasie rzeczywistym. Analizowane dane pochodziły z okresu 1 marca 2013 - 31 czerwca 2017. Celem badania było porównania wyników badań klinicznych pacjentów, u których w leczeniu cukrzycy typu 2 zastąpiono dotychczas stosowaną insulinę glargine 100 U/ml (Gla-100) lub insulinę detemir (IDet), insuliną glargine 300 U/ml (Gla-300) lub insuliną degludec (IDeg).

Do badania, do każdej z kohort, włączono po 1 592 pacjentów w wieku ≥18 lat.

Średni spadek HbA_{1c} ($0,63 \pm 1,7\%$ vs $0,58 \pm 1,6\%$; $p=ns$) oraz odsetki chorych osiągających HbA_{1c} $<7,0\%$ ($15,1\%$ vs $16,1\%$; $p=ns$) i $<8,0\%$ ($44,3\%$ vs $44,4\%$; $p=ns$) były zbliżone w grupach Gla-300 i IDeg. Stosując stałą obserwację (metoda ITT), częstość występowania hipoglikemii zmniejszyła się istotnie statystycznie (w stosunku do wartości na początku badania) w grupie Gla-300 ($p=0,006$). W grupie insuliny degludec również się zmniejszyła, ale wynik nie był istotny statystycznie. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w częstości występowania hipoglikemii pomiędzy grupami IDeg vs Gla-300.

Autorzy badania DELIVER D+ stwierdzają, że **w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej zamiana Gla-100 lub IDet na IDeg bądź Gla-300 jest związana ze zbliżoną, lepszą kontrolą glikemii oraz ze zbliżoną, mniejszą częstością występowania hipoglikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 2.**

8.3.6 DELIVER

W publikacji Blonde 2021 opisano program, bazujący na rzeczywistej praktyce medycznej - program DELIVER. Retrospektywne, obserwacyjne, kohortowe badania wchodzące w skład tego programu dotyczyły porównania skuteczności i bezpieczeństwa insuliny glargine U300 oraz innych insulin bazowych, tj. analogów insuliny bazowej drugiej generacji - insuliny degludec i/lub analogami insuliny bazowej pierwszej generacji: insuliną glargine U100, insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą typu 2. Program wykorzystywał dane z bazy danych *Explorys IBM Watson Health*, w której zawarta była dokumentacja medyczna pacjentów pochodząca z ponad 360 szpitali i 920 000 świadczeniodawców, obejmując łącznie 64 mln ludzi, w tym ponad 3 mln osób z cukrzycą typu 2. Spośród 8 badań, opisanych w publikacji Blonde 2021, 3 porównywały skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec oraz insuliny glargine/detemir: DELIVER 2, DELIVER D+ oraz DELIVER NAÏVE D, z czego badanie DELIVER D zostało zidentyfikowane w trakcie przeglądu systematycznego i włączone do dodatkowych dowodów naukowych na podstawie publikacji pełnotekstowej, w badaniu DELIVER 2 nie przedstawiono bezpośrednich wyników dla populacji chorych leczonych insuliną degludec, a w badaniu DELIVER NAÏVE D insuliną degludec leczono mniej niż 1000 chorych.

8.3.7 CONFIRM

Badanie CONFIRM, którego wyniki przedstawiono w publikacji Tibaldi 2018, było nieinterwencyjnym badaniem porównującym skuteczność insuliny degludec (100 U lub 200 U/ml jako ilości biorównoważnych) oraz insuliny glargine 300 U/ml u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie przyjmowali wcześniej insuliny. W badaniu posłużono się elektroniczną dokumentacją medyczną (EMR, ang. *electronic medical records*) chorych z USA, identyfikując pacjentów leczonych od marca 2015 do stycznia 2018.

Do badania włączono 4 056 pacjentów, z czego po 2 028 chorych w każdej z grup.

Po 180-dniowym okresie obserwacji wykazano, że dawki insuliny były o 9% niższe w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine U300 ($RR=0,91$; $p=0,04$). Stosowanie insuliny degludec było związane z istotnie statystycznie większą redukcją HbA_{1c} (oszacowana różnica pomiędzy grupami $=-0,27$ [95%CI: $-0,51$; $-0,03$], $p=0,03$), istotnie statystycznie większym obniżeniem ryzyka hipoglikemii ($RR=0,70$ [95%CI: $0,50$; $0,99$], $p<0,05$) oraz istotnie statystycznie większą redukcją prawdopodobieństwa wystąpienia hipoglikemii ($OR=0,64$

[95%CI: 0,47; 0,88], $p < 0,01$) w porównaniu z insuliną glargine U-300. Dodatkowo chorzy leczeni insuliną degludec o 27% rzadziej przerywali leczenie w trakcie okresu obserwacji w porównaniu z tymi leczonymi insuliną glargine U300 (HR=0,73 [95%CI: 0,63; 0,85], $p < 0,001$).

Podsumowując, wyniki badania CONFIRM podkreślają **istotnie statystycznie większą skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine U300 w zakresie poprawy HbA_{1c}, większej redukcji wskaźników i prawdopodobieństw odnoszących się do ryzyka wystąpienia hipoglikemii. Ponadto pacjenci leczeni insuliną degludec rzadziej przerywali stosowane leczenie w porównaniu do tych leczonych insuliną glargine U300.**

9 Informacje dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono odnalezione informacje dotyczące bezpieczeństwa na stronach URPL, EMA i FDA dla insuliny degludec bez względu na skojarzenie.

9.1 Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych¹⁵ (URPL) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec.

9.2 Europejska Agencja Leków

Na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków¹⁶ (EMA) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla insuliny degludec – dostęp 21.11.2022 r.

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących insulinę degludec odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance 2022) prowadzonej przez EMA - dostęp 21.11.2022 r.

Tab. 72. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących insulinę degludec.

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	26	8	34
Zaburzenia serca	161	164	325
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	23	2	25
Zaburzenia ucha i błędnika	24	35	59
Zaburzenia endokrynologiczne	11	15	26
Zaburzenia oka	97	200	297
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	278	216	494
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	620	564	1 184
Zaburzenia wątroby	56	22	78

¹⁵ <https://www.urpl.gov.pl/pl>

¹⁶ <https://www.ema.europa.eu/en>

Rodzaj zdarzenia	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby wykonujące zawody medyczne	Liczba wystąpień zgłoszona przez osoby nie wykonujące zawody medyczne	Łącznie
Zaburzenia układu immunologicznego	77	35	112
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	145	220	365
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	654	510	1 164
Nieprawidłowe wyniki badań	760	1 013	1 773
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	1 482	536	2 018
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	99	154	253
Choroby nowotworowe	68	119	187
Zaburzenia układu nerwowego	565	413	978
Ciąża, stan połogowy i okołoporodowy	87	12	99
Problemy związane z produktem	188	243	431
Zaburzenia psychiczne	177	119	296
Zaburzenia nerek i układu moczowego	102	88	190
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	18	16	34
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	116	121	237
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	280	140	420
Okoliczności społeczne	26	48	74
Procedury chirurgiczne i medyczne	68	193	261
Zaburzenia naczyniowe	57	71	128
Łącznie	3 314	2 374	5 688

Źródło: EMA European Database of ADR; dostęp 21.11.2022 r.

9.3 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

Na stronie oświadczeń Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa dla insuliny degludec (FDA) - dostęp 21 listopada 2022 r.

FDA wskazuje jednak na możliwość wystąpienia błędu podczas użytkowania produktu Tresiba - brak zdjęcia wewnętrznej osłony igły, w związku z czym oceniana jest potrzeba podjęcia działań regulacyjnych (FDA 2018).

9.4 Profil zgłoszeń podejrzewanych działań niepożądanych

W poniższej tabeli przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących insulinę degludec odnalezione w bazie *VigiAccess™* (WHO-UMC 2022)¹⁷ prowadzonej przez *WHO Uppsala Monitoring Center* - dostęp 21 listopada 2022 r.

Tab. 73. *WHO Uppsala Monitoring Center* - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących insulinę degludec.

Rodzaj zdarzenia	Zgłoszona liczba wystąpień
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	49
Zaburzenia serca	360
Wady wrodzone, rodzinne i genetyczne	44
Zaburzenia ucha i błędnika	114
Zaburzenia endokrynologiczne	38
Zaburzenia oka	532
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 280
Ogólne zaburzenia i reakcje w miejscu podania	2 858
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	88
Zaburzenia układu immunologicznego	197
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	644
Zranienia, zatrucia i powikłania związane z procedurami	2 075
Nieprawidłowe wyniki badań	4 668
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	3 481
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	623
Choroby nowotworowe	196
Zaburzenia układu nerwowego	2 035
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	78
Problemy związane z produktem	844
Zaburzenia psychiczne	499
Zaburzenia nerek i układu moczowego	281
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	60
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia	447
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1 121
Sytuacje społeczne	68
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	287
Zaburzenia naczyniowe	215
Łącznie	23182

Źródło: *WHO Uppsala Monitoring Center*; dostęp 21 listopada 2022 r.

¹⁷ <https://www.vigiaccess.org/>

10 Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy

Ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, iż nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną detemir w populacji chorych z cukrzycą na podstawie twardych punktów końcowych. Zgodnie z przyjętą metodyką analizy, w przypadku odnalezienia badań oceniających stosowanie insuliny degludec w bezpośrednim porównaniu tylko z jednym z dwóch refundowanych w Polsce długodziałających analogów insuliny, nie przeprowadzono oceny skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu z drugim długodziałającym analogiem insuliny na podstawie porównania pośredniego. Zastosowane podejście jest spójne z przyjętym w poprzednich raportach dla produktu Tresiba® (AOTMiT Tresiba 2016, AOTMiT Tresiba 2020). Dodatkowo szacuje się, że fakt ten ma niski wpływ na wiarygodność opracowania, ponieważ w warunkach polskich to insulina glargine jest znacznie częściej sprzedawana niż insulina detemir (stanowi ponad 90% udziału sprzedanych jednostek insuliny glargine i detemir; DGL 2022).

Dodatkowo ograniczeniem jest również brak zidentyfikowania randomizowanych badań klinicznych oceniających twarde punkty końcowe w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą.

Ograniczenia badań włączonych do części głównej analizy

Do części głównej analizy, w ramach badań pierwotnych włączono badanie DEVOTE, które jest randomizowanym, międzynarodowym, wielośrodkowym, podwójnie zaślepionym, równoległym badaniem klinicznym z aktywnym komparatorem do kontroli wyników sercowo-naczyniowych fazy IIIb. We wspomnianym badaniu dawki insuliny dostosowywano do wartości aktualnego stężenia glukozy w osoczu. Badanie zostało zakończone.

Badanie DEVOTE obejmowało łącznie 7 637 pacjentów z cukrzycą typu 2, z czego 3 818 włączonych do grupy insuliny degludec oraz 3 819 włączonych do grupy insuliny glargine. Ograniczeniem badania w kontekście wnioskowanego wskazania jest fakt, iż uwzględniało ono jedynie chorych z cukrzycą typu 2, z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych oraz w wieku >50 lat. Badanie nie obejmowało ponadto populacji dziecięcej. W badaniu uwzględniono również chorych, którzy początkowo nie przyjmowali żadnej insuliny, a zgodnie z wnioskowanym wskazaniem w przypadku cukrzycy typu 2 chorzy powinni być uprzednio leczeni insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy. Badanie DEVOTE jest jednak największym badaniem przeprowadzonym dla insuliny degludec w porównaniu z innym długodziałającym analogiem insuliny (liczebność populacji w drugim co do wielkości zidentyfikowanym badaniu - BEGIN Once Long - wynosi 1 030 chorych z cukrzycą typu 2 (Zinman 2012)), co podnosi jego wiarygodność.

Wyniki w badaniu DEVOTE raportowano dla mediany czasu obserwacji 1,99 roku.

Według skali Jadad badanie DEVOTE charakteryzowało się wysoką jakością i otrzymało maksymalną liczbę punktów. Zgodnie z oceną jakości badań klinicznych wg skali Cochrane, badanie DEVOTE charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego w zakresie większości domen. Nie zidentyfikowano żadnych potencjalnych aspektów, mogących przyczynić się do zwiększenia ryzyka błędu systematycznego.

W badaniu DEVOTE wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa oceniano w populacji FAS - wszystkich chorych poddanych randomizacji. W badaniu nie raportowano wyników dotyczących nieciężkiej hipoglikemii. W ramach niniejszej analizy statystycznej nie poddano wartości poszczególnych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, ponieważ w publikacji z badania DEVOTE nie zamieszczono wartości SD/SE, umożliwiających przeprowadzenie takiej analizy. W przypadku analizy bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE raportowano wyniki dotyczące poważnych zdarzeń niepożądanych, występujących z częstością $\geq 1\%$. W niniejszym raporcie zaprezentowano wszystkie poważne zdarzenia niepożądane, uwzględnione w publikacji. Wyniki dotyczące nowotworów przedstawiono bez względu na częstość występowania zdarzeń. Dodatkowo w odnalezionych publikacjach z badania DEVOTE wiele z wyników raportowano w określonych subpopulacjach (m.in. z uwzględnieniem stosowania kanagliflozyny, liraglutylu, z uwzględnieniem HGI [ang. *hemoglobin glycation index*] czy stadium przewlekłej choroby nerek [o ile jest obecna]. Z uwagi na znikomy (w opinii autorów) wpływ wyników dotyczących poszczególnych subpopulacji na stosowanie insuliny degludec we wnioskowanym wskazaniu, nie uwzględniono ich w niniejszym raporcie.

Raport HTA - CADTH 2017 charakteryzował się umiarkowaną jakością w skali AMSTAR 2. Nie zidentyfikowano słabych punktów w żadnej z krytycznych domen. Przegląd zawierał jednak 1 wadę w jednej niekrytycznej domenie, dotyczącej wyjaśnienia kryteriów wyboru typów badań klinicznych. Ponadto nie odnaleziono informacji dotyczących powtórzenia selekcji oraz ekstrakcji danych.

Włączone do niniejszej analizy badanie Jensen 2020, dotyczące efektywności praktycznej, charakteryzowało się wysoką jakością (otrzymało 9 pkt. w skali NOS). Ograniczeniem badania, w kontekście wnioskowanego wskazania był wiek chorych - uwzględniono jedynie dorosłych chorych, średni wiek wynosił 65,6 roku. Badanie nie było ponadto odpowiednio zbalansowane pod względem niektórych aspektów dotyczących charakterystyki chorych. Na przykład w grupie insuliny degludec średni czas trwania cukrzycy wynosił 13 lat, a w grupie insuliny glargine 10 lat ($p < 0,0001$), do grupy insuliny degludec włączono istotnie statystycznie większy odsetek chorych z cukrzycą typu 2, a do grupy insuliny glargine istotnie statystycznie większy odsetek chorych z cukrzycą typu 1. Grupy różniły się również istotnie dawką insuliny - jej mediana wynosiła 38 IU/dzień w grupie DEG, a w grupie GLA 28 IU/dzień. W grupie insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine odnotowano również istotnie statystycznie więcej przypadków poważnej hipoglikemii przed rozpoczęciem badania (215 vs 369; $p < 0,0001$). Chorzy na koniec badania przyjmowali większą dawkę insuliny degludec niż insuliny glargine, co znajduje odzwierciedlenie w numerycznie większej (pomimo braku wykazania istotności statystycznej) częstości występowania hipoglikemii w grupie DEG.

Ograniczenia poszczególnych badań włączonych do części dodatkowej analizy

Włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych opracowania wtórne obejmowały różne populacje - niektóre z opracowań skupiały się na ocenie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w populacji chorych z cukrzycą (typu 1 i typu 2 łącznie), inne w populacji chorych z cukrzycą typu 1 bądź typu 2 osobno. Niektóre z publikacji nie ograniczały się tylko do populacji dorosłych chorych (Hemmingsen 2021, Vargas Uricoechea 2021, Yang 2022). Badanie Hemmingsen 2021, pomimo oceny twardych PK nie zostało włączone do części właściwej przeglądu z uwagi na brak wyników dla insuliny degludec w zakresie tych punktów końcowych, a tym samym brak możliwości porównania z analizowanymi komparatorami.

Badanie HypoDEG - włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych - było zainicjowanym przez badacza, wieloośrodkowym, dwuletnim badaniem z efektem *cross-over*, przeprowadzonym w schemacie badania prospektywnego, randomizowanego, otwartego z zaślepieniem punktem końcowym. Badanie składało się z 2 okresów leczenia, z których każdy trwał 12 miesięcy. Głównym ograniczeniem badania w kontekście wnioskowanego wskazania był fakt, iż oceniało ono skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 1 oraz wysokim ryzykiem wystąpienia hipoglikemii (brak porównania z insuliną detemir, populacja węższa od wnioskowanej oraz brak oceny w populacji chorych z cukrzycą typu 2).

Kolejne RCT włączone w ramach dodatkowych dowodów naukowych to badanie SWITCH PRO, będące randomizowanym, otwartym, wieloośrodkowym, aktywnie kontrolowanym badaniem klinicznym z efektem *cross-over*. Badanie trwało 41 tygodni. Obejmowało ocenę skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine w populacji dorosłych chorych z cukrzycą typu 2. Znaczącym ograniczeniem w odniesieniu do wnioskowanego wskazania wydaje się być fakt, że badanie dotyczyło jedynie populacji z cukrzycą typu 2 oraz obecnością co najmniej 1 czynnika zwiększającego ryzyko hipoglikemii.

W ramach dodatkowych dowodów naukowych włączono 7 badań oceniających efektywność praktyczną insuliny degludec w populacji chorych z cukrzycą. Podobnie jak w przypadku opracowań wtórnych, badania dotyczące oceny efektywności praktycznej różniły się włączonymi populacjami tzn. obejmowały chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2 łącznie, tylko chorych z cukrzycą typu 1 bądź tylko chorych z cukrzycą typu 2. Charakteryzowały się także różnymi czasami trwania. Skupiając się na poszczególnych badaniach, badanie Bohn 2017 było jednoramiennym badaniem kohortowym, obejmującym chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2. W badaniu ReFLect, które było jednoramiennym, wieloośrodkowym, prospektywnym badaniem obserwacyjnym, skuteczność i bezpieczeństwo oceniano w populacji chorych z cukrzycą typu 1. Badanie LIGHTNING z kolei badaniem kohortowym, w którym porównywano insulinę degludec z insuliną glargine U300, insuliną glargine U100 oraz insuliną detemir w populacji osób z cukrzycą typu 2. Badanie EU-TREAT było wieloośrodkowym, retrospektywnym badaniem nieinterwencyjnym, do którego włączano chorych z cukrzycą typu 1 oraz typu 2. W skład cyklu badań DELIVER, wchodziło badanie DELIVER D+ (które jako jedyne z całego cyklu spełniało rozszerzone kryteria włączenia), będące retrospektywnym, obserwacyjnym badaniem kohortowym, oceniającym efektywność praktyczną insuliny degludec w populacji chorych z cukrzycą typu 2. Badanie CONFIRM było nieinterwencyjnym badaniem porównującym skuteczność insuliny degludec (100 U lub 200 U/ml jako ilości biorównoważnych) oraz insuliny glargine 300 U/ml u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, którzy nie przyjmowali wcześniej insuliny. Warto wspomnieć również, że w wybranych badaniach chorzy z cukrzycą typu 2 mogli nie być leczeni uprzednio insuliną bazową (Bohn 2017, LIGHTNING, DELIVER D+, CONFIRM). Wnioskowane wskazanie, w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2, obejmuje natomiast jedynie populację chorych wcześniej insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy.

11 Dyskusja

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2.

Skupiając się na mechanizmie działania, insulina degludec wiąże się swoiście z ludzkimi receptorami insuliny i daje ten sam efekt farmakologiczny co insulina ludzka. Działanie insuliny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby (ChPL Tresiba).

Z wytycznych klinicznych (patrz Analiza problemu decyzyjnego) jednoznacznie wynika, że insulina degludec jest podstawowym lekiem stosowanymi w leczeniu cukrzycy typu 1 jak i typu 2 (w tym przypadku na dalszych etapach terapii) (PTD 2022). Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji musi być istniejąca (aktualna) praktyka kliniczna. Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, dostępne dowody naukowe, mechanizm działania i farmakodynamikę insuliny degludec, a także wnioskowane wskazanie refundacyjne stwierdzono, że odpowiednim komparatorem będzie insulina glargine oraz insulina detemir, refundowane w Polsce w tożsamym -z wnioskowanym- wskazaniu (Obwieszczenie MZ 2023).

Stosowanie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine i detemir było już szeroko oceniane w leczeniu cukrzycy w wielu badaniach klinicznych od co najmniej 10 lat. Na podstawie istniejących dowodów insulina degludec była już oceniana przez AOTMiT i uzyskała refundację zarówno u dorosłych - od 1 maja 2019 r., jak i u dzieci i młodzieży - od 1 września 2021 r.). Refundowane wskazanie insuliny degludec było tożsame z wnioskowanym.

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, opracowań wtórnych i badań efektywności praktycznej opartych na twardych punktach końcowych, ponieważ to właśnie twarde punkty końcowe m.in. zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych, uznawane są za najbardziej wiarygodne, a niektóre doniesienia sugerują nawet, że posługiwanie się zastępczymi punktami końcowymi (surogatami) jest dopuszczalne, o ile **twarde punkty końcowe nie są dostępne**, a dowody potwierdzają korelacją pomiędzy zastępczymi a twardymi punktami końcowymi (AOTMiT 2019, Farkowski 2016, Jakubczyk 2011, Vademecum 2008).

Mając na uwadze dość precyzyjne zawężenie kryteriów włączenia w odniesieniu do punktów końcowych, postanowiono o dodatkowym włączeniu najnowszych i najbardziej aktualnych opracowań wtórnych oraz badań dotyczących efektywności praktycznej bez względu na przyjęte punkty końcowe. Dodatkowo, bez względu na przyjęte punkty końcowe, włączono badania RCT opublikowane po dacie odcięcia w opracowaniach wtórnych.

W wyniku przeprowadzenia przeglądu systematycznego literatury zidentyfikowano i włączono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio insulinę degludec z insuliną glargine w populacji chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (badanie DEVOTE), 1 opracowanie wtórne - raport HTA (CADTH 2017), w którym uwzględniono włączone do części głównej badanie DEVOTE oraz badanie SWITCH PRO włączone do dodatkowych dowodów naukowych niniejszego raportu. Zidentyfikowano

ponadto 1 badanie oceniające efektywność praktyczną insuliny degludec w populacji chorych z cukrzycą, na podstawie twardych punktów końcowych.

Przedstawione w niniejszym raporcie dane, dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec vs insuliny glargine w badaniu DEVOTE pochodzą z publikacji pełnotekstowej Marso 2016 oraz Bilal 2018 i zostały otrzymane dla mediany czasu obserwacji 1,99 roku.

W niniejszym raporcie wykazano, że zgodnie z wynikami badania DEVOTE, insulina degludec była co najmniej tak samo skuteczna (w populacji FAS, czyli wszystkich chorych poddanych randomizacji) co insulina glargine w zakresie wszystkich ocenianych punktów, dotyczących skuteczności, w tym m.in. pierwszorzędowych punktów końcowych takich jak:

- złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych:
 - ryzyko wystąpienia uprzednio zdefiniowanego złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych było zbliżone w obydwu grupach: HR=0,91 [95%CI: 0,78; 1,06], $p^{18}<0,001$;
 - u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach odnotowano wystąpienie zdarzeń wchodzących w skład złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo naczyniowych (9% vs 9%): OR=0,91 [95%CI: 0,77; 1,06], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,005], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na;
- rozszerzony, złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych:
 - ryzyko wystąpienia zdarzeń, wchodzących w skład powyżej zdefiniowanego, rozszerzonego punktu końcowego było porównywalne w obydwu grupach: HR=0,92 [95%CI: 0,80; 1,05], p=ns;
 - zdarzenia wchodzące w skład analizowanego punktu końcowego występowały ze zbliżoną częstością w grupie insuliny degludec oraz glargine (10% vs 11%): OR=0,91 [95%CI: 0,79; 1,06], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na;

Stosowanie insuliny degludec okazało się natomiast **istotnie statystycznie** skuteczniejsze w zakresie następujących zdarzeń dotyczących ciężkiej hipoglikemii oraz kontroli glikemii:

- w przypadku ciężkiej hipoglikemii:
 - z **istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie insuliny degludec** w porównaniu z insuliną glargine występowały:
 - ciężka hipoglikemia potwierdzona przez EAC (5% vs 7%): OR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,89], p=0,001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,001; NNH_{1,99 roku}=na;
 - liczba zdarzeń/100 pacjento-lat ciężkiej hipoglikemii **była istotnie statystycznie mniejsza w grupie insuliny degludec** w porównaniu z grupą insuliny glargine: 3,70 vs 6,25, IRR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76], $p<0,001^{19}$;

¹⁸ Dla testu jednostronnego.

¹⁹ $p<0,001$ dla testu jednostronnego potwierdza hipotezę *superiority*.

- ciężka hipoglikemia inna niż poważna (3% vs 5%): OR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76], p<0,0001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p<0,0001; NNH_{1,99 roku}=na;
- nocna ciężka hipoglikemia (1% vs 2%): OR=0,52 [95%CI: 0,35; 0,77], p=0,001; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,004], p=0,0008; NNH_{1,99 roku}=na;
 - liczba zdarzeń/100 pacjento-lat nocnej ciężkiej hipoglikemii: IRR=0,47 [95%CI: 0,31; 0,73], p<0,001;
- **istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy insuliny glargine** wystąpiła następująca liczba zdarzeń, dotyczących ciężkiej hipoglikemii:
 - ≥ 1 zdarzenia (5% vs 7%): OR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,89], p=0,001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,001; NNH_{1,99 roku}=na;
 - 2 zdarzenia (1% vs 1%): OR=0,51 [95%CI: 0,30; 0,85], p=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,001], p=0,009; NNH_{1,99 roku}=na;
 - ≥ 3 zdarzeń (1% vs 1%): OR=0,58 [95%CI: 0,35; 0,97], p=0,04; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; -0,0003], p=0,03; NNH_{1,99 roku}=na.
- brak ciężkiej hipoglikemii obserwowano u **istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie insuliny degludec** w porównaniu do insuliny glargine (95% vs 93%): OR=1,37 [95%CI: 1,13; 1,67], p=0,001; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], p=0,001; NNH_{1,99 roku}=na;
- odnotowano **istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie insuliny degludec** w porównaniu do insuliny glargine: MD=-8,00 mg/dl [95%CI: -10,53; -5,47], p<0,00001

W przypadku analizy bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE, podobnie jak w przypadku analizy skuteczności, **wykazano co najmniej porównywalny profil bezpieczeństwa insuliny degludec oraz insuliny glargine**. Stosowanie insuliny degludec było ponadto **istotnie statystycznie** bezpieczniejsze w zakresie następujących punktów końcowych:

- mniejszej częstości występowania ostrego uszkodzenia nerek (2% vs 3%): OR=0,73 [95%CI: 0,54; 1,00], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,00002], p=0,049; NNH_{1,99 roku}=na - wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru bezwzględnego;
- mniejszej częstości występowania schorzeń układu krwionośnego i chłonnego (1% vs 2%): OR=0,51 [95%CI: 0,32; 0,79], p=0,003; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,003], p=0,002; NNH_{1,99 roku}=na.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w całkowitej dawce insuliny oraz dawce insuliny w postaci bolusu w czasie od rozpoczęcia badania do 24. miesiąca terapii. W przypadku insuliny bazowej, szacowana dawka insuliny była o 2 jednostki większa w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine (ETR=1,04 [95%CI: 1,00; 1,08], p=0,04). Wyniki te nie są jednak spójne z wynikami innych badań randomizowanych, zidentyfikowanych w trakcie przeglądu literatury, które dotyczyły leczenia cukrzycy - różnicę w dawce insuliny degludec oraz insuliny glargine niejednokrotnie określano jako porównywalną w obydwu grupach bądź istotnie statystycznie mniejszą na korzyść insuliny degludec (SWITCH PRO, Vora

2014; Birkeland 2011). Dodatkowo, w trakcie przebiegu badania DEVOTE nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w inicjowanych lekach przeciwcukrzycowych.

Podsumowując wyniki badania DEVOTE wykazano, że insulina degludec charakteryzuje się porównywalną skutecznością w zakresie zdarzeń sercowo-naczyniowych co insulina glargine, ale jest od niej **istotnie statystycznie skuteczniejsza w wielu aspektach dotyczących ryzyka hipoglikemii, w tym w zakresie redukcji ryzyka poważnej, ciężkiej oraz ciężkiej, nocnej hipoglikemii** odpowiednio o 40% i 53% ($p < 0,001$ w przypadku obydwu zestawień). Wyniki skuteczności w zakresie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych uwiarygadniają także wyniki dotyczące dodatkowych punktów końcowych. Dowiedzione bezpieczeństwo insuliny degludec w odniesieniu do wyników sercowo-naczyniowych znalazło także odzwierciedlenie w poszczególnych składnikach pierwszorzędowego, złożonego punktu końcowego oraz, jak podkreślają autorzy publikacji Marso 2017, było ono spójne z wynikami otrzymanymi w określonych podgrupach.

W świetle aktualnej wiedzy medycznej, chorzy z cukrzycą znajdują się w grupie podwyższonego ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zgonów związanych z tymi zdarzeniami (Dailey 2011). Dotychczas przeprowadzono wiele badań oceniających wpływ intensywnej redukcji poziomu glikemii na ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych w populacji chorych na cukrzycę typu 2. Wyniki wielu z nich wykazywały neutralny wpływ zmniejszania poziomu glikemii na ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Wyniki badania ACCORD wykazały jednak podwyższone ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz z jakiegokolwiek przyczyny, które związane były z intensywną kontrolą glikemii (Gerstein 2008, UKPDS 1998, ADVANCE, Duckworth 2009). Od tego momentu postanowiono dokładniej przyjrzeć się zaobserwowanemu zjawisku. FDA w 2018 roku wydało wytyczne, w których podkreślono potrzebę precyzyjnej oceny bezpieczeństwa związanego z występowaniem zdarzeń sercowo-naczyniowych w przypadku nowych terapii przeciwcukrzycowych (FDA 2008, Marso 2017). Zapoczątkowało to rozpoczęcie szeregu badań poświęconych temu zakresowi. Przeprowadzono m.in. badanie ORIGIN, które wykazało brak istotnego statystycznie wpływu stosowania insuliny glargine na ryzyko sercowo-naczyniowe (w porównaniu do opieki standardowej; ORIGIN). W kontekście tego złożonego tła, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych, autorzy głównej publikacji dotyczącej badania DEVOTE stwierdzają, że insulina degludec podobnie jak insulina glargine nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, przy jednoczesnym zachowaniu kontroli glikemii na tym samym poziomie (Marso 2017).

Rozwój rynku insulin bazowych, uwzględniający poprawę stabilizacji ich profili farmakodynamicznych umożliwił pacjentom bezpieczne utrzymywanie poziomu glikemii w prawidłowym zakresie poprzez zapewnianie nieprzerwanego działania obniżającego poziom glukozy z okresem półtrwania dłuższym niż 24 godziny, jednocześnie redukując ryzyko wystąpienia hipoglikemii (Heise 2004). Zmniejszona częstość występowania ciężkiej hipoglikemii, odnotowana w badaniu DEVOTE, a także w innych badaniach dotyczących stosowania insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine, prawdopodobnie jest związana z lepszym profilem farmakodynamicznym insuliny degludec (Heise 2017, Ratner 2013, Heise 2012, Wysham 2016). Fakt ten jest niezwykle ważny, ponieważ ciężka hipoglikemia jest związana z szeregiem negatywnych konsekwencji dla pacjentów z cukrzycą (Frier 2011, Graveling 2009). Autorzy Marso 2017 twierdzą ponadto, że należałoby leczyć 40

pacjentów insuliną degludec zamiast insuliną glargine, aby zapobiec wystąpieniu 1 zdarzenia dotyczącego ciężkiej hipoglikemii (Marso 2017).

W raporcie CADTH 2017, autorzy na podstawie badania DEVOTE wnioskuje, że stosowanie insuliny degludec jest co najmniej nie gorsze od stosowania insuliny glargine w zakresie składowych punktu końcowego MACE oraz śmiertelności, bądź występowaniu incydentów sercowo-naczyniowych. Przedstawiony wniosek jest spójny z wnioskami przedstawionymi w powyżej opisanym badaniu DEVOTE.

W badaniu Jensen 2020, dotyczącym efektywności praktycznej insuliny degludec, w populacji chorych z cukrzycą, wykazano z kolei istotną statystycznie przewagę insuliny degludec nad insuliną glargine w zakresie redukcji ryzyka zgonu. Wyniki grupy insuliny degludec wskazują na blisko dwukrotną redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu do insuliny glargine. Sugeruje to, że insulina degludec charakteryzuje się lepszym profilem bezpieczeństwa w szczególności w zakresie wspomnianego punktu końcowego, w zestawieniu z drugą insuliną długodziałającą. Fakt ten powinien być ważnym czynnikiem uwzględnianym przy wyborze strategii terapeutycznej w codziennej praktyce klinicznej.

Na podstawie dodatkowych dowodów naukowych, można przypuszczać również, że insulina degludec pozwala na osiągnięcie lepszej bądź zbliżonej kontroli glikemii przy jednoczesnym zastosowaniu niższych dawek insuliny w porównaniu z insuliną glargine (HypoDEG, SWITCH PRO, Martin 2022, EU-TREAT). Niektóre z badań wskazują ponadto na większą skuteczność insuliny degludec w zakresie zmniejszania ryzyka hipoglikemii w porównaniu do insuliny glargine (Vargas-Uricoechea 2021, Sethi 2022, ReFLeCT, EU-TREAT). Wyniki opracowań wtórnych wykazały także zbliżoną skuteczność insuliny degludec i insuliny detemir w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.

Podsumowując powyższe wyniki, dotyczące porównania stosowania insuliny degludec oraz insuliny glargine w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 oraz typu 2, wskazują one na **większą skuteczność insuliny degludec w zakresie występowania ciężkiej hipoglikemii i redukcji FPG, porównywalną - w zakresie pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności, przy jednocześnie zbliżonym (a w przypadku częstości występowania ostrego uszkodzenia nerek oraz schorzeń układu krwionośnego i chłonnego istotnie statystycznie lepszym) profilu bezpieczeństwa**. Wiele z włączonych badań przemawia również za faktem, że stosowanie insuliny degludec pozwala osiągnąć pożądane efekty w zakresie skuteczności, przy jednoczesnym zastosowaniu mniejszych dawek insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine, co jest korzystniejsze zarówno z perspektywy NFZ jak i pacjenta.

12 Wyniki końcowe z przeglądu badań

Poszukiwano randomizowanych badań pierwotnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2 w porównaniu z insuliną glargine/insuliną detemir.

W celu odnalezienia badań spełniających kryteria włączenia 5 października 2022 r. przeprowadzono przegląd piśmiennictwa w systemach baz danych: MEDLINE, EMBASE, *the Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination*. Korzystano z referencji odnalezionych doniesień.

W wyniku wyszukiwania randomizowanych badań pierwotnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec odnaleziono jedno badanie RCT porównujące bezpośrednio insulinę degludec z insuliną glargine – badanie DEVOTE. Badanie to włączono do niniejszego przeglądu.

Badanie DEVOTE to randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne porównujące bezpośrednio stosowanie insuliny degludec i insuliny glargine U100 w populacji chorych z cukrzycą typu 2 z wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Mediana czasu obserwacji w badaniu DEVOTE wynosiła 1,99 roku, a mediana czasu ekspozycji 1,83 roku.

Zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne (raport HTA - CADTH 2017) oceniające skuteczność i bezpieczeństwo insuliny degludec w analizowanej populacji chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2 w porównaniu do insuliny glargine/insuliny detemir, spełniające kryteria włączenia.

Odnaleziono 1 badanie oceniające efektywność praktyczną insuliny degludec w analizowanej populacji chorych z cukrzycą - badanie Jensen 2020.

Ocena skuteczności insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine na podstawie badania DEVOTE pozwoliła na otrzymanie następujących wyników analizy opartych na twardych punktach końcowych:

- złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych:
 - ryzyko wystąpienia uprzednio zdefiniowanego złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych było zbliżone w obydwu grupach: HR=0,91 [95%CI: 0,78; 1,06], p=ns ($p^{20} < 0,001$);
 - u zbliżonego odsetka chorych w obydwu grupach odnotowano wystąpienie zdarzeń wchodzących w skład złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych (9% vs 9%): OR=0,91 [95%CI: 0,77; 1,06], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,005], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na;
- rozszerzony, złożony punkt końcowy dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (uwzględniający zdarzenia wchodzące w skład złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz dodatkowo niestabilną dławicę piersiową prowadzącą do hospitalizacji chorego)::

²⁰ Dla testu jednostronnego.

- ryzyko wystąpienia zdarzeń, wchodzących w skład powyżej zdefiniowanego, rozszerzonego punktu końcowego było porównywalne w obydwu grupach: HR=0,92 [95%CI: 0,80; 1,05], p=ns;
- zdarzenia wchodzące w skład analizowanego punktu końcowego występowały ze zbliżoną częstością w grupie insuliny degludec oraz glargine (10% vs 11%): OR=0,91 [95%CI: 0,79; 1,06], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na;
- zgon z jakiegokolwiek przyczyny:
 - ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny było zbliżone w grupie insuliny degludec oraz glargine: HR=0,91 [95%CI: 0,76; 1,11], p=ns;
 - w obydwu grupach odnotowano porównywalny odsetek zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (5% vs 6%): OR=0,91 [95%CI: 0,75; 1,11], p=ns; RD=-0,005 [95%CI: -0,02; 0,01], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych
 - odnotowano porównywalne ryzyko wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w obydwu grupach: HR=0,96 [95%CI: 0,76; 1,21], p=ns;
 - w grupie insuliny degludec oraz glargine zgony z przyczyn sercowo-naczyniowych występowały z porównywalną częstością (4% vs 4%): OR=0,96 [95%CI: 0,75; 1,22], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na.
- zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe:
 - ryzyko zgonu z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe było porównywalne w obydwu grupach: HR=0,84 [95%CI: 0,60; 1,16], p=ns;
 - w grupie insuliny degludec oraz insuliny glargine odnotowano zbliżony odsetek zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (2% vs 2%): OR=0,83 [95%CI: 0,60; 1,16], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na;
- zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci:
 - ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci, było zbliżone w obydwu analizowanych grupach: HR=0,91 [95%CI: 0,69; 1,20], p=ns;
 - występowanie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci odnotowano u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (3% vs 3%): OR=0,83 [95%CI: 0,60; 1,16], p=ns; RD=-0,003 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na;
- zawał serca niezakończony zgonem:
 - ryzyko zawału serca niezakończonego zgonem było porównywalne w grupach insuliny degludec vs glargine: HR=0,85 [95%CI: 0,68; 1,06], p=ns;
 - w obydwu grupach odnotowano zbliżony odsetek chorych, u których wystąpił zawał serca niezakończony zgonem (4% vs 4%): OR=0,85 [95%CI: 0,67; 1,06], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,002], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na;

- niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego:
 - ryzyko wystąpienia niestabilnej dławicy piersiowej, prowadzącej do hospitalizacji chorego było zbliżone w grupach DEG vs GLA: HR=0,95 [95%CI: 0,68; 1,31], p=ns;
 - niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego wystąpiła u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (2% vs 2%): OR=0,96 [95%CI: 0,69; 1,33], p=ns; RD=-0,0008 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNT_{1,99 roku}=na;

W badaniu DEVOTE, poza twardymi punktami końcowymi, oceniano także zdarzenia dotyczące hipoglikemii i punkty końcowe oceniające kontrolę glikemii:

- ciężka hipoglikemia:
 - **z istotnie statystycznie mniejszą częstością w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine występowały:**
 - ciężka hipoglikemia potwierdzona przez EAC (5% vs 7%): OR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,89], p=0,001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,001; NNH_{1,99 roku}=na;
 - ciężka hipoglikemia inna niż poważna (3% vs 5%): OR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76], p<0,0001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p<0,0001; NNH_{1,99 roku}=na;
 - nocna ciężka hipoglikemia (1% vs 2%): OR=0,52 [95%CI: 0,35; 0,77], p=0,001; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,004], p=0,0008; NNH_{1,99 roku}=na;
 - ze zbliżoną częstością w grupach insuliny degludec oraz insuliny glargine występowały:
 - ciężka, poważna hipoglikemia (jakikolwiek termin preferowany wg MedDra; 2% vs 2%): OR=1,08 [95%CI: 0,79; 1,47], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,005; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
 - ciężka, poważna hipoglikemia (termin preferowany wg MedDra; 2% vs 1%): OR=1,23 [95%CI: 0,84; 1,80], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,002; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- częstość występowania ciężkiej hipoglikemii:
 - **u istotnie statystycznie mniejszego odsetka chorych w grupie insuliny degludec w porównaniu do grupy insuliny glargine wystąpiła następująca liczba zdarzeń, dotyczących ciężkiej hipoglikemii:**
 - ≥ 1 zdarzenia (5% vs 7%): OR=0,73 [95%CI: 0,60; 0,89], p=0,001; RD=-0,02 [95%CI: -0,03; -0,01], p=0,001; NNH_{1,99 roku}=na;
 - 2 zdarzenia (1% vs 1%): OR=0,51 [95%CI: 0,30; 0,85], p=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,001], p=0,009; NNH_{1,99 roku}=na;
 - ≥ 3 zdarzeń (1% vs 1%): OR=0,58 [95%CI: 0,35; 0,97], p=0,04; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; -0,0003], p=0,03; NNH_{1,99 roku}=na.

- brak ciężkiej hipoglikemii obserwowano u **istotnie statystycznie większego odsetka chorych w grupie insuliny degludec** w porównaniu do insuliny glargine (95% vs 93%): OR=1,37 [95%CI: 1,13; 1,67], p=0,001; RD=0,02 [95%CI: 0,01; 0,03], p=0,001; NNH_{1,99 roku}=na;
- 1 zdarzenie ciężkiej hipoglikemii wystąpiło u porównywalnego odsetka chorych w obydwu grupach (4% vs 4%): OR=0,83 [95%CI: 0,66; 1,05], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,002], p=ns;
- czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego:
 - **insulina degludec w porównaniu do insuliny glargine pozwoliła uzyskać większą redukcję** średnich wartości następujących parametrów:
 - skurczowego/rozkurczowego ciśnienia krwi o 1,1/0,2 mmHg;
 - pulsu o 0,1 uderzeń/min;
 - cholesterolu całkowitego o 0,20 mg/dl [0,01 mmol/l];
 - cholesterolu HDL o -0,50 mg/dl [-0,01 mmol/l];
 - Insulina glargine nieco skuteczniej w porównaniu do insuliny degludec obniżała:
 - cholesterol LDL o 0,11 mg/dl
 - poziom triglicerydów o 2,99 mg/dl.
 - insulina degludec w porównaniu do insuliny glargine przyczyniała się do **mniejszego obniżenia eGFR** o 0,2 ml/min/1,73 m², większego przyrostu masy ciała (różnica pomiędzy grupami 0,7lb [0,3 kg] oraz większego wzrostu BMI (różnica pomiędzy grupami 0,1 kg/m²);
- pozostałe parametry:
 - brak różnicy w poziomie HbA_{1c} pomiędzy grupami insuliny degludec vs insuliny glargine od wartości początkowej do 24. miesiąca: MD=0,00 [95%CI: -0,05; 0,05], p=ns;
 - **istotnie statystycznie większą redukcję FPG w grupie insuliny degludec** w porównaniu do insuliny glargine: MD=-8,00 mg/dl [95%CI: -10,53; -5,47], p<0,00001;

Analiza liczby zdarzeń w zakresie analizy skuteczności w badaniu DEVOTE wykazała, że w grupie insuliny degludec obserwowano mniej zdarzeń wchodzących w skład złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat, mniej zdarzeń wchodzących w skład rozszerzonego, złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat, mniej zgonów z jakiegokolwiek przyczyny na 100 pacjento-lat, mniej zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych na 100 pacjento-lat, mniej zgonów z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe na 100 pacjento-lat, mniej zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci na 100 pacjento-lat, mniej zawałów serca niezakończonych zgonem na 100 pacjento-lat, mniej udarów niezakończonych zgonem na 100 pacjento-lat, mniej niestabilnych dławic piersiowych niezakończonych zgonem na 100 pacjento-lat, mniej epizodów ciężkiej hipoglikemii na 100 pacjento-lat, mniej epizodów ciężkiej hipoglikemii innej niż poważna na

100 pacjento-lat, mniej epizodów nocnej, ciężkiej hipoglikemii na 100 pacjento-lat. W przypadku ciężkiej, poważnej hipoglikemii (jakikolwiek termin preferowany wg MedDra) w grupie insuliny degludec odnotowano większą liczbę zdarzeń na 100 pacjento-lat w porównaniu do insuliny glargine, a w przypadku ciężkiej, poważnej hipoglikemii (termin preferowany wg MedDra) odnotowano porównywalną liczbę zdarzeń na 100 pacjento-lat w obydwu grupach. Wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej z wyjątkiem IRR podanej w publikacji Marso 2017 dla: ciężkiej hipoglikemii potwierdzonej przez EAC: IRR=0,60 [95%CI: 0,48; 0,76], $p<0,001$ ²¹ oraz dla nocnej, ciężkiej hipoglikemii: IRR=0,47 [95%CI: 0,31; 0,73], $p<0,001$.

Analiza bezpieczeństwa, dotycząca porównania stosowania insuliny degludec z insuliną glargine na podstawie badania DEVOTE wykazała:

- brak istotnej statystycznie różnicy w występowaniu zdarzeń niepożądanych w obydwu grupach (39% vs 40%): OR=0,96 [95%CI: 0,87; 1,05], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], $p=ns$; NNH_{1,99 roku}=na;
- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (39% vs 40%): OR=0,95 [95%CI: 0,87; 1,04], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], $p=ns$; NNH_{1,99 roku}=na;
 - zbliżoną częstość występowania poważnych zdarzeń niepożądanych z wykluczeniem hipoglikemii (38% vs 39%): OR=0,96 [95%CI: 0,87; 1,05], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], $p=ns$; NNH_{1,99 roku}=na;
 - częstość występowania zaburzeń pracy serca była porównywalna w obydwu grupach (15% vs 16%): OR=0,93 [95%CI: 0,82; 1,05], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,03; 0,01], $p=ns$; NNH_{1,99 roku}=na, w tym:
 - migotanie przedsionków (1% vs 2%): OR=0,84 [95%CI: 0,57; 1,24], $p=ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,003], $p=ns$; NNH_{1,99 roku}=na;
 - ostry zawał mięśnia sercowego (3% vs 3%): OR=0,85 [95%CI: 0,65; 1,12], $p=ns$; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; 0,003], $p=ns$; NNH_{1,99 roku}=na;
 - dławica piersiowa (1% vs 1%): OR=0,75 [95%CI: 0,48; 1,15], $p=ns$; RD=-0,003 [95%CI: -0,01; 0,002], $p=ns$; NNH_{1,99 roku}=na;
 - niestabilna dławica piersiowa (2% vs 2%): OR=1,10 [95%CI: 0,81; 1,50], $p=ns$; RD=0,002 [95%CI: -0,004; 0,01], $p=ns$; NNH_{1,99 roku}=na;
 - choroba naczyń wieńcowych (2% vs 2%): OR=0,90 [95%CI: 0,66; 1,22], $p=ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,004], $p=ns$; NNH_{1,99 roku}=na;
 - zastoinowa niewydolność serca (4% vs 4%): OR=0,94 [95%CI: 0,74; 1,19], $p=ns$; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], $p=ns$; NNH_{1,99 roku}=na;
 - zawał mięśnia sercowego (1% vs 2%): OR=0,72 [95%CI: 0,50; 1,05], $p=ns$; RD=-0,005 [95%CI: -0,01; 0,0007], $p=ns$; NNH_{1,99 roku}=na.
 - brak istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania infekcji i infestacji w poszczególnych grupach (10% vs 10%): OR=0,92 [95%CI: 0,80; 1,07], $p=ns$; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,01], $p=ns$; NNH_{1,99 roku}=na;

²¹ $p<0,001$ dla testu jednostronnego potwierdza hipotezę *superiority*.

- porównywalną częstość występowania chorób układu nerwowego w grupie insuliny degludec oraz insuliny glargine (6% vs 7%): OR=0,86 [95%CI: 0,72; 1,03], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,002] p=ns; NNH_{1,99 roku}=na, wliczając:
 - udar niedokrwienny (1% vs 1%): OR=0,96 [95%CI: 0,63; 1,45], p=ns; RD=-0,0005 [95%CI: -0,01; 0,004], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
 - przemijający atak niedokrwienny (1% vs 1%): OR=0,66 [95%CI: 0,41; 1,07], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; 0,0006], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.
- częstość występowania zaburzeń metabolizmu i odżywiania była zbliżona w obydwu analizowanych grupach (4% vs 4%): OR=1,09 [95%CI: 0,86; 1,38], p=ns; RD=0,003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na, w tym również z porównywalną częstością w grupie insuliny degludec oraz insuliny glargine występowała hipoglikemia (2% vs 1%): OR=1,31 [95%CI: 0,90; 1,91], p=ns; RD=0,004 [95%CI: -0,002; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- brak istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania chorób nerek i dróg moczowych w grupie insuliny degludec oraz glargine (4% vs 5%): OR=0,83 [95%CI: 0,66; 1,04], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,002], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na:
 - **z mniejszą częstością w grupie insuliny degludec vs glargine występowało natomiast ostre uszkodzenie nerek (2% vs 3%):** OR=0,73 [95%CI: 0,54; 1,00], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,00002], p=0,049; NNH_{1,99 roku}=na - wynik osiągnął istotność statystyczną w zakresie parametru bezwzględnego.
- porównywalna częstość występowania chorób układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (4% vs 5%): OR=0,86 [95%CI: 0,68; 1,07], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,003], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na, w tym:
 - zapalenia płuc (2% vs 2%): OR=1,00 [95%CI: 0,74; 1,34], p=ns; RD=0,00001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
 - przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (1% vs 2%): OR=0,75 [95%CI: 0,50; 1,12], p=ns; RD=-0,004 [95%CI: -0,01; 0,001], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
 - niesercowego bólu w klatce piersiowej (1% vs 1%): OR=0,87 [95%CI: 0,59; 1,29], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach występowały ze zbliżoną częstością w grupie insuliny degludec oraz glargine (3% vs 4%): OR=0,98 [95%CI: 0,77; 1,26], p=ns; RD=-0,0005 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na, w tym także:
 - upadek (1% vs 1%): OR=0,98 [95%CI: 0,67; 1,43], p=ns; RD=-0,0003 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- brak istotnej statystycznie różnicy w występowaniu zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania w obydwu grupach (3% vs 4%): OR=0,85 [95%CI: 0,67; 1,09], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;

- porównywalną częstość występowania zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej w grupie insuliny degludec oraz insuliny glargine (3% vs 3%): OR=1,00 [95%CI: 0,77; 1,30], p=ns; RD=0,00001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na, w tym również zapalenia tkanki łącznej (1% vs 2%): OR=0,85 [95%CI: 0,59; 1,23], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- zbliżoną częstość występowania nowotworów łagodnych, złośliwych i nieklasyfikowalnych (3% vs 3%): OR=1,00 [95%CI: 0,76; 1,31], p=ns; RD=0,00001 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania zaburzeń pracy wątroby i dróg żółciowych (1% vs 1%): OR=1,19 [95%CI: 0,74; 1,91], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,003; 0,006], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- zaburzenia psychiczne występowały ze zbliżoną częstością w obydwu grupach (1% vs 1%): OR=0,89 [95%CI: 0,56; 1,42], p=ns; RD=-0,001 [95%CI: -0,01; 0,003], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- **istotnie statystycznie mniejszą częstość** występowania schorzeń układu krwionośnego i chłonnego w grupie insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine (1% vs 2%): OR=0,51 [95%CI: 0,32; 0,79], p=0,003; RD=-0,01 [95%CI: -0,01; -0,003], p=0,002; NNH_{1,99 roku}=na;
- porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do trwałego przerwania leczenia w obydwu grupach (5% vs 6%): OR=0,90 [95%CI: 0,74; 1,09], p=ns; RD=-0,01 [95%CI: -0,02; 0,0005], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
- brak istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania nowotworów pomiędzy grupami insuliny degludec oraz insuliny glargine (3% vs 3%): OR=1,05 [95%CI: 0,81; 1,37], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na, w tym również:
 - nowotworów złośliwych (3% vs 3%): OR=0,94 [95%CI: 0,70; 1,25], p=ns; RD=-0,002 [95%CI: -0,01; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
 - nowotworów łagodnych (<1% vs <1%): OR=1,37 [95%CI: 0,76; 2,48], p=ns; RD=0,002 [95%CI: -0,002; 0,01], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na;
 - nowotworów nieklasyfikowalnych (<1% vs 0): OR=5,00 [95%CI: 0,24; 104,26], p=ns; RD=0,0005 [95%CI: -0,0004; 0,001], p=ns; NNH_{1,99 roku}=na.

Opracowania wtórne

W raporcie CADTH 2017 włączono łącznie 20 badań, w tym m.in. badania DEVOTE (włączone w części właściwej niniejszej analizy) oraz SWITCH PRO (włączone do niniejszej analizy w ramach dodatkowych dowodów naukowych).

Autorzy opracowania CADTH 2017 twierdzą, że dowody z największego włączonego badania - DEVOTE, sugerują iż **u chorych z cukrzycą typu 2 i chorobą sercowo-naczyniową w wywiadzie, stosowanie insuliny degludec jest nie gorsze niż stosowanie insuliny glargine** (w odniesieniu do składowych punktu końcowego MACE, dotyczącego poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych). W opinii autorów, na dzień opracowania raportu **nie istnieją ponadto dowody, wskazujące na statystycznie istotną różnicę w śmiertelności**

lub występowaniu incydentów sercowo-naczyniowych (m.in. zawału serca, udaru) pomiędzy grupami DEG oraz GLA.

Na podstawie raportu CADTH 2017 **insulina degludec uzyskała pozytywną rekomendację refundacyjną** w populacji chorych dorosłych z cukrzycą (CADTH 2017 rek).

Efektywność praktyczna

W badaniu Jensen 2020, włączonym w ramach przeglądu badań oceniających efektywność praktyczną, wykazano porównywalne częstości wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (HR=0,86 [95%CI: 0,62; 1,19], p=ns) i ciężkiej hipoglikemii (HR=1,13 [95%CI: 0,66; 1,93], p=ns) u chorych stosujących insulinę degludec i insulinę glargine oraz **istotną statystycznie przewagę insuliny degludec nad insuliną glargine w zakresie ryzyka zgonu**. Wyniki grupy insuliny degludec wskazują na blisko dwukrotną redukcję ryzyka zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w porównaniu do insuliny glargine (HR=0,54 [95%CI: 0,44; 0,65], p<0,0001).

Dodatkowe dowody naukowe

Zgodnie z wynikami najnowszych opracowań wtórnych skuteczność insuliny degludec w porównaniu z insulinami glargine i detemir jest porównywalna w zakresie kontroli glikemii (m.in. zmiana HbA1c, FPG) przy co najmniej zbliżonej częstości wystąpienia hipoglikemii, zarówno w leczeniu chorych z cukrzycą typu 1, jak i z cukrzycą typu 2. Wyniki opracowań wtórnych wykazały także zbliżoną skuteczność insuliny degludec i insuliny detemir w populacji dzieci i młodzieży z cukrzycą typu 1.

Na podstawie wyników badań randomizowanych (HypoDEG i SWITCH PRO) można wnioskować, że insulina degludec pozwala na lepszą kontrolę glikemii (m.in. mniej epizodów nocnej, objawowej hipoglikemii, całodziennych, ciężkich hipoglikemii oraz dłuższy czas, w którym glikemii mieści się w określonym przedziale) przy jednoczesnym zastosowaniu niższych dawek insuliny degludec w porównaniu z insuliną glargine U100.

Badania dotyczące efektywności praktycznej również potwierdzają, że stosowanie insuliny degludec w większości przypadków jest związane ze zbliżoną bądź lepszą kontrolą glikemii przy jednocześnie mniejszej częstości występowania hipoglikemii zarówno w populacji chorych z cukrzycą typu 1 jak i 2, a w niektórych badaniach nawet przy zastosowaniu niższych dawek insuliny degludec w porównaniu do insuliny glargine.

13 Wnioski

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania insuliny degludec w leczeniu chorych z cukrzycą typu 1 i typu 2.

Insulina degludec wiąże się swoiście z ludzkimi receptorami insuliny i daje ten sam efekt farmakologiczny co insulina ludzka. Działanie insuliny polegające na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi występuje, gdy insulina wiąże się z receptorami w komórkach mięśniowych i tłuszczowych, ułatwiając wychwyt glukozy i hamując jednocześnie uwalnianie glukozy z wątroby.

Obecność cukrzycy z reguły wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania chorób sercowo-naczyniowych, konsekwencją których niekiedy jest zgon. Z tego powodu, mówiąc o cukrzycy ważne jest wzięcie tego czynnika pod uwagę. Dodatkowo wiele doniesień przemawia za faktem, że najlepszymi punktami końcowymi w ocenie skuteczności danej interwencji są tzw. „twarde” twarde punkty końcowe, których wiarygodność jest zdecydowanie większa niż surogatów, czyli np. zmiany HbA_{1c}.

Aktualnie w Polsce w cukrzycy w ramach refundacji aptecznej, finansowane są insuliny długodziałające: insulina detemir oraz insulina glargine. Do dnia 31 grudnia 2022 r. insulina degludec również była refundowana i jej udział w sprzedaży jednostek wszystkich insulin długodziałających (suma leków jednoskładnikowych oraz insuliny degludec+insuliny aspart) stanowił ok. 20%. Świadczy to o jej ugruntowanej pozycji na rynku i zaufaniu wielu tysięcy chorych.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa przedstawiono na podstawie 1 randomizowanego badania klinicznego (DEVOTE), porównującego stosowanie insuliny degludec z insuliną glargine w populacji chorych z cukrzycą typu 2 oraz wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych, a także na podstawie 1 raportu HTA (CADTH 2017) oraz 1 badania efektywności praktycznej (Jensen 2020).

Profil skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec jest powszechnie znany w warunkach polskich z uwagi na jej refundację od 1 maja 2019 r. Najnowsze i najbardziej istotne klinicznie dowody naukowe wskazują, że insulina degludec w zakresie oceny twardych punktów końcowych ocenianych w badaniu DEVOTE, w tym m.in. zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych czy zawał serca niezakończony zgonem, była **co najmniej tak samo skuteczna jak insulina glargine**, a co więcej jej stosowanie związane było z redukcją ryzyka wystąpienia ciężkiej hipoglikemii raportowanej jako poważne zdarzenie niepożądane pomimo stosowania istotnie statystycznie większej dawki insuliny degludec po 24 miesiącach. Raportowana w badaniu nieznacznie większa dawka insuliny degludec związana była z osiągnięciem istotnie statystycznie lepszej kontroli glikemii (większa redukcja FPG).

Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE wykazała, że insulina degludec w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych charakteryzuje się co najmniej takim samym profilem bezpieczeństwa co insulina glargine.

Wyniki zaprezentowane w raporcie HTA (CADTH 2017), obejmują m.in. wyniki badania DEVOTE, które omówiono powyżej. Raport zawiera również wnioski spójne z tymi przedstawionymi w publikacjach dotyczących badania DEVOTE, zgodnie z którymi stosowanie insuliny degludec jest co najmniej nie gorsze od stosowania insuliny glargine

w zakresie poszczególnych składowych, dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego, śmiertelności oraz występowania incydentów sercowo-naczyniowych.

Badanie dotyczące efektywności praktycznej insuliny degludec podkreśliło dodatkowo, że **insulina degludec blisko dwukrotnie skuteczniej redukuje ryzyko zgonu w porównaniu do insuliny glargine** (HR=0,54 [95%CI: 0,44; 0,65], $p<0,0001$). Powyższe stwierdzenie jest bardzo ważne w kontekście doboru strategii terapeutycznej w codziennej praktyce klinicznej.

Wnioski płynące z dodatkowych dowodów naukowych są spójne z tymi opisanymi powyżej. Dodatkowo niektóre z badań dowodzą, że insulina degludec pozwala na osiągnięcie lepszej bądź zbliżonej kontroli glikemii przy jednoczesnym zastosowaniu równych bądź niższych dawek insuliny w porównaniu z insuliną glargine. Wyniki otrzymane w populacji dorosłych były zbliżone do tych otrzymanych w populacji młodzieży i dzieci.

Większość najnowszych opracowań wtórnych wskazuje na zbliżoną skuteczność insuliny degludec i glargine/detemir w analizowanych populacjach chorych, co sugeruje, że **ponowne wprowadzenie finansowania ze środków publicznych insuliny degludec zapewni chorym dostęp do technologii o udowodnionej skuteczności klinicznej i dobrze znanym profilu bezpieczeństwa, która była dostępna w refundacji od 2019 r.** Ponowne objęcie refundacją insuliny degludec posłuży także zachowaniu równej dostępności do poszczególnych długodziałających analogów insuliny (insulina degludec, insulina glargine, insulina detemir), dzięki czemu pacjenci będą mieli możliwość doboru zindywidualizowanej terapii.

14 Aneks

14.1 Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2

Tab. 74. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.

Ocena jakości badań wtórnych
<p>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparator, • efekty zdrowotne, • ramy czasowe - opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
<p>2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zapytania, • strategie wyszukiwania, • kryteria włączenia/wyłączenia, • ocena ryzyka błędu. <p>Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • plan meta-analizy/syntezy, jeśli dotyczy, oraz • plan badania przyczyn heterogeniczności, • uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.
<p>3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych, • wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań, • wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.
<p>4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni:</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> • przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego), • przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania, • uzasadnić ograniczenia (np. język). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań, • przeszukać rejestry badań, • skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie, • w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”, • przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu poprzedzających 24 miesięcy od ukończenia opracowania
<p>5. Czy selekcja badań została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub • dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.
<p>6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań, lub • dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.
<p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu. Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.</p>
<p>8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacje, • interwencje, • komparatory, • efekty zdrowotne, • projekty badań. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczegółowo opisać populacje, • szczegółowo opisać interwencje oraz komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),

Ocena jakości badań wtórnych
<ul style="list-style-type: none"> opisać warunki badania, zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).
<p>9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieukrytej alokacji, oraz braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć). <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru. <p>Nierandomizowane badania.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.</p> <p>Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> czynników zakłócających, oraz błędu selekcji. <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:</p> <ul style="list-style-type: none"> metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.
<p>10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.</p> <p>Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?</p> <p>Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz badali przyczyny heterogeniczności. <p>Nierandomizowane badania.</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz • statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz <p>osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.</p>
<p>12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub • jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędów, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędów na sumaryczne oszacowanie wyniku.
<p>13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędów w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędów, lub • jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędów lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędów na wyniki.
<p>14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach, lub • jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.
<p>15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędów publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono meta-analizy.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędów publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędów publikacji.</p>
<p>16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?</p>

Ocena jakości badań wtórnych
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.</p> <p>Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> nie zgłosili żadnego konfliktu interesów, lub autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.
<p>Interpretacja wyniku:</p> <p>Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.</p> <p>Krytyczne domeny AMSTAR 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2) Adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4) Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7) Ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pozycja 9) Adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11) Uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13) Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15) <p>Ocena ogólna przeglądu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wysoka - brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie: systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań. Umiarkowana - więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie*: przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie. Niska - jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu. Krytycznie niska - więcej niż jedna wada krytyczna z niekrytycznymi słabościami lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań. <p>* Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.</p>

Opracowanie na podstawie: http://amstar.ca/Amstar_Checklist.php [dostęp 15.12.2022 r.]

14.2 Arkusz oceny wg skali Jadad

Tab. 75. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).

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

Kryterium	Odpowiedź	Punktacja	Ocena
		Suma (max 5)	

14.3 Arkusz oceny wg skali Cochrane

Na podstawie Cochrane Handbook, rozdział 8:

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - badanie opisane jako niezaślepienie, brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego,
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego,

- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Inne czynniki
 - brak innych czynników wpływających na ryzyko błędu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - zidentyfikowane czynniki wpływających na ryzyko błędu (m.in. brak zbalansowania grup, efekt przeniesienia w badaniach typu naprzemiennego) - wysokie ryzyko błędu.
 - brak danych - nieznane ryzyko błędu.

14.4 Skala oceny badań obserwacyjnych Newcastle-Ottawa Scale (NOS)

14.4.1 Wersja dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
 - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) ✱
 - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
 - c. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
 - a. seria kolejnych przypadków / reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków ✱
 - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania / nie określona
3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
 - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej ✱
 - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
 - c. brak opisu
4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
 - a. brak choroby w wywiadzie ✱
 - b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?

- a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
- b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy *
 - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
 - d. spontaniczne raportowanie / tylko dokumentacja medyczna
 - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
 - a. tak *
 - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
 - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach *
 - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
 - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

14.4.2 Wersja dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części *Dobór pacjentów* oraz *Ocena efektów zdrowotnych*. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części *Czynniki zakłócające*.

Dobór pacjentów

1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji *
 - b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*
 - c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarzy, ochotnicy
 - d. brak opisu
2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *
 - b. dobrani w inny sposób
 - c. brak opisu
3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad *
 - c. spontaniczne raportowanie
 - d. brak opisu
4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania

- a. tak *
- b. nie
-

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ocena efektów zdrowotnych

1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *
 - b. łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) *
 - c. spontaniczne zgłoszenia pacjentów
 - d. brak opisu
2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *
 - b. nie
3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - a. tak *
 - b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu - wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania □
 - c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania
 - d. nie podano

14.5 Spis badań włączonych

Tab. 76. Spis badań włączonych do przeglądu.

N r	Oznaczeni e	Publikacja
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	DEVOTE	<p><u>Publikacje pełnotekstowe:</u> Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Aug 24;377(8):723-732. doi: 10.1056/NEJMoa1615692. Epub 2017 Jun 12. PMID: 28605603; PMCID: PMC5731244.</p> <p>Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Frandsen KB, Rabøl R, Buse JB. Design of DEVOTE</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>(Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events) - DEVOTE 1. <i>Am Heart J.</i> 2016 Sep;179:175-83. doi: 10.1016/j.ahj.2016.06.004. Epub 2016 Jun 18. PMID: 27595693.</p> <p>Amod A, Buse JB, McGuire DK, Pieber TR, Pop-Busui R, Pratley RE, Zinman B, Hansen MB, Jia T, Mark T, Poulter NR; DEVOTE Study Group. Risk factors for kidney disorders in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: An exploratory analysis (DEVOTE 12). <i>Diab Vasc Dis Res.</i> 2020 Nov-Dec;17(6):1479164120970933. doi: 10.1177/1479164120970933. PMID: 33280425; PMCID: PMC7919227.</p> <p>Amod A, Buse JB, McGuire DK, Pieber TR, Pop-Busui R, Pratley RE, Zinman B, Hansen MB, Jia T, Mark T, Poulter NR; DEVOTE Study Group. Glomerular Filtration Rate and Associated Risks of Cardiovascular Events, Mortality, and Severe Hypoglycemia in Patients with Type 2 Diabetes: Secondary Analysis (DEVOTE 11). <i>Diabetes Ther.</i> 2020 Jan;11(1):53-70. doi: 10.1007/s13300-019-00715-x. Epub 2019 Oct 30. PMID: 31667706; PMCID: PMC6974100.</p> <p>Bilal A, Pratley RE. Cardiovascular Outcomes Trials Update: Insights from the DEVOTE Trial. <i>Curr Diab Rep.</i> 2018 Sep 18;18(11):102. doi: 10.1007/s11892-018-1086-1. PMID: 30229352.</p> <p>Brown-Frandsen K, Emerson SS, McGuire DK, Pieber TR, Poulter NR, Pratley RE, Zinman B, Ranthe MF, Grøn R, Lange M, Moses AC, Örsy P, Buse JB; DEVOTE Study Group. Lower rates of cardiovascular events and mortality associated with liraglutide use in patients treated with basal insulin: A DEVOTE subanalysis (DEVOTE 10). <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Jun;21(6):1437-1444. doi: 10.1111/dom.13677. Epub 2019 Apr 1. PMID: 30793465; PMCID: PMC6504564.</p> <p>Heller S, Lingvay I, Marso SP, Philis-Tsimikas A, Pieber TR, Poulter NR, Pratley RE, Hachmann-Nielsen E, Kvist K, Lange M, Moses AC, Andresen MT, Buse JB; DEVOTE Study Group. Risk of severe hypoglycaemia and its impact in type 2 diabetes in DEVOTE. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2020 Dec;22(12):2241-2247. doi: 10.1111/dom.14049. Epub 2020 Jul 9. PMID: 32250536; PMCID: PMC7754351.</p> <p>Heller S, Lingvay I, Marso SP, Philis-Tsimikas A, Pieber TR, Poulter NR, Pratley RE, Hachmann-Nielsen E, Kvist K, Lange M, Moses AC, Trock Andresen M, Buse JB; DEVOTE Study Group. Development of a hypoglycaemia risk score to identify high-risk individuals with advanced type 2 diabetes in DEVOTE. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2020 Dec;22(12):2248-2256. doi: 10.1111/dom.14208. PMID: 32996693; PMCID: PMC7756403.</p> <p>Klein KR, Franek E, Marso S, Pieber TR, Pratley RE, Gowda A, Kvist K, Buse JB. Hemoglobin glycation index, calculated from a single fasting glucose value, as a prediction tool for severe hypoglycemia and major adverse cardiovascular events in DEVOTE. <i>BMJ Open Diabetes Res Care.</i> 2021 Nov;9(2):e002339. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002339. PMID: 34819298; PMCID: PMC8614152.</p> <p>Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pratley RE, Woo V, Heller S, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Barner Lekdorf J, Lehmann L, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. <i>Diabetologia.</i> 2018 Jan;61(1):58-65. doi: 10.1007/s00125-017-4422-0. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28913543; PMCID: PMC6002964.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Pollock RF, Valentine WJ, Marso SP, Gundgaard J, Hallén N, Hansen LL, Tutkunkardas D, Buse JB; DEVOTE Study Group. DEVOTE 5: Evaluating the Short-Term Cost-Utility of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in Basal-Bolus Regimens for Type 2 Diabetes in the UK. <i>Diabetes Ther.</i> 2018 Jun;9(3):1217-1232. doi: 10.1007/s13300-018-0430-4. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29713962; PMCID: PMC5984933.</p> <p>Pollock RF, Heller S, Pieber TR, Woo V, Gundgaard J, Hallén N, Luckevich M, Tutkunkardas D, Zinman B; DEVOTE Study Group. Short-term cost-utility of degludec versus glargine U100 for patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycaemia and cardiovascular events: A Canadian setting (DEVOTE 9). <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Jul;21(7):1706-1714. doi: 10.1111/dom.13730. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30924579; PMCID: PMC6618053.</p> <p>Pollock RF, Valentine WJ, Marso SP, Andersen A, Gundgaard J, Hallén N, Tutkunkardas D, Magnuson EA, Buse JB; DEVOTE study group. Long-term Cost-effectiveness of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine U100 in the UK: Evidence from the Basal-bolus Subgroup of the DEVOTE Trial (DEVOTE 16). <i>Appl Health Econ Health Policy.</i> 2019 Oct;17(5):615-627. doi: 10.1007/s40258-019-00494-3. PMID: 31264138; PMCID: PMC6748892.</p> <p>Pratley RE, Husain M, Lingvay I, Pieber TR, Mark T, Saevereid HA, Møller DV, Zinman B; DEVOTE Study Group. Heart failure with insulin degludec versus glargine U100 in patients with type 2 diabetes at high risk of cardiovascular disease: DEVOTE 14. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2019 Nov 15;18(1):156. doi: 10.1186/s12933-019-0960-8. PMID: 31729990; PMCID: PMC6858747.</p> <p>Pratley RE, Emerson SS, Franek E, Gilbert MP, Marso SP, McGuire DK, Pieber TR, Zinman B, Hansen CT, Hansen MV, Mark T, Moses AC, Buse JB; DEVOTE Study Group. Cardiovascular safety and lower severe hypoglycaemia of insulin degludec versus insulin glargine U100 in patients with type 2 diabetes aged 65 years or older: Results from DEVOTE (DEVOTE 7). <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Jul;21(7):1625-1633. doi: 10.1111/dom.13699. Epub 2019 Apr 15. PMID: 30850995; PMCID: PMC6617815.</p> <p>Rutter MK. Devoting attention to glucose variability and hypoglycaemia in type 2 diabetes. <i>Diabetologia.</i> 2018 Jan;61(1):43-47. doi: 10.1007/s00125-017-4421-1. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28913602.</p> <p>Theilgaard H, Møllerup I, Helmark IC, Endahl L, Hoskin S, Hvelplund A, Amby LK, Moses AC. Developing, Planning and Conducting an Interim Analysis: Lessons From the DEVOTE Cardiovascular Outcomes Trial (Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Patients With Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events). <i>Ther Innov Regul Sci.</i> 2019 Mar;53(2):279-286. doi: 10.1177/2168479018776943. Epub 2018 May 24. PMID: 29793353.</p> <p>Zinman B, Marso SP, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Ocampo Francisco AM, Barner Lekdorf J, Kvist K, Buse JB; DEVOTE Study Group. Day-to-day fasting glycaemic variability in DEVOTE: associations with severe hypoglycaemia and cardiovascular outcomes (DEVOTE 2). <i>Diabetologia.</i> 2018 Jan;61(1):48-57. doi: 10.1007/s00125-017-4423-z. Epub 2017 Sep 15. PMID: 28913575; PMCID: PMC6002963.</p> <p>Abstrakty:</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>AMOD, A., et al. (2018). "Chronic Kidney Disease (CKD) and Risk of Mortality, Cardiovascular (CV) Events, and Severe Hypoglycemia in Type 2 Diabetes (T2D)-DEVOTE Results." <i>Diabetes</i> 67(Supplement_1).</p> <p>BROWN-FRANSEN, K., et al. (2018). "Rates of Major Adverse Cardiovascular (CV) Events (MACE) and Mortality with Basal Insulin by Liraglutide Use—A DEVOTE Subanalysis." <i>Diabetes</i> 67(Supplement_1).</p> <p>Disoteo I., et al. (2019). „Chronic kidney disease and risk of mortality, cardiovascular events and severe hypoglycemia in type 2 diabetes: DEVOTE results” <i>Italian Journal of Medicine</i> 2019; vol. 13, suplement 2: 77.</p> <p>Genestreti P., et al. (2019). „Rates of major adverse cardiovascular (cv) events (mace) and mortality with basal insulin by liraglutide use: a devote subanalysis” <i>Diabetol Metab Syndr</i> 2019, 11 (suppl 1): 82: P234.</p> <p>Genestreti P., et al. (2019). „Chronic kidney disease (ckd) and risk of mortality, cardiovascular (CV) events and severe hypoglycemia in type 2 diabetes (T2D): devote results” <i>Diabetol Metab Syndr</i> 2019, 11 (suppl 1): 82: P49.</p> <p>Kalra S. Auxiliendo, Primum Non Nocere: A Preliminary View of the DEVOTE Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec Versus Insulin Glargine in Type 2 Diabetes. <i>Diabetes Ther.</i> 2017 Apr;8(2):213-217. doi: 10.1007/s13300-017-0235-x. Epub 2017 Feb 14. Erratum in: <i>Diabetes Ther.</i> 2017 Apr;8(2):219. PMID: 28197833; PMCID: PMC5380497.</p> <p>Mithal A, et al. (2018) „Cardiovascular (CV) Safety and Severe Hypoglycemia Benefit of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 in Older Patients (≥65 years) with Type 2 Diabetes (T2D): Observations from DEVOTE” <i>Indian Journal of Endocrinology and Metabolism</i> 2018; Vol 22: S21-S22.</p> <p>Pop-Busui R., et al. (2021) „Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Risk of Heart Failure in Participants with Type 2 Diabetes Enrolled in DEVOTE Trial” <i>Diabetes</i> 2021; 70 (Supplement 1): 225-OR.</p> <p>PRATLEY, R. E., et al. (2018). "Cardiovascular (CV) Safety and Severe Hypoglycemia Benefit of Insulin Degludec vs. Insulin Glargine U100 in Older Patients (≥65 Years) with Type 2 Diabetes (T2D) - Observations from DEVOTE." <i>Diabetes</i> 67(Supplement_1).</p> <p>Ranthe M.F., et al. (2018) „Rates of major adverse cardiovascular events and mortality with basal insulin by liraglutide use: a DEVOTE sub-analysis” <i>Diabetologia</i> 61 (Supplement 1); S563: 1152.</p>
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Jensen 2020	Jensen MH, Hejlesen O, Vestergaard P. Risk of major cardiovascular events, severe hypoglycaemia, and all-cause mortality for users of insulin degludec versus insulin glargine U100-A Danish cohort study. <i>Diabetes Metab Res Rev.</i> 2020 Jan;36(1):e3225. doi: 10.1002/dmrr.3225. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31647163.
Opracowania wtórne, raporty HTA		
1	CADTH 2017	Canada' Drug and Health Technology Agency. CADTH Common drug review. Clinical Review Report. Insulin degludec (TRESIBA). https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0521_Tresiba_CL_Report.pdf [dostęp: 15.12.2022 r.]

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Dodatkowe dowody naukowe - badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	HypoDEG	<p>Pedersen-Bjergaard U, Agesen RM, Brøsen JMB, Alibegovic AC, Andersen HU, Beck-Nielsen H, Gustenhoff P, Hansen TK, Hedetoft C, Jensen TJ, Juhl CB, Jensen AK, Lerche SS, Nørgaard K, Parving HH, Sørensen AL., Tarnow L, Thorsteinsson B. Comparison of treatment with insulin degludec and glargine U100 in patients with type 1 diabetes prone to nocturnal severe hypoglycaemia: The HypoDeg randomized, controlled, open-label, crossover trial. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2022 Feb;24(2):257-267. doi: 10.1111/dom.14574. Epub 2021 Nov 2. PMID: 34643020; PMCID: PMC9298237.</p> <p>Agesen RM, Alibegovic AC, Andersen HU, Beck-Nielsen H, Gustenhoff P, Hansen TK, Hedetoft C, Jensen T, Juhl CB, Lerche SS, Nørgaard K, Parving HH, Tarnow L, Thorsteinsson B, Pedersen-Bjergaard U. The effect of insulin degludec on risk of symptomatic nocturnal hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes and high risk of nocturnal severe hypoglycaemia (the HypoDeg trial): study rationale and design. <i>BMC Endocr Disord.</i> 2019 Jul 23;19(1):78. doi: 10.1186/s12902-019-0408-x. PMID: 31337371; PMCID: PMC6652000.</p>
2	SWITCH PRO	<p>Goldenberg RM, Aroda VR, Billings LK, Christiansen ASL, Meller Donatsky A, Parvaresh Rizi E, Podgorski G, Raslova K, Klonoff DC, Bergenstal RM. Effect of insulin degludec versus insulin glargine U100 on time in range: SWITCH PRO, a crossover study of basal insulin-treated adults with type 2 diabetes and risk factors for hypoglycaemia. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2021 Nov;23(11):2572-2581. doi: 10.1111/dom.14504. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34322967; PMCID: PMC9290717.</p>
Dodatkowe dowody naukowe - badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Bohn 2017	<p>Bohn B, Zimmermann A, Wagner C, Merger S, Dunstheimer D, Kopp F, Gollisch K, Zindel V, Holl RW; DPV Initiative. Real-life experience of patients starting insulin degludec. A multicenter analysis of 1064 subjects from the German/Austrian DPV registry. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2017 Jul;129:52-58. doi: 10.1016/j.diabres.2017.03.031. Epub 2017 May 4. PMID: 28505544.</p>
2	ReFLect	<p>Fadini GP, Buzzetti R, Nicolucci A, Larosa M, Rossi MC, Cucinotta D; RESTORE-2 Study Group. Comparative effectiveness and safety of glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. A multicenter retrospective real-world study (RESTORE-2 NAIVE STUDY). <i>Acta Diabetol.</i> 2022 Oct;59(10):1317-1330. doi: 10.1007/s00592-022-01925-9. Epub 2022 Jul 21. PMID: 35864262; PMCID: PMC9402723.</p>
3	LIGHTNING	<p>Pettus J, Roussel R, Liz Zhou F, Bosnyak Z, Westerbacka J, Berria R, Jimenez J, Eliasson B, Hramiak I, Bailey T, Meneghini L. Rates of Hypoglycemia Predicted in Patients with Type 2 Diabetes on Insulin Glargine 300 U/ml Versus First- and Second-Generation Basal Insulin Analogs: The Real-World LIGHTNING Study. <i>Diabetes Ther.</i> 2019 Apr;10(2):617-633. doi: 10.1007/s13300-019-0568-8. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30767173; PMCID: PMC6437256.</p> <p>Bosnyak Z, Zhou FL, Jimenez J, Berria R. Predictive Modeling of Hypoglycemia Risk with Basal Insulin Use in Type 2 Diabetes: Use of Machine Learning in the LIGHTNING Study. <i>Diabetes Ther.</i> 2019 Apr;10(2):605-615. doi: 10.1007/s13300-019-0567-9. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30767172; PMCID: PMC6437245.</p>
4	EU-TREAT	<p>Siegmund T, Tentolouris N, Knudsen ST, Lapolla A, Prager R, Phan TM, Wolden ML, Schultes B; EU-TREAT study group. A European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT) of the effectiveness of insulin degludec after switching basal insulin in a population with type 1 or type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Mar;20(3):689-697. doi: 10.1111/dom.13149. Epub 2017 Nov 21. PMID: 29106039; PMCID: PMC5836866.</p>

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		<p>Knudsen ST, Lapolla A, Schultes B, Tentolouris N, Catarig AM, Wolden ML, Siegmund T. Clinical benefits of switching to insulin degludec irrespective of previous basal insulin therapy in people with Type 1 or Type 2 diabetes: evidence from a European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EU-TREAT). <i>Diabet Med.</i> 2019 Jul;36(7):868-877. doi: 10.1111/dme.13976. Epub 2019 May 2. PMID: 31001865; PMCID: PMC6618263.</p> <p>Tentolouris N, Knudsen ST, Lapolla A, Wolden ML, Haldrup S, Schultes B. Switching "Real-World" Diabetes Patients to Degludec from Other Basal Insulins Provides Different Clinical Benefits According to Their Baseline Glycemic Control. <i>Adv Ther.</i> 2019 May;36(5):1201-1210. doi: 10.1007/s12325-019-00916-7. Epub 2019 Mar 16. PMID: 30879256; PMCID: PMC6824376.</p>
5	DELIVER D+	Sullivan SD, Bailey TS, Roussel R, Zhou FL, Bosnyak Z, Preblich R, Westerbacka J, Gupta RA, Blonde L. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 Sep;20(9):2148-2158. doi: 10.1111/dom.13345. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29938887; PMCID: PMC6099352.
6	DELIVER	Blonde L, Bailey T, Sullivan SD, Freemantle N. Insulin glargine 300 units/mL for the treatment of individuals with type 2 diabetes in the real world: A review of the DELIVER programme. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2021 Aug;23(8):1713-1721. doi: 10.1111/dom.14405. Epub 2021 Jun 1. PMID: 33881797; PMCID: PMC8362061.
7	CONFIRM	Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, Haldrup S, Sandberg V, Wolden ML, Rodbard HW. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2019 Apr;21(4):1001-1009. doi: 10.1111/dom.13616. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30552800; PMCID: PMC6590449.
Dodatkowe dowody naukowe - opracowania wtórne, raporty HTA		
1	Hemmingse n 2021	Hemmingse B, Metzendorf MI, Richter B. (Ultra-)long-acting insulin analogues for people with type 1 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2021 Mar 4;3(3):CD013498. doi: 10.1002/14651858.CD013498.pub2. PMID: 33662147; PMCID: PMC8094220.
2	Mannuci 2021	Mannucci E, Caiulo C, Naletto L, Madama G, Monami M. Efficacy and safety of different basal and prandial insulin analogues for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Endocrine.</i> 2021 Dec;74(3):508-517. doi: 10.1007/s12020-021-02889-6. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599695.
3	Martin 2021	Martin, Zhou Y, Takagi T, Tian YS. Efficacy and safety among second-generation and other basal insulins in adult patients with type 1 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. <i>Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.</i> 2021 Oct;394(10):2091-2101. doi: 10.1007/s00210-021-02128-9. Epub 2021 Jul 28. Erratum in: <i>Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.</i> 2021 Aug 19; PMID: 34319421.
4	Martin 2022	Martin, Zhou Y, Takagi T, Tian YS. Safety, efficacy, and cost-effectiveness of insulin degludec U100 versus insulin glargine U300 in adults with type 1 diabetes: a systematic review and indirect treatment comparison. <i>Int J Clin Pharm.</i> 2022 Jun;44(3):587-598. doi: 10.1007/s11096-022-01410-x. Epub 2022 Apr 27. PMID: 35476308.
5	Sethi 2022	Sethi B, Unnikrishnan AG, Ayyar V, Jabbar PK, Ganguly KK, Bhandari S, Rastogi A, Mukherjee R, Sundaram V, Asirvatham AR. Twenty Years of Insulin Gla-100: A Systematic Evaluation of Its Efficacy and Safety in Type 2 Diabetes Mellitus.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Diabetes Ther. 2022 Aug;13(8):1409-1481. doi: 10.1007/s13300-022-01284-2. Epub 2022 Jun 30. PMID: 35768707; PMCID: PMC9309110.
6	Vargas-Uricoechea 2021	Vargas-Uricoechea H, Aschner P. Comparative efficacy and safety of basal insulins: A review. Diabetes Metab Syndr. 2021 Nov-Dec;15(6):102318. doi: 10.1016/j.dsx.2021.102318. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34695771.
7	Yang 2022	Yang Y, Long C, Li T, Chen Q. Insulin Degludec Versus Insulin Glargine on Glycemic Variability in Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 May 26;13:890090. doi: 10.3389/fendo.2022.890090. PMID: 35721710; PMCID: PMC9204495.

14.6 Spis badań wykluczonych

Tab. 77. Spis badań wykluczonych w wyniku wyszukiwania badań.

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
Badania pierwotne - efektywność kliniczna		
1	Cindro PV, Krnić M, Modun D, Smajić B, Vuković J. The differences between insulin glargine U300 and insulin degludec U100 in impact on the glycaemic variability, arterial stiffness and the lipid profiles in insulin naïve patients suffering from type two diabetes mellitus - outcomes from cross-over open-label randomized trial. BMC Endocr Disord. 2021 Apr 29;21(1):86. doi: 10.1186/s12902-021-00746-1. PMID: 33926446; PMCID: PMC8082786.	Za małą liczebność populacji leczonej DEG
2	Lucidi P, Candeloro P, Cioli P, Marinelli Andreoli A, Pascucci C, Gambelungho A, Bolli GB, Fanelli CG, Porcellati F. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Head-to-Head Comparison of Clinical, Equivalent Doses of Insulin Glargine 300 units · mL ⁻¹ and Insulin Degludec 100 units · mL ⁻¹ in Type 1 Diabetes. Diabetes Care. 2021 Jan;44(1):125-132. doi: 10.2337/dc20-1033. Epub 2020 Nov 10. PMID: 33444161.	Za małą liczebność populacji leczonej DEG
Badania pierwotne - efektywność praktyczna		
1	Adolfsson P, Björnsson V, Hartvig NV, Kaas A, Møller JB, Ogionwo Lange E. Improved Glycemic Control Observed in Children with Type 1 Diabetes Following the Introduction of Smart Insulin Pens: A Real-World Study. Diabetes Ther. 2022 Jan;13(1):43-56. doi: 10.1007/s13300-021-01177-w. Epub 2021 Nov 8. PMID: 34748170; PMCID: PMC8776949.	Brak osobnych wyników dla DEG
2	Brunetti VC, Yu OHY, Platt RW, Filion KB. Initiation of four basal insulins and subsequent treatment modification in people treated for type 2 diabetes in the United Kingdom: Changes over the period 2003-2018. Diabet Med. 2021 Aug;38(8):e14603. doi: 10.1111/dme.14603. Epub 2021 May 31. PMID: 34021511.	Brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla DEG
3	Chen J, Nair R, Siadaty M, Brown K, Meah Y, Taylor AD, He X, Fan L. Treatment Patterns and Characteristics of Individuals Initiating High-Dose Insulin for Type 2 Diabetes Mellitus. J Manag Care Spec Pharm. 2020 Jul;26(7):839-847. doi: 10.18553/jmcp.2020.26.7.839. PMID: 32584684.	Brak osobnych wyników dla DEG
4	Dankers M, Hek K, Nelissen-Vrancken M, Houweling ST, Mantel-Teeuwisse A, van Dijk L. Newer long-acting insulin prescriptions for	Brak wyników skuteczności i

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	patients with type 2 diabetes: prevalence and practice variation in a retrospective cohort study. <i>Br J Gen Pract.</i> 2022 May 26;72(719):e430-e436. doi: 10.3399/BJGP.2021.0581. PMID: 35606162; PMCID: PMC9172218.	bezpieczeństwa dla DEG
5	Carral San Laureano F, Tomé Fernández-Ladreda M, Jiménez Millán AI, García Calzado C, Ayala Ortega MDC. Insulin doses requirements in patients with type 1 diabetes using glargine U300 or degludec in routine clinical practice. <i>J Investig Med.</i> 2021 Jun;69(5):983-988. doi: 10.1136/jim-2020-001633. Epub 2021 Mar 26. PMID: 33771843; PMCID: PMC8223633.	Brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa
6	Longato E, Di Camillo B, Sparacino G, Tramontan L, Avogaro A, Fadini GP. Cardiovascular outcomes after initiating GLP-1 receptor agonist or basal insulin for the routine treatment of type 2 diabetes: a region-wide retrospective study. <i>Cardiovasc Diabetol.</i> 2021 Nov 13;20(1):222. doi: 10.1186/s12933-021-01414-3. PMID: 34774054; PMCID: PMC8590792.	Brak osobnych wyników dla DEG
7	Moennig E, Perez-Nieves M, Hadjiyianni I, Cao D, Ivanova J, Klask R. Initiation of Basal Insulin Analog Treatment for Type 2 Diabetes and Reasons Behind Patients' Treatment Persistence Behavior: Real-World Data from Germany. <i>Exp Clin Endocrinol Diabetes.</i> 2018 May;126(5):287-297. doi: 10.1055/s-0043-116386. Epub 2017 Sep 11. PMID: 28895642.	Brak wyników skuteczności i bezpieczeństwa dla DEG
8	Oya J, Nakagami T, Hasegawa Y, Katamine A, Kondo Y, Babazono T. Comparative clinical outcomes of insulin degludec and insulin glargine 300 U/mL after switching from other basal insulins in real-world patients with type 1 and type 2 diabetes. <i>J Diabetes Investig.</i> 2021 Nov;12(11):1983-1991. doi: 10.1111/jdi.13559. Epub 2021 May 3. PMID: 33938149; PMCID: PMC8565408.	Chorzy z Japonii
9	Wright EE Jr, Malone DC, Trujillo JM, Gill J, Huse S, Li X, Zhou FL, Preblick R, Reid T. Real-world persistence, adherence, health care resource utilization, and costs in people with type 2 diabetes switching from a first-generation basal insulin to a second-generation (insulin glargine 300 U/mL) vs an alternative first-generation basal insulin. <i>J Manag Care Spec Pharm.</i> 2022 Jun;28(6):592-603. doi: 10.18553/jmcp.2022.21436. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35352995.	Brak osobnych wyników dla DEG
10	Zhou FL, Ye F, Berhanu P, Gupta VE, Gupta RA, Sung J, Westerbacka J, Bailey TS, Blonde L. Real-world evidence concerning clinical and economic outcomes of switching to insulin glargine 300 units/mL vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2018 May;20(5):1293-1297. doi: 10.1111/dom.13199. Epub 2018 Jan 24. PMID: 29272064; PMCID: PMC5947830.	Brak osobnych wyników dla DEG
11	Zhou FL, Nicholls C, Xie L, Wang Y, Vaidya N, Meneghini LF. Hypoglycaemia and treatment patterns among insulin-treated patients with type 2 diabetes who switched to insulin glargine 300 units/mL versus other basal insulin in a real-world setting. <i>Endocrinol Diabetes Metab.</i> 2019 Jun 14;2(3):e00073. doi: 10.1002/edm2.73. PMID: 31294087; PMCID: PMC6613231.	Brak osobnych wyników dla DEG
Opracowania wtórne		
1	Anyanwagu U, Mamza J, Donnelly R, Idris I. Comparison of cardiovascular and metabolic outcomes in people with type 2 diabetes on insulin versus non-insulin glucose-lowering therapies (GLTs): A systematic review and meta-analysis of clinical trials.	Brak osobnych wyników dla DEG w porównaniu z wybranym komparatorem

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
	Diabetes Res Clin Pract. 2016 Nov; 121:69-85. doi: 10.1016/j.diabres.2016.09.002. Epub 2016 Sep 7. PMID: 27662041.	
2	Bagepally BS, Chaikledkaew U, Gurav YK, Anothaisintawee T, Youngkong S, Chaiyakunapruk N, McEvoy M, Attia J, Thakkinstian A. Glucagon-like peptide 1 agonists for treatment of patients with type 2 diabetes who fail metformin monotherapy: systematic review and meta-analysis of economic evaluation studies. <i>BMJ Open Diabetes Res Care.</i> 2020 Jul;8(1):e001020. doi: 10.1136/bmjdr-2019-001020. PMID: 32690574; PMCID: PMC7371226.	Brak osobnych wyników dla DEG w porównaniu z wybranym komparatorem
3	Freemantle N, Evans M, Christensen T, Wolden ML, Bjorner JB. A comparison of health-related quality of life (health utility) between insulin degludec and insulin glargine: a meta-analysis of phase 3 trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Jun;15(6):564-71. doi: 10.1111/dom.12086. Epub 2013 Apr 1. PMID: 23451759; PMCID: PMC4298030.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
4	Hamersky CM, Fridman M, Gamble CL, Iyer NN. Injectable Antihyperglycemics: A Systematic Review and Critical Analysis of the Literature on Adherence, Persistence, and Health Outcomes. <i>Diabetes Ther.</i> 2019 Jun;10(3):865-890. doi: 10.1007/s13300-019-0617-3. Epub 2019 May 3. PMID: 31054132; PMCID: PMC6531561.	Brak włączenia badań RCT dla DEG
5	Heller S, Mathieu C, Kapur R, Wolden ML, Zinman B. A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. <i>Diabet Med.</i> 2016 Apr;33(4):478-87. doi: 10.1111/dme.13002. Epub 2015 Dec 13. PMID: 26484727; PMCID: PMC5064738.	Brak cech przeglądu systematycznego
6	Jung HN, Cho YK, Min SH, Kim HS, Kim YJ, Park JY, Lee WJ, Jung CH. Free Versus Fixed-Ratio Combination of Basal Insulin and GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Uncontrolled With GLP-1 Receptor Agonists: A Systematic Review and Indirect Treatment Comparison. <i>Front Endocrinol (Lausanne).</i> 2022 May 20;13:870722. doi: 10.3389/fendo.2022.870722. PMID: 35669682; PMCID: PMC9165059.	Brak osobnych wyników dla DEG w porównaniu z wybranym komparatorem
7	Pinto LC, Rados DV, Remonti LR, Viana LV, Pulz GT, Carpena MP, Borges RP, Marobin R, Beretta MV, Pedrollo EF, Londero TM, Machry R, Janeczko L, Moehlecke M, Falcetta MR, Bauer AC, Silveiro SP, Gerchman F, Rodrigues TC, Kramer CK, Bertoluci MC, Leitão CB. Patient-centered Management of Type 2 Diabetes Mellitus Based on Specific Clinical Scenarios: Systematic Review, Meta-analysis and Trial Sequential Analysis. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2020 Nov 1;105(11):dgaa534. doi: 10.1210/clinem/dgaa534. PMID: 32797182.	Brak wyników dla DEG w analizowanej populacji
8	Rados DV, Falcetta MRR, Pinto LC, Leitão CB, Gross JL. All-cause mortality and cardiovascular safety of basal insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. <i>Diabetes Res Clin Pract.</i> 2021 Mar;173:108688. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108688. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33549676.	Brak osobnych wyników dla DEG w porównaniu z wybranym komparatorem
9	Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, Del Prato S, Bode B, Mersebach H, Endahl L, Zinman B. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. <i>Diabetes Obes Metab.</i> 2013 Feb;15(2):175-84. doi: 10.1111/dom.12032. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23130654; PMCID: PMC3752969.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych

Nr	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
10	Roussel R, Ritzel R, Boëlle-Le Corfec E, Balkau B, Rosenstock J. Clinical perspectives from the BEGIN and EDITION programmes: Trial-level meta-analyses outcomes with either degludec or glargine 300U/mL vs glargine 100U/mL in T2DM. <i>Diabetes Metab.</i> 2018 Nov;44(5):402-409. doi: 10.1016/j.diabet.2018.02.002. Epub 2018 Feb 19. PMID: 29548798.	Brak informacji o przeszukiwanych bazach danych
11	Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2020 Nov 9;11(11):CD005613. doi: 10.1002/14651858.CD005613.pub4. PMID: 33166419; PMCID: PMC8095010.	Brak wyników dla DEG w porównaniu z wybranym komparatorem
12	Wolters J, Wollenhaupt D, El Aziz MA, Nauck MA. Impact of the Fasting Plasma Glucose Titration Target on the Success of Basal Insulin Titration in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Analysis. <i>J Diabetes Res.</i> 2022 Jul 30;2022:4758042. doi: 10.1155/2022/4758042. PMID: 35942330; PMCID: PMC9356801.	Brak cech przeglądu systematycznego
13	Woo VC. A Review of the Clinical Efficacy and Safety of Insulin Degludec and Glargine 300 U/mL in the Treatment of Diabetes Mellitus. <i>Clin Ther.</i> 2017 Aug;39(8S2):S12-S33. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.01.007. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28187863.	Brak cech przeglądu systematycznego

14.7 Krytyczna ocena badań włączonych do analizy

Tab. 78. Krytyczna ocena badania DEVOTE.

DEVOTE					
Metoda badania	Liczba i lokalizacja ośrodków	Populacja (horyzont czasowy)	Interwencje	Punkty końcowe	Ocena jakości badania
randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, badanie kliniczne z aktywnym komparatorem do kontroli wyników sercowo-naczyniowych fazy IIIb	ośrodki w 436 miastach w 20 krajach	chorzy z cukrzycą typu 2 i wysokim ryzykiem wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (mediana czasu obserwacji: 1,99 roku)	<ul style="list-style-type: none"> • DEG*, N=3 818 • GLA*, N=3 819 	<p>Pierwszorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego 3-składnikowego poważnego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru niezakończonych zgonem; <p>Drugorzędowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • liczba epizodów ciężkiej hipoglikemii; • czas od randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny; • liczba ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs); • AEs prowadzące do przerwania leczenia; <p>Zmiana od stanu wyjściowego do ostatniej oceny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA_{1c} (laboratorium centralne); • FGP (laboratorium centralne); • SWPG na czczo; • dawki badanego leku; • ciśnienia krwi i pulsu; • poziomu lipidów; • wyników badań biochemicznych; • wyników badań hematologicznych; • masy ciała i BMI; • funkcjonowania nerek, eGFR z wzoru CKD-Epi; • dawki insuliny w postaci bolusu (tylko na końcu terapii); • 8-punktowych profili; • dawki badanej insuliny. 	AOTMiT: IIA Jadad: wysoka jakość (5 pkt) Cochrane: niskie ryzyko błędu systematycznego w zakresie wszystkich domen.
Kryteria włączenia				Kryteria wykluczenia	

DEVOTE	
<ol style="list-style-type: none"> 1. świadoma zgoda, uzyskana przed podjęciem jakichkolwiek czynności związanych z badaniem; 2. cukrzyca typu 2; 3. $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ lub $HbA_{1c} < 7,0\%$ oraz aktualnie przyjmowana terapia insuliną, odpowiadająca ≥ 20 U insuliny bazowej/dzień; 4. wiek ≥ 50 lat w momencie badania przesiewowego i spełnianie co najmniej jednego z poniższych warunków: <ol style="list-style-type: none"> a) przebyty zawał serca; b) przebyty udar lub TIA; c) wcześniejsza rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych; d) $> 50\%$ stenozы w angiografii lub innym obrazowaniu tętnicy wieńcowej, tętnicy szyjnej lub tętnicach kończyn dolnych; e) objawowa choroba wieńcowa serca w wywiadzie, udokumentowana pozytywnym wynikiem testu wysiłkowego lub jakimkolwiek badaniem obrazowym serca bądź niestabilna dławica piersiowa ze zmianami w EKG; f) bezobjawowe niedokrwienie serca potwierdzone pozytywnym wynikiem obrazowania jądra komórkowego, testu wysiłkowego lub próby dobutaminowej; g) przewlekła niewydolność serca klasa II-III wg NYHA; h) przewlekła choroba nerek, odpowiadająca GFR 30-59ml/min/1,73 m² z wzoru CKD-Epi; lub wiek ≥ 60 lat w chwili badania przesiewowego oraz obecność co najmniej jednego z wymienionych czynników ryzyka: <ol style="list-style-type: none"> i) mikroalbuminuria lub białkomocza; j) nadciśnienie i przerost lewej komory, potwierdzony EKG lub obrazowaniem; k) dysfunkcja skurczowa i rozkurczowa lewej komory w badaniu obrazowym; l) indeks kostka/ramię $< 0,9$. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ostry incydent wieńcowy lub mózgowo-naczyniowy w ciągu ostatnich 60 dni; 2. planowana rewaskularyzacja tętnic wieńcowych, szyjnych lub obwodowych; 3. przewlekła niewydolność serca klasy IV wg NYHA; 4. bieżąca hemodializa lub dializa otrzewnowa bądź eGFR < 30 ml/min/1,73 m² z wzoru CKD-Epi; 5. Schyłkowa choroba wątroby - zdefiniowana jako obecność ostrej bądź przewlekłej choroby wątroby oraz niedawne wystąpienie co najmniej jednego z poniższych: wodobrzusze, encefalopatia, krwawienie z żyłaków, bilirubina $\geq 2,0$ mg/dl, stężenie albuminy $\leq 3,5$ g/dl, wydłużony czas protrombinowy ≥ 4 sek., INR $\geq 1,7$ lub wcześniejszy przeszczep wątroby; 6. znana lub przewidywana nadwrażliwość na testowane produkty lub produkty pokrewne; 7. kobiety w wieku rozrodczym, które są w ciąży, karmią piersią, planują zajść w ciążę lub nie stosują odpowiednich metod antykoncepcji, zalecanych przez lokalne prawo lub praktykę; 8. oczekiwany równoczesny udział w jakimkolwiek innym badaniu klinicznym, dotyczącym badanej interwencji; dozwolony jest udział w badaniu klinicznym ze stentem (ami); 9. przyjmowanie jakiegokolwiek z badanych produktów leczniczych w ciągu 30 dni przed randomizacją; 10. Brazylii: przyjmowanie jakiegokolwiek z badanych produktów leczniczych w ciągu roku przed randomizacją, chyba że istnieje bezpośrednia korzyść dla badanego w opinii badacza; 11. obecne lub przeszłe (w ciągu ostatnich 5 lat) nowotwory złośliwe (z wyjątkiem raka podstawnokomórkowego i płaskonabłonkowego raka skóry); 12. obecność jakichkolwiek przestarek, które w opinii badacza uniemożliwiłyby choremu przestrzeganie harmonogramu i procedur ustalonych na początku badania.
Komentarz:	
<p>AE - zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse events</i>); BMI - wskaźnik masy ciała (ang. <i>body mass index</i>); CKD-Epi - ang. <i>chronic kidney disease epidemiology collaboration</i>; eGFR - oszacowany wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>estimated glomerular filtration rate</i>); FPG - stężenie glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>); HbA_{1c} - hemoglobina glikowana; INR - międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. <i>international normalised ratio</i>); MACE - poważne zdarzenia sercowo-naczyniowe (ang. <i>major adverse cardiovascular event</i>); NYHA - skala New York Heart Association służąca do klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca; SAE - poważne zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>); SMPG - samodzielnie mierzony poziom glukozy w osoczu (ang. <i>self-measured plasma glucose</i>); TIA - przejściowy atak niedokrwienny (ang. <i>transient ischaemic attack</i>).</p>	
* Dawka insuliny uzależniona była od wartości aktualnego stężenia glukozy w osoczu chorego.	

14.8 Refundowane technologie medyczne

Tab. 79. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy w Polsce (Obwieszczenie MZ).

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej											
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909991378059	66,42	69,74	79,79	63,92	Cukrzyca typu I		ryczałt	19,07
Insulinum aspartum	Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991306298	110,92	116,47	129,13	95,88	Cukrzyca typu I		ryczałt	37,25
Insulinum aspartum	Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	10 wstrzykiwaczy 3 ml SoloStar	05909991429171	173,26	181,92	198,58	191,76	Cukrzyca		ryczałt	14,82
Insulinum aspartum	NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkt.po 3 ml	05909990879915	114,48	120,20	132,86	95,88	Cukrzyca		ryczałt	40,98
Insulinum aspartum	NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkt.po 3ml	05909990614981	114,48	120,20	132,86	95,88	Cukrzyca		ryczałt	40,98
Insulinum aspartum	NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991369668	66,42	69,74	79,79	63,92	Cukrzyca		ryczałt	19,07

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum aspartum	NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkt.po 3 ml	05909990451814	111,13	116,69	129,35	95,88	Cukrzyca		ryczałt	37,47
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483	70,20	73,71	83,76	63,92	Cukrzyca		ryczałt	23,04
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990008575	107,46	112,83	125,49	95,88	Cukrzyca		ryczałt	33,61
Insulinum glulisinum	Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. SoloStar po 3 ml	05909990617197	108,00	113,40	126,06	95,88	Cukrzyca		ryczałt	34,18
Insulinum humanum	Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990237920	78,47	82,39	95,05	95,05	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958566	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990853113	82,16	86,27	98,93	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,05
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958573	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990853311	82,16	86,27	98,93	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,05
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958580	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990853519	85,57	89,85	102,51	95,88	Cukrzyca		ryczałt	10,63
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958597	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990852413	85,57	89,85	102,51	95,88	Cukrzyca		ryczałt	10,63
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909990958603	158,54	166,47	183,13	183,13	Cukrzyca		ryczałt	8,00
Insulinum humanum	Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990852116	85,57	89,85	102,51	95,88	Cukrzyca		ryczałt	10,63
Insulinum humanum	Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990246014	82,26	86,37	99,03	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,15

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. /ml	5 wkt.po 3 ml	05909990246717	82,26	86,37	99,03	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,15
Insulinum humanum	Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m. /ml	5 wkt.po 3 ml	05909990247011	82,26	86,37	99,03	95,88	Cukrzyca		ryczałt	7,15
Insulinum humanum	Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m. /ml	5 wkt.po 3 ml	05909990348923	78,47	82,39	95,05	95,05	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. /ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672448	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m. /ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672585	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m. /ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672363	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m. /ml	5 wkt.po 3 ml	05909990238323	78,47	82,39	95,05	95,05	Cukrzyca		ryczałt	4,00

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum humanum	Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990348121	78,47	82,39	95,05	95,05	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991022921	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991023027	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991023126	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991023324	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991022525	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum humanum	Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909991022822	79,27	83,23	95,88	95,88	Cukrzyca		ryczałt	4,00
Insulinum lisprum	Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml	05909990692422	114,70	120,44	133,10	95,88	Cukrzyca		ryczałt	41,22

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum lisprum	Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455010	115,35	121,12	133,78	95,88	Cukrzyca		ryczałt	41,90
Insulinum lisprum	Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455614	115,35	121,12	133,78	95,88	Cukrzyca		ryczałt	41,90
Insulinum lisprum	Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	05909991333553	173,03	181,68	198,34	191,76	Cukrzyca		ryczałt	14,58
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909990005482	57,67	60,55	70,59	63,92	Cukrzyca		ryczałt	9,87
Insulinum lisprum	Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990005536	170,00	178,50	195,16	191,76	Cukrzyca		ryczałt	11,40
Insulinum lisprum	Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05907677973123	84,24	88,45	101,11	95,88	Cukrzyca		ryczałt	9,23
Insulinum lisprum	Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05999885490165	170,00	178,50	195,16	191,76	Cukrzyca		ryczałt	11,40
14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny											

Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrycyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum degludecum	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie , 100 j/ml	5 wkt.po 3 ml (Penfill)	05909991107833	181,44	190,51	206,17	152,97	Cukrzyca u dorosłych #; Cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży ##		30%	99,09
Insulinum degludecum	Tresiba, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu , 200 j/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml (FlexTouch)	05909991107864	217,73	228,62	245,42	183,56	Cukrzyca u dorosłych #; Cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży ##		30%	116,93
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum	Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkt.po 3 ml Penfill	05909991371562	149,85	157,34	173,01	152,97	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 \$		30%	65,93
Insulinum detemirum	Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkt.po 3 ml (Penfill)	05909990005741	181,44	190,51	206,17	152,97	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 2 lat i powyżej; Cukrzyca typu 2 \$		30%	99,09
Insulinum glarginum	Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkt.po 3 ml	05909991201982	272,65	286,28	305,94	305,94	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 \$\$		30%	91,78
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	05909990895717	169,56	178,04	193,70	152,97	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 \$\$		30%	86,62

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Insulinum glarginum	Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555	169,56	178,04	193,70	152,97	Cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci od 6 roku życia; Cukrzyca typu 2 \$\$		30%	86,62
Insulinum glarginum	Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538	481,14	505,20	528,44	458,91	Cukrzyca #		30%	207,20

Cukrzyca typu I u dorosłych; cukrzyca typu 2 u dorosłych pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dorosłych 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); ## cukrzyca typu I u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży; cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca u dzieci powyżej 1. roku życia i młodzieży o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO); \$ 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); \$\$ 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); * cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$ oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 3 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu, -otyłość; ^ przewlekła niewydolność serca u dorosłych pacjentów z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (LVEF $\leq 40\%$) oraz utrzymującymi się objawami choroby w klasie II-IV NYHA pomimo zastosowania terapii opartej na ACEi (lub ARB/ARNi) i lekach z grupy betaadrenolityków oraz jeśli wskazane antagonistach receptora mineralokortykoidów; <3> Przewlekła choroba nerek u dorosłych pacjentów z eGFR < 60 ml/min/1.73m², albuminurią ≥ 200 mg/g oraz leczonych terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii; ** cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych co najmniej dwoma lekami hipoglikemizującymi, z HbA1c $\geq 7,5\%$, z otyłością definiowaną jako BMI ≥ 30 kg/m² oraz bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym rozumianym jako: 1) potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub 2) uszkodzenie innych narządów objawiające się poprzez: białkomocz lub przerost lewej komory lub retinopatię, lub 3) obecność 2 lub więcej głównych czynników ryzyka spośród wymienionych poniżej: -wiek ≥ 55 lat dla mężczyzn, ≥ 60 lat dla kobiet, -dyslipidemia, -nadciśnienie tętnicze, -palenie tytoniu; ^^ w doustnej terapii, w skojarzeniu z metforminą; cukrzyca typu 2 u pacjentów u których zastosowanie metforminy w maksymalnie tolerowanej dawce w monoterapii nie pozwala osiągnąć dobrej kontroli glikemii, wartość HbA1c $> 7\%$ (przez co najmniej 3 miesiące).

14.9 Zgodność z minimalnymi wymaganiami

Tab. 80. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ).

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
1	Czy opis problemu zdrowotnego uwzględnia przegląd dostępnych wskaźników epidemiologicznych, m.in.: współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, głównie odnoszących się do polskiej populacji?	2.1	Tak
2	Czy przedstawiono opis technologii opcjonalnych z zaznaczeniem refundowanych i określeniem sposobu i poziomu ich finansowania?	2.2	Tak
3	Czy analiza zawiera przegląd systematyczny badań pierwotnych?	4.2	Tak
4	Czy analiza zawiera kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego, w zakresie:		
	charakterystyki badanej populacji,	3.1	Tak
	charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	3.1	Tak
	parametrów skuteczności i bezpieczeństwa,	3.1	Tak
	metodyki badań?	3.1	Tak
5	Czy analiza zawiera wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria z pkt. 4a i 4b?	4.1	Tak
6	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych spełnia kryteria:		
	zgodności charakterystyki populacji, w której prowadzono badania z populacją docelową wskazaną we wniosku,	4.2	Tak
	zgodności technologii zastosowanych w badaniach z charakterystyką wnioskowanej technologii?	4.2	Tak
7	Czy przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera:		
	porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi,	5, 6	Tak
	wskazanie wszystkich badań, spełniających kryteria zawarte w pkt. 6,	14.5	Tak
	opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych,	3.3	Tak
	opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu,	4.2	Tak
	charakterystykę każdego badania włączonego do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	4.2	Tak
	opisu metodyki badania ze wskazaniem czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie:	4.2.1	Tak

	Analiza kliniczna	Rozdział	Komentarz
	- wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną, - równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej, - wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,		
	kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	0	Tak
	opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	4.2.2	Tak
	charakterystyki grupy osób badanych,	4.2.4	Tak
	charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	4.2.1	Tak
	wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	1.1.1	Tak
	informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	1.1.1	Tak
	wskazanie źródeł finansowania badania,	4.2.1	Tak
	zestawienie wyników uzyskanych w każdym badaniu w zakresie zgodnym z kryteriami, dotyczącymi parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań, w postaci tabelarycznej,	5, 65.10	Tak
	informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób, wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych URPL, EMA oraz FDA?	7	Tak
8	Czy, w przypadku braku technologii opcjonalnej, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu?	5, 6	Analiza kliniczna zawiera porównanie z technologią opcjonalną.
	Ogólne adnotacje		
9	Czy analizy: kliniczna, ekonomiczna, wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i racjonalizacyjna zawierają:		
	dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości, umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej wykorzystanej publikacji,	Bibliografia	Tak
10	wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii?	Bibliografia, w tekście	Tak

Spis rysunków

Rys. 1. Przewidywane roczne współczynniki zachorowalności na cukrzycę typu 1 wśród dzieci i młodzieży w wieku 0-19 lat - dane na 2021 r. (IDF 2021).....	18
Rys. 2. Liczba dorosłych osób chorych na cukrzycę wg płci i grup wiekowych (NFZ 2019). .	19
Rys. 3. Średni wiek w chwili diagnozy w porównaniu do średniej wieku w Polsce (basiw.mz.gov.pl)	21
Rys. 4. Udział poszczególnych typów cukrzycy w kolejnych latach (basiw.mz.gov.pl).	22
Rys. 5. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dla insuliny degludec w analizowanym wskazaniu (diagram QUOROM/PRISMA).	37
Rys. 6. Schemat badania DEVOTE.	39
Rys. 7. Chorzy którzy przegrali leczenie w badaniu DEVOTE (OR).	49
Rys. 8. Chorzy którzy przegrali leczenie w badaniu DEVOTE (RD).	49
Rys. 9. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (OR).	56
Rys. 10. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (RD).	57
Rys. 11. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Analiza Kaplana-Meiera odnosząca się do złożonego punktu końcowego, dotyczącego zdarzeń sercowo-naczyniowych.	57
Rys. 12. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Analiza dotycząca występowania MACE w poszczególnych subpopulacjach.	58
Rys. 13. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Rozszerzony, złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (OR).	59
Rys. 14. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Rozszerzony, złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych (RD).....	60
Rys. 15. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny (OR).	61
Rys. 16. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny (RD).	61
Rys. 17. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (OR).	62
Rys. 18. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych (RD).	62
Rys. 19. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych.	62
Rys. 20. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (OR).	63
Rys. 21. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe (RD).	63
Rys. 22. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci (OR).....	64

Rys. 23. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci (RD).....	65
Rys. 24. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zawał serca niezakończony zgonem (OR).....	66
Rys. 25. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zawał serca niezakończony zgonem (RD).....	66
Rys. 26. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca zawału serca niezakończonego zgonem.	66
Rys. 27. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Udar niezakończony zgonem (OR).....	67
Rys. 28. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Udar niezakończony zgonem (RD).....	67
Rys. 29. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca udaru niezakończonego zgonem.	68
Rys. 30. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego (OR).....	69
Rys. 31. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego (RD).....	69
Rys. 32. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca niestabilnej dławicy piersiowej prowadzącej do hospitalizacji chorego.	69
Rys. 33. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Ciężka hipoglikemia (OR).	71
Rys. 34. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Ciężka hipoglikemia (RD).	72
Rys. 35. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Analiza dotycząca występowania ciężkiej hipoglikemii w poszczególnych subpopulacjach chorych.	73
Rys. 36. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE. Analiza Kaplana-Meiera, dotycząca ciężkiej hipoglikemii.	74
Rys. 37. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE. Analiza Kaplana-Meiera, dotycząca ciężkiej, nocnej hipoglikemii.	75
Rys. 38. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Ciężka hipoglikemia. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii (OR).	76
Rys. 39. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Ciężka hipoglikemia. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii (RD).	77
Rys. 40. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Hipoglikemia. Odsetek chorych, u których nie wystąpiła ciężka hipoglikemia (OR).	77
Rys. 41. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Hipoglikemia. Odsetek chorych, u których nie wystąpiła ciężka hipoglikemia (RD).	77
Rys. 42. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. HbA _{1c} w 24. miesiącu terapii (MD).....	79
Rys. 43. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Analiza Kaplana-Meiera dotycząca HbA _{1c}	79
Rys. 44. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. FPG w 24. miesiącu terapii.	80

Rys. 45. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Analiza Kaplana-Meiera dotycząca FPG.	80
Rys. 46. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zdarzenia niepożądane (OR).....	83
Rys. 47. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zdarzenia niepożądane (RD).....	83
Rys. 48. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane (OR).....	83
Rys. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane (RD).....	84
Rys. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane z wykluczeniem hipoglikemii (OR).	84
Rys. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane z wykluczeniem hipoglikemii (RD).	84
Rys. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia pracy serca (OR).	86
Rys. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia pracy serca (RD).	87
Rys. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Infekcje i infestacje (OR).....	88
Rys. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Infekcje i infestacje (RD).....	88
Rys. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu nerwowego (OR).....	89
Rys. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu nerwowego (RD).	90
Rys. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu pokarmowego (OR).....	90
Rys. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Choroby układu pokarmowego (RD).	91
Rys. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (OR).	91
Rys. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania (RD).	92
Rys. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby nerek i dróg moczowych (OR).	93
Rys. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby nerek i dróg moczowych (RD).	93
Rys. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (OR).	94
Rys. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (RD).....	95
Rys. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (OR).	96

Rys. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (RD).	96
Rys. 68. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (OR).	97
Rys. 69. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania (RD).	97
Rys. 70. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (OR).	98
Rys. 71. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (RD).....	98
Rys. 72. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieklasyfikowalne (OR).....	99
Rys. 73. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieklasyfikowalne (RD).	99
Rys. 74. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych (OR).....	99
Rys. 75. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych (RD).	100
Rys. 76. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia psychiczne (OR).....	100
Rys. 77. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia psychiczne (RD).	100
Rys. 78. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Schorzenia układu krwionośnego i chłonnego (OR).	101
Rys. 79. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Schorzenia układu krwionośnego i chłonnego (RD).	101
Rys. 80. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (OR).	102
Rys. 81. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia (RD).	102
Rys. 82. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Nowotwory (OR).....	103
Rys. 83. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Nowotwory (RD).	103
Rys. 84. Analiza Kaplana-Meiera dotycząca MACE w badaniu Jensen 2020.....	106
Rys. 85. Analiza Kaplana-Meiera dotycząca poważnej hipoglikemii w badaniu Jensen 2020.	107
Rys. 86. Analiza Kaplana-Meiera dotycząca czasu do zgonu chorego w badaniu Jensen 2020.	107

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	15
Tab. 2. Występowanie cukrzycy w populacji osób dorosłych w Polsce w latach 2013-2018 (na podstawie danych o udzielonych świadczeniach; dane GUS i NFZ) (NFZ 2019).	18
Tab. 3. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji dzieci i młodzieży w latach 2013-2018 (dane GUS i NFZ; NFZ 2019).	20
Tab. 4. Zachorowalność i współczynnik zapadalności na cukrzycę w populacji osób dorosłych w latach 2013-2018 (NFZ 2019).	20
Tab. 5. Prognoza zachorowalności (w tys.) na cukrzycę dla lat 2019-2025 (NFZ 2019).	21
Tab. 6. Zestawienie aktualnie refundowanych grup leków, stosowanych w leczeniu cukrzycy, wraz z dokładnymi zakresami wskazań.	23
Tab. 7. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy MEDLINE (PubMed), dane na dzień 05.10.2022 r.	29
Tab. 8. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy EMBASE (Elsevier), dane na dzień 05.10.2022 r.	30
Tab. 9. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy <i>the Cochrane Library</i> , dane na dzień 05.10.2022 r.	30
Tab. 10. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa insuliny degludec w systemie bazy <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> , dane na dzień 05.10.2022 r.	30
Tab. 11. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	34
Tab. 12. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz.1.	41
Tab. 13. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych włączonych do opracowania, cz. 2.	41
Tab. 14. Ocena jakości badań pierwotnych włączonych do opracowania wg skali Jadad oraz wytycznych AOTMiT (Jadad 1996, Wytyczne AOTMiT).	42
Tab. 15. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane (Higgins 2011).	42
Tab. 16. Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia chorych.	43
Tab. 17. Charakterystyka pacjentów w badaniu DEVOTE.	45
Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych w badaniu DEVOTE włączonym do analizy.	48
Tab. 19. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia w badaniu DEVOTE.	49
Tab. 20. Chorzy, którzy przerwali leczenie w badaniu DEVOTE - dane dla mediany czasu obserwacji 1,99 mies.	49
Tab. 21. Wyniki przeglądu badań dostępnych na ClinicalTrials.gov - data ostatniego przeszukania: 09.11.2022 r.	50
Tab. 22. Wyniki przeglądu badań dostępnych na Clinicaltrialsregister.eu - data ostatniego przeszukania: 09.11.2022 r.	50
Tab. 23. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DEVOTE.	53
Tab. 24. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych.	56

Tab. 25. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych - analiza liczby zdarzeń.	59
Tab. 26. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Rozszerzony, złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych.....	59
Tab. 27. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Rozszerzony, złożony punkt końcowy, dotyczący zdarzeń sercowo-naczyniowych - analiza liczby zdarzeń.	60
Tab. 28. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny.....	60
Tab. 29. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z jakiegokolwiek przyczyny - analiza liczby zdarzeń.....	61
Tab. 30. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.	61
Tab. 31. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych - analiza liczby zdarzeń.	63
Tab. 32. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe.	63
Tab. 33. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn innych niż sercowo-naczyniowe - analiza liczby zdarzeń.	64
Tab. 34. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci.....	64
Tab. 35. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych z wykluczeniem nieokreślonych przyczyn śmierci - analiza liczby zdarzeń..	65
Tab. 36. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zawał serca niezakończony zgonem.....	65
Tab. 37. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zawał serca niezakończony zgonem - analiza liczby zdarzeń.....	67
Tab. 38. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Udar niezakończony zgonem.	67
Tab. 39. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Udar niezakończony zgonem - analiza liczby zdarzeń.....	68
Tab. 40. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego.....	69
Tab. 41. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Niestabilna dławica piersiowa prowadząca do hospitalizacji chorego - analiza liczby zdarzeń.	70
Tab. 42. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Ciężka hipoglikemia. ..	70
Tab. 43. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Ciężka hipoglikemia - analiza liczby zdarzeń.	74
Tab. 44. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Hipoglikemia. Częstość występowania ciężkiej hipoglikemii.	75
Tab. 45. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego - średnia zmiana od wartości początkowych do 24. miesiąca.	78
Tab. 46. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. HbA _{1c} w 24. miesiącu terapii.	79

Tab. 47. Analiza skuteczności w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. FPG w 24. miesiącu terapii.	80
Tab. 48. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE.	81
Tab. 49. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zdarzenia niepożądane.	83
. 50. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane.	83
Tab. 51. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane z wykluczeniem hipoglikemii.	84
Tab. 52. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia pracy serca.	85
Tab. 53. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Infekcje i infestacje.	88
Tab. 54. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu nerwowego.	89
Tab. 55. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu pokarmowego.	90
Tab. 56. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania.	91
Tab. 57. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby nerek i dróg moczowych.	92
Tab. 58. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Choroby układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia.	94
Tab. 59. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach.	95
Tab. 60. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania.	96
Tab. 61. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.	97
Tab. 62. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Nowotwory łagodne, złośliwe i nieklasyfikowalne.	98
Tab. 63. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia pracy wątroby i dróg żółciowych.	99
Tab. 64. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Zaburzenia psychiczne.	100
Tab. 65. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Poważne zdarzenia niepożądane. Schorzenia układu krwionośnego i chłonnego.	101
Tab. 66. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Zdarzenia niepożądane prowadzące do trwałego przerwania leczenia.	101
Tab. 67. Analiza bezpieczeństwa w badaniu DEVOTE: DEG vs GLA. Nowotwory.	102
Tab. 68. Charakterystyka chorych w badaniu Jensen 2020.	105
. 69. Ocena jakości badań obserwacyjnych wg skali <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> (NOS).	109
Tab. 70. Opracowania wtórne włączone do dodatkowych dowodów naukowych - metody badań.	111

Tab. 71. Opracowania wtórne włączone do dodatkowych dowodów naukowych - wyniki oraz wnioski.	113
Tab. 72. EMA - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących insulinę degludec.	130
Tab. 73. <i>WHO Uppsala Monitoring Center</i> - zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób stosujących insulinę degludec.	132
Tab. 74. Arkusz oceny badania wg skali AMSTAR 2.	151
Tab. 75. Arkusz oceny badania wg Jadad (Jadad 1996).	155
Tab. 76. Spis badań włączonych do przeglądu.	160
Tab. 77. Spis badań wykluczonych w wyniku wyszukiwania badań.	166
Tab. 78. Krytyczna ocena badania DEVOTE.	170
Tab. 79. Preparaty finansowane ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy w Polsce (Obwieszczenie MZ).	172
Tab. 80. Zgodność z minimalnymi wymaganiami Ministra Zdrowia (Rozporządzenie MZ). .	180

Bibliografia

- ADVANCE** The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560-72.
- Analiza problemu decyzyjnego** [redacted] Insulina degludec (Tresiba®) w leczeniu pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2023.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- AOTMiT 2019** Tataro T., Misiak J., Rędowicz M. Podejście światowych agencji HTA do istotności klinicznej punktów końcowych. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) 2019.
- AOTMiT BIP** Biuletyn Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/strona-glowna> [dostęp: 05.06.2022 r.].
- AOTMiT Tresiba 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Zlecenie nr 114/2016. <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4588-114-2016-zlc> [dostęp 09.11.2022 r.]
- AOTMiT Tresiba 2020** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Zlecenie nr 319/2020. <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7184-319-2020-zlc> [dostęp 09.12.2022 r.]
- basiw.mz.gov.pl** Baza Analiz Systemowych i Wdrożeniowych. <https://basiw.mz.gov.pl/analizy/problemy-zdrowotne/cukrzyca-wersja-polska/> [dostęp: 23.11.2022 r.]
- Birkeland 2011** Birkeland KI, Home PD, Wendisch U, Ratner RE, Johansen T, Endahl LA, Lyby K, Jendle JH, Roberts AP, DeVries JH, Meneghini LF. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diabetes Care*. 2011 Mar;34(3):661-5. doi: 10.2337/dc10-1925. Epub 2011 Jan 26. PMID: 21270174; PMCID: PMC3041203.
- CADTH 2017 rek** Canadian Drug Expert Committee. Insulin degludec (Tresiba®). https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0521_Tresiba_complete_Nov-22-17_e.pdf [dostęp 16.12.2022 r.]
- Chen 2012** Chen L., Magliano D. J., Zimmet P. Z., The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives, *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2012, 8, 228-236.
- ChPL Tresiba** Charakterystyka Produktu Leczniczego Tresiba. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 23.11.2022 r.]
- Dailey 2011** Dailey G. Overall mortality in diabetes mellitus: where do we stand today? *Diabetes Technol Ther* 2011;13:Suppl 1: S65-S74.
- DGL 2022** Narodowy Fundusz Zdrowia. Raport refundacyjny. Wartość refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych za okres styczeń - październik 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8319.html> [dostęp: 11.01.2023 r.]
- Duckworth 2009** Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- Farkowski 2016** Farkowski M. Surogaty zamiast twardych punktów końcowych. *Świat lekarza* 2016 <https://swiatlekarza.pl/surogaty-zamiast-twardych-punktow-koncowych/> [dostęp: 13.12.2022 r.]

- FDA 2008** Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Diabetes mellitus – evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes: guidance for industry. December 2008 (<https://www.fda.gov/media/71297/download>). [dostęp: 24.11.2022 r.]
- FDA 2018** Food and Drug Administration (FDA). January-March 2018. Potential Signals of Serious Risks/New Safety Information Identified from the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/january-march-2018-potential-signals-serious-risksnew-safety-information-identified-fda-adverse> [dostęp: 22.11.2022 r.]
- Frier 2011** Frier BM, Schernthaner G, Heller SR. Hypoglycemia and cardiovascular risks. *Diabetes Care* 2011;34:Suppl 2:S132-S137.
- Gerstein 2008** Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59. doi: 10.1056/NEJMoa0802743. Epub 2008 Jun 6. PMID: 18539917; PMCID: PMC4551392.
- Graveling 2009** - Graveling AJ, Frier BM. Hypoglycemia: an overview. *Prim Care Diabetes* 2009;3:131-9.
- Haines 2007** Haines L., Wan K. C., Lynn R., et al., Rising Incidence of Type 2 Diabetes in Children in the U.K., *Diabetes Care*, 2007, 30(5), 1097-101.
- Heise 2004** Heise T, Nosek L, Rønn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614-20.
- Heise 2012** Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldman A, Rasmussen S, Haahr H. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012;14: 859-64.
- Heise 2017** Heise T, Mathieu C. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:3-12.
- IDF 2021** International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, Tenth edition 2021. <https://diabetesatlas.org/en/resources/> [dostęp 23.11.2022 r.]
- Jakubczyk 2011** M. Jakubczyk, M. Niewada. Elementy oceny organizacji i wyników badań klinicznych. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie 2011.
- Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017** Podsumowanie Projektu: Rozpowszechnienie cukrzycy i koszty NFZ - A.D. 2017. Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017. https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza_cukrzyca_raport_ko%5%84cowy.pdf [dostęp: 23.11.2022 r.]
- Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017** Podsumowanie Projektu: Rozpowszechnienie cukrzycy i koszty NFZ - A.D. 2017. Komitet Zdrowia Publicznego PAN 2017. https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2020/01/Ekspertyza_cukrzyca_raport_ko%5%84cowy.pdf [dostęp: 23.11.2022 r.]
- Mayer-Davies 2018** Mayer-Davies E. J., Khoska A. R., Jefferies C., ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents, *Pediatric Diabetes* October, 2018; 19 (Suppl. 27): 7-19.
- NFZ 2019** NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii. Warszawa, listopad 2019. https://ezdrowie.gov.pl/pobierz/nfz_o_zdrowiu_cukrzyca [dostęp 23.11.2022 r.]

- Obwieszczenie MZ 2023** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-minister-zdrowia-z-dnia-21-grudnia-2022-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r> [dostęp: 02.01.2023 r.]
- ORIGIN** The ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:319-28.
- PTD 2022** Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych z cukrzycą 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Current Topics in Diabetes*, 2022, 2(1): 1-134.
- Ratner 2013** Ratner RE, Gough SC, Mathieu C, et al. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:175-84.
- Reinehr 2013** Reinehr T., Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents, *World Journal of Diabetes*, 2013, 4(6), 270-281.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dz.U.2021.74.
- Szczeklik 2019** Interna Szczeklika 2019. Zespół red. P. Gajewski i in. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2019.
- UKPDS 1998** UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
- Vademecum 2008** Diabetologia, doniesienia naukowe. Badania kliniczne w diabetologii - jakie punkty końcowe? *Vademecum. Biuletyn naukowy* 2008 <https://biuletyn.servier.pl/18154/badania-kliniczne-w-diabetologii-jakie-punkty-koncowe> [dostęp: 13.12.2022 r.]
- Vora 2014** Vora J, Christensen T, Rana A, Bain SC. Insulin degludec versus insulin glargine in type 1 and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of endpoints in phase 3a trials. *Diabetes Ther.* 2014 Dec;5(2):435-46. doi: 10.1007/s13300-014-0076-9. Epub 2014 Aug 1. PMID: 25081590; PMCID: PMC4269648.
- WHO 2022** World Health Organization (WHO). Fact sheets. Diabetes. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> [dostęp: 13.12.2022 r.]
- Wysham 2016** Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. SWITCH 2: reduced risk of hypoglycaemia with insulin degludec vs insulin glargine U100 in a type 2 diabetes population on basal insulin: a randomised, double-blind, crossover trial. *Diabetologia* 2016;59:Suppl 1:S43. abstract.
- Zinman 2012** Zinman, B., Philis-Tsimikas, A., Cariou, B., et al. (2012). Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: A 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 35(12):2464-2471.